



Valeurs toxicologiques
de référence

Le 1,3-butadiène

Avis complété de l'Anses
Rapport complété
d'expertise collective

Octobre 2022

Connaître, évaluer, protéger

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 octobre 2022

AVIS complété¹ **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire** **de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

relatif à l'élaboration d'une VTR chronique par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène
(CAS n°106-99-0)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 11 avril 2019 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la réalisation de l'expertise suivante : saisine relative à la sélection ou à l'élaboration des valeurs toxiques de référence (VTR) chroniques par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017).

¹ Annule et remplace l'avis du 12 janvier 2022, cf. suivi des révisions en Annexe 1.

En pratique, la construction de la VTR comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales ;
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance ;
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir un point de départ (PoD) chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'un PoD obtenu chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à ce PoD de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire (ERU).

La nature de la VTR (aigüe, subchronique, chronique) est définie par une durée d'exposition elle-même déterminée par la durée d'exposition des études toxicologiques et les besoins en évaluation de risques sanitaires (ERS). Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- expositions aiguës, de 1 à 14 jours.
- expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- expositions chroniques, plus de 365 jours.

Les VTR chroniques sont utilisées pour protéger l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles comme les enfants, des effets d'une substance à la suite d'une exposition chronique, c'est-à-dire de plus d'un an.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Suite à la publication en juin 2018 du rapport d'expertise collective de l'Anses « Polluants émergents dans l'air ambiant » qui préconise la mise en œuvre d'une surveillance nationale du 1,3-butadiène, associée à la proposition d'un objectif environnemental en lien avec la protection de la santé humaine, plusieurs DREAL (directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement) ont proposé des arrêtés préfectoraux en vue soit de réviser les ERS des industriels, soit de mettre en place une surveillance environnementale de ce polluant (Anses, 2018).

Pour les effets cancérogènes, plusieurs organismes ont élaboré des ERU. Dans le cadre des ERS réalisées avant 2011, l'ERU de l'US EPA était le plus souvent utilisé (US EPA, 2002). Cependant, en 2011, l'INERIS a retenu l'ERU de l'OEHH (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (de 2011 révisé en 2013) dans les ERS des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) conformément à la note d'information n°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les ERS dans le cadre des études

d'impact et de la gestion des sites et sols pollués (INERIS, 2011 : OEHHA, 2013). Depuis, de nouvelles études ont été publiées ainsi qu'une nouvelle VTR cancérigène élaborée par la commission du Texas sur la qualité environnementale (TCEQ) en 2008 mais publiée en libre accès en 2013 (TCEQ, 2015). Dans sa dernière expertise datant de 2019, l'INERIS avait modifié le choix effectué en 2011 et avait retenu finalement la VTR de l'US EPA, élaborée à partir de données humaines. Selon l'ERU retenu, les risques peuvent devenir inacceptables.

L'Anses étant l'agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR, elle a été saisie le 11 avril 2019 par la DGS et la DGPR afin de sélectionner ou d'élaborer des VTR chroniques par inhalation (à seuil et sans seuil) pour le 1,3-butadiène au vu des nouvelles données scientifiques.

L'Anses a rendu un premier avis en janvier 2021 en proposant une VTR chronique à seuil par inhalation. Bien que le caractère cancérigène était déjà intégré dans le profil toxicologique de cette substance, l'analyse critique des VTR proposées par d'autres organismes de référence n'avait pas permis de retenir une VTR sans seuil. L'Agence avait recommandé la construction d'une VTR sans seuil basée sur l'actualisation de l'étude de la cohorte « Delzell », dont la publication était attendue. C'est donc en application de cette recommandation que le présent avis vient compléter celui de janvier 2021 afin de proposer une VTR cancérigène sans seuil par inhalation.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence ». Les travaux d'expertise ont été présentés régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre octobre 2019 et novembre 2020 pour le profil toxicologique et la proposition d'une VTR chronique à seuil et entre novembre 2021 et juin 2022 pour la construction d'une VTR cancérigène. Ils ont été adoptés par le CES « Valeurs sanitaires de référence » le 30 juin 2022.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (US EPA, 2002 ; JRC, 2002 ; Afsset, 2010, INERIS, 2019 ; Anses, 2019) complétés par une recherche bibliographique réalisée sur la période 2008-2021 (Annexe 2 du rapport). L'analyse s'est focalisée sur les effets toxiques observés suite à une exposition chronique par inhalation.

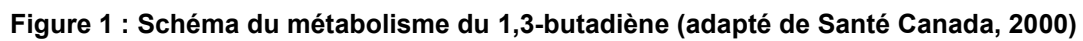
3.1.1. Toxicocinétique

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire (Anses, 2019). Chez le rongeur, la substance et ses métabolites se concentrent principalement dans le sang, le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas (Anses, 2019).

Le 1,3-butadiène est principalement oxydé en 1,2-époxy-3-butène (EB) sous l'action des cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP2A6) puis en 1,2,3,4-diépoxybutane (DEB) par l'intermédiaire du CYP2E1 et pour une part plus faible des CYP2A et CYP2C9 ou hydrolysé en 1,2-dihydroxy-3-butène (ou butènediol) par l'époxyde hydrolase (EH) (Figure 1). Néanmoins, il existe des différences quantitatives dans la cinétique du 1,3-butadiène entre les espèces. Par exemple, le taux d'oxydation (V_{\max}/K_m)² est plus important chez la souris par rapport à l'Homme et le rat, qui ont des niveaux équivalents. L'élimination des époxydes se fait principalement après conjugaison chez les rongeurs, contrairement à l'Homme où l'élimination se fait majoritairement après hydrolyse (Anses, 2019). Le métabolisme du 1,3-butadiène peut être modulé par certains polymorphismes de gènes codant pour des enzymes telles que le CYP2E1, les glutathion S-transférases M1 (GSTM1) et T1 (GSTT1). Certains phénotypes d'activité de ces systèmes enzymatiques peuvent favoriser la formation d'époxydes génotoxiques et/ou limiter leur élimination.

Le 1,3-butadiène est excrété *via* l'air expiré sous la forme de CO₂, et dans les urines et fèces sous la forme de deux métabolites majoritaires : l'acide monohydroxybuténylmercapturique (MHBMA) et l'acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA) (Anses, 2019).

² Vitesse maximale / constante de Michaelis



3.1.2.Effets aigus

Des CL₅₀³ supérieures à 100 000 ppm sont notées chez la souris par inhalation pour des durées d'exposition allant jusqu'à 4 heures. Chez l'Homme, les principaux signes cliniques sont des irritations des yeux, du nez et de la bouche apparaissant à fortes concentrations lors d'expositions professionnelles. Des symptômes neurologiques non spécifiques (fatigue et somnolence) sont aussi rapportés (JRC, 2002 ; Afsset, 2010 ; INERIS, 2019).

3.1.3.Effets subchroniques et chroniques

Certaines données épidémiologiques rapportent un excès de mortalité par pathologies cardiovasculaires (cardiopathie artériosclérotique, ischémie cardiaque, *etc.*), quelques effets hématologiques minimes (diminution du nombre de globules rouges, des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles et de l'hémoglobine, *etc.*) et des effets neurotoxiques. L'ensemble de ces études présentent des limites méthodologiques relatives aux données d'exposition et à la présence de facteurs de confusion.

Chez l'animal, la toxicité du 1,3-butadiène après une exposition répétée par inhalation a été principalement étudiée chez la souris et chez le rat. Les principaux effets induits incluent une atrophie des organes reproducteurs, une cytolysé hépatique, une anémie, diverses lésions au niveau de la cavité nasale, des hyperplasies des cellules endothéliales cardiaques, des cellules épithéliales alvéolaires et du pré-estomac (souris) ainsi que des lésions rénales (rats mâles). Les effets observés se sont révélés plus importants chez la souris que chez le rat et apparaissaient à différentes concentrations. Dans une étude de deux ans chez la souris, l'effet critique est l'atrophie ovarienne dont l'incidence augmentait significativement à toutes les concentrations testées (NTP, 1993). La lecture de ces résultats permet de proposer une LOAEC⁴ de 14 mg.m⁻³ pour ces effets.

3.1.4.Effets sur la reproduction et le développement

Aucune étude suivant les protocoles, tels que définis par l'OCDE⁵, pour analyser les effets sur la fertilité, n'est disponible pour le 1,3-butadiène. Dans les études de toxicité répétée, une augmentation de l'incidence de l'atrophie ovarienne était observée chez la souris à toutes les concentrations testées (≥ 14 mg.m⁻³) (NTP, 1983). Une augmentation des atrophies testiculaire et utérine et des hyperplasies des cellules épithéliales germinales et des cellules de la granulosa ont été rapportées à des concentrations plus élevées (principalement ≥ 450 mg.m⁻³) (NTP, 1993).

Diverses malformations osseuses ont été observées chez des fœtus de rats après une exposition *in utero* au 1,3-butadiène à des concentrations entre 450 et 18 000 mg.m⁻³. Ces effets sont apparus dans un contexte de toxicité maternelle représentée par une baisse du gain de poids corporel voire une perte de poids statistiquement significative pour toutes les concentrations d'exposition (Irvine, 1981). Ce type d'effet n'a pas été retrouvé dans une autre étude de toxicité prénatale chez le rat ou la souris (Hackett *et al.*, 1987; Morrissey *et al.*, 1990).

3.1.5.Génotoxicité

En Europe, le 1,3-butadiène est classé en tant que mutagène de catégorie 1B (peut induire des anomalies génétiques). Le 1,3-butadiène s'est révélé mutagène dans des études *in vitro*

³ Concentration induisant 50% de mortalité

⁴ Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

⁵ Organisation de coopération et de développement économiques

et *in vivo*. Il a été clairement montré que les effets génotoxiques induits par le 1,3-butadiène impliquent une activation enzymatique en métabolites électrophiles actifs, principalement le DEB, l'EB et possiblement l'EBdiol (monoépoxyde-diol). Parmi ces époxydes, le DEB est considéré comme le métabolite le plus génotoxique *via* l'induction de larges délétions. L'EB induit principalement des mutations ponctuelles et des petites délétions (US EPA, 2002). La génotoxicité du 1,3-butadiène peut être modulée par certains polymorphismes sur des gènes codant pour le CYP2E1, GSTM1 et GSTT1 (Fustinoni *et al.*, 2002).

3.1.6. Cancérogénicité

En Europe, le 1,3-butadiène est classé en tant que cancérogène de catégorie 1A (peut provoquer le cancer). Il est également classé dans le groupe 1 par le CIRC (cancérogène avéré pour l'Homme) (CIRC, 2008 et 2012). Il existe des preuves fortes que le mécanisme de cancérogénicité est en lien avec une génotoxicité médiée par des métabolites époxydes.

- Données chez l'Homme

Les données épidémiologiques disponibles portent sur des études de cohortes professionnelles de travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (styrène-butadiène) ou produisant du butadiène monomère. Elles ont permis d'évaluer le lien entre la survenue de tumeurs et l'exposition au 1,3-butadiène.

La plus grande cohorte de travailleurs de l'industrie de production de butadiène monomère est celle initiée par Downs *et al.* en 1987 aux États-Unis puis régulièrement actualisée (Divine, 1990 ; Divine *et al.*, 1993 ; Divine et Hartman, 1996 ; Divine et Hartman, 2001). Les différentes analyses ont mis en évidence un excès de décès par cancers des tissus lymphatiques et hématopoïétiques (lymphosarcomes et lymphomes non-hodgkiniens) ($SMR^6 = 141$; $IC_{95\%}^7 = 105 - 186$). Cette augmentation est retrouvée dans les sous-groupes de travailleurs recrutés avant 1950 et ceux employés depuis moins de 5 ans (Divine et Hartman, 2001).

La plus large des études réalisées dans l'industrie de production du caoutchouc synthétique est celle initiée par Delzell *et al.* en 1996 et mise à jour régulièrement (la dernière mise à jour datant de 2009 ; Sathiakumar *et al.*, 2019 et 2021). Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique, dite cohorte « Delzell », comptait initialement 15 649 ouvriers (hommes) répartis dans 8 installations nord-américaines (Canada et USA). Au fil des mises à jour, la période de suivi de la mortalité a augmenté. L'estimation de l'exposition reposait sur des matrices emplois - expositions utilisant les archives d'entreprise, les tâches et les procédés en usage au cours du temps et des mesures d'atmosphère en tenant compte des distances et des moyens de protection. Les différents résultats montrent de façon cohérente une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et les décès par leucémies tous types confondus. Les analyses par sous-types de leucémies n'ont généralement pas été conduites aboutissant ainsi à un regroupement de pathologies non comparables entre elles. Les trois dernières études de Sathiakumar *et al.* (2015, 2019 et 2021) représentent les analyses les plus abouties. Le suivi de cette cohorte a fait l'objet de nombreuses publications antérieures, mais ces 3 dernières études sont les seules pour lesquelles les données de santé sont mises à jour jusqu'en 2009. Dans la publication de 2019, un excès de décès statistiquement significatif a été observé pour l'ensemble des leucémies regroupant les leucémies lymphoïdes et myéloïdes ($SMR = 139$; $IC_{95\%} = 106-179$) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) (SMR

⁶ Ratio standard de mortalité

⁷ Intervalle de confiance à 95%

= 136 ; IC_{95%} = 102-177) pour le sous-groupe de salariés payés à l'heure à un moment donné de leur carrière, exposés professionnellement pendant au moins 10 ans et employés depuis plus de 20 ans. L'analyse par régression de Cox sur l'exposition cumulée en variable continue a montré une relation dose-réponse positive et statistiquement significative pour le 1,3-butadiène pour les leucémies tous types confondus ($p = 0,014$) et pour les leucémies lymphoïdes ($p = 0,007$) mais pas pour les leucémies myéloïdes ($p = 0,602$). Ni les lymphomes non-hodgkiniens, ni les myélomes multiples n'apparaissaient associés à l'exposition au 1,3-butadiène dans les analyses réalisées par les auteurs. Les principales limites de l'analyse des données de cette cohorte consistent en l'impossibilité de la prise en compte de certains facteurs confondants tels que le tabagisme et le fait d'utiliser la mortalité au lieu de l'incidence (en particulier considérant que certains cancers, notamment des formes particulières de leucémies, peuvent être associés à une longue durée de survie).

En 2021, l'équipe de Sathiakumar a réalisé une étude complémentaire, dans le prolongement de leurs deux dernières études (Sathiakumar *et al.*, 2015 et 2019), portant sur les pathologies lympho-hématopoïétiques (Sathiakumar *et al.*, 2021). La cohorte était constituée de 17 924 hommes et 4 861 femmes, employés entre 1943 et le 1^{er} janvier 1992, au moins un an pour les hommes et au moins 1 journée pour les femmes. Les analyses ont porté sur 21 087 personnes dont 66% ont été exposées au 1,3-butadiène et 73% au styrène. Ces employés étaient exposés au 1,3-butadiène (médiane = 48 ppm-année, moyenne = 187 ppm-année) et au styrène (médiane = 11 ppm-année, moyenne = 38 ppm-année). Les décès liés aux pathologies d'intérêt sont : 132 leucémies (toutes leucémies regroupées), 52 leucémies lymphoïdes, 67 leucémies myéloïdes, 41 leucémies myéloïdes aiguës (LMA), 110 LNH et 60 myélomes multiples.

La nouvelle analyse des mêmes données a testé à nouveau la relation dose-réponse avec les expositions cumulées au 1,3-butadiène et au styrène, mais sur l'ensemble de la cohorte (21 087 personnes). Concernant les « leucémies », les analyses RCS (*restricted cubic spline*) réalisées par les auteurs montrent une augmentation linéaire du risque avec l'exposition cumulée au 1,3-butadiène jusqu'à 1000 ppm-années, avec un aplatissement de la courbe ensuite. Le risque relatif (RR) pour le quartile supérieur est de 2,53 (IC_{95%} = 1,37-4,67). Concernant les « leucémies lymphoïdes », les résultats de l'analyse sont assez semblables à ceux rapportés pour les « leucémies » dans leur ensemble : les RR sont de 2,61 (IC_{95%} = 1,02-6,67) pour le 3^{ème} quartile et de 1,95 (IC_{95%} = 0,76-5,03) pour le 4^{ème} quartile de l'exposition cumulée au 1,3-butadiène (p de tendance = 0,007). Cette étude confirme les résultats des deux précédentes : il existe une association positive entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et les risques de décès par « leucémies » et « leucémies lymphoïdes » dans cette cohorte.

Plusieurs auteurs ont investigué le rôle d'une exposition environnementale à différents polluants, incluant le 1,3-butadiène, dans la survenue de différents types de cancers chez les enfants.

Le 1,3-butadiène a été associé à une augmentation du risque de leucémies définies selon la 10^{ème} version de la classification internationale des maladies (CIM) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) datant de 2016 : CIM10 C91-95 à partir des résultats d'une étude écologique réalisée par Whitworth *et al.* (2008). Une association entre le 1,3-butadiène en tant que polluant atmosphérique et le risque de leucémies aiguës [lymphoïdes et/ou myéloïdes] dans l'enfance a également été rapportée dans une méta-analyse réalisée par Filippini *et al.*

(RR = 1,45 ; IC_{95%} = 1,08 - 1,95 - sur la base de deux études incluant le 1,3-butadiène) (Filippini *et al.*, 2019).

Von Ehrenstein *et al.* ont examiné le risque de développer des tumeurs cérébrales chez des enfants après une exposition *in utero* et pendant la petite enfance à des polluants atmosphériques, incluant le 1,3-butadiène (Von Ehrenstein *et al.*, 2016). Les cas de tumeurs primitives du système nerveux central du neuroectoderme (≤ 38) diagnostiqués chez des enfants de moins de 6 ans entre 1990 et 2007 par le registre californien des cancers ont été associés positivement à divers polluants, dont le 1,3-butadiène (Odds ratio ou OR = 2,23 ; IC_{95%} = 1,28 – 3,88).

Une étude cas-témoin, incluant 243 cas de tumeurs des cellules germinales chez des enfants de moins de 6 ans, a rapporté une augmentation du risque de ce type de tumeurs (en particulier des tumeurs du sac vitellin) avec une exposition à des polluants atmosphériques, dont le 1,3-butadiène (OR = 1,51 ; IC_{95%} = 1,01-2,26), pendant le second trimestre de grossesse (Hall *et al.*, 2019).

- Données chez l'animal

Les études de deux ans chez l'animal rapportent des néoplasmes dans de multiples organes. Les lymphomes ont été la principale cause de mortalité chez la souris et les tumeurs de la glande mammaire chez le rat. Les autres tumeurs rapportées chez la souris étaient des hémangiosarcomes du cœur, des néoplasies pulmonaires, des tumeurs du pré-estomac (papillomes des cellules squameuses ou carcinomes), de la glande mammaire (carcinomes, adéno-acanthomes et tumeurs malignes mixtes), des ovaires (tumeurs bénignes ou malignes des cellules de la granulosa) et du foie (adénomes et carcinomes) ainsi que des tumeurs de la glande de Harder et des glandes préputiales, des adénomes des tubules rénaux, des néoplasmes du cerveau, des carcinomes intestinaux, des sarcomes cutanés et des tumeurs de la glande de Zymbal (glandes sébacées des canaux auditifs externes chez les rongeurs, sans équivalent chez l'Homme) (NTP, 1993). Chez le rat, des tumeurs ont été retrouvées au niveau de la glande mammaire, de la thyroïde, de l'utérus et de la glande de Zymbal chez les femelles ; du pancréas exocrine et des cellules de Leydig chez les mâles (Owen *et al.*, 1987; Owen et Glaister, 1990).

3.2. VTR chronique à seuil de dose par voie respiratoire

3.2.1. Choix de l'effet critique

Le CES retient comme effet critique l'atrophie ovarienne, cet effet apparaissant dès la plus faible concentration chez la souris après une exposition chronique par inhalation. Une des hypothèses formulées par l'US EPA est l'induction d'une atrophie ovarienne consécutive à une réduction du nombre de follicules favorisant *in fine* la formation de tumeurs. Cet effet est très probablement lié à la formation du métabolite DEB.

Des atrophies utérines et testiculaires sont également observées dans les études du National Toxicology Program (NTP) à des concentrations plus élevées. L'US EPA suggère que l'atrophie utérine serait liée à une diminution des œstrogènes suite à l'atrophie ovarienne (US EPA, 2002). Il semble que les testicules soient moins sensibles à la toxicité du 1,3-butadiène que les ovaires.

3.2.2. Analyse des VTR existantes

Trois VTR sont disponibles : une VTR élaborée par l'US EPA en 2002, une par le TCEQ en 2008 et une par l'OEHHHA en 2013 (Tableau 1).

Tableau 1 : Liste des VTR chroniques à seuil disponibles pour le 1,3-butadiène

Organisme		US EPA	TCEQ	OEHHHA
Année		2002	2008	2013
VTR	Nom	RfC	ReVc	REL
	Valeur	1,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$	33 $\mu\text{g.m}^{-3}$	2,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Effet critique		Atrophie ovarienne		
Étude clé	Référence	NTP (1993)		NTP (1993) ; Doerr <i>et al.</i> (1996)
	Espèce	Souris		
	Exposition	2 ans ; inhalation (corps entier)		
PoD		LOAEC = 14 mg.m^{-3} BMC _{10L95} = Non indiqué	LOAEC = 14 mg.m^{-3} BMC _{5L95} = 1,04 mg.m^{-3}	LOAEC = 14 mg.m^{-3} BMC _{5L95} = 2,27 mg.m^{-3}
Ajustements	Temporel	= 6/24 x 5/7	Pas d'ajustement temporel	= 6/24 x 5/7
	allométrique	(= 1) BMC _{10L95 ADJ CEH} = 1,9 mg.m^{-3}	(= 1) BMC _{5L95 ADJ CEH} = 1,4 mg.m^{-3}	(DAF = 1,68) BMC _{10L95 ADJ CEH} = 0,67 mg.m^{-3}
UF		UF = 1000 UF _A = 3 (UF _{A-TK} = 1; UF _{A-TD} = 3) UF _H = 10 UF _{B/L} = 10 UF _D = 3	UF = 30 UF _A = 1 (UF _{A-TK} = 0,3; UF _{A-TD} = 3) UF _H = 10 UF _{B/L} = 1 UF _D = 3	UF = 300 UF _A = 10 (UF _{A-TK} = 1; UF _{A-TD} = 10) UF _H = 30 (UF _{H-TK} = 10; UF _{A-TD} = V10) UF _{B/L} = 1 UF _D = 1

BMC_{xL95} (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration conduisant à une augmentation du risque de x%) ; RfC : reference concentration ; ReVc : chronic reference value, REL : reference exposure level, DAF : dosimetry adjusting factor (ou facteur d'ajustement dosimétrique) ; UF : uncertainty factor (ou facteur d'incertitude), UF_A : facteur d'incertitude inter-espèces (TK : composante toxicocinétique ; TD : composante toxicodynamique) ; UF_D : facteur d'incertitude pour manque de données, UF_H : Facteur d'incertitude interindividuel

Dans les trois cas, l'effet critique retenu est l'atrophie ovarienne. La VTR dérivée par le TCEQ n'est pas retenue car la méthodologie utilisée est éloignée de celle préconisée par l'Anses, en termes d'ajustement et de choix de facteurs d'incertitude (Anses, 2017). Entre les approches de l'US EPA et de l'OEHHHA qui proposent *in fine* la même valeur de VTR, celle suivie par l'OEHHHA semble être plus en accord avec la méthodologie de l'Anses de par l'ajustement allométrique réalisé *via* un modèle PBPK. Cependant, le choix des facteurs d'incertitude par l'OEHHHA diffère des recommandations de l'Anses. Aussi, **le CES ne retient pas la VTR de l'OEHHHA telle quelle mais retient la concentration équivalente humaine correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration conduisant à une augmentation du risque d'atrophie ovarienne de 10% après ajustement allométrique (BMC_{05L95 ADJ CEH}) de 0,67 mg.m^{-3} comme PoD pour l'établissement de la VTR chronique. Cette valeur prend en compte l'ajustement temporel et allométrique.**

Le calcul de la VTR à partir de la BMC_{05L95 ADJ CEH} a été effectué à l'aide d'un facteur d'incertitude global de 300 détaillé comme suit (Anses, 2017) :

- variabilité inter-espèces : l'UF_A est divisé en deux composantes, une composante toxicocinétique (UF_{A-TK}) et une composante toxicodynamique (UF_{A-TD}) :
 - un UF_{A-TK} de 1 tel que proposé par l'OEHHHA est retenu, car un ajustement allométrique a été réalisé ;
 - un UF_{A-TD} de 10 a été retenu par l'OEHHHA sur la base d'une sensibilité particulière de l'Homme par rapport à la souris quant aux effets toxiques sur les ovaires. Même si cette valeur n'est pas en accord avec la méthodologie de l'Anses, le CES considère qu'elle peut se justifier considérant le risque de

ménopause précoce sans effet visible préalable sur le cycle menstruel lors d'une exposition chronique à faible concentration à une substance agissant au niveau des follicules préantraux (Mark-Kappeler *et al.*, 2011) ;

- variabilité interindividuelle : un UF_H de 30 a été retenu par l'OEHHA pour prendre en compte le polymorphisme génétique. Cette approche n'est pas en accord avec la méthodologie de l'Anses qui recommande l'utilisation d'un facteur de 1, 3 ou 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle. Ainsi, le CES recommande l'utilisation d'un facteur de 10 pour la variabilité interindividuelle. Ce facteur peut également être conforté par la modélisation de Wallace & Kelsey (2010) sur l'évolution des follicules ovariens de la conception à la ménopause. Un facteur de 8,5 est noté entre les femmes nées avec un faible nombre de follicules (2,5^{ème} percentile) et les femmes ayant une population de follicules dans la moyenne (Kirman *et al.*, 2012). Ainsi, le facteur de 10 permettrait de protéger une sous-population de femmes présentant une sensibilité particulière à une toxicité ovarienne ;
- insuffisance des données (UF_D) : le CES préconise l'ajout d'un UF_D de 3 pour prendre en compte le manque de données en lien avec l'étude du potentiel de toxicité sur la reproduction et de neurotoxicité du développement.

3.2.3. Proposition de VTR et niveau de confiance

$$VTR = 2 \mu g.m^{-3} \text{ (arrondi)}$$

Un niveau de confiance global **moyen/fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance moyen), le choix de l'étude clé (niveau de confiance élevé) et le choix de la dose critique (niveau de confiance élevé).

3.3. VTR cancérigène par voie respiratoire

3.3.1. Choix de l'effet critique

Le 1,3-butadiène est classé dans le groupe 1 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (cancérigène avéré pour l'Homme) (CIRC, 2008, 2012) et en tant que cancérigène de catégorie 1A (peut provoquer le cancer) en Europe selon le règlement CLP.

Le potentiel cancérigène du 1,3-butadiène chez l'Homme a été principalement évalué à partir d'études épidémiologiques réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (styrène-butadiène) ou produisant du butadiène monomère. Elles ont permis d'établir un lien entre la mortalité par leucémies (tous types confondus) et leucémies lymphoïdes et l'exposition au 1,3-butadiène, en particulier à partir de la cohorte « Delzell ». Cependant, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable, dans la mesure où le terme « leucémies » est une désignation dont le contenu est hétérogène en l'état actuel des connaissances et des classifications actuelles des maladies hématologiques. Le terme « leucémie » désigne un ensemble de maladies qui touchent des tissus hématopoïétiques et lymphatiques différents et qui n'ont pas les mêmes facteurs de risque.

Ainsi, le CES retient comme effet critique les leucémies lymphoïdes dans leur ensemble pour lesquelles une association statistiquement significative avec l'exposition des travailleurs au 1,3-butadiène a été retrouvée dans la cohorte « Delzell » (Sathiakumar *et al.*, 2019 et 2021).

3.3.2. Hypothèse de construction

Il existe des preuves fortes que le mécanisme de cancérogénicité est en lien avec une génotoxicité médiée par des métabolites époxydes. **En conclusion, le CES retient le fait que le 1,3-butadiène et ses métabolites produisent des effets génotoxiques (mutations géniques, délétions, etc.) et que les effets suivent une relation dose-réponse sans seuil.**

3.3.3. Analyse des VTR existantes

Cinq organismes ont établi des ERU par voie respiratoire : Santé Canada en 2000, l'US EPA en 2002, le TCEQ en 2008, l'OEHHA en 2013 et le BAuA⁸ en 2015. En 2015, Sielken *et al.*, mandatés par le TCEQ, ont également dérivé des ERU (Sielken *et al.*, 2015) (Tableau 2).

Diverses limites ont été soulevées par le CES relatives:

- au choix de l'effet critique : Santé Canada, l'US EPA et le TCEQ ont retenu l'ensemble des leucémies comme effet critique tandis que Sielken *et al.* ont proposé des ERU pour différents sous-types de pathologies hématologiques malignes. Comme indiqué précédemment, le CES ne considère pas les leucémies dans leur ensemble car il s'agit d'un agrégat de pathologies qui ne touchent pas les mêmes lignées cellulaires et dont les facteurs de risque sont différents d'une pathologie à l'autre. Par ailleurs, l'ensemble des ERU disponibles est fondé sur les données issues de la cohorte « Delzell » investiguant la mortalité par cancer et non l'incidence. L'utilisation de données de mortalité et non de données d'incidence peut entraîner une sous-estimation des risques. Ainsi, pour prendre en compte ces différences, l'US EPA a dérivé une VTR à partir des données de mortalité issues de la cohorte « Delzell » et des données d'incidence des leucémies aux États-Unis, en supposant que la relation dose-réponse était identique. Cette approche a néanmoins été critiquée par Teta *et al.* qui concluent qu'elle entraîne une estimation biaisée de l'ERU (Teta *et al.*, 2004) ;
- au choix de l'étude clé : l'ensemble des ERU a été dérivé à partir des données issues de la cohorte « Delzell » alors que Santé Canada et l'US EPA ont pris en compte les données issues de la publication initiale de Delzell *et al.* de 1996. Le TCEQ a utilisé une mise à jour du suivi de la cohorte jusqu'en 1998 avec la publication de Cheng *et al.* de 2007. Sielken *et al.* se sont également appuyés sur une mise à jour du suivi de la cohorte jusqu'en 1998 à partir des données de Sathiakumar *et al.* et de Macaluso *et al.*, pour l'estimation des expositions (Sathiakumar *et al.*, 2005 ; Macaluso *et al.*, 2004). Il est à noter que la dernière mise à jour de la cohorte date de 2009 (Sathiakumar *et al.*, 2019 et 2021) ;
- à la méthode de construction : les ERU ont été dérivés selon des méthodes similaires : méthode des tables de survie pour déterminer le PoD suivi d'une extrapolation linéaire à l'origine. Néanmoins, les hypothèses de construction diffèrent en ce qui concerne le choix de la durée d'exposition et la construction de la table de survie.

Ainsi, le CES ne retient pas les VTR cancérogènes par voie respiratoire existantes considérant leurs différentes limites et incertitudes et propose de construire une nouvelle VTR.

⁸ Institut fédéral allemand pour la sécurité et la santé au travail (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin)

Tableau 2 : Synthèse des VTR chroniques sans seuil disponibles pour le 1,3-butadiène

Organisme / Auteurs		Santé Canada	US EPA	TCEQ	OEHHA	BAuA	Sielken <i>et al.</i> (2015)		
Année		2000 (2017)	2002	2009	2011	2015	2015		
VTR	Nom	ERU	ERU	ERU	ERU	DMEL	ERU		
	Valeur VTR	$5,9.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$3.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$5,0.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$1,7.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$6,7.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$1,2.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (LLC)	$7,6.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (tumeurs lymphoïdes)	$5,3.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (leucémies totales)*
	Concentrations associées à plusieurs niveaux de risques	10^{-6} : 0,17 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 1,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 17 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 0,03 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 200 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 0,006 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 0,06 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 0,15 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 1,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 15 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 83,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 833 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 8330 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 13,16 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 131,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 1316 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 188 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 1876 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 18900 $\mu\text{g.m}^{-3}$
	Durée d'exposition considérée pour les données humaines	Expo : 70 ans	Expo : 85 ans	Expo : 70 ans		Expo : 70 ans	Expo : 70 ans		
Effet critique		Mortalité par leucémies			Tumeurs pulmonaires	Mortalité par leucémies	Mortalité par leucémies lymphoïdes chroniques ; tumeurs lymphoïdes ; leucémies totales		
Étude clé	Référence	Delzell <i>et al.</i> (1996)	Delzell <i>et al.</i> (1996) ; Santé Canada (1998)	Cheng <i>et al.</i> (2007)	Melnick <i>et al.</i> (1990)	Non explicité	Sathiakumar <i>et al.</i> (2005) ; Macaluso <i>et al.</i> (2004)		
	Espèce	Homme	Homme	Homme	Souris	Homme	Homme		
	Exposition	Professionnelle ; inhalation	Professionnelle ; inhalation	Professionnelle ; inhalation	Expérimentale ; inhalation	Professionnelle ; inhalation	Professionnelle ; inhalation		
Construction							Expo : 85 ans		
Ajustements									
Extrapolation aux faibles concentrations		Durée d'exposition considérée : 70 ans Modélisation par Poisson Table de survie (mortalité) Estimation de la CT_{01} 0,01/ CT_{01}	Durée d'exposition considérée : 85 ans Modélisation par Poisson Table de survie (incidence) Extrapolation linéaire à l'origine Ajustement de l'excès de risque du fait d'une sous-estimation potentielle du risque (facteur 2)	Durée d'exposition considérée : 70 ans Modélisation par Cox Table de survie (mortalité) Extrapolation linéaire à l'origine	Modèle LMS	Durée d'exposition considérée : 70 ans Ajustement de la valeur dérivée par l'AGS (2008) pour les travailleurs pour prendre en compte les différences d'exposition	Durée d'exposition considérée : 70 et 85 ans Modélisation par Cox Tables de survie (mortalité) Extrapolation linéaire à l'origine		

*Valeurs corrigées par rapport à la publication après échanges avec les auteurs ; ** Valeur non corrigée a priori, issue du tableau 5 de la publication ; AGS : *Ausschuss für Gefahrstoffe* ; CT : concentration tumorigène ; DMEL : *derived minimal-effect level* ; LMS : *linearized multistage (ou modèle linéarisé multi-étapes)* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; BAuA : *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin*.

3.4. Construction de la VTR sans seuil

3.4.1. Choix de l'étude clé

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal.

L'effet critique retenu est l'ensemble des « leucémies lymphoïdes ». Suite à l'interrogation de Sathiakumar *et al.*, les entités incluses dans la désignation « leucémies lymphoïdes » utilisée dans leur article correspond à l'item 204 de la classification CIM de l'OMS des maladies hématologiques malignes entre 1958 et 1998 et à l'item C91 des nouveaux états de cette même classification à partir de 1999 (cf. liste des pathologies incluses dans la C91 en annexe 3 du rapport).

Quantitativement parlant, la principale des pathologies constitutives de l'item 91 est la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (incidence : 2 à 4 pour 100 000 personnes.années). La seule autre pathologie hématologique de l'item C91 qui soit du même ordre de fréquence (incidence : 1 à 2 pour 100 000 personnes.années) est la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Cependant, la LAL est surtout une pathologie de l'enfant : 50 % des cas surviennent avant l'âge de 18 ans et le début de la vie professionnelle. En l'absence d'étude d'incidence, le CES a retenu une étude de mortalité dans laquelle un lien significatif entre la mortalité par leucémies lymphoïdes et l'exposition au 1,3-butadiène chez l'Homme a été mise en évidence. L'étude de Sathiakumar *et al.* en 2021, qui est une analyse des données de la cohorte « Delzell » mises à jour, a été jugée de bonne qualité car elle bénéficie d'un suivi long (1943-2009) et dispose d'une évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène indépendante des déclarations des personnes (utilisation d'une matrice emploi-exposition). Cette étude montre des excès de risque de décès par « leucémies lymphoïdes » associés à l'exposition au 1,3-butadiène.

Ainsi, le CES retient l'étude de Sathiakumar *et al.* de 2021 comme étude clé.

3.4.2. Construction de l'ERU

Un ERU correspond à l'excès de risque d'apparition d'un effet néfaste sur la santé pour des individus exposés durant leur vie (entière ou professionnelle) à une unité de concentration d'exposition par rapport à des individus non exposés. L'ERU est calculé à partir de l'excès de risque vie entière (ELR, *Excess Lifetime Risk*). Il correspond à la pente obtenue par extrapolation linéaire à l'origine de la courbe représentant l'ELR quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont plus élevées que les concentrations présentes dans l'environnement.

3.4.3. Approche retenue

Deux approches sont classiquement utilisées pour exprimer l'ELR en fonction de différents niveaux d'exposition. Ces approches peuvent s'appliquer en utilisant les fonctions concentration-risque rapportées dans l'étude épidémiologique clé :

- **une approche dite simple** qui utilise la probabilité P de survenue de l'effet critique dans une population non exposée,

- **une approche par risque cumulatif** reposant sur l'utilisation de table de survie⁹ ou d'incidence qui consiste à soustraire le risque cumulé de l'effet critique vie entière de la population non exposée à celui de la population exposée.

Par construction, l'ELR obtenu avec l'approche par table de survie est considéré plus précis que celui obtenu par l'approche dite simple. En effet, les tables de survie permettent le calcul de probabilités conditionnelles à la survie d'une tranche d'âge à l'autre, prenant ainsi en compte l'existence de potentiels risques compétitifs¹⁰, différents de l'évènement de santé d'intérêt, et ceci tout au long de la vie, i.e. les risques liés à d'autres maladies ou causes de décès que celle d'intérêt. L'approche par table de survie est à privilégier quand les données nécessaires (incidence ou mortalité par classes d'âge en France pour l'effet critique) sont disponibles. **Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie.**

Plusieurs hypothèses doivent être faites pour soutenir l'utilisation d'une fonction concentration-risque pour le calcul d'un ELR. Il faut tout d'abord s'assurer que cette fonction et le risque qui lui est associé sont applicables tout au long de la vie – ou en tout cas, aux âges considérés dans les approches dites simple ou par risque cumulatif. Ensuite, la fonction issue de l'étude épidémiologique doit être considérée applicable à la population ciblée par le calcul de l'ELR.

Dans les études chez l'Homme, l'observation directe du risque vie entière est rare. Néanmoins, des analyses épidémiologiques du risque de maladie sur des périodes de temps plus courtes peuvent être utilisées pour calculer le risque vie entière sous certaines hypothèses :

1. la relation exposition-risque (maladie ou décès) est applicable aux différents âges (s'il n'existe pas suffisamment de données épidémiologiques pour fournir des relations exposition-risque spécifiques selon l'âge, des données empiriques peuvent être utilisées et aucune hypothèse n'est alors nécessaire) ;
2. la relation exposition-risque (maladie ou décès) observée dans l'étude épidémiologique est supposée s'appliquer à la population cible.

L'approche par table de survie comprend plusieurs étapes calculatoires successives, permettant d'estimer R0 et RX entrant dans le calcul de l'ELR :

- 1) R0 représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans une population non exposée – c'est le risque de fond vie entière. La vie entière correspond ici à l'amplitude des tranches d'âge considérée dans la table de survie (de <1 à 84 ans). Le calcul de R0 nécessite deux types de données primaires dans

⁹ Une table de survie (ou table de mortalité) rassemble les probabilités conditionnelles de survenue d'un évènement sanitaire, par tranches d'âge (et sexe parfois), au sein d'une population réelle ou fictive (Goldbohm *et al.*, 2006 ; Steenland *et al.*, 1998 ; Vaeth et Pierce, 1990 ; van den Brandt *et al.*, 2002). Ces probabilités sont dites conditionnelles car elles représentent la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt (ou effet critique) conditionnellement à la survie des individus d'une tranche d'âge à la suivante – d'où la dénomination « table de survie ». Elle a d'abord considéré les données de mortalité mais peut être utilisée avec des données d'incidence avec quelques adaptations en fonction des données disponibles et des effets considérés.

L'approche par table de survie a notamment été utilisée pour construire des VTR sans seuil caractérisant la survenue de cancers en fonction de l'exposition à une substance chimique ou à un radionucléide à partir d'étude épidémiologique clé en milieu professionnel (Goldbohm *et al.*, 2006 ; ECHA, 2019 ; National Research Council, 1988 ; US EPA, 2002 et 2011).

¹⁰ Un risque compétitif est la survenue d'une situation ou d'un évènement (autre que celle ou celui d'intérêt) impactant fondamentalement la probabilité d'occurrence de l'évènement de santé d'intérêt (= effet critique). Dans ce cas précis, c'est le décès – quelle qu'en soit la cause – qui est considéré comme risque compétitif.

la population non exposée, qui doivent être disponibles par tranches d'âge : la probabilité de décès toutes causes confondues des individus et la probabilité de survenue de l'effet critique, ici les leucémies lymphoïdes ;

2) RX représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans une population exposée. En plus des données exploitées et valeurs calculées pour R_0 , le calcul de RX utilise le risque rapporté dans une étude épidémiologique reliant un niveau d'exposition et l'effet critique (i.e. une fonction concentration-risque). L'exposition peut être considérée comme moyenne ou cumulée ;

3) L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque :

$$ELR = (RX - R_0) / (1 - R_0)$$

La LLC est une affection évoluant sur des périodes longues et qui n'est que très inconstamment à l'origine du décès des personnes qui en sont atteintes. Il s'agit donc d'une pathologie pour laquelle une étude de mortalité rendra moins bien compte de l'excès de risque vie entière lié à l'exposition au 1,3-butadiène qu'une étude d'incidence. Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie adaptée qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données d'incidence pour l'effet critique (leucémies lymphoïdes dans leur ensemble). L'adaptation développée par le TCEQ en 2013 pour le 1,3-butadiène a été utilisée.

Au regard de l'effet critique retenu (leucémies lymphoïdes principalement constituées par la LLC) et de la différence entre l'incidence et la mortalité de la LLC, le CES retient l'approche par table de survie adaptée à l'utilisation des données d'incidence qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données d'incidence pour l'effet critique.

- **Collecte des données de santé pour le risque de fond vie entière**

Le calcul de l'ELR consiste à projeter une fonction concentration-risque sélectionnée dans la littérature épidémiologique sur le risque de fond de l'effet critique de santé dans la population cible, noté R_0 pour l'approche par table de survie. La population cible est la population française (métropole et départements et régions d'outre-mer).

Après échanges avec Sathiakumar *et al.*, les codes CIM des pathologies utilisés dans cette étude ont été précisés pour définir l'entité « leucémies lymphoïdes » (*lymphoid leukemia*) afin de vérifier que les agrégations des pathologies hématologiques malignes effectuées étaient acceptables sur le plan mécanistique. Ainsi, les entités pathologiques désignées par l'intitulé « leucémies lymphoïdes » dans l'article sont l'ensemble des pathologies regroupées sous l'item C91 de la CIM10 (de C91.0 à C91.9) (Annexe 3 du rapport).

Pour les données d'incidence collectées auprès de Santé publique France (SpF), le recensement des hémopathies regroupe 24 entités pathologiques dont 3 correspondent à des pathologies incluses dans l'item C91 (leucémie lymphoïdes) de la CIM10. Il s'agit de :

-32.01 : leucémie lymphoïde chronique (correspondant au C911 de la CIM10),

-32.09 : leucémie à tricholeucocytes (correspondant au C914 de la CIM10),

-32.11 : leucémie lymphoblastique (correspondant au C9910 de la CIM 10),

Ces 3 items ne correspondent qu'à 3 des 10 items de la rubrique C91 de la CIM10, mais ce sont ceux qui regroupent quantitativement la très grande majorité des pathologies hématologiques associées à cette rubrique.

Les effectifs de décès et les taux bruts de mortalité toutes causes liés à l'effet critique (item C91) dans une population non exposée en France ont été collectés pour les hommes et les femmes auprès du Centre épidémiologique sur les causes médicales de décès (CépiDc - INSERM).

Les données permettant de calculer le R_0 sont des taux de mortalité ou d'incidence de l'effet critique (ici item C91) dans une population non exposée en France. Il s'agit de taux bruts par classe d'âge de <1 an à 84 ans, homme et femme, pour les années 2015, 2016 et 2017. Ces taux ont été collectés auprès des propriétaires des données : le CépiDc (INSERM) pour les données de mortalité et SpF pour les données d'incidence.

Afin d'utiliser ces données dans la table de survie, les données de mortalité (CépiDc - INSERM) pour les années 2015, 2016 et 2017 ont été moyennées et pondérées sur les effectifs des hommes et des femmes (effectifs pour la France et pour chaque classe d'âge).

Les données d'incidence ont été calculées en pondérant les taux bruts d'incidence (en personne par année) prédits pour la pathologie considérée, pour chaque année considérée et pour chaque classe d'âge et en faisant la moyenne des taux d'incidence pondérés pour les hommes et les femmes.

- **Calcul de l'excès de risque vie entière (ELR) par la table de survie**

L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque et nécessite au préalable une phase calculatoire grâce à la table de survie. La table de survie est disponible en Annexe 4 du rapport.

L'estimation du risque est réalisée en utilisant le RR estimé dans l'étude épidémiologique pour les leucémies lymphoïdes ($RR = 2,70$; $IC_{95\%} = 1,08-6,76$; coefficient $\beta = 4,91.10^{-4}$; $IC_{95\%} = 1,51-8,31$), et la table de survie adaptée qui prend en compte les causes de décès compétitives, c'est-à-dire les taux d'incidence pour les leucémies lymphoïdes, ainsi que les taux de mortalité toutes causes par classe d'âge et dans la population française non exposée au 1,3-butadiène.

Dans le cas de l'utilisation de données épidémiologiques pour des données cancérigènes et en accord avec les lignes directrices de l'US EPA (US EPA, 2005), l'ELR a été fixé à 1%.

Le risque est calculé à l'aide d'une table de survie pour une exposition continue au 1,3-butadiène jusqu'à l'âge de 84 ans. L'exposition observée dans l'étude épidémiologique est convertie en une exposition continue vie entière, en multipliant l'exposition professionnelle par un facteur prenant en compte le nombre de jours d'exposition par année (365/240 jours) et la différence de quantité d'air inhalé par jour entre les travailleurs et la population générale ($20/10 \text{ m}^3$).

Le PoD a été calculé en considérant la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient de régression β ($\beta = 4,91.10^{-4}$; $IC_{95\%} = 1,51-8,31$) en accord avec les lignes directrices de l'US EPA et les pratiques de l'Anses. L'ERU calculé à partir du PoD de 6 ppm.année par extrapolation linéaire à l'origine est donné dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque

PoD ¹	ERU ²	Concentrations pour différents niveaux de risque
6 ppm.année	0,00189 ppm-année	10 ⁻⁴ : 0,05 ppm-année 10 ⁻⁵ : 0,005 ppm-année 10 ⁻⁶ : 0,0005 ppm-année
41 062 $\mu\text{g.m}^{-3}$	$2,43.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	10 ⁻⁴ : 410 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10 ⁻⁵ : 41 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10 ⁻⁶ : 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$

¹PoD : calculé avec la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient β de la droite de régression ; ²ERU = 0,01/PoD

3.4.4. Proposition de VTR et niveau de confiance

$$\text{VTR} = 2.43.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$$

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix du PoD (niveau de confiance fort).

3.5. Conclusions et recommandations

Deux VTR chroniques, par voie respiratoire, ont été élaborées pour le 1,3-butadiène :

- une VTR chronique à seuil avec un niveau de confiance **moyen/fort**,
- une VTR cancérogène sans seuil avec un niveau de confiance **fort**.

La VTR chronique pour les effets à seuil de dose correspond à un risque de cancer inférieur à 10⁻⁶.

Tableau 4 : VTR chronique et cancérigène par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène

Type de VTR	Organisme constructeur (date)	Effet critique (étude clé)	Construction		VTR
VTR chronique à seuil	Anses (2021)	Atrophie ovarienne NTP (1993) : étude 2 ans chez la souris	PoD BMC ₅ L ₉₅ = 2,27 mg.m ⁻³	UF 300	2 µg.m ⁻³
			<u>Ajustement temporel</u> BMC ₅ L ₉₅ ADJ = BMC ₅ L ₉₅ x 6/24 x 5/7 = 0,41 mg.m ⁻³ <u>Ajustement allométrique</u> (CEH avec DAF = 1,68) BMC ₅ L ₉₅ ADJ CEH = 0,67 mg.m ⁻³	UF _{A-TK} = 1 UF _{A-TD} = 10 UF _H = 10 UF _{B/L} = 1 UF _D = 3	Niveau de confiance : moyen/fort
VTR cancérigène sans seuil	Anses (2022)	Leucémies lymphoïdes (mortalité) Sathiakumar <i>et al.</i> (2021) : étude épidémiologique en milieu professionnel (exposition par inhalation)	RR = 2,70 (IC _{95%} = 1,08-6,76), borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient β = 8,31.10 ⁻⁴ Table de survie ajustée sur l'incidence avec un ajustement temporel		ERU = 2,43 10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹ Pour un risque de : 10 ⁻⁴ : 410 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁵ : 41 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁶ : 4 µg.m ⁻³
			Extrapolation linéaire à l'origine à partir du PoD de 6 ppm.année pour un ELR de 1%		Niveau de confiance : Fort

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les propositions de VTR construites pour le 1,3-butadiène.

L'Agence rappelle qu'une valeur toxicologique de référence (VTR) est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR permettent d'évaluer des effets sanitaires éventuels consécutifs d'une exposition à des substances. Elles peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisée, à l'échelle populationnelle, dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent également être utilisées pour l'élaboration de valeurs guides telles que les valeurs guides de l'air intérieur (VGAi).

Le présent avis complète l'avis de l'Anses de janvier 2021 qui proposait, pour le 1,3-butadiène une VTR à seuil de dose pour la protection contre les effets chroniques de l'exposition par inhalation à cette substance, hors effets cancérigènes. Ce complément d'avis était attendu et recommandé par l'Agence, dans la mesure où le caractère cancérigène de la substance est bien établi. Comme il est d'usage, la VTR pour une substance considérée comme toxique sans

seuil de dose, est exprimée sous forme d'un excès de risque unitaire (ERU), complété par les concentrations équivalentes à différents niveaux acceptables d'excès de risques individuels (ERI), conventionnellement de 10^{-4} à 10^{-6} . L'Agence souligne que la concentration associée à un ERI de 10^{-6} établie pour les effets chroniques sans seuil de dose est plus faible que la VTR chronique à seuil.

Dr Roger Genet

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, 1,3-butadiène, chronique, inhalation, seuil, sans seuil, cancer

Key words

Toxicological reference value, TRV, 1,3-butadiene, chronic, inhalation, threshold, non-threshold, cancer

ANNEXE 1 : SUIVI DE L'ACTUALISATION DE L'AVIS

Date	Page(s)	Description de la modification
Juillet 2022	Partie 1	Ajout d'une explication sur la révision de l'avis
	Partie 2	Actualisation de l'organisation de l'expertise
	Partie 3	Synthèse des données toxicologiques : <ul style="list-style-type: none">- révision du chapitre sur la cancérogénicité- élaboration de VTR cancérogène par inhalation- conclusions et recommandations du CES : révision
Septembre 2022	Partie 4	Révision de la partie 4

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Elaboration de VTR chronique et cancérogène sans seuil par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène (CAS n°106-99-0)

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2019-SA-0073 »

RAPPORT complété¹ d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé
« Valeurs sanitaires de référence »**

Juin 2022

¹ Annule et remplace le rapport de décembre 2020. Pour le suivi des modifications (cf. Annexe 1)

Citation suggérée

Anses. (2022). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR chronique et cancérigène sans seuil par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène (CAS n°106-99-0). (saisine 2019-SA-0073). Maisons-Alfort : Anses, 85 p.

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, 1,3-butadiène, chronique, inhalation, seuil, sans seuil, cancer

Key words

Toxicological reference value, TRV, 1,3-butadiene, chronic, inhalation, threshold, non-threshold, cancer

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2017-2020) – 14 novembre 2019, 23 Janvier 2020, 20 Mars 2020, 18 septembre 2020, 22 octobre 2020, 10 décembre 2020, 14 décembre 2020.

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants – démission en juin 2020

- CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2023) - 18 novembre 2021, 19 mai et 30 juin 2022.

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

M. Kevin HOGVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine –Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

RAPPORTEURS

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Sandrine CHARLES – Cheffe de projets scientifiques - Anses

François POUZAUD – Chef de projets scientifiques - Anses

Contribution scientifique

Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe à la cheffe de l'Unité d'Evaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques (UEVRRiSC) – Anses

Matteo REDAELLI – Chef de projets scientifiques - Anses

Margaux SANCHEZ – Chargée de projets scientifiques - Anses

Cécilia SOLAL – Cheffe de projets scientifiques - Anses

Secrétariat administratif

Patricia RAHYR - Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	10
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures	13
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	14
1.1 Contexte.....	14
1.2 Objet de la saisine.....	14
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	15
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt	15
2 Informations générales.....	17
2.1 Identification de la substance	17
2.2 Propriétés physico-chimiques	17
2.3 Classification.....	17
2.4 Sources et utilisations	18
3 Synthèse des données toxicologiques.....	20
3.1 Toxicocinétique.....	20
3.1.1 Absorption	20
3.1.2 Distribution	20
3.1.3 Métabolisme.....	21
3.1.4 Excrétion	22
3.1.5 Modèle PBPK.....	23
3.2 Toxicité aiguë	23
3.2.1 Effets aigus et subaigus.....	23
3.2.1.1 Données chez l'Homme	23
3.2.1.2 Données chez l'animal	23
3.2.2 Irritation	23
3.2.2.1 Données chez l'Homme	23
3.2.2.2 Données chez l'animal	23
3.2.3 Sensibilisation	23
3.2.3.1 Données chez l'Homme	23
3.2.3.2 Données chez l'animal	24
3.3 Toxicité subchronique et chronique	24

3.3.1 Données chez l'Homme.....	24
3.3.2 Données chez l'animal.....	24
3.4 Effets sur la reproduction et le développement.....	26
3.4.1 Données chez l'Homme.....	26
3.4.2 Données chez l'animal.....	26
3.5 Génotoxicité	27
3.6 Cancérogénicité	29
3.6.1 Effets cancérogènes chez l'Homme	29
3.6.2 Effets cancérogènes chez l'animal	37
3.6.3 Mécanismes d'action	38
3.7 Populations à risque	39
 4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence	 40
4.1 VTR chroniques par voie respiratoire pour les effets à seuil.....	40
4.1.1 VTR de l'US EPA (2002).....	40
4.1.2 VTR du TCEQ (2008)	40
4.1.3 VTR de l'OEHHA (2013).....	41
4.2 VTR sans seuil par voie respiratoire.....	44
4.2.1 VTR de Santé Canada (2000)	44
4.2.2 VTR de l'US EPA (2002).....	45
4.2.3 VTR de TCEQ (2008)	47
4.2.4 VTR de l'OEHHA (2011)	48
4.2.5 VTR du BAuA (Allemagne) (2015).....	49
4.2.6 VTR de Sielken <i>et al.</i> (2015).....	49
 5 Proposition de VTR chronique à seuil de dose par voie respiratoire.....	 52
5.1 Choix de l'effet critique.....	52
5.2 Analyse des VTR existantes.....	52
5.3 Proposition de VTR chronique par voie respiratoire et niveau de confiance	54
 6 Proposition de VTR cancérogène par voie respiratoire	 55
6.1 Choix de l'effet critique.....	55
6.2 Choix de l'hypothèse de construction.....	58
6.3 Analyse des VTR existantes.....	58
6.4 Construction de la VTR sans seuil.....	61
6.4.1 Choix de l'étude clé.....	61

6.4.2 Construction de l'ERU.....	62
6.5 Niveau de confiance.....	66
6.6 Proposition de VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire	66
7 Conclusions du CES.....	67
8 Bibliographie.....	68
8.1 Publications.....	68
8.2 Sites internet	76
8.3 Normes.....	76
8.4 Législation et réglementation.....	76
ANNEXES	77
Annexe 2 : Lettre de saisine.....	80
Annexe 3 : Recherches bibliographiques complémentaires sur la période 01/01/2008 – 25 octobre 2019 (et mise à jour jusqu'au 30/06/2021).....	82
Annexe 4 : Liste des pathologies inclues dans l'item C91 de la classification international des maladies (CIM) de l'OMS des maladies hématologiques malignes	83
Annexe 5 : Table de survie	85

Sigles et abréviations

ADAF	Age Dependent Adjustment Factor
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGS	Comité allemand sur les substances dangereuses (Ausschuss für Gefahrstoffe)
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAuA	Institut fédéral allemand pour la sécurité et la santé au travail (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin)
BMC	Benchmark concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration
BMR	Benchmark Response
Cefic	European Chemical Industry Council
CEH	Concentration équivalent humaine (= Human Equivalent Concentration)
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CES	Comité d'experts spécialisés
CIM	Classification internationale des maladies
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CL ₅₀	Concentration induisant 50% de mortalité
CT ₀₁	Concentration tumorigène 0,1 : concentration généralement dans l'air (exprimée en mg/m ³ par exemple) qui induit une augmentation de 10 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité due à des tumeurs.
CYP	cytochrome P450
DAF	Dose Adjusting Factor
DEB	1, 2, 3, 4-diépoxybutane
DHBMA	Acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique
DL ₅₀	Dose induisant 50% de mortalité
DMDTC	Diméthylthiocarbamate
DMEL	Derived Minimal Effect Level
DREAL	Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement
EB	1,2-époxy-3-butène
EC ₀₁	Niveau d'exposition correspondant à un risque (« extra risk ») de 1%
EH	Epoxyde hydrolase
ELR	Excess Lifetime Risk
ERS	Evaluation de risques sanitaires
ERU	Excès de risque unitaire
GST	Glutathion S-transférase
GT	Groupe de travail
HAS	Haute autorité de santé
HPRT	Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase
HR	Hazard Ratio

IC _{95%}	Intervalle de confiance à 95%
ICPE	Installations classées protection de l'environnement
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
K _m	Constante de Michaelis
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LEC _{95%}	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration efficace
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMA	Leucémies myéloïdes aiguës
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMS	Modèle Multi-étapes linéarisés (linearized multistage)
LNH	Lymphome non Hodgkinien
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
MHBMA	Acide monohydroxybuténylmercapturique
MHBVal	N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine
MRL	Minimal Risk Level
N1-THB-Ade	N-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adénine
N7-HB-Gua	N-7-(1hydroxy-3-butén-2-yl)guanine
N7-THB-Gua	N-7-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)guanine
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (= concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PoD	point de départ
Pyr-Val	N, N(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine)
REACH	Registration, Evaluation, and Authorisation of chemical product
REL	Reference Exposure Level
ReVc	Chronic Reference value
RfC	Reference Concentration
RGDR	Regional Gas Dose Ratio
RR	Risque Relatif
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results program of the National Cancer Institute
SMR	Ratio de mortalité standardisé
SpF	Santé publique France
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality
THBMA	Acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique

THBVal	N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	Facteur d'incertitude pour manque de données
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF _s	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VCH	Dimérisation du butadiène : 4-vinylcyclohexene
VCD	4-vinylcyclohexène diépoxyde
VLEP	Valeurs limites d'exposition professionnelle
Vmax	Vitesse initiale maximale
VTR	Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance	17
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques.....	17
Tableau 3 : Classification CLP du 1,3-butadiène	18
Tableau 4 : Liste des VTR chroniques à seuil disponibles pour le 1,3-butadiène.....	43
Tableau 5 : Synthèse des VTR chroniques sans seuil disponibles pour le 1,3-butadiène	51
Tableau 6 : Comparaison des facteurs d'incertitude définis par l'OEHHA et l'Anses	53
Tableau 7 : VTR chronique par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène	54
Tableau 8 : Comparaison des publications de Delzell <i>et al.</i> (1996), Sathiakumar <i>et al.</i> (2019 et 2021) et Sielken <i>et al.</i> (2015).....	56
Tableau 9 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque	65
Tableau 10: VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène	66
Tableau 11 : VTR chronique et cancérigène par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène	67

Liste des figures

Figure 1 : Schéma métabolique du 1,3-butadiène (adapté de Santé Canada, 2000).....	21
Figure 2 : Cohorte de travailleurs dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique utilisée dans la construction des VTR sans seuil existantes pour le 1,3-butadiène	44

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017).

En pratique, la construction de la VTR comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales ;
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance ;
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire (ERU).

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

1.2 Objet de la saisine

Suite à la publication en juin 2018 du rapport d'expertise collective de l'Anses « Polluants émergents dans l'air ambiant » qui préconise la mise en œuvre d'une surveillance nationale du 1,3-butadiène, associée à la proposition d'un objectif environnemental en lien avec la protection de la santé humaine, plusieurs DREAL (directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement) ont proposé des arrêtés préfectoraux en vue, soit de réviser les évaluations des risques

sanitaires (ERS) des industriels, soit de mettre en place une surveillance environnementale de ce polluant (Anses, 2018).

Pour les effets cancérogènes, plusieurs organismes ont élaboré des ERU. Dans le cadre des ERS réalisées avant 2011, l'ERU de l'US EPA était le plus souvent utilisé (US EPA, 2002). Cependant, en 2011, l'INERIS a retenu l'ERU de l'OEHHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (de 2011 révisé en 2013) dans les ERS des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) conformément à la note d'information n°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les ERS dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués (INERIS, 2011 ; OEHHHA, 2013). Depuis, de nouvelles études ont été publiées ainsi qu'une nouvelle VTR pour les effets cancérogènes, élaborée par la commission du Texas sur la qualité environnementale (TCEQ) en 2008 mais publiée en libre accès en 2013 (TCEQ, 2015). Dans sa dernière expertise datant de 2019, l'INERIS avait modifié le choix effectué en 2011 et avait retenu finalement la VTR de l'US EPA, élaborée à partir de données humaines (INERIS, 2019).

Selon l'ERU retenu, les risques peuvent être acceptables ou non. C'est le cas dans plusieurs zones industrielles, telles que la zone de l'étang-de-Berre, l'estuaire de la Seine près du Havre ou la vallée de la chimie au Sud de Lyon où sont concentrées plusieurs industries émettrices de 1,3-butadiène.

L'Anses étant l'agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR, elle a été saisie le 11 avril 2019 par la Direction générale de la santé et la Direction générale de la prévention des risques afin de sélectionner ou d'élaborer des VTR chroniques par inhalation (à seuil et sans seuil) pour le 1,3-butadiène, au vu des nouvelles données scientifiques.

L'Anses a rendu un premier avis en janvier 2021 en proposant une VTR chronique à seuil par inhalation. Celui-ci a été révisé afin de proposer une VTR cancérogène sans seuil par inhalation.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine.

Des rapporteurs ont été nommés pour analyser les données épidémiologiques. Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.


Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Le Tableau 1 résume les informations relatives à l'identification de la substance.

Tableau 1 : Identification de la substance

Nom	1,3-butadiène
Numéro CAS	106-99-0
Numéro CE	203-450-8
Synonymes	vinyléthylène, divinyle, buta-1,3-diène
Formule	C ₄ H ₆
Formule développée	

2.2 Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques du 1,3-butadiène sont décrites dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques




	Valeur	Référence
Forme physique	Gaz incolore à 25 °C	Afsset, 2010
Poids moléculaire	54,09 g.mol ⁻¹	Afsset, 2010
Point d'ébullition	- 4,4 °C	Afsset, 2010
Point de fusion	- 108,9 °C	Afsset, 2010
Pression de vapeur	281 kPa	Afsset, 2010
Densité	Liquide : 0,6211 g.ml ⁻¹ Gaz : 1,87	Afsset, 2010
Point d'éclair (en coupelle fermée)	/	
Facteurs de conversion	1 ppm = 2,25 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,44 ppm	Afsset, 2010
Solubilité dans l'eau	735 mg.L ⁻¹ à 25 °C	Afsset, 2010
Solubilité dans les solvants organiques	/	
LogKow	1,99	ECHA, 2019
Niveau de perception olfactive	/	

2.3 Classification

Le 1,3-butadiène est enregistré dans le règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) et n'est soumis à aucune restriction.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP), le 1,3-butadiène dispose d'une classification harmonisée (CLP00) (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification CLP du 1,3-butadiène

Numéro INDEX du 1,3-butadiène : 601-013-00-X				
ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Notes	Pictogrammes
CLP100	Press. Gas		Note U Note D	
	Gaz inflammable, catégorie 1	H220 : gaz extrêmement inflammable		 GHS02
	Mutagène catégorie 1B	H340 – peut induire des anomalies génétiques		 GHS08
	Cancérogène catégorie 1A	H350 – peut provoquer le cancer		 GHS04

La substance est classée comme cancérogène chez l'Homme, sur la base de preuves de cancérogénicité suffisantes chez l'Homme et l'animal (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (CIRC, 2012).

2.4 Sources et utilisations

Le 1,3-butadiène est produit selon 3 procédés (INERIS, 2019) :

- la déshydrogénation catalytique du n-butane et du n-butène,
- la déshydrogénation oxydante du n-butène,
- le vapocraquage des hydrocarbures paraffiniques, qui représente 95% de la production mondiale du 1,3-butadiène.

La substance est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1 à 10 millions tonnes par an (ECHA, 2019). Le 1,3-butadiène est aussi une impureté possible du butane qui doit être classé pour ses propriétés toxicologiques en tant que mutagène de catégorie 1B et cancérogène de catégorie 1A selon le règlement CLP s'il contient $\geq 0,1\%$ de butadiène.

Le 1,3-butadiène est principalement utilisé dans la production de polymères, en particulier de caoutchouc (ECHA, 2019). Il sert à la fabrication de nombreux articles, tels que les pneumatiques, certaines résines thermoplastiques, les peintures et toilage des tapis et moquettes, *etc.* Le 1,3-butadiène est susceptible de se dégager en très faible quantité lors des opérations de raffinage de pétrole.

Dans l'environnement général, les principales sources d'exposition sont liées aux gaz d'échappement (1,3-butadiène possiblement néoformé en cas de combustion ou en tant qu'impureté dans les gaz de pétrole liquéfié GPL) et à la fumée de cigarette (INRS, 2019). Les concentrations ubiquitaires dans l'air sont de l'ordre de 0,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (INERIS, 2019).

3 Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (Santé Canada, 2000 ; US EPA, 2002 ; JRC, 2002 ; Afsset, 2010, INERIS, 2019 ; Anses, 2019) complétés par une recherche bibliographique réalisée sur la période 2008-2021 (Annexe 3). L'analyse s'est focalisée sur les effets toxiques observés suite à une exposition chronique par inhalation.

3.1 Toxicocinétique

Les données ci-dessous sont issues du rapport relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le 1,3-butadiène (Anses, 2019).

3.1.1 Absorption

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire.

L'absorption est rapide et se fait par diffusion passive des poumons vers le sang. Elle diminue avec l'âge et le tabac (Lin *et al.*, 2001). Une grande variabilité de l'absorption a été rapportée chez 71 hommes et 62 femmes inhalant 4,42 mg.m⁻³ de 1,3-butadiène pendant 20 minutes (Lin *et al.*, 2001). La fraction de butadiène absorbée était de 45,6 ± 13,9 % chez les hommes et de 43,4 ± 2,9 % chez les femmes. Par ailleurs, le coefficient de partage sang : air et la ventilation alvéolaire sont les déterminants majeurs de l'absorption. Il a été noté une augmentation du coefficient de partage sang : air chez des sujets qui présentaient des niveaux de triglycérides sanguins élevés, suite à l'ingestion d'un repas gras (Lin *et al.*, 2002).

La résorption² pulmonaire a été évaluée chez la souris, le rat et le singe à l'aide de butadiène radiomarké au ¹⁴C. Elle est similaire chez les rongeurs et moindre chez le singe après une exposition pendant 2 heures à des concentrations entre 22,5 et 18 000 mg.m⁻³ de butadiène (Dahl *et al.*, 1991).

3.1.2 Distribution

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

La distribution du butadiène a été étudiée chez des rongeurs exposés par inhalation au ¹⁴C-butadiène. La substance et ses métabolites se distribuent largement dans les tissus, dès le début de l'exposition. Les concentrations les plus fortes, une heure après la fin de l'exposition, sont mesurées dans le sang, le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas. Les concentrations tissulaires en équivalents ¹⁴C-butadiène/μmole de butadiène inhalé chez la souris sont 15 à 100 fois plus importantes que chez le rat (Bond *et al.*, 1987).

²Passage du butadiène du site d'entrée vers la circulation générale.

3.1.3 Métabolisme

Le schéma général du métabolisme du 1,3-butadiène adapté de Santé Canada (2000) est présenté ci-dessous (Figure 1).

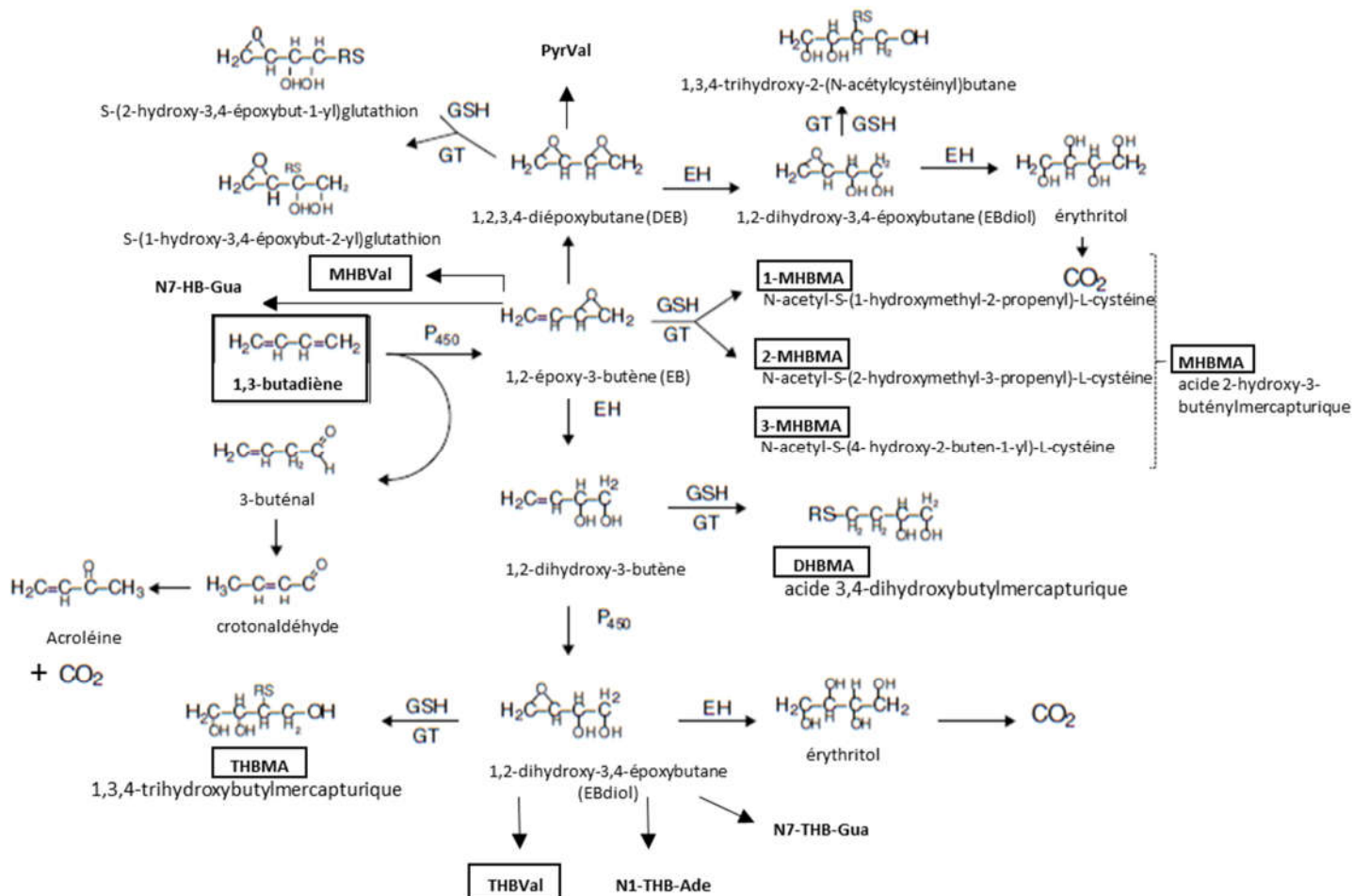


Figure 1 : Schéma métabolique du 1,3-butadiène (adapté de Santé Canada, 2000)

Selon les données obtenues *in vitro* et *in vivo*, le schéma métabolique du 1,3-butadiène est qualitativement semblable pour toutes les espèces étudiées, y compris l'Homme (Henderson *et al.*, 1993 ; 1996).

Ainsi pour l'ensemble des espèces, le 1,3-butadiène semble principalement oxydé en 1,2-époxy-3-butène (EB) sous l'action des cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP2A6) puis en 1,2,3,4-diépoxybutane (DEB) par l'intermédiaire du CYP2E1 et, pour une part plus faible, des CYP2A et CYP2C9 ou hydrolysé en 1,2-dihydroxy-3-butène (ou butènediol) par l'époxyde hydrolase (EH).

Ces métabolites peuvent être détoxifiés par conjugaison *via* les glutathion S-transférases (GST) aboutissant à la formation d'acides mercapturiques, susceptibles d'être éliminés par les urines : l'acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA), l'acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique

(THBMA) et l'acide monohydroxybuténylmercapturique (MHBMA) - ce dernier étant un mélange de 3 isomères.

Des études chez le rat, la souris et l'Homme indiquent qu'il existe des différences quantitatives dans la cinétique du 1,3-butadiène (US EPA, 2002). Par exemple, le taux d'oxydation (V_{\max}/K_m)³ est plus important chez la souris par rapport à l'Homme et au rat, qui ont des niveaux équivalents. L'élimination des époxydes se fait principalement par conjugaison chez les rongeurs, contrairement à ce qui est observé chez l'Homme où la métabolisation se fait majoritairement par hydrolyse.

Des adduits à l'hémoglobine, considérés comme des marqueurs d'exposition, ont été observés chez l'Homme, tels que le MHBVal (N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine), le THBVal (N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine) et le PyrVal (N,N(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine) (Osterman-Golkar *et al.*, 1993 ; Boysen *et al.*, 2012). L'adduit THBVal est largement majoritaire (99,6 % du total des trois types d'adduits). Chez l'animal, à concentration équivalente, les niveaux en MHBVal et PyrVal sont plus élevés chez la souris que chez le rat, alors que les niveaux en THBVal sont similaires dans les deux espèces.

Le métabolisme du 1,3-butadiène peut être modulé par certains polymorphismes de gènes codant pour des enzymes telles que le CYP2E1, les glutathion S-transférases M1 (GSTM1) et T1 (GSTT1) (Fustinoni *et al.*, 2002). Ils pourraient alors favoriser la formation d'époxydes génotoxiques et/ou limiter leur transformation. Par exemple, une déficience sur l'allèle *GSTT1* entraîne une baisse de l'excrétion urinaire de MHBMA (Albertini *et al.*, 2007). Chez les caucasiens, la fréquence des allèles nul *GSTM1* et *GSTT1* est de 50 % et de 20 % respectivement (Habdous *et al.*, 2004). Enfin, le polymorphisme génétique de l'EH varie considérablement dans l'espèce humaine (OEHHA, 2013).

3.1.4 Excrétion

Le butadiène est excrété *via* l'air expiré sous la forme de CO₂, et dans les urines et fèces sous la forme de deux métabolites majoritaires (MHBMA et DHBMA).

Chez les rongeurs, 75 à 85 % de l'élimination totale s'effectuent dans l'air exhalé et dans l'urine. Pour de fortes expositions, la voie majoritaire d'élimination est l'exhalation (Bond *et al.*, 1986). Chez le singe, il a été estimé que 56 % des métabolites totaux sont éliminés sous forme de CO₂ exhalé, 39 % dans l'urine et 0,8 % dans les fèces durant les 70 heures post-exposition par inhalation (Dahl *et al.*, 1990).

Chez l'Homme, les taux d'excrétion urinaire des métabolites DHBMA et MHBMA sont classiquement rapportés comme étant > 97 % et < 3 % respectivement (INRS, 2019), mais la fraction de la dose inhalée n'est pas connue. Bien que les cinétiques d'élimination des acides mercapturiques ne soient pas clairement connues chez l'Homme, les études de terrain indiquent que l'élimination est longue et peut entraîner une accumulation sur des jours d'exposition consécutifs (Albertini *et al.*, 2001 ; Van Sittert *et al.*, 2000).

³ Vitesse maximale / constante de Michaelis

3.1.5 Modèle PBPK

De nombreux modèles PBPK existent pour le 1,3-butadiène. Plusieurs ont été examinés par l'US EPA qui les a considérés non pertinents pour la dérivation de VTR du fait d'incertitudes sur la structure des modèles et des paramètres utilisés (US EPA, 2002). *A contrario*, l'OEHHA, en 2013, a utilisé des modèles PBPK pour calculer l'ajustement allométrique (calcul du *dosimetric adjustment factor* ou DAF) pris en compte dans la dérivation de leur VTR à seuil (OEHHA, 2013).

3.2 Toxicité aiguë

3.2.1 Effets aigus et subaigus

3.2.1.1 Données chez l'Homme

Les données disponibles sur la toxicité aiguë du 1,3-butadiène chez l'Homme sont peu nombreuses et de qualité limitée. Les principaux signes cliniques sont des irritations des yeux, du nez et de la bouche apparaissant à fortes concentrations lors d'expositions professionnelles. Des symptômes neurologiques non spécifiques (fatigue et somnolence) sont aussi rapportés (JRC, 2002 ; Afsset, 2010 ; INERIS, 2019).

3.2.1.2 Données chez l'animal

Le 1,3-butadiène présente une faible toxicité aiguë chez l'animal dans des études de qualité limitée. Des DL_{50} supérieures à 2000 mg.kg⁻¹ sont rapportées par voie orale chez le rat et chez la souris. Par inhalation, des CL_{50} supérieures à 100 000 ppm (225 g.m⁻³) sont notées chez la souris par inhalation pour des durées d'exposition allant jusqu'à 4 heures. Les principaux signes cliniques consistent en une irritation respiratoire et une narcose (JRC, 2002 ; Afsset, 2010 ; INERIS, 2019).

3.2.2 Irritation

3.2.2.1 Données chez l'Homme

Il n'est pas mentionné d'irritation cutanée chez l'Homme. Des cas d'irritation oculaire et des muqueuses buccales et nasales sont rapportés à fortes concentrations d'exposition (JRC, 2002).

3.2.2.2 Données chez l'animal

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer le potentiel irritant du 1,3-butadiène sur la peau chez l'animal. Une exposition aiguë induit une irritation oculaire (conjonctivite et/ou larmoiement) chez des souris et des lapins exposés à de fortes concentrations (en général supérieures à 100000 ppm (225 g.m⁻³)) (JRC, 2002).

3.2.3 Sensibilisation

3.2.3.1 Données chez l'Homme

Aucun cas de sensibilisation cutanée ou respiratoire n'a été rapporté chez l'Homme.

3.2.3.2 Données chez l'animal

Il n'existe pas de données de sensibilisation chez l'animal.

3.3 Toxicité subchronique et chronique

3.3.1 Données chez l'Homme

La toxicité du 1,3-butadiène se produit essentiellement après inhalation.

Les études épidémiologiques rétrospectives disponibles avaient principalement pour objectif l'analyse d'une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et la mortalité par cancer (Himmelstein *et al.*, 1997 ; et cf. chapitre 3.6.1). Un excès de mortalité par pathologies cardiovasculaires (cardiopathie artériosclérotique, ischémie cardiaque, *etc.*) a été toutefois observé pour certains sous-groupes de travailleurs (McMichael *et al.*, 1974 ; Matanoski *et al.*, 1990). La possible association de ces effets avec l'exposition au 1,3-butadiène n'a pas été suffisamment étudiée pour déterminer l'existence ou non d'un lien de causalité.

Quelques effets hématologiques minimes (diminution du nombre de globules rouges, des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles et de l'hémoglobine...) ont été rapportés chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène dans l'industrie du caoutchouc (Checkoway et Williams, 1982 ; Hayes *et al.*, 2001). Au contraire, Tsai *et al.* ne rapportent pas d'association entre l'exposition au 1,3-butadiène et le développement d'anomalies hématologiques chez 403 ouvriers de la pétrochimie au Texas (Tsai *et al.*, 2005).

Des effets neurotoxiques sont aussi rapportés par certains auteurs (Cheng *et al.*, 2004 ; Khalil *et al.*, 2007).

L'ensemble de ces données présente des limites méthodologiques majeures, telles que des données d'exposition très peu ou pas renseignées et l'existence de co-expositions et/ou d'autres facteurs de confusion.

3.3.2 Données chez l'animal

La toxicité du 1,3-butadiène après une exposition répétée a été principalement étudiée par inhalation chez la souris et chez le rat. Les principaux effets induits incluent une atrophie des organes reproducteurs, une cytolysé hépatique, une anémie, diverses lésions au niveau de la cavité nasale, des hyperplasies au niveau du cœur, des poumons et de l'estomac (souris) ainsi que des lésions rénales (rats mâles). Les effets observés se sont révélés plus importants chez la souris que chez le rat.

Le National Toxicology Program (NTP) a réalisé en 1984 une série d'études chez des souris exposées au 1,3-butadiène (pureté > 99%) pendant 15 jours, 14 semaines et 60 semaines (NTP, 1984). Dans les études de 15 jours et 14 semaines, des souris mâles et femelles B6C3F1 ont été exposées à de l'air contenant 0, 1400, 2810, 5625, 11 250 ou 18 000 mg.m⁻³ de 1,3-butadiène. Seule une légère diminution du poids corporel a été notée aux plus fortes concentrations dans l'étude de 15 jours. Après 14 semaines d'exposition, le gain de poids corporel a également été diminué en

fonction de la concentration et la survie a été fortement réduite chez les mâles aux deux plus fortes concentrations. Aucun autre effet lié au traitement n'a été rapporté.

Dans l'étude de 60 semaines, les souris ont été exposées aux concentrations de 0, 1400 ou 2810 mg.m⁻³ de 1,3-butadiène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine. L'étude était initialement prévue pour durer deux ans mais a été écourtée en raison de la survie réduite des souris liée à l'apparition de tumeurs malignes dans plusieurs organes. Les poids corporels n'ont pas été affectés par le traitement. Aux deux concentrations testées, l'incidence de l'atrophie ovarienne et, à un moindre degré, celle d'atrophie testiculaire étaient augmentées. Les femelles présentaient également une involution utérine. Une cytolysé hépatique a été rapportée pour les deux concentrations chez les mâles et uniquement à la plus faible concentration chez les femelles. Diverses lésions ont été observées au niveau de la cavité nasale à la plus forte concentration testée : inflammation chronique, fibrose, métaplasie des cartilages, métaplasie osseuse, atrophie de l'épithélium sensoriel. Enfin, a été notée une hyperplasie de l'épithélium du pré-estomac. Divers effets néoplasiques ont également été observés dans cette étude (cf. chapitre 3.6). Les résultats de cette étude permettent de proposer une concentration minimale entraînant un effet néfaste observé (LOAEC) de 1400 mg.m⁻³, sans concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé (NOAEC) associée.

Suite à ces résultats, le NTP a réalisé une nouvelle étude de toxicité chronique à des concentrations plus faibles en 1,3-butadiène, afin de mieux caractériser la relation dose-réponse des effets observés (NTP, 1993). Ainsi, des souris B6C3F1 ont été exposées à des concentrations de 0, 14, 45, 141, 450, 1400 mg.m⁻³ pendant 104 semaines, selon le même protocole que l'étude de 60 semaines. Le taux de survie était réduit de manière significative dans tous les groupes traités à partir de 45 mg.m⁻³. Le développement de tumeurs malignes a été la principale cause de décès à 1400 mg.m⁻³. Il est noté qu'aucun animal n'avait survécu à la fin de l'étude à la plus forte concentration testée. Les poids corporels n'ont pas été affectés par le traitement. Une anémie a été observée dès 140 mg.m⁻³ chez les mâles et 450 mg.m⁻³ chez les femelles, après 9 mois d'exposition et à 1400 mg.m⁻³ dans les deux sexes après 15 mois d'exposition. Cet effet était associé à une atrophie de la moelle osseuse et à une hématopoïèse extramédullaire, à la plus forte concentration testée. Une augmentation de lésions non néoplasiques a été rapportée dans divers organes, incluant, des atrophies testiculaire, ovarienne et utérine, des angiectasies, des minéralisations cardiaques, des hyperplasies des cellules épithéliales germinales, des cellules de la granulosa, des cellules endothéliales cardiaques, des cellules épithéliales alvéolaires, des cellules épithéliales du pré-estomac et de la glande de Harder. Ces effets apparaissaient à différentes concentrations (principalement ≥ 450 mg.m⁻³), l'effet critique étant l'atrophie ovarienne dont l'incidence augmentait significativement à toutes les concentrations testées. La lecture de ces résultats permet de proposer une LOAEC de 14 mg.m⁻³ pour ces effets.

D'autres études de toxicité répétée ont été réalisées chez la souris et sont résumées dans des rapports internationaux. Ces études ont investigué, en particulier, la toxicité hématologique du 1,3-butadiène (Leiderman *et al.*, 1986 ; Irons *et al.*, 1986_{a, b} ; Thurmond *et al.*, 1986 ; INERIS, 2019 ; US EPA, 2002 ; Santé Canada, 2000).

Chez des rats Sprague-Dawley, exposés à 0, 2250 ou 18 000 mg.m⁻³ pendant 2 ans, 6 heures par jour, 5 jours par semaine (Owen *et al.*, 1987; Owen et Glaister, 1990), une réduction statistiquement significative de la survie a été observée à la plus forte concentration d'exposition. Cette mortalité était principalement due au développement de larges masses sous-cutanées (majoritairement des tumeurs mammaires) chez la femelle et à des lésions rénales chez le mâle. Le traitement a également induit une diminution du gain de poids corporel et une augmentation du poids relatif du foie, des reins, du cœur et des poumons, sans lésions histopathologiques associées. Aucune atrophie des organes de la reproduction n'a été observée. Diverses tumeurs sont rapportées (cf. chapitre 3.6).

3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.4.1 Données chez l'Homme

Aucune différence statistiquement significative - en terme de risques de fausse-couche, mort *in utero* grossesse extra-utérine, grossesse molaire, petit poids de naissance ou prématurité - n'a été identifiée chez 23 femmes tchèques professionnellement exposées au 1,3-butadiène par rapport à 26 femmes non exposées (Albertini *et al.*, 2007).

Von Ehrenstein *et al.* ont analysé le lien possible entre une exposition *in utero* à des polluants atmosphériques et le risque d'autisme chez 768 enfants diagnostiqués autistes entre 1998 et 2009 en Californie (Von Ehrenstein *et al.*, 2014). Des moyennes d'exposition ont été déterminées pendant la grossesse à 24 toxiques atmosphériques, incluant le 1,3-butadiène. Une association entre l'exposition au 1,3-butadiène, mais aussi à d'autres polluants, et l'augmentation du risque d'autisme a été suggérée par les auteurs (OR = 1,59 ; IC_{95%} = 1,18-2,15). Ces études sont limitées du fait de la taille de la population considérée et de l'existence de potentiels facteurs confondants, en particulier des co-expositions à d'autres toxiques atmosphériques, rendant difficile l'interprétation de ces résultats.

3.4.2 Données chez l'animal

- **Fertilité**

Les études expérimentales investiguant les effets du 1,3-butadiène sur la reproduction ne suivent pas les protocoles définis par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour analyser ce type d'effet. Sur la base des données disponibles, l'organe cible le plus sensible à la toxicité du 1,3-butadiène est l'ovaire.

Le NTP a rapporté des effets au niveau des organes reproducteurs chez des souris exposées au 1,3-butadiène par inhalation (cf. chapitre 3.3.2). Des atrophies ovariennes et dans une moindre mesure des atrophies testiculaires sont apparues à toutes les concentrations testées, c'est-à-dire dès 1400 mg.m⁻³, après 60 jours d'exposition. Dans cette étude, les femelles présentaient également des involutions utérines (NTP, 1984).

Des effets au niveau des ovaires, de l'utérus et des testicules ont également été observés dans l'étude de 2 ans du NTP de 1993 qui a suivi (cf. chapitres 3.3.2 et 3.6.2). L'incidence de l'atrophie ovarienne était augmentée à toutes les concentrations testées (≥ 14 mg.m⁻³). Une augmentation des

atrophies testiculaire et utérine et des hyperplasies des cellules épithéliales germinales et des cellules de la granulosa ont été rapportées à des concentrations plus élevées (principalement $\geq 450 \text{ mg.m}^{-3}$) (NTP, 1993).

Des effets similaires au niveau de l'ovaire et du testicule sont apparus dès 13 semaines d'exposition à 2250 mg.m^{-3} de 1,3-butadiène chez des souris (Bevan *et al.*, 1996).

D'autres études sont disponibles et résumées dans des rapports internationaux (Santé Canada, 2000 ; US EPA, 2002). Une réduction de la fertilité a été rapportée par Carpenter *et al.* en 1944 lors d'une exposition de rats mâles et femelles pendant 8 mois au 1,3-butadiène entre 1350 et 15000 mg.m^{-3} , 7,5 heures par jour, 6 jours par semaine. Cet effet ne peut pas être correctement interprété, en l'absence d'analyse statistique et de détails suffisants sur le protocole (US EPA, 2002). Des altérations des spermatozoïdes ont été rapportées chez des souris exposées pendant 5 jours à des concentrations supérieures ou égales à 2250 mg.m^{-3} , 6 heures par jour (Hackett *et al.*, 1987 ; Morrissey *et al.*, 1990 cités dans Santé Canada, 2000). Aucun effet non néoplasique n'a été noté au niveau des organes reproducteurs chez des rats mâles et femelles après une exposition par inhalation de deux ans à des concentrations allant jusqu'à $18\,000 \text{ mg.m}^{-3}$ (Owen *et al.*, 1987 ; Owen et Glaister, 1990 cités par US EPA, 2002). *A contrario*, des tumeurs ont été observées dans divers organes, incluant les organes reproducteurs (cf. chapitre 3.6.2).

- **Développement**

Des rates Sprague-Dawley gestantes ont été exposées, 6 heures par jour, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation à des concentrations de 0, 450, 2250 ou 18000 mg.m^{-3} , puis sacrifiées au 20^{ème} jour de gestation (Irvine, 1981). Diverses malformations osseuses ont été observées chez les fœtus avec notamment, des anomalies mineures jusqu'à 2250 mg.m^{-3} (ossification irrégulière des côtes) puis des malformations majeures du crâne, de la colonne vertébrale, du sternum, des os longs et des côtes à 18000 mg.m^{-3} . Un retard de croissance (poids et taille) fœtale, dépendant de la concentration a été constaté, cet effet devenant significatif à 18000 mg.m^{-3} . Ces effets sont apparus dans un contexte de toxicité maternelle représentée par une baisse du gain de poids corporel, voire une perte de poids statistiquement significative, pour toutes les concentrations d'exposition.

Ces effets n'ont pas été retrouvés dans une étude réalisée chez des souris CD-1 et des rates Sprague-Dawley gestantes exposées à des concentrations de 1,3-butadiène de 0, 90, 450 ou 2250 mg.m^{-3} , 6 heures par jour, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation (Hackett *et al.*, 1987 ; Morrissey *et al.*, 1990). Des signes de toxicité maternelle, caractérisés par une diminution du gain de poids corporel, ont été rapportés chez les rates pour la concentration de 2250 mg.m^{-3} et chez les souris dès 450 mg.m^{-3} . Aucun signe de fœtotoxicité n'a été signalé chez le rat. Chez les souriceaux, seules une diminution du poids fœtal et une augmentation des variations squelettiques, indicateurs d'un retard du développement, sont apparues à partir de 450 mg.m^{-3} .

3.5 Génotoxicité

En Europe, le 1,3-butadiène est classé en tant que mutagène de catégorie 1B (peut induire des anomalies génétiques) (CLP00).

Il existe de nombreuses données *in vitro* et *in vivo* investiguant le potentiel génotoxique du 1,3-butadiène et de ses métabolites (CIRC, 2008 et 2012).

In vitro, il s'agit principalement d'études de mutations géniques sur bactéries et d'échanges de chromatides sœurs sur cellules de mammifères. Les résultats se sont avérés positifs en présence d'activation métabolique.

In vivo, le 1,3-butadiène s'est révélé génotoxique sur des cellules somatiques (principalement tests des micronoyaux, mutations HPRT et échanges de chromatides sœurs) et germinales (tests de dominance létale) de rongeurs. Une augmentation des mutations HPRT et des micronoyaux a également été rapportée sur lymphocytes périphériques humains (US EPA, 2002 ; INERIS, 2019).

Plusieurs marqueurs de génotoxicité ont été identifiés (US EPA, 2002 ; Preston, 2007 ; Afsset, 2010 ; CIRC, 2012) :

- des adduits à l'ADN ont été décrits chez l'Homme : le N1-THB-Ade (*N*-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adénine) (Zhao *et al.*, 2000), le N7-THB-Gua (*N*-7-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)guanine), qui est l'adduit majoritaire, ainsi que l'adduit N7-HB-Gua (*N*-7-(1hydroxy-3-butén-2-yl)guanine) à des quantités très faibles (inférieures à la limite de quantification) avec une stabilité faible (Sangaraju *et al.*, 2014). Chez le rat et la souris, les adduits N7 à l'ADN sont formés principalement dans le foie, les poumons et les reins ;
- des transversions A-T et G-C ont été observées et considérées comme les mutations les plus fréquentes après une exposition au 1,3-butadiène ou à ses métabolites ;
- des mutations sur des gènes spécifiques *K-ras* et *p53* ont été identifiées dans différentes tumeurs induites chez la souris. Des mutations *K-ras* (transversion G → C sur le codon 13) ont été observées dans les hémangiosarcomes cardiaques, dans les tumeurs du poumon et du pré-estomac et dans les lymphomes. Des altérations du gène *p53* (principalement transition G → A) ont été retrouvées dans des tumeurs cérébrales et des adénocarcinomes de la glande mammaire.

Il a été clairement montré que les effets génotoxiques induits par le 1,3-butadiène impliquent une activation enzymatique en métabolites électrophiles actifs, principalement le DEB, l'EB et possiblement l'EBdiol. Parmi ces époxydes, le DEB est considéré comme le métabolite le plus génotoxique *via* l'induction de larges délétions. L'EB induit principalement des mutations ponctuelles et des petites délétions (US EPA, 2002).

Les effets génotoxiques du 1,3-butadiène, étant liés à la formation de métabolites époxydes réactifs, peuvent être modulés par certaines susceptibilités métaboliques individuelles. Il a été observé que le niveau en adduit THBVal est fortement influencé par des polymorphismes sur des gènes codant pour le CYP2E1, GSTM1 et GSTT1 (Fustinoni *et al.*, 2002). Albertini *et al.*, Boysen *et al.*, Sorsa *et al.* et Uusküla *et al.* ont montré que certains sujets déficients en certains allèles des gènes des glutathion S-transférases (GSTM1 et GSTT1) pouvaient présenter plus de risques génotoxiques (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) que les sujets non déficients pour cette activité (Albertini *et al.*, 2007 ; Boysen *et al.*, 2011 ; Sorsa *et al.*, 1994 ; Uusküla *et al.*, 1995). L'EH est aussi polymorphique dans l'espèce humaine et son activité peut varier considérablement. Ainsi, des travailleurs exposés au 1,3-butadiène, ayant un génotype EH de faible

activité, étaient moins sensibles à la génotoxicité induite par le 1,3-butadiène (fréquence en mutation *HPRT* sur lymphocytes) que ceux présentant un génotype plus commun (Abdel-Rahman *et al.*, 2001 et 2003). Cet effet n'est cependant pas retrouvé dans d'autres études épidémiologiques (CIRC, 2012).

3.6 Cancérogénicité

La cancérogénicité du 1,3-butadiène a été clairement établie à partir des données épidémiologiques et expérimentales. Le 1,3-butadiène est classé dans le groupe 1 par le CIRC (cancérogène avéré pour l'Homme) (CIRC, 2008 et 2012). En Europe, il est classé en tant que cancérogène de catégorie 1A (peut provoquer le cancer) (CLP00). Il existe des preuves fortes que le mécanisme de cancérogénicité est en lien avec une génotoxicité médiée par des métabolites époxydes.

3.6.1 Effets cancérogènes chez l'Homme

Le potentiel cancérogène du 1,3-butadiène chez l'Homme a été principalement évalué à partir d'études épidémiologiques réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (styrène-butadiène) ou produisant du butadiène monomère. Elles ont permis d'établir un lien entre des pathologies cancéreuses et l'exposition au 1,3-butadiène.

Les principales études épidémiologiques consistent en :

- une cohorte de travailleurs de l'industrie de production de butadiène monomère aux Etats-Unis, avec des mises à jour (Downs, 1987 ; Divine, 1990 ; Ward *et al.*, 1995 ; Tsai *et al.*, 2001 ; Divine et Hartman, 2001) ;
- deux cohortes de travailleurs dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique, comprenant deux usines dans l'Ohio (McMichael *et al.*, 1974 ; McMichael *et al.*, 1976 ; Meinhardt *et al.*, 1982 ; 1990, Santos-Burgoa *et al.*, 1992) et 8 usines aux Etats-Unis et au Canada (Matanoski et Schwartz, 1987 ; Matanoski *et al.*, 1990 ; Matanoski *et al.*, 1993). Ces dernières cohortes ont été ensuite réactualisées et mises à jour par l'Université d'Alabama à Birmingham (Delzell *et al.* 1996, 2001, 2006 ; Macaluso *et al.*, 1996 ; Graff *et al.*, 2005 ; Cheng *et al.*, 2007 ; Sathiakumar *et al.*, 2005, 2007, 2009, 2019 et 2021).

- **Industrie de production de monomère : cohorte « Divine »**

La plus grande cohorte de travailleurs de l'industrie de production de butadiène monomère est celle initiée par Downs *et al.* en 1987 aux Etats-Unis puis itérativement actualisée (Downs *et al.*, 1987 ; Divine, 1990 ; Divine *et al.*, 1993 ; Ward 1995 ; Divine et Hartman, 1996 ; Divine et Hartman, 2001 ; Tsai 2001).

Dans sa première version (Downs *et al.*, 1987), l'étude concernait 2586 sujets ayant travaillé un minimum de 6 mois dans l'usine et suivis sur une période de 37 ans (1943 –1979). Les niveaux d'exposition étant alors inconnus, la cohorte était subdivisée en 4 groupes d'exposition sur la base d'appréciations qualitatives. Au cours des réactualisations, le nombre de personnes considérées est passé à 2800, l'exposition a été estimée à partir de 1980 et le suivi prolongé jusqu'en 1999. Les différentes analyses ont mis en évidence un excès de décès par cancers des tissus lymphatiques et

hématopoïétiques (lymphosarcomes et lymphomes non-hodgkiniens LHN) (SMR = 141 ; IC_{95%} : 105 – 186). Cette augmentation est retrouvée dans les sous-groupes de travailleurs recrutés avant 1950 et de ceux employés depuis moins de 5 ans (Divine et Hartman, 2001).

- **Industrie de production de caoutchouc synthétique : cohorte « Delzell »**

La plus large des études réalisées dans l'industrie de production du caoutchouc synthétique est celle de Delzell *et al.* (Delzell *et al.*, 1996).

L'étude de cohorte rétrospective de Delzell *et al.* de 1996 comportait 15 649 hommes répartis dans 8 installations (7 aux Etats-Unis et une au Canada) avec au moins une année d'ancienneté sur site entre janvier 1943 et janvier 1992, la durée de suivi dépendant de l'usine considérée (Delzell *et al.*, 1996). Les expositions ont été estimées sur la base des dossiers de médecine du travail pour 97 % des employés, puis classées en 308 groupes de travail similaires, eux-mêmes combinés en 5 groupes de « procédés ». Il a été observé une sous-mortalité toutes causes confondues et par cancer pour l'ensemble des salariés, probablement explicable par un effet « travailleur sain ». A *contrario*, un excès de mortalité par « leucémie » (type histologique non précisé) a été observé chez les salariés payés à l'heure à un moment donné de leur histoire professionnelle (SMR = 143 ; IC_{95%} = 104-191), en particulier chez ceux présentant plus de 10 ans d'ancienneté et un temps depuis l'embauche entre 20 et 29 ans (SMR = 318 ; IC_{95%} = 182 – 517). Cet excès de risque n'était pas homogène entre les métiers, il était statistiquement significatif chez les ouvriers employés à la polymérisation (SMR = 251 ; IC_{95%} = 140 – 414), les employés à la maintenance (SMR = 265 ; IC_{95%} = 141-453) et le personnel de laboratoire (SMR = 431 ; IC_{95%} = 207-793). Des régressions montrent une association entre le niveau d'exposition et la mortalité par « leucémie ». Sur la base de ces résultats, les auteurs concluent qu'il existe un lien de causalité entre le travail dans l'industrie du styrène-butadiène et la mortalité par « leucémie », l'augmentation du risque de décès étant fortement associée à l'exposition au butadiène ou à la combinaison de butadiène - styrène.

Une méthode d'évaluation plus poussée des expositions au 1,3-butadiène, au styrène et au benzène a été réalisée par Macaluso *et al.* dans 6 des 8 usines investiguées dans l'étude de Delzell *et al.* de 1996, ainsi que pour 2350 travailleurs supplémentaires – soit 16 610 personnes (Macaluso *et al.*, 1996). À chaque métier a été associée une concentration moyenne d'exposition sur 8 heures et une fréquence annuelle d'expositions fortes de brève durée (15 minutes à plus de 225 mg.m⁻³) pour les 3 substances. Ces données ont été adaptées à chaque individu suivant le registre de ses activités dans l'installation. Cette opération a permis de déterminer que 75, 83 et 25 % des individus ont été exposés respectivement aux 1,3-butadiène, styrène et benzène. Les pathologies ont été classées selon le système de catégorisation des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa 9^{ème} édition datant de 1999 (classification internationale des maladies ou CIM). Les leucémies sont ainsi catégorisées « CIM9 204-208 ». Les risques relatifs (RR) de décès par leucémie (CIM9 204-208) étaient de 1,0 – 2,0 – 2,1 – 2,4 et 4,5 pour des expositions cumulées de 0, <1, 1-19, 20-79, ≥ 80 ppm.an. L'association entre l'exposition au butadiène et le risque de décès par leucémie a été confirmée. L'analyse pour le benzène et le styrène n'a pas montré d'association statistiquement significative avec la mortalité par leucémie, après ajustement des autres expositions.

Les données ont ainsi été revues en fonction des mises à jour de la cohorte et des améliorations des méthodes statistiques, dans la connaissance des expositions au 1,3-butadiène et aux autres substances chimiques potentiellement confondants et des précisions dans les diagnostics des cancers. Des résultats similaires quant à l'association entre l'exposition au 1,3-butadiène et l'augmentation de la mortalité par leucémie ont été rapportés par Delzell *et al.*, Graff *et al.*, Sathiakumar *et al.* et Cheng *et al.* (Delzell *et al.*, 2001 et 2006 ; Graff *et al.*, 2005 ; Sathiakumar *et al.*, 2005 ; Cheng *et al.*, 2007). Les excès de risque de décès sont principalement observés chez les travailleurs les plus exposés et parmi les travailleurs payés à l'heure, en particulier ceux les plus anciennement embauchés et employés depuis plus de 10 ans. Ils sont largement attribuables aux leucémies myéloïdes (CIM9 205.1) et aux leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) (CIM9 204.1). Au contraire, les calculs n'ont pas mis en évidence d'excès de risque de décès par LHN (CIM9 200, 202), myélomes multiples (CIM9 203) et lymphomes hodgkiniens (CIM9 201) (Matanoski *et al.*, 1997 ; Sathiakumar *et al.*, 1998 ; Sathiakumar *et al.*, 2005 ; Graff *et al.*, 2005 ; Delzell *et al.*, 2006). Enfin, la prise en compte des co-expositions a montré que l'association entre l'exposition au 1,3-butadiène et les leucémies est indépendante des expositions au benzène, au styrène et au diméthylthiocarbamate.

L'association entre l'exposition au 1,3-butadiène, au styrène et aux autres facteurs professionnels et la mortalité par cancers lympho-hématopoïétiques, du sein, des ovaires et d'autres maladies a été investiguée par Sathiakumar et Delzell chez 4 863 femmes issues de la cohorte étudiée par Delzell *et al.* (Sathiakumar et Delzell, 2007 et 2009). La méthode d'évaluation des expositions, de la mortalité et du traitement des données était la même que celle définie pour les hommes dans l'étude de Delzell *et al.* (Delzell *et al.*, 1996). Il n'a été observé aucune association pour les leucémies, les lymphomes de Hodgkin, les myélomes multiples, les LHN, les cancers du sein et des ovaires. Seul un excès de mortalité par cancer du poumon (SMR = 159 ; IC_{95%} = 117-211) et de la vessie (SMR = 332 ; IC_{95%} = 122-723) a été identifié chez l'ensemble des femmes et surtout chez celles payées à l'heure à un moment donné de leur histoire professionnelle. L'analyse effectuée seulement pour le cancer du poumon ne montre aucune tendance avec le 1,3-butadiène. Diverses limites à cette étude ont été rapportées par le CIRC, telles que le petit nombre de femmes investiguées, l'absence de confirmation histopathologique des diagnostics de cancer et des expositions de plus faible intensité et de plus courte durée que pour les hommes.

L'association entre une mortalité par cancer du poumon et une exposition professionnelle au 1,3-butadiène a été approfondie par ces mêmes auteurs (Sathiakumar *et al.*, 2009), en incluant les données chez les hommes et les femmes. Ainsi, 15 958 hommes et 4101 femmes extraits de la cohorte « Delzell » ont été inclus dans l'analyse. Chez les hommes, il n'y avait aucune indication d'un excès de risque de décès par cancer du poumon. Chez les femmes, l'exposition transformée de façon logarithmique a montré une tendance positive quand les non exposées étaient incluses dans l'analyse et une tendance inverse quand elles étaient exclues. Les auteurs concluent que l'association observée chez les femmes serait due à d'autres facteurs qu'une exposition au 1,3-butadiène ou au styrène.

En 2015, Sathiakumar *et al.* a mis à jour les données de mortalité pour les travailleurs de 6 des 8 usines étudiées par Delzell *et al.* jusqu'en 2009 (soit 16 579 hommes) pour ensuite examiner la relation dose-réponse par régression de Cox entre l'exposition au 1,3-butadiène et au styrène et la

mortalité par « leucémies », LHN et myélome multiple (Sathiakumar *et al.*, 2015). Les résultats préliminaires ont montré une relation dose-réponse statistiquement significative entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et la mortalité par « leucémies » (type non défini). Aucune association n'a été retrouvée quant à la mortalité par LHN et par myélome multiple.

En 2019, Sathiakumar *et al.* a comparé les taux de mortalité de la cohorte des travailleurs des 8 usines étudiée par Delzell *et al.* (mises à jour jusqu'en 2009) à ceux de la population générale et analysé la mortalité en fonction de paramètres tels que le temps depuis l'embauche, la durée de travail et les expositions estimées au 1,3-butadiène et au styrène (Sathiakumar *et al.*, 2019). Les causes de décès d'intérêt étaient les cancers hématopoïétiques (LHN, lymphomes hodgkiniens, leucémies totales, leucémies lymphoïdes, leucémies myéloïdes, myélomes multiples et autres cancers) ainsi que les cancers nasosinusiens, de l'œsophage, du pancréas, du poumon, du rein et de la vessie ainsi que les maladies non cancéreuses du système respiratoire et nerveux. Ont été inclus 17 924 hommes ayant travaillé depuis au moins un an avant 1992 et 4 861 femmes ayant travaillé au moins un jour avant 1992 dans une des 8 usines considérées (soit 22 785 travailleurs représentant 866 558 personnes-année). L'analyse des SMR a porté sur les périodes de suivi commençant de 1943/1944 à 1969 selon les usines jusqu'à fin 2009 sauf pour les leucémies lymphoïdes et myéloïdes, suivies de 1968 à fin 2009 (USA) et de 1969 à fin 2009 (Canada). En effet, avant 2009, la classification internationale des maladies de l'OMS regroupait toutes les leucémies dans une seule catégorie. Une sous-mortalité toute cause confondue a été retrouvée pour les hommes comme pour les femmes, ceci pouvant être due à l'effet du « travailleur sain ». Même si une tendance générale à un excès de décès a été notée, aucun SMR n'était statistiquement significatif pour les cancers hématopoïétiques que ce soit pour l'ensemble des travailleurs ou par sexe. En revanche, dans le sous-groupe de salariés payés à l'heure à un moment donné de leur carrière exposés professionnellement pendant au moins 10 ans et employés depuis plus de 20 ans, un excès de risque de décès statistiquement significatif a été observé pour certains cancers hématopoïétiques : les leucémies totales regroupant les leucémies lymphoïdes et myéloïdes (SMR = 139 ; IC_{95%} = 106-179) et les lymphomes non-hodgkiniens (SMR = 136 ; IC_{95%} = 102-177). Le SMR n'était statistiquement significatif ni pour les leucémies de sous-types lymphoïdes ou myéloïdes, quand elles étaient considérées séparément, ni pour les lymphomes hodgkiniens et les myélomes multiples. Pour ces mêmes salariés, un excès de mortalité statistiquement significatif a été observé pour les cancers de la vessie (SMR = 148 ; IC_{95%} = 110-195) et pour les cancers du poumon uniquement chez les femmes (SMR = 225 ; IC_{95%} = 103-427).

L'analyse par régression de Cox sur l'exposition cumulée en variable continue a montré une relation dose-réponse positive et statistiquement significative pour les leucémies totales ($p = 0,014$) et pour les leucémies lymphoïdes ($p = 0,007$) mais pas pour les leucémies myéloïdes ($p = 0,602$). Ni les LHN, ni les myélomes multiples n'apparaissaient associés au 1,3-butadiène, dans les analyses internes. Selon les auteurs, cette étude suggère fortement une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et la mortalité par leucémie, en particulier de type lymphoïde. Le lien causal avec le cancer du poumon et de la vessie reste incertain en l'absence de données de tabagisme et/ou de résultats cohérents issus d'autres travaux.

En 2021, l'équipe de Sathiakumar a réalisé une étude complémentaire, dans le prolongement de leurs deux dernières études (Sathiakumar *et al.*, 2015 et 2019), sur la même cohorte multicentrique d'ouvriers employés d'entreprises nord-américaines (Canada et USA) de l'industrie du caoutchouc et portant sur les pathologies lympho-hématopoïétiques (Sathiakumar *et al.*, 2021). Le suivi de cette cohorte a fait l'objet de nombreuses publications antérieures, mais ces 3 dernières études sont les seules pour lesquelles les données de santé sont mises à jour jusqu'en 2009. Comme dans l'étude de 2019, la cohorte est constituée de 17 924 hommes et 4 861 femmes, employés entre 1943 et le 1^{er} janvier 1992, au moins un an pour les hommes et au moins 1 journée pour les femmes.

Les expositions ont été évaluées en utilisant une matrice emploi-exposition fabriquée pour l'étude, à partir des données collectées dans 6 des sites y participant et pour lesquels les auteurs disposaient de données météorologiques et de descriptions précises des postes de travail et des tâches. Les analyses quantitatives ont été limitées aux 21 087 (sur 22 785) employés de ces 6 sites. Les expositions cumulées ont été calculées en décomposant chaque poste de travail en tâches exposantes et en faisant la somme pondérée des expositions au prorata du temps consacré à chaque tâche. L'exposition d'un travailleur est la somme des expositions résultant des postes qu'il a occupés.

Une des limites de cette étude est que les données d'exposition ne sont disponibles que jusqu'en 1991, alors qu'au 1^{er} janvier 1992, 4 079 personnes restaient exposées. Cette poursuite de l'exposition a pu participer à la survenue des pathologies observées après 1991. Les auteurs minimisent l'importance de cette insuffisance méthodologique en alléguant que les expositions étaient faibles après 1991. Cependant, s'agissant du butadiène, ils indiquent une médiane de 1,1 ppm ($2\,475\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) en 1991, ce qui n'est pas vraiment faible (toxicologiquement parlant).

Il s'agit d'une étude de mortalité. Le statut vital a été renseigné pour 99 % des ouvriers de la cohorte jusqu'en 2009. Les causes de décès sont initialement issues des certificats de décès, mais pour toutes les pathologies hématologiques malignes, elles ont secondairement été contrôlées par consultation des dossiers médicaux, ce qui a été possible pour 84 à 100 % des cas, selon la pathologie impliquée (100 % pour les « leucémies »).

Dans cette étude, les auteurs indiquent comme référence de leur identification des maladies hématologiques la révision 2016 de la classification CIM de l'OMS de ces affections, mais c'est inexact, car les appellations qu'ils utilisent n'existent pas dans cette référence. Dans leur précédente publication (Sathiakumar *et al.*, 2019), ils indiquent qu'en fait, les pathologies ont été codées en utilisant la classification internationale des maladies (CIM) dans sa version au moment du décès. Contactés par l'Anses, ils ont confirmé que c'était également la procédure appliquée pour cette dernière exploitation des données.

Les définitions des entités pathologiques utilisées dans l'analyse (regroupements de codes CIM) ne sont données dans aucune des 3 publications de Sathikumar *et al.*. C'est un problème majeur, en particulier pour les deux entités pour lesquelles l'analyse statistique montre une association significative et une relation dose-réponse avec l'exposition au butadiène : les « leucémies » et les « leucémies lymphoïdes » qui ne sont plus des désignations pertinentes et dont le contenu est incertain en l'état actuel des connaissances et des classifications des maladies hématologiques.

Concernant la méthode statistique, les auteurs utilisent un modèle de Cox avec l'âge comme variable de temps. Les cofacteurs pris en compte sont : l'âge à l'embauche et l'année calendaire d'embauche, le sexe, le statut ethno-racial, l'usine et le statut de paiement (avoir été payé à l'heure ou pas au cours de la carrière). L'analyse fournit des hazard ratio « HR » interprétés comme des RR (par quartile versus pas d'exposition). Les quartiles d'exposition sont établis à partir de la distribution de l'exposition chez les cas. En utilisant les expositions au butadiène et au styrène en ppm x année, on obtient les coefficients β et leur intervalle de confiance à 95% et des tests de tendance pour la relation exposition-réponse.

Des analyses de sensibilité ont été pratiquées :

- 1) en excluant les enregistrements personne x jour sans exposition cumulée ;
- 2) en excluant les personnes temps avec des valeurs en dessus du 95^{ème} percentile de la distribution de l'exposition chez les personnes décédées par leucémies (pour les analyses de toutes les leucémies, leucémies lymphoïdes, myéloïdes et leucémies myéloïdes aiguës (LMA)) ou chez les personnes décédées par cancers à cellules B (pour les analyses des LNH, myélomes multiples ou cancers à cellules B) ;
- 3) en utilisant des modèles « réduits » comprenant peu de cofacteurs (des modèles comprenant tous les sous-ensembles de cofacteurs possibles ont été construits et les auteurs ont choisi le modèle où le coefficient de l'exposition au monomère d'intérêt est dans les 5% du coefficient du modèle complet et qui comprend le moins de cofacteurs).

Comme il n'y avait pas de différence significative des associations entre exposition et les cancers lympho-hématopoétiques entre les hommes et les femmes, les analyses présentées portent sur l'ensemble des salariés.

Les analyses ont porté sur 21 087 personnes dont 66% ont été exposé au 1,3 butadiène et 73% au styrène. Pour l'exposition au 1,3 butadiène, la valeur médiane est de 48 ppm-année et la moyenne de 187 ppm-année. Les valeurs pour le styrène sont de 11 et de 38 ppm-année.

Les décès liés aux pathologies d'intérêt sont : 132 leucémies (toutes leucémies regroupées), 52 leucémies lymphoïdes, 67 leucémies myéloïdes, 41 LMA, 110 LNH ; 60 myélomes multiples.

Pour la catégorie « toutes leucémies », les analyses RCS (*restricted cubic spline*) ont montré que les RR augmentent de façon linéaire jusqu'à 1 000 ppm-année de l'exposition cumulée au 1,3 butadiène avec une atténuation de la relation au-delà.

Dans leur publication de 2015, Sathiakumar *et al.* avaient examiné les relations dose-réponse pour les expositions au butadiène et au styrène et les risque de décès par « leucémies », « LHN » et « myélome multiple » (désignations non définies dans l'article). Les expositions cumulées au butadiène étaient stratifiées en 10 déciles. La population étudiée n'était constituée que des hommes de la cohorte, soit après exclusion des suivis insuffisants à 16 411 individus et 611 880 personnes-années. L'analyse a montré une augmentation du risque de décès par « leucémie » avec l'exposition cumulée au butadiène, persistant après ajustement sur le sexe, l'origine ethnique, l'année de naissance et le site. Cependant la même association était observée pour l'exposition cumulée au styrène (avec une magnitude voisine) et les expositions au butadiène et au styrène étaient fortement

corrélées. Les auteurs considéraient que l'association causale était avec le butadiène, au vu des données bibliographiques, des expositions relativement fortes au butadiène et faibles au styrène.

La nouvelle analyse des mêmes données que dans l'étude de Sathiakumar *et al.* de 2015 a testé à nouveau la relation dose-réponse avec les expositions cumulées au 1,3-butadiène et au styrène, mais sur l'ensemble de la cohorte (21 087 personnes).

- **concernant les « leucémies »**, les auteurs montrent une augmentation linéaire du risque de décès avec l'exposition cumulée au butadiène jusqu'à 1000 ppm-années, avec un aplatissement de la courbe ensuite. Le RR pour le quartile supérieur est de 2,53 (IC_{95%} = 1,37-4,67). L'exclusion des valeurs extrêmes (en deçà du 5^{ème} percentile et au-delà du 95^{ème} percentile) augmente la force de l'association. L'association avec l'exposition cumulée au styrène est semblable (RR pour le quartile supérieur = 1,96 ; IC_{95%} = 1,00-3,82). Après stratification des expositions au butadiène et au styrène en 2 groupes (au-dessus et en-dessous de la médiane), une relation dose-réponse statistiquement significative ne persiste que dans la strate exposition forte au styrène pour l'exposition cumulée au butadiène. Elle n'est plus observée dans les deux strates d'exposition au 1,3-butadiène pour l'exposition cumulée au styrène ;
- **concernant les « leucémies lymphoïdes »**, les résultats de l'analyse sont assez semblables à ceux rapportés pour les « leucémies » dans leur ensemble : les RR sont de 2,61 (IC_{95%} = 1,02-6,67) pour le 3^{ème} quartile et de 1,95 (IC_{95%} = 0,76-5,03) pour le 4^{ème} quartile de l'exposition cumulée au 1,3-butadiène (p de tendance = 0,007). Des relations semblables, mais un peu moins fortes sont observés avec l'exposition cumulée au styrène ;

Des analyses de chaque monomère stratifié sur l'autre monomère (valeur forte versus valeur faible) montrent que l'association exposition au butadiène - réponse n'est évidente que dans la plus haute catégorie d'exposition au styrène (≥ 27 ppm x année) mais qu'aucune association exposition au styrène - réponse n'est observée dans les deux catégories d'exposition au butadiène ($< 121,28$ ppm x année ou \geq à cette valeur).

L'application d'une phase de latence de 10 ou 20 ans ne modifie pas les associations de l'exposition au butadiène aux risques de décès par « leucémies » ou « leucémies lymphoïdes ».

Il n'est pas observé de relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène (ou au styrène) et les risques de décès par leucémie myéloïde et myélome. Concernant le risque de décès par LHN, une association n'est détectable que pour les valeurs de l'exposition cumulée comprises entre le 5^{ème} et le 95^{ème} percentile.

Cette étude confirme les résultats des deux précédentes : il existe une association positive entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et les risques de décès par « leucémies » et « leucémies lymphoïdes » dans cette cohorte. Parmi les points forts de cette étude, les experts notent le nombre important de sujets de la cohorte, un bon suivi dans le temps, une bonne estimation des expositions, des analyses plus élaborées que dans les précédents articles (analyses de Cox) avec, entre autres, des analyses de sensibilité, des analyses sur des données restreintes à certains intervalles, une prise en compte de fenêtres d'exposition et des analyses faites sur un monomère en stratifiant sur l'autre. Cette nouvelle étude permet de préciser ces associations, mais elle souffre des mêmes inconvénients majeurs que les deux précédentes. Les entités pathologiques considérées sont mal

définies : « leucémies » et « leucémies lymphoïdes » sont des désignations qui n'ont pas de signification univoque en l'état actuel des connaissances et des classifications des maladies hématologiques malignes. Parmi les points faibles, les experts notent qu'il s'agit d'une étude de mortalité (et non d'incidence), et que, probablement, la pathologie hématologique constituant tout ou la plus grande part de l'entité « leucémie lymphoïde » est la leucémie lymphoïde chronique. La LLC est une pathologie évoluant sur des périodes longues et n'est que très inconstamment à l'origine du décès des personnes qui en sont atteintes. C'est donc une pathologie dont une étude de mortalité rend moins bien compte de la relation exposition-effet qu'une étude d'incidence.

En résumé, au fur et à mesure des années, la même équipe de chercheurs a construit et amélioré une base de données portant sur des travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique nord-américaine dans le but d'évaluer les effets du 1,3-butadiène et du styrène sur la mortalité, en particulier pour certaines causes où leur implication est suspectée. La période de suivi de la mortalité a augmenté. L'exposition reposait sur des matrices emplois-expositions utilisant les archives d'entreprise, les tâches et les procédés en usage au cours du temps et des mesures d'atmosphère en tenant compte des distances et des moyens de protection. Les différents résultats montrent, de façon cohérente, une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et les décès par leucémies telles que déterminées par les auteurs. Les deux études de Sathiakumar *et al.* (2015, 2019 et 2021) représentent les analyses les plus abouties mais malheureusement elle ne prend pas en compte certains facteurs confondants tels que le tabagisme. C'est une des principales limites de l'analyse des données de cette cohorte avec celle d'utiliser la mortalité au lieu de l'incidence (en particulier considérant que certains cancers, notamment des formes particulières de leucémies, peuvent être associés à une longue durée de survie).

- **Etudes environnementales**

Plusieurs auteurs ont investigué le rôle d'une exposition environnementale à différents polluants, incluant le 1,3-butadiène, dans la survenue de différents types de cancers chez les enfants.

Le 1,3-butadiène a été associé à une augmentation du risque de décès par leucémies (définies selon la 10^{ème} version de la CIM de l'OMS datant de 2016 : CIM10 C91-95) à partir des résultats d'une étude écologique réalisée par Whitworth *et al.* (Whitworth *et al.*, 2008). Une association entre le 1,3-butadiène en tant que polluant atmosphérique et le risque de décès par leucémies aiguës [lymphoïdes et/ou myéloïdes] dans l'enfance a également été rapportée dans une méta-analyse réalisée par Filippini *et al.* (RR = 1,45 ; IC_{95%} = 1,08 - 1,95 - sur la base de deux études incluant le 1,3-butadiène) (Filippini *et al.*, 2019).

Von Ehrenstein *et al.* ont examiné le risque de développer des tumeurs cérébrales chez des enfants après une exposition *in utero* et pendant la petite enfance à des polluants atmosphériques, incluant le 1,3-butadiène (Von Ehrenstein *et al.*, 2016). Les cas de tumeurs primitives du système nerveux central du neuroectoderme (≤ 38) diagnostiqués chez des enfants de moins de 6 ans entre 1990 et 2007 par le registre californien des cancers ont été associés positivement à divers polluants, dont le 1,3-butadiène (OR = 2,23 ; IC_{95%} = 1,28 – 3,88).

Une étude cas-témoin, incluant 243 cas de tumeurs des cellules germinales chez des enfants de moins de 6 ans, a rapporté une augmentation du risque de ce type de tumeurs (en particulier des

tumeurs du sac vitellin) avec une exposition à des polluants atmosphériques, dont le 1,3-butadiène (OR = 1,51 ; IC_{95%} = 1,01-2,26), pendant le second trimestre de grossesse (Hall *et al.*, 2019).

3.6.2 Effets cancérogènes chez l'animal

Une première étude de cancérogénicité a été réalisée par le NTP en 1984 sur des souris B6C3F1. Les animaux ont été exposés à des concentrations de 0, 1400 ou 2810 mg.m⁻³ de 1,3-butadiène (pureté > 98,9%). Cette étude, initialement prévue pour durer 103 semaines, a été interrompue à la 61^{ème} semaine en raison de la forte mortalité due à un excès de néoplasmes malins (NTP, 1984). En particulier, des lymphomes, provenant initialement du thymus, ont été observés dès la 20^{ème} semaine d'exposition et ont été considérés comme la cause principale des décès. Une forte incidence d'hémangiosarcomes du cœur a été considérée comme la seconde cause de mortalité. Des tumeurs ont également été retrouvées au niveau des poumons, du pré-estomac, des glandes mammaires, du foie et des ovaires.

Afin de mieux caractériser la relation dose-réponse des effets observés dans cette étude écourtée, le NTP a réalisé une autre étude de 2 ans à des doses plus faibles (NTP, 1993). Des groupes de 70 souris par sexe ont été exposées par inhalation à des concentrations de 1,3-butadiène (pureté > 99%) de 14, 45, 141, 450 mg.m⁻³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans. Un groupe supplémentaire de 90 animaux par sexe a été exposé, selon le même protocole, à la concentration de 1400 mg.m⁻³. Des sacrifices intermédiaires ont été réalisés après 9 et 15 mois d'exposition. Des études satellites ont été conduites chez des mâles pour analyser les impacts des niveaux et de la durée de l'exposition sur le développement des tumeurs induites par le 1,3-butadiène : exposition à 450 mg.m⁻³ pendant 40 semaines, 690 mg.m⁻³ pendant 52 semaines ou 1400 mg.m⁻³ pendant 13 ou 26 semaines. Les animaux étaient ensuite surveillés, sans être exposés, jusqu'à la fin de l'étude de 2 ans.

Le taux de survie était réduit de manière significative dans tous les groupes traités à partir de la concentration de 45 mg.m⁻³. Le développement de tumeurs malignes a été la principale cause de décès à la concentration de 1400 mg.m⁻³. Aucun animal n'a survécu à la fin des études à la plus forte concentration testée.

Des néoplasmes ont été observés dans de multiples organes :

- comme rapportés dans l'étude précédente du NTP de 1984, des lymphomes sont apparus de façon précoce et ont été considérés comme la principale cause de mortalité dans le groupe d'animaux exposés à 1400 mg.m⁻³. Ces lymphomes étaient majoritairement des lymphomes lymphocytiques (lymphomes à petites cellules), bien différenciés et provenaient du thymus. Une augmentation marginale mais statistiquement significative des sarcomes histiocytiques a également été observée après 15 mois d'exposition ;
- l'incidence des hémangiosarcomes du cœur était augmentée chez les mâles dès 140 mg.m⁻³ et chez les femelles dès 450 mg.m⁻³. Le nombre d'hémangiosarcomes était plus élevé chez les mâles exposés à 450 mg.m⁻³ que ceux exposés à 1400 mg.m⁻³, ceci étant probablement dû à une mortalité importante par lymphome à cette dernière concentration ;
- une augmentation de l'incidence des néoplasies pulmonaires a été notée chez les mâles, dès 140 mg.m⁻³ et à toutes les concentrations chez les femelles. Comme pour les

hémangiosarcomes cardiaques, l'incidence plus élevée chez les souris exposées à 450 mg.m⁻³ comparativement au groupe exposé à 1400 mg.m⁻³ est en lien avec la mortalité par lymphome dans ce dernier groupe.

- l'incidence de tumeurs du pré-estomac (papillomes des cellules squameuses ou carcinomes), de la glande mammaire (carcinomes, adéno-acanthomes et tumeurs malignes mixtes), des ovaires (tumeurs bénignes ou malignes des cellules de la granulosa) et du foie (adénomes et carcinomes) était également augmentée dans l'étude. Il est à noter la détection d'oncogènes activés *K-ras* dans les tumeurs hépatiques et pulmonaires chez les souris exposées au 1,3-butadiène. La glande de Harder et la glande préputiale ont aussi été identifiées comme cibles de la cancérogénicité du 1,3-butadiène. Enfin, une faible incidence de néoplasmes rares pouvant être potentiellement liés à l'exposition au 1,3-butadiène a été observée, incluant des adénomes des tubules rénaux, des néoplasmes du cerveau, des carcinomes intestinaux, des sarcomes cutanés et des tumeurs de la glande de Zymbal.

Les études satellites ont montré des effets similaires avec des tumeurs apparaissant après seulement 13 semaines d'exposition. A exposition totale similaire, l'incidence de lymphomes lymphocytiques était supérieure lors de fortes expositions pendant un temps court, par rapport à une exposition plus faible pendant une durée plus longue. Ces résultats suggèrent que la concentration en 1,3-butadiène est un facteur de plus grande influence sur le développement de tumeurs que la durée d'exposition.

Une étude de cancérogénicité a été menée chez des rats Sprague-Dawley exposés à des concentrations de butadiène de 0, 2200 ou 17 600 mg.m⁻³ (pureté 99,2%), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, sur une période de 111 semaines pour les mâles et 105 pour les femelles (Owen *et al.*, 1987; Owen et Glaister, 1990). Le taux de survie était statistiquement diminué à la plus forte concentration. La mortalité était principalement due aux tumeurs de la glande mammaire chez les femelles et aux lésions rénales chez les mâles. Des tumeurs ont été retrouvées dans de multiples organes : glande mammaire, thyroïde, utérus et glande de Zymbal (glandes sébacées des canaux auditifs externes chez les rongeurs (sans équivalent chez l'Homme)) chez les femelles ; pancréas exocrine et cellules de Leydig chez les mâles. Melnick *et al.*, (1993) considèrent que seules celles rapportées au niveau de la glande mammaire, de la thyroïde et des testicules sont liées à l'exposition au 1,3-butadiène, ainsi que potentiellement les tumeurs des cellules gliales observées (tumeurs rares chez le rat) (Melnick *et al.*, 1993).

3.6.3 Mécanismes d'action

Concernant les effets non cancérogènes, l'atrophie ovarienne est l'effet apparaissant aux plus faibles concentrations testées. Une des hypothèses formulées par l'US EPA est l'induction d'une atrophie ovarienne consécutive à une réduction du nombre de follicules et *in fine* favorisant la formation de tumeurs. Cet effet est très probablement lié à la formation du métabolite diépoxyde (DEB).

Concernant les effets cancérogènes, il existe de fortes preuves montrant qu'ils sont médiés par un mécanisme génotoxique *via* la formation d'époxydes réactifs. En effet, la mutagénicité du 1,3-

butadiène nécessite une activation métabolique en époxydes, composés électrophiles, interagissant directement avec l'ADN (CIRC, 2012).

3.7 Populations à risque

Les publications investiguant l'association entre une exposition environnementale de 1,3-butadiène et l'apparition de cancers chez de jeunes enfants suggèrent qu'ils puissent représenter une population à risque. Cependant, l'existence de potentiels facteurs confondants, en particulier des co-expositions à d'autres toxiques atmosphériques, rend difficile l'interprétation de ces résultats. Il est également à noter qu'il n'existe pas d'étude expérimentale de bonne qualité investiguant la toxicité du 1,3-butadiène sur le développement péri-et post-natal, telle que par exemple, une étude multigénérationnelle, une étude sur une génération étendue ou une étude de neurotoxicité du développement. Les données disponibles ne permettent donc pas de conclure définitivement sur ce point du fait de l'absence d'étude robuste.

Les études expérimentales montrent une sensibilité particulière des femelles (atrophie utérine, cancer de la glande mammaire). Cependant, les études épidémiologiques disponibles ont été réalisées principalement chez des travailleurs hommes. Les seules études incluant des femmes (Sathiakumar et Delzell, 2007 et 2009 ; Sathiakumar *et al.*, 2019) portent sur un échantillon relativement faible et/ou n'ont pas investigué le type d'effets retrouvés dans les études expérimentales. Il pourrait donc en résulter une sous-estimation du risque pour les femmes. De plus, il est à noter qu'il n'existe aucune étude expérimentale de bonne qualité investiguant les effets du 1,3-butadiène sur la fertilité et les fonctions de reproduction (étude multigénérationnelle ou étude sur une génération étendue, par exemple).

Les effets mutagènes et cancérogènes du 1,3-butadiène sont liés à la formation d'époxydes réactifs. Cependant, les enzymes qui régulent leur formation et élimination présentent un grand polymorphisme génétique dans la population humaine, qui pourrait induire une susceptibilité particulière pour certains individus. Ainsi, des sujets déficients en certains allèles des gènes des glutathion S-transférases (GSTM1 et GSTT1) peuvent présenter plus de risques génotoxiques (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) que les sujets non déficients (Abdel-Rahman *et al.*, 2001 et 2003 ; Albertini *et al.*, 2007 ; Boysen *et al.*, 2011 ; Sorsa *et al.*, 1994 ; Uusküla *et al.*, 1995). De plus, des travailleurs exposés au 1,3-butadiène ayant un génotype de faible activité en EH étaient moins sensibles à sa génotoxicité (fréquence en mutation *HPRT* sur lymphocytes) que ceux présentant un génotype plus commun (Abdel-Rahman *et al.*, 2001 et 2003).

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

4.1 VTR chroniques par voie respiratoire pour les effets à seuil

Les VTR chroniques par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène sont synthétisées dans le Tableau 4.

4.1.1 VTR de l'US EPA (2002)

L'US EPA a élaboré une RfC (*Chronic Reference concentration*) de $1,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ dont l'effet critique est l'atrophie ovarienne observée chez la souris (NTP, 1993). Dans cette étude, cet effet apparaît dès la plus faible concentration testée de 14 mg.m^{-3} pour une exposition de 2 ans, 6 heures par jour et 5 jours par semaine (LOAEC = 14 mg.m^{-3}) (cf. chapitre 3.6.2).

L'US EPA a utilisé un modèle mathématique quantal de Weibull « *time-to-response* » sur les données expérimentales pour estimer la $\text{BMC}_{10\text{L}_{95}}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration conduisant à une augmentation du risque d'atrophie ovarienne de 10%). Les données obtenues à la concentration maximale testée n'ont pas été prises en compte du fait de la forte mortalité précoce dans ce groupe. L'atrophie ovarienne a été modélisée pour refléter un risque additionnel pouvant apparaître jusqu'à 50 ans (considéré par l'US EPA comme l'âge moyen de la ménopause).

L'exposition expérimentale a été ajustée en exposition continue (24 heures, 7 jours par semaine) (ajustement temporel). De plus, un ajustement allométrique de 1 a été considéré pour déterminer la concentration équivalente humaine (CEH). Une $\text{BMC}_{10\text{L}_{95} \text{ ADJ CEH}}$ de $1,9 \text{ mg.m}^{-3}$ a ainsi été obtenue.

Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué pour prendre en compte :

- la variabilité inter-espèce (UF_A) : l' $\text{UF}_{A\text{-TD}}$ de 3 et l' $\text{UF}_{A\text{-TK}}$ de 1 ont été appliqués par défaut ;
- la variabilité intra-espèce (UF_H) : un facteur de 10 par défaut a été appliqué ;
- l'utilisation d'une BMCL_{10} (UF_L)⁴ : le modèle étant supralinéaire à la BMC_{10} , le facteur maximal de 10 a été utilisé pour un niveau de réponse à 10% ;
- l'insuffisance de données (UF_D) : un facteur de 3 a été appliqué du fait de l'absence d'étude multigénérationnelle et d'étude de neurotoxicité du développement.

4.1.2 VTR du TCEQ (2008)

Le TCEQ a élaboré une ReVc (*chronic Reference value*) de $33 \mu\text{g.m}^{-3}$ sur la base d'une atrophie ovarienne observée chez la souris (NTP, 1993). Dans cette étude, l'atrophie ovarienne apparaît dès la plus faible concentration testée de 14 mg.m^{-3} pour une exposition de 2 ans, 6 heures par jour et 5 jours par semaine (LOAEC = 14 mg.m^{-3}) (cf. chapitre 3.6.2).

⁴ Facteur d'incertitude = $X \times [(\text{pente de la ligne de la } \text{BMC}_x \text{ à } 0) / (\text{pente de la courbe dose-réponse à la } \text{BMC}_x)]$ avec X% étant le niveau de réponse

Le TCEQ a dérivé deux BMC_{05L95} : soit en excluant la plus forte concentration de 1400 mg.m^{-3} à cause d'une forte mortalité ($BMC_{05L95} = 0,97 \text{ mg.m}^{-3}$), soit en l'incluant ($BMC_{05L95} = 1,04 \text{ mg.m}^{-3}$). Le TCEQ a retenu un BMR de 5% car l'effet critique (atrophie ovarienne) constitue un effet sévère et la BMC_{05L95} est considérée comme un substitut protecteur à la NOAEC. Bien que la BMC_{05L95} soit en dessous des concentrations testées dans l'étude, ce qui entraîne une incertitude supplémentaire, le TCEQ a retenu comme concentration critique la BMC_{05L95} de $1,04 \text{ mg.m}^{-3}$ fondée sur l'ensemble des données.

Aucun ajustement temporel n'a été effectué car la BMC_{05L95} prend déjà en compte l'ajustement permettant de passer d'une exposition discontinue à une exposition continue.

Un ajustement allométrique a ensuite été réalisé en considérant le 1,3-butadiène comme un gaz de catégorie 3 (Regional Gas Dose Ratio = 1).

Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué pour prendre en compte :

- la variabilité interespèce (UF_A) : un facteur de 1 a été appliqué en considérant 0,3 pour la composante toxicocinétique (la métabolisation du 1,3-butadiène en un métabolite réactif, le DEB, est plus importante chez la souris que chez l'Homme) et de 3 pour la composante toxicodynamique (par défaut) ;
- la variabilité interindividuelle (UF_H) : un facteur de 10 a été appliqué pour prendre en compte les sous-populations sensibles, en lien avec un polymorphisme génétique impactant le métabolisme du 1,3-butadiène ;
- le manque de données (UF_D) : un facteur de 3 a été appliqué du fait de l'absence d'étude multigénérationnelle.

4.1.3 VTR de l'OEHHA (2013)

L'OEHHA a élaboré une REL chronique (*Reference exposure Level*) de $2,2 \text{ µg.m}^{-3}$ fondée sur une atrophie ovarienne observée chez la souris (NTP, 1993). Dans cette étude, l'atrophie ovarienne apparaît dès la plus faible concentration testée de 14 mg.m^{-3} pour une exposition de 2 ans, 6 heures par jour et 5 jours par semaine (LOAEC = 14 mg.m^{-3}) (cf. chapitre 3.6.2).

Une BMC_{5L95} (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration estimée conduisant à une augmentation du risque d'atrophie ovarienne de 5%) de $4,73 \text{ mg.m}^{-3}$ a été obtenue sur la base des données après 9, 15 et 24 mois d'exposition de l'étude du NTP de 1993, supportée par l'étude de Doerr *et al.* (Doerr *et al.*, 1996) : les auteurs ont administré par voie intrapéritonéale des mono et diépoxydes de 1,3-butadiène chez la souris pendant 30 jours pour analyser les effets ovariens (A l'aide d'un modèle PBPK, ils ont estimé les doses internes pour les effets ovariens puis les ont extrapolées en doses externes inhalées de 1,3-butadiène. L'OEHHA a ainsi retenu comme dose critique la BMC_{5L95} de $2,27 \text{ mg.m}^{-3}$ fondée sur l'ensemble de ces données.

L'exposition expérimentale a été ajustée en exposition continue (24 heures, 7 jours par semaine) (ajustement temporel).

Un facteur d'ajustement allométrique DAF (*dosimetric Adjustment Factor*) de 1,68 a ensuite été considéré pour déterminer la concentration équivalente humaine grâce à la formule suivante : concentration sanguine prédite pour l'Homme / concentration sanguine prédite pour l'animal. Ces

paramètres ont été modélisés à partir du modèle PBPK de Kohn et Melnick (2001) chez le rongeur et de celui de Brochot *et al.* (2007) chez l'Homme.

Un facteur d'incertitude global de 300 a été appliqué pour prendre en compte :

- la variabilité interespèce (UF_A) : un facteur de 10 a été appliqué. La souris produisant plus de métabolites réactifs que l'Homme et un modèle PBPK ayant été utilisé, un facteur de 1 pour la composante toxicocinétique a été retenu. Un facteur de 10 pour la composante toxicodynamique a été retenu sur la base d'une sensibilité particulière de l'Homme quant aux effets ovotoxiques par rapport à la souris. Cette hypothèse est justifiée d'une part, par une grande résistance du système reproducteur murin en comparaison de celui de la femme et d'autre part, par un risque d'effets ovariens ne se manifestant qu'après de nombreuses années sans effets visibles préalables. Ainsi, il est fait référence au VCH (dimérisation du butadiène : 4-vinylcyclohexène), substance ciblant les follicules pré-antraux, pour laquelle une exposition chronique à de faibles concentrations pourrait conduire à un risque de ménopause précoce sans effets précurseurs sur le cycle menstruel ;
- la variabilité interindividuelle (UF_H) : un facteur de 30 a été appliqué. Un facteur de 10 pour la composante toxicocinétique a été retenu pour prendre en compte le polymorphisme du gène de l'époxyde hydrolase. Un facteur de $\sqrt{10}$ pour la composante toxicodynamique a été retenu.

Tableau 4 : Liste des VTR chroniques à seuil disponibles pour le 1,3-butadiène

Organisme		US EPA	TCEQ	OEHA
Année		2002	2008	2013
VTR	Nom	RfC	ReVc	REL
	Valeur	1,9 µg.m ⁻³	33 µg.m ⁻³	2,2 µg.m ⁻³
Effet critique		Atrophie ovarienne		
Étude clé	Référence	NTP (1993)		NTP (1993) ; Doerr <i>et al.</i> (1996)
	Espèce	Souris		
	Exposition	2 ans ; inhalation (corps entier)		
PoD		LOAEC = 14 mg.m ⁻³ BMC _{10L95} = Non indiqué	LOAEC = 14 mg.m ⁻³ BMC _{5L95} = 1,04 mg.m ⁻³	LOAEC = 14 mg.m ⁻³ BMC _{5L95} = 2,27 mg.m ⁻³
Ajustements	Temporel	= 6/24 x 5/7	Pas d'ajustement temporel	= 6/24 x 5/7
	allométrique	(= 1) BMC _{10L95 ADJ CEH} = 1,9 mg.m ⁻³	(= 1) BMC _{5L95 ADJ CEH} = 1,4 mg.m ⁻³	(DAF = 1,68) BMC _{10L95 ADJ CEH} = 0,67 mg.m ⁻³
UF		UF = 1000 UF _A = 3 (UF _{A-TK} = 1; UF _{A-TD} = 3) UF _H = 10 UF _{B/L} = 10 UF _D = 3	UF = 30 UF _A = 1 (UF _{A-TK} = 0,3; UF _{A-TD} = 3) UF _H = 10 UF _{B/L} = 1 UF _D = 3	UF = 300 UF _A = 10 (UF _{A-TK} = 1; UF _{A-TD} = 10) UF _H = 30 (UF _{H-TK} = 10; UF _{A-TD} = V10) UF _{B/L} = 1 UF _D = 1

4.2 VTR sans seuil par voie respiratoire

Les VTR cancérogènes existantes pour le 1,3-butadiène sont synthétisées dans le Tableau 5. Les études épidémiologiques clés pour chacune d'entre elles sont résumées dans la figure ci-dessous.

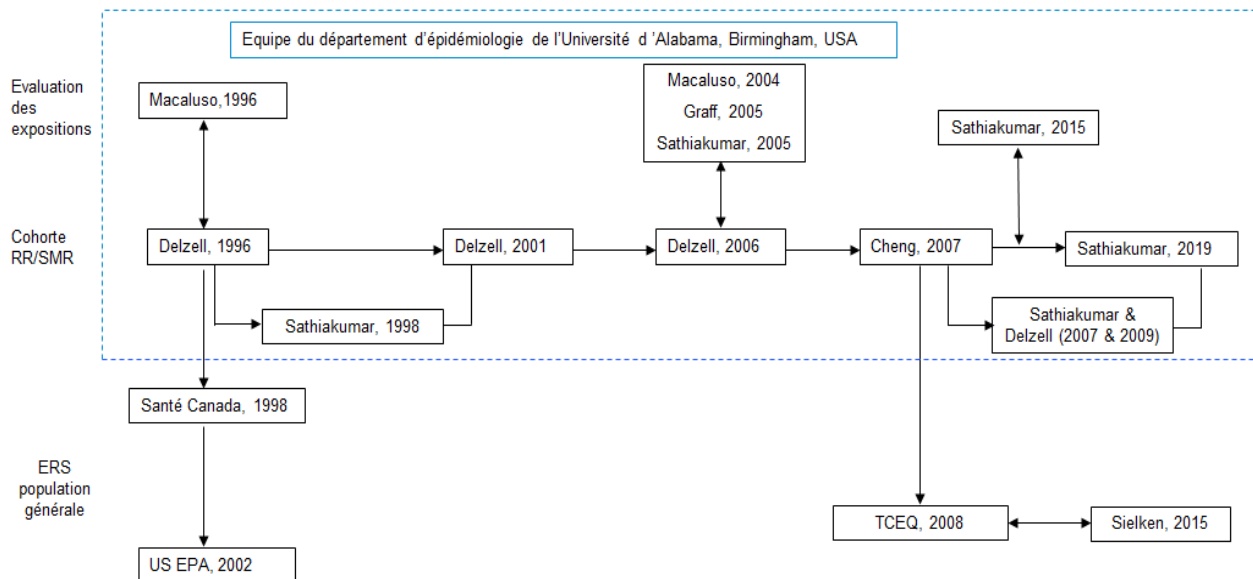


Figure 2 : Cohorte de travailleurs dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique utilisée dans la construction des VTR sans seuil existants pour le 1,3-butadiène

4.2.1 VTR de Santé Canada (2000)

Santé Canada a construit en 2000 un excès de risque unitaire (ERU) de $5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, repris en 2017, à partir de l'étude épidémiologique réalisée par Delzell *et al.* de 1996. Il s'agissait, à l'époque, de la seule étude chez l'Homme dans laquelle les données d'exposition étaient suffisamment caractérisées pour permettre une quantification de la relation dose-réponse. Cette étude, décrite précédemment (cf. chapitre 3.6.1), porte sur 15 000 travailleurs répartis dans 8 usines de production de caoutchouc à base de styrène-butadiène, avec un suivi de 49 ans. Les expositions quantitatives (cumulées et pics) au 1,3-butadiène, au styrène et au benzène ont été estimées pour chaque travailleur (Macaluso *et al.*, 1996). Ces estimations ont été reliées à l'historique de travail pour dériver des estimations d'exposition cumulée pour chaque travailleur. Des excès significatifs de mortalité par « leucémies » allant de 43 à 336% ont été mis en évidence chez ces travailleurs, en comparaison aux taux dans la population générale. Une relation dose- réponse a été identifiée entre l'exposition cumulée au butadiène et la mortalité par « leucémies ».

L'objectif de l'analyse réalisée par Santé Canada était de calculer la concentration de 1,3-butadiène associée à un excès de 1% (CT_{01}) de mortalité par « leucémie ». Dans un premier temps, la relation entre l'exposition et le taux de mortalité par « leucémie » a été modélisée à partir des données brutes

de la cohorte en utilisant 4 modèles s'ajustant aux données⁵. Dans un deuxième temps, la CT_{01} a été calculée en utilisant l'approche par table de survie. Santé Canada a réalisé les choix suivants :

- les risques ont été calculés jusqu'à l'âge de 70 ans ;
- les taux historiques de mortalité toutes causes et par leucémies dans la population canadienne par classe d'âge ont été utilisés dans la table de survie.

Des CT_{01} ont été calculées pour chacun des 4 modèles de la relation dose-réponse puis ont été ajustées pour prendre en compte les différences entre une exposition professionnelle et une exposition au milieu ambiant (240 jours versus 365 jours d'exposition ; 8 heures par jour versus 24 heures). Les CT_{01} ainsi calculées varient entre 1,4 et 4,3 $mg.m^{-3}$. La CT_{01} produite par le modèle le mieux ajusté⁶ est de 1,7 $mg.m^{-3}$.

Enfin, Santé Canada a estimé le pouvoir cancérigène du 1,3-butadiène à partir des données expérimentales. L'analyse s'est basée sur l'étude du NTP de 1993 réalisée chez la souris montrant une augmentation de l'incidence des lymphomes, des sarcomes histiocytaires, des hémangiosarcomes cardiaques, des adénomes ou des carcinomes des alvéoles ou des bronchioles, des adénomes ou des carcinomes hépatocytaires, des papillomes ou des carcinomes des cellules squameuses du pré-estomac, des adénomes ou des carcinomes de la glande de Harder, des tumeurs de la granulosa et des adéno-acanthomes, des carcinomes ou des tumeurs mixtes malignes des glandes mammaires. Santé Canada s'est également basée sur une étude réalisée chez le rat montrant une augmentation de l'incidence des tumeurs des glandes mammaires, des adénomes exocrines du pancréas, des tumeurs des cellules de Leydig, des carcinomes de la glande de Zymbal, des adénomes ou des carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde et des sarcomes utérins (Owen *et al.*, 1987 ; Owen et Glaister, 1990). Ainsi, Santé Canada a déterminé des CT_{05} (concentration de 1,3-butadiène associée à un excès de 5% de développer des tumeurs) entre 2,3 $mg.m^{-3}$ (tumeurs de la glande de Harder) et 99 $mg.m^{-3}$ (lymphomes malins) chez la souris ; et entre 6,7 $mg.m^{-3}$ (tumeurs de la glande mammaire) et 4872 $mg.m^{-3}$ (tumeur de la glande de Zymbal) chez le rat.

Un excès de risque unitaire de $5,9.10^{-6} (\mu g.m^{-3})^{-1}$ a été retenu par Santé Canada à partir de la CT_{01} de 1,7 $mg.m^{-3}$ issue de l'étude épidémiologique de Delzell *et al.* (0,01/ CT_{01}).

4.2.2 VTR de l'US EPA (2002)

L'US EPA a construit un ERU pour le 1,3-butadiène à partir des données épidémiologiques (US EPA, 2002). L'étude clé considérée la plus robuste était celle de Delzell *et al.* de 1996, utilisée également par Santé Canada.

Afin d'identifier un point de départ (PoD), pour dériver l'ERU, l'US EPA a suivi l'approche par table de survie qui consiste à soustraire le risque cumulé vie entière de la population exposée à celui de la population non exposée. Ce PoD, appelé $LEC_{95\%}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à

⁵ $RR = (1 + dose)^\alpha$; $RR = 1 + \beta \times dose^\alpha$; $RR = e^{\beta \cdot dose}$; $RR = 1 + \beta \times dose$

⁶ $RR = (1 + dose)^\alpha$

95% de la concentration efficace), correspond au niveau d'exposition associé à un niveau de réponse défini *a priori* (extra-risque).

L'US EPA a réalisé les choix suivants :

- l'analyse réalisée par Santé Canada en 1998, à partir des données individuelles de mortalité par leucémie issues de l'étude de Delzell *et al.* de 1996, a été retenue. L'US EPA a testé plusieurs modèles utilisés par Santé Canada s'ajustant aux données : linéaire, log-linéaire, puissance, shape ;
- les risques de décès par « leucémies » ont été calculés jusqu'à l'âge de 85 ans ;
- les taux de mortalité américains par classe d'âge (hommes et femmes combinés) toutes causes et par leucémies (tous types confondus) ont été utilisés dans la table de survie (NCHS, 1993 cité dans US EPA, 2003) ;
- l'exposition professionnelle a été ajustée en exposition environnementale (240 jours versus 365 jours d'exposition et 10 m³/j versus 20 m³/j d'air inhalé).

L'US EPA a testé plusieurs niveaux de réponse⁷, variant entre 0,1 et 10%, et a retenu un niveau de réponse de 1% considérant la génotoxicité du 1,3-butadiène et le fait que le risque additionnel de 1% est en accord avec les données de l'étude de Delzell *et al.* de 1996. Ainsi, le niveau d'exposition correspondant à un risque (« extra risk ») de 1% (EC₀₁) a été estimé.

La table de survie a abouti à des EC₀₁ comprises entre 0,11 et 1,6 ppm et des LEC₀₁ comprises entre 0,037 et 0,87 ppm, montrant ainsi la grande variabilité des résultats en fonction du choix du modèle utilisé. Enfin, l'US EPA a réalisé une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la LEC₀₁ afin de déterminer un ERU (1%/LEC₀₁) compris entre 0,011 ppm⁻¹ pour le modèle log-linéaire, 0,027 ppm⁻¹ pour le modèle linéaire et 0,27 ppm⁻¹ pour le modèle shape.

Le modèle linéaire par défaut a été retenu par l'US EPA⁸ pour obtenir un ERU de 0,027 ppm⁻¹ pour l'excès de risque de mortalité par leucémies induites par une exposition cumulée au 1,3-butadiène.

Souhaitant estimer le risque d'excès d'incidence du cancer, et non de mortalité, l'US EPA a adapté la table de survie en utilisant les taux d'incidence de leucémies par âge pour la période 1994-1998 (toutes les leucémies, hommes et femmes) du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results program of the National Cancer Institute) à la place des taux de mortalité par leucémies. Pour ce faire, l'US EPA fait l'hypothèse que l'incidence et la mortalité des leucémies ont la même relation dose-réponse pour l'exposition au 1,3-butadiène et que les données d'incidence concernent les premières occurrences de la leucémie ou que les rechutes apportent une contribution négligeable. Le calcul repose également sur le fait que les taux d'incidence des leucémies sont faibles par rapport aux taux de mortalité toutes causes confondues. Une EC₀₁ de 0,528 ppm et une LEC₀₁ de 0,254 ppm ont été calculées et ont permis d'aboutir, après extrapolation linéaire, à un ERU de 0,04 ppm⁻¹ (0,02 (mg.m⁻³)⁻¹) pour l'incidence des leucémies.

⁷ Extra risk = (Rx – Ro) / (1-Ro), avec Rx : risque vie entière dans la population exposée, Ro : risque vie entière dans la population non exposée

⁸ RR = 1 + 0,0099X, où X représente l'exposition cumulée au 1,3-butadiène en ppm-an

Enfin, l'US EPA a effectué un ajustement de cet ERU avec un facteur multiplicatif de 2 aboutissant à un **ERU de 0,08 ppm⁻¹, soit 3.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹**. Il le justifie en indiquant que l'extrapolation du risque unitaire à partir d'une étude chez le travailleur (homme) pourrait sous-estimer le risque total de cancer du 1,3-butadiène dans la population générale. En particulier, les données expérimentales montrant l'apparition de tumeurs de la glande mammaire, à la fois chez les souris et les rates, laissent supposer que les femmes seraient plus sensibles à la cancérogénicité du 1,3-butadiène. Ce facteur permet également d'apporter une protection supplémentaire par rapport à l'apparition de tumeurs dans de nombreux organes (en particulier au niveau des poumons) observées dans les études expérimentales. L'US EPA a fait l'exercice de dériver un ERU de 0,01 (mg.m⁻³)⁻¹ pour des tumeurs de la glande mammaire observées chez la souris femelle (espèce la plus sensible) (NTP, 1993) qui est légèrement inférieur à celui estimé à partir des données épidémiologiques (0,02 (mg.m⁻³)⁻¹).

Il est à noter que dans son rapport datant d'août 2020, l'US EPA a planifié une révision complète de l'évaluation des risques du 1,3-butadiène (US EPA, 2020). Cette révision devrait être disponible sous sa version finale en 2023 selon un échange de courriel avec l'US EPA en septembre 2020.

4.2.3 VTR de TCEQ (2008)

Le TCEQ a construit un ERU à partir de la cohorte « Delzell » pour la mortalité par leucémies mais a utilisé une mise à jour de cette cohorte (Cheng *et al.*, 2007). Par rapport à l'étude de Delzell *et al.* de 1996, l'étude de Cheng *et al.* de 2007 prend en compte 7 années supplémentaires de suivi (jusqu'en 1998), un plus grand nombre de décès dont un total de 81 décès avec leucémie comme cause principale ou contributive. Les estimations de l'exposition au 1,3-butadiène ont également été mises à jour, et des estimations quantitatives de l'exposition au 1,3-butadiène, au styrène et au diméthylthiocarbamate ont été déterminées.

Dans cette mise à jour, 16 579 hommes répartis dans 6 installations (5 aux Etats-Unis et une au Canada) avec au moins une année d'ancienneté sur site avant le 1^{er} janvier 1992 ont été initialement inclus. Sur ces 16 579 travailleurs, 488 ont été exclus parce qu'ils avaient abandonné le suivi à un âge inférieur à celui de la plus jeune personne décédée d'une leucémie (33 ans). Les analyses se sont donc basées sur 16 091 travailleurs (soit 485 732 personne-année d'observation). L'association entre l'exposition au 1,3-butadiène et la mortalité par tumeurs lymphoïdes et myéloïdes a été étudiée.

Le TCEQ a suivi l'approche par table de survie pour identifier un PoD, appelé LEC_{95%} (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration efficace). Il correspond au niveau d'exposition associé à un niveau de réponse défini *a priori* (extra-risque).

Le TCEQ a réalisé les choix suivants :

- le TCEQ a testé plusieurs modèles de régression investiguant la relation entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et la mortalité par leucémie et a retenu le modèle Cox log-linéaire, en considérant une exposition continue, limité à 95% de la plage d'exposition, exprimée en ppm-années avec l'âge en covariable. Les résultats de l'analyse retenue proviennent d'une communication personnelle entre le TCEQ, Cheng et Delzell en janvier 2008 ;

- le taux de mortalité pour les leucémies (tous types confondus) aux Etats-Unis entre 2000-2003 et le taux de mortalité toutes causes aux Etats-Unis en 2000 ont été utilisés dans la table de survie ;
- les risques de mortalité par leucémies ont été calculés jusqu'à l'âge de 70 ans ;
- l'exposition professionnelle a été ajustée en exposition environnementale (5 jours/semaine versus 7 jours/semaine et $10 \text{ m}^3/\text{j}$ versus $20 \text{ m}^3/\text{j}$ d'air inhalé).

Le TCEQ a retenu un niveau de réponse de 0,1% car il se trouve dans la fourchette de réponse observable des décès par leucémie. Ainsi, le niveau d'exposition correspondant à un « extra risk » de 0,1% (EC_{001}) a été estimé. Le TCEQ a choisi la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% comme PoD puis a réalisé une extrapolation linéaire à l'origine afin d'obtenir un ERU ($0,1\%/\text{LEC}_{001}$). En fonction des différents résultats des modèles Cox utilisés, les ERU étaient compris entre $5,4 \cdot 10^{-7}$ et $2,4 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

Le TCEQ a retenu un ERU de $5,07 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, dérivé à partir du modèle issu de la communication personnelle entre le TCEQ, Cheng et Delzell.

Le TCEQ a proposé d'appliquer des facteurs spécifiques pour calculer les risques cancérigènes chez les enfants ou ADAF (*Age Dependent Adjustment Factor*), comme recommandé par l'US EPA pour les substances mutagènes (US EPA, 2005). Ces facteurs ont été calculés à chaque âge dans la table de survie. Ainsi, lorsque les ADAF ne sont pas pris en compte, le risque cancérigène est de $0,4 \cdot 10^{-3} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ contre $0,47 \cdot 10^{-3} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ quand ils sont pris en compte. Au final, **le TCEQ n'a pas retenu l'application des ADAF** car les données de toxicocinétique et de toxicodynamie n'indiquent pas que les enfants soient plus sensibles que les adultes au caractère leucémogène des substances chimiques pour les leucémies aiguës myéloïdes et non lymphoïdes. De plus, les valeurs obtenues avec et sans ADAF étaient du même ordre de grandeur.

4.2.4 VTR de l'OEHHA (2011)

En 2011, l'OEHHA a dérivé un « *unit risk factor* » sur la base de données animales. L'OEHHA a considéré que les données épidémiologiques étaient inadéquates pour établir une VTR cancérigène. En effet, malgré les résultats d'études épidémiologiques conduites en milieu professionnel notamment l'étude de Divine *et al.* de 1990, les co-expositions à d'autres substances pouvant entraîner une augmentation de la mortalité par leucémies ne peuvent être écartées.

L'OEHHA a construit des « *unit risk factors* » à partir de l'incidence des tumeurs totales et des tumeurs considérées à chaque site individuellement chez la souris (NTP, 1984 ; Melnick *et al.*, 1990 – publication de l'étude du NTP, 1993) et le rat (Hazelton Europe, 1981 cité dans OEHHA, 2011) et en utilisant un modèle LMS (*linearized multistage*) pour l'extrapolation aux faibles doses. Les tumeurs pulmonaires alvéolaires et bronchiolaires chez les souris femelles ont été considérées comme l'effet critique (Melnick *et al.*, 1990).

L'OEHHA a dérivé sa VTR sans seuil à partir d'une dose interne en $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ de tissus, pour les rats et souris, permettant d'aboutir à des valeurs de $4,4 \cdot 10^{-6}$ à $3,6 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ correspondant à la fourchette supérieure du risque cancérigène chez l'Homme. La différence entre ces valeurs peut s'expliquer par des différences de cinétique entre le rat et la souris : en plus d'un taux métabolique plus élevé pour le 1,3-butadiène chez la souris, une détoxification limitée et donc une accumulation

du métabolite génotoxique réactif primaire (1,2-époxybutène) peut être un facteur significatif de la susceptibilité accrue des souris à la cancérogenèse induite par le 1,3-butadiène.

L'OEHHA a retenu les données chez la souris, issues de l'étude de Melnick *et al.* (1990) pour plusieurs raisons : l'utilisation de faibles doses, 5 niveaux de dose (versus 3 dans l'étude chez le rat), l'existence de 2 études chez la souris (NTP, 1984 ; Melnick *et al.*, 1990), la non réplication de l'étude chez le rat, la cohérence des sites de cancérogénicité entre les deux études chez la souris, des données plus détaillées dans l'étude chez la souris permettant une analyse approfondie et des preuves limitées chez l'Homme de cancers lymphatiques et hématopoïétiques, effets qui ont été observés chez les souris.

L'analyse de l'OEHHA ci-dessus utilisant l'incidence des tumeurs pulmonaires alvéolaires et bronchiolaires chez les souris femelles (Melnick *et al.*, 1990) a abouti à un « *unit risk factor* » de $1,7 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

4.2.5 VTR du BAuA (Allemagne) (2015)

Dans le cadre du Règlement européen REACH (Règlement n°1907/2006), l'Allemagne a évalué le 1,3-butadiène en 2014, afin de déterminer si son utilisation présente un risque pour la santé humaine. Les préoccupations identifiées étaient son caractère cancérogène et mutagène, un tonnage agrégé important avec un risque potentiel d'exposition pour les professionnels et les consommateurs. L'objectif de cette évaluation n'était pas spécifiquement de dériver une VTR cancérogène pour le 1,3-butadiène mais de demander des informations supplémentaires aux déclarants de la substance afin de vérifier, le cas échéant, les éléments supposés préoccupants.

Afin de réaliser l'évaluation de risques pour les consommateurs, le BAuA (*Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin*), institut fédéral allemand pour la sécurité et la santé au travail, a dérivé une DMEL (*Derived Minimal Effect Level*) par inhalation pour le consommateur de $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$. Cette valeur est basée sur la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) dérivée en 2008 par l'AGS (*Ausschuss für Gefahrstoffe*), comité allemand sur les substances dangereuses, de $11 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ en considérant un risque de leucémies de 1/100 000 et un ajustement temporel (8 heures par jour versus 24 heures par jour ; 5 jours par semaine versus 7 jours par semaines ; 40 ans de travail versus 70 ans de durée de vie).

4.2.6 VTR de Sielken *et al.* (2015)

Sielken *et al.* ont dérivé des excès de risque de mortalité par leucémies chez des professionnels exposés au 1,3-butadiène (Sielken *et al.*, 2015). Les auteurs de cette publication sont des consultants et déclarent avoir reçu des financements de l'*American Chemistry Council*, du Conseil européen de l'industrie chimique (Cefic) et du TCEQ. L'Anses a contacté les auteurs de la publication ainsi que le TCEQ en avril 2020 afin d'obtenir des informations complémentaires et des clarifications sur l'approche suivie. La description ci-dessous tient compte des éléments transmis à l'Anses.

Leur analyse se fonde sur une mise à jour de la cohorte « Delzell » (Sathiakumar *et al.*, 2005 ; Macaluso *et al.*, 2004) (cf. chapitre 3.6.1). Dans cette mise à jour, 16 585 travailleurs répartis dans 6 installations (5 aux Etats-Unis et une au Canada) ont été inclus. L'étude a permis de prendre en compte 7 années supplémentaires de suivi (jusqu'en 1998) et un plus grand nombre de décès dont

un total de 81 décès dus aux leucémies comme cause principale ou contributive (Sathiakumar *et al.*, 2005). Les décès ont été répartis dans différents sous-types de leucémies selon la classification CIM9. Les estimations de l'exposition au 1,3-butadiène ont été mises à jour et des estimations quantitatives de l'exposition au 1,3-butadiène, au styrène et au diméthylthiocarbamate (DMDTC) ont été déterminées (Macaluso *et al.*, 2004).

Sielken *et al.* ont suivi l'approche par table de survie pour identifier un PoD, appelé $LEC_{95\%}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration efficace). Il correspond au niveau d'exposition associé à un niveau de réponse défini *a priori* (extra-risque).

Ils ont réalisé les choix suivants :

- le modèle de régression de Cox a été utilisé pour investiguer la relation entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et la mortalité par leucémie. Différentes co-variables d'exposition (incluant l'exposition cumulée en styrène > 50 ppm, le nombre cumulé de tâches de forte intensité pour le butadiène et le styrène ou l'exposition cumulée en DMDTC) ont été considérées. Aucun indicateur d'exposition n'est significativement associé au risque de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et ou à celui de leucémie myéloïde chronique (LMC) ($p > 0,05$), contrairement à ce qui est observé pour les leucémies lymphoïdes (« leucémies lymphoïdes chroniques ») (LLC) et « tumeurs lymphoïdes » ;
- les estimations des risques ont été réalisées grâce à la fonction dose-réponse log-linéaire, associée à l'utilisation d'une table de survie permettant d'estimer le taux de mortalité par leucémie ou sous-type de leucémie en présence (R_{exp}) ou en absence (R_0) d'une exposition (mortalité « de fond ») dans la population américaine datant de 2005 ;
- le taux de mortalité pour toutes les leucémies et par sous-types de leucémies aux Etats-Unis en 2005 et le taux de mortalité toutes causes aux Etats-Unis en 2005 ont été utilisés dans la table de survie ;
- les risques ont été calculés jusqu'à l'âge de 70 et 85 ans ;
- l'exposition professionnelle a été ajustée en exposition environnementale (exposition continue à partir de la naissance, 5 jours/semaine versus 7 jours/semaine, $10 \text{ m}^3/\text{j}$ versus $20 \text{ m}^3/\text{j}$ d'air inhalé).

Les auteurs ont retenu un niveau de réponse de 1/100 000 car selon les auteurs, il s'agit d'un niveau de risque habituellement utilisé pour gérer les risques cancérigènes et il s'avère que l' $EC_{1/100\ 000}$ correspond aux expositions observées. Ainsi, le niveau d'exposition correspondant à un « extra risk » de 1/100 000 ($EC_{1/100\ 000}$) a été estimé. Ils ont choisi la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% comme point de départ puis réalisé une extrapolation linéaire à l'origine afin d'obtenir un ERU pour la mortalité par leucémies (totale et par sous-type). Ainsi, considérant une exposition environnementale de 1 ppm, soit $2,25 \text{ mg.m}^{-3}$, de 1,3-butadiène pendant 70 ans, les ERU sont de $2,7.10^{-5} \text{ ppm}^{-1}$ pour les LLC et de $1,7.10^{-4} \text{ ppm}^{-1}$ pour les tumeurs lymphoïdes, soit respectivement $1,2.10^{-5} (\text{mg.m}^{-3})^{-1}$ et $7,5.10^{-5} (\text{mg.m}^{-3})^{-1}$.

Tableau 5 : Synthèse des VTR chroniques sans seuil disponibles pour le 1,3-butadiène

Organisme / Auteurs		Santé Canada	US EPA	TCEQ	OEHHA	BAuA	Sielken <i>et al.</i> (2015)		
Année		2000 (2017)	2002	2009	2011	2015	2015		
VTR	Nom	ERU	ERU	ERU	ERU	DMEL	ERU		
	Valeur VTR	$5,9.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$3.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$5,0.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$1,7.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$6,7.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	$1,2.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (LLC)	$7,6.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (tumeurs lymphoïdes)	$5,3.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (leucémies totales)*
	Concentrations associées à plusieurs niveaux de risques	10^{-6} : 0,17 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 1,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 17 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 0,03 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 200 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 0,006 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 0,06 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 0,15 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 1,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 15 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 83,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 833 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 8330 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 13,16 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 131,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 1316 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 188 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 1876 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 18900 $\mu\text{g.m}^{-3}$
	Durée d'exposition considérée pour les données humaines	Expo : 70 ans	Expo : 85 ans	Expo : 70 ans		Expo : 70 ans		Expo : 70 ans	
							$4,9.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (LLC)	$2,2.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (tumeurs lymphoïdes)	$1,5.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (leucémies totales)**
							10^{-6} : 20,25 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 202,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 2025 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 4,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 45 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 450 $\mu\text{g.m}^{-3}$	10^{-6} : 6,75 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 67,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-4} : 675 $\mu\text{g.m}^{-3}$
							Expo : 85 ans		
Effet critique		Mortalité par leucémies			Tumeurs pulmonaires	Mortalité par leucémies	Mortalité par leucémies lymphoïdes chroniques ; tumeurs lymphoïdes ; leucémies totales		
Étude clé	Référence	Delzell <i>et al.</i> (1996)	Delzell <i>et al.</i> (1996) ; Santé Canada (1998)	Cheng <i>et al.</i> (2007)	Melnick <i>et al.</i> (1990)	Non explicité	Sathiakumar <i>et al.</i> (2005) ; Macaluso <i>et al.</i> (2004)		
	Espèce	Homme	Homme	Homme	Souris	Homme	Homme		
	Exposition	Professionnelle ; inhalation	Professionnelle ; inhalation	Professionnelle ; inhalation	Expérimentale ; inhalation	Professionnelle ; inhalation	Professionnelle ; inhalation		
Construction									
Ajustements									
Extrapolation aux faibles concentrations		Durée d'exposition considérée : 70 ans Modélisation par Poisson Table de survie (mortalité) Estimation de la CT_{01} 0,01/ CT_{01}	Durée d'exposition considérée : 85 ans Modélisation par Poisson Table de survie (incidence) Extrapolation linéaire à l'origine Ajustement de l'excès de risque du fait d'une sous-estimation potentielle du risque (facteur 2)	Durée d'exposition considérée : 70 ans Modélisation par Cox Table de survie (mortalité) Extrapolation linéaire à l'origine	Modèle LMS	Durée d'exposition considérée : 70 ans Ajustement de la valeur dérivée par l'AGS (2008) pour les travailleurs pour prendre en compte les différences d'exposition	Durée d'exposition considérée : 70 et 85 ans Modélisation par Cox Tables de survie (mortalité) Extrapolation linéaire à l'origine		

*Valeurs corrigées par rapport à la publication après échanges avec les auteurs ; ** Valeur non corrigée a priori, issue du tableau 5 de la publication

5 Proposition de VTR chronique à seuil de dose par voie respiratoire

5.1 Choix de l'effet critique

Le CES a décidé de retenir comme effet critique l'atrophie ovarienne, cet effet apparaissant dès la plus faible concentration chez la souris après une exposition chronique par inhalation. Une des hypothèses formulées par l'US EPA est l'induction d'une atrophie ovarienne consécutive à une réduction du nombre de follicules favorisant *in fine* la formation de tumeurs. Cet effet est très probablement lié à la formation du métabolite DEB.

Des atrophies utérines et testiculaires sont également retrouvées dans les études du NTP à des concentrations plus élevées. L'US EPA suggère que l'atrophie utérine serait liée à une diminution des œstrogènes suite à l'atrophie ovarienne (US EPA, 2002). Il semble que les testicules soient moins sensibles à la toxicité du 1,3-butadiène que les ovaires. Une des raisons avancées par l'US EPA est un état de compaction moins dense des chromosomes des ovocytes par rapport à ceux des spermatoocytes, favorisant une intercalation entre les paires de bases de l'ADN.

5.2 Analyse des VTR existantes

Trois VTR chroniques par inhalation sont disponibles : US EPA en 2002, TCEQ en 2010 et OEHHA en 2013.

Dans les trois cas, l'effet critique retenu est l'atrophie ovarienne.

La VTR dérivée par le TCEQ n'est pas retenue car la méthodologie utilisée est la plus éloignée de celle préconisée par l'Anses, en termes d'ajustement et de choix de facteurs d'incertitude (Anses, 2017).

Entre les approches de l'US EPA et de l'OEHHA qui proposent *in fine* la même valeur de VTR, celle suivie par l'OEHHA semble être plus en accord avec la méthodologie de l'Anses de par l'ajustement allométrique réalisé *via* un modèle PBPK. Cependant, le choix des facteurs d'incertitude par l'OEHHA diffère des recommandations de l'Anses. Aussi, **le CES ne retient pas la VTR de l'OEHHA telle quelle mais retient, comme PoD, la BMC_{05L_{ADJ}CEH} de 0,67 mg.m⁻³ issue de l'OEHHA (2013) pour l'établissement de la VTR chronique. Cette valeur prend en compte l'ajustement temporel et allométrique.**

Le calcul de la VTR à partir de la BMC_{05L₉₅ADJ_{CEH}} a été effectué à l'aide d'un facteur d'incertitude global de 300 détaillé comme suit (Tableau 6) (Anses, 2017) :

- variabilité inter-espèces : l'UF_A est divisé en deux composantes, une composante toxicocinétique (UF_{A-TK}) et une composante toxicodynamique (UF_{A-TD}).

- pour la composante toxicocinétique, l' UF_{A-TK} de 1 tel que proposé par l'OEHHA est retenu ;
 - un UF_{A-TD} de 10 a été retenu par l'OEHHA sur la base d'une sensibilité particulière de l'Homme aux effets ovotoxiques, par rapport à la souris. Même si cette valeur n'est pas en accord avec la méthodologie de l'Anses, le CES considère qu'elle peut se justifier considérant le risque de ménopause précoce sans effet visible préalable sur le cycle menstruel lors d'une exposition chronique à faible concentration à une substance agissant au niveau des follicules préantraux (Mark-Kappeler *et al.*, 2011). En effet, il a été montré que le VCH (dimère du butadiène ; 4-vinylcyclohexène) et son métabolite, le VCD (4-vinylcyclohexène diépoxyde) agissent spécifiquement sur les follicules primordiaux et primaires, réduisant ainsi la population folliculaire des ovaires. Le nombre de follicules secondaires et antraux diminuent de façon progressive au cours des cycles menstruels accélérant ainsi l'apparition de la ménopause (Mark-Kappeler *et al.*, 2011 ; Brook *et al.*, 2016). Des effets sur les follicules pré-antraux ont été notés avec les métabolites mono- et diépoxydes du butadiène (Mark-Kappeler *et al.*, 2011) justifiant de retenir un UF_{A-TD} de 10 afin de couvrir cette problématique.
- variabilité interindividuelle : l'OEHHA a retenu un UF_H de 30 pour prendre en compte le polymorphisme génétique. Cette approche n'est pas en accord avec la méthodologie de l'Anses qui recommande l'utilisation d'un facteur de 1, 3 ou 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle. Ainsi, le CES recommande l'utilisation d'un facteur de 10 pour la variabilité interindividuelle. Ce facteur peut également être conforté par la modélisation de Wallace et Kelsey sur l'évolution des follicules ovariens de la conception à la ménopause (Wallace et Kelsey, 2010). Un facteur de 8,5 est noté entre les femmes nées avec un faible nombre de follicules (2,5^{ème} percentile) et les femmes ayant une population de follicules dans la moyenne (Kirman et Grant, 2012). Ainsi, le facteur de 10 permettrait de protéger une sous-population de femmes présentant une sensibilité particulière à une toxicité ovarienne.
 - insuffisance des données (UF_D) : le CES préconise l'ajout d'un UF_D de 3 pour prendre en compte le manque de données en lien avec l'étude du potentiel de toxicité sur la reproduction et de neurotoxicité du développement.

Tableau 6 : Comparaison des facteurs d'incertitude définis par l'OEHHA et l'Anses

	OEHHA	Anses
UF_{A-TK}	1	1
UF_{A-TD}	10	10
UF_{H-TK}	10	10
UF_{H-TK}	$\sqrt{10}$	
$UF_{B/L}$	1	1
UF_D	1	3

Ainsi, le CES retient la VTR de $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ à partir de l'approche suivie par l'OEHHA (2013), avec des facteurs d'incertitude modifiés.

5.3 Proposition de VTR chronique par voie respiratoire et niveau de confiance

Tableau 7 : VTR chronique par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Atrophie ovarienne NTP (1993) : étude 2 ans chez la souris	$LOAEC = 14 \text{ mg.m}^{-3}$ $BMC_{5L95} = 2,27 \text{ mg.m}^{-3}$ <u>Ajustement temporel</u> $BMC_{5L95 \text{ ADJ}} = BMC_{5L95} \times 6/24$ $\times 5/7 = 0,41 \text{ mg.m}^{-3}$ <u>Ajustement allométrique (CEH</u> avec $DAF = 1,68$) $BMC_{5L95 \text{ ADJ CEH}} = 0,67 \text{ mg.m}^{-3}$	300 $UF_{A-TK} = 1$ $UF_{A-TD} = 10$ $UF_H = 10$ $UF_{B/L} = 1$ $UF_D = 3$	$2 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$

Un niveau de confiance global **moyen/fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données : **moyen**

Il existe de nombreuses données sur la toxicité du 1,3-butadiène, incluant plusieurs études de deux ans chez la souris et le rat. Cependant, il n'existe aucune étude permettant d'évaluer correctement les effets du 1,3-butadiène sur les fonctions de reproduction, ni sur le développement.

- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **moyen**

L'atrophie ovarienne n'a été rapportée que chez la souris qui semble particulièrement sensible à la toxicité ovarienne du 1,3-butadiène par rapport au rat. Même si le mécanisme exact de cet effet n'est pas clairement élucidé, il semble médié par la toxicité du métabolite diépoxyde du 1,3-butadiène. Les données montrent que des métabolites similaires sont formés chez l'Homme et les rongeurs. Cependant, il existe des différences interspèces concernant la vitesse et la proportion de métabolites formés. Ainsi, la production de DEB est plus importante chez la souris par rapport à l'Homme. A l'inverse, il subsiste des préoccupations quant à une sensibilité particulière de la femme par rapport au modèle murin quant à la toxicité ovarienne. Ainsi, un risque de ménopause prématurée sans effet visible préalable sur le cycle menstruel suite à une exposition prolongée à cette substance ne peut être écarté.

- niveau de confiance de l'étude clé : **élevé**

L'étude est une étude de 2 ans réalisée par le NTP, en accord avec les lignes directrices de l'OCDE.

- niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **élevé**

Une démarche par BMD a été appliquée avec exploitation d'un modèle PBPK.

6 Proposition de VTR cancérogène par voie respiratoire

6.1 Choix de l'effet critique

Le 1,3-butadiène est classé dans le groupe 1 par le CIRC (cancérogène avéré pour l'Homme) (CIRC, 2008, 2012) et en tant que cancérogène de catégorie 1A (peut provoquer le cancer) en Europe selon le règlement CLP.

Le potentiel cancérogène du 1,3-butadiène chez l'Homme a été principalement évalué à partir d'études épidémiologiques réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (styrène-butadiène) ou produisant du butadiène monomère. Elles ont permis d'établir un lien entre la mortalité par leucémies (tous types confondus) et leucémies lymphoïdes et l'exposition au 1,3-butadiène, en particulier à partir de la cohorte « Delzell » (Tableau 8). Cependant, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable, dans la mesure où le terme « leucémies » a un contenu hétérogène, en l'état actuel des connaissances et des classifications actuelles des maladies hématologiques. Le terme « leucémies » désigne un ensemble de maladies qui touchent des tissus hématopoïétiques et lymphatiques différents et qui n'ont pas les mêmes facteurs de risque.

Ainsi, le CES retient comme effet critique les leucémies lymphoïdes dans leur ensemble pour lesquelles une association statistiquement significative avec l'exposition des travailleurs au 1,3-butadiène a été retrouvée dans la cohorte « Delzell » (Sathiakumar *et al.*, 2019 et 2021). Cette désignation n'est elle-même pas très précise. L'Anses a contacté les auteurs de l'étude qui ont indiqué que cette appellation désignait l'ensemble des pathologies comprises dans l'item C91 (ex 204) de la CIM. La liste des pathologies concernées est présentée en Annexe 4. Quantitativement, les leucémies lymphoïdes chroniques et les leucémies aiguës constituent la très grande majorité des pathologies de ce groupe.

Tableau 8 : Comparaison des publications de Delzell *et al.* (1996), Sathiakumar *et al.* (2019 et 2021)

	Delzell <i>et al.</i> (1996)	Sathiakumar <i>et al.</i> (2019)	Sathiakumar <i>et al.</i> (2021)
Cohorte	Cohorte « Delzell »		
Mise à jour	Publication initiale	Suivi jusqu'en 2009	
Population	Travailleurs dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique aux Etats-Unis et Canada		
Effectif	15 649 ♂ (≥ 1 an ancienneté, 7 installations aux USA + 1 au Canada)	22 785 travailleurs (= 866 558 personnes-année) dont 17924 ♂ ayant travaillé ≥ 1 an avant 1992 et 4861 ♀ ayant travaillé ≥ 1 jour avant 1992 dans des 8 usines considérées	
Leucémies totales	<u>Salariés payés à l'heure à un moment donné de leur histoire professionnelle</u> : SMR = 143 (IC _{95%} = 104-191), en particulier chez ceux présentant plus de 10 ans d'ancienneté et un temps depuis l'embauche entre 20 et 29 ans (SMR = 318 ; IC _{95%} = 182-517)	<u>Sous-groupe de salariés payés à l'heure à un moment donné de leur carrière et travaillant depuis ≥ 10 ans</u> : SMR = 139 (IC _{95%} = 106-179) Relation dose-réponse positive et statistiquement significative (p = 0,014) (modèle de Cox)	<u>Salariés payés à l'heure à un moment donné de leur carrière et travaillant depuis ≥ 10 ans</u> : RR = 2,53 (IC _{95%} = 1,37-4,67) catégorie d'exposition la plus élevée (≥ 363,64 ppm-année) β = 2,55.10 ⁻⁴ (IC _{95%} = [0,52-4,57], p = 0,014)
Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)	/	SMR non statistiquement significatif Pas relation dose-réponse (modèle de Cox)	/
Tumeurs lymphoïdes	/	/	RR = 2,61 (IC _{95%} = 1,02-6,67) 3 ^{ème} quartile (213,43 - < 376,36 ppm-année) β = 3,81.10 ⁻⁴ (IC _{95%} = 1,05- 6,10, p = 0,007)
Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)	/	SMR non statistiquement significatif Relation dose-réponse positive et statistiquement significative (p = 0,007) (modèle de Cox)	/
Lymphome non Hodgkinien LHN°	/	SMR = 136 (IC _{95%} = 102-177) Pas de relation dose-réponse (modèle de Cox)	RR non statistiquement significatif Pas de relation dose-réponse (modèle de Cox)
Lymphome de Hodgkin	/	SMR non statistiquement significatif	
Myélome multiple	/	Pas de relation dose-réponse (modèle de Cox)	
Cancer à cellules B	/	/	

/ : non analysé

6.2 Choix de l'hypothèse de construction

Il existe de nombreuses données *in vitro* et *in vivo* investiguant le potentiel génotoxique du 1,3-butadiène et de ses métabolites (CIRC, 2008 et 2012). En Europe, le 1,3-butadiène est classé en tant que mutagène de catégorie 1B (peut induire des anomalies génétiques) (CLP00).

Plusieurs marqueurs de génotoxicité ont été identifiés (US EPA, 2002 ; Preston, 2007 ; Afsset, 2010 ; CIRC, 2012) :

- des adduits à l'ADN ont été décrits chez l'Homme : le N1-THB-Ade (*N*-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adénine) (Zhao *et al.*, 2000), le N7-THB-Gua (*N*-7-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)guanine), qui est l'adduit majoritaire, ainsi que le N7-HB-Gua (*N*-7-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)guanine) à des quantités très faibles (inférieures à la limite de quantification) avec une stabilité faible (Sangaraju *et al.*, 2014). Chez le rat et la souris, les adduits N7 à l'ADN sont formés principalement dans le foie, les poumons et les reins ;
- des transversions A-T et G-C ont été observées et considérées comme les mutations les plus fréquentes après une exposition au 1,3-butadiène ou à ses métabolites ;
- des mutations sur des gènes spécifiques *K-ras* et *p53* ont été identifiées dans différentes tumeurs induites chez la souris. Des mutations *K-ras* (transversion G → C sur le codon 13) ont été observées dans les hémangiosarcomes cardiaques, les tumeurs du poumon et du pré-estomac et les lymphomes. Des altérations du gène *p53* (principalement transition G → A) ont été retrouvées dans des tumeurs cérébrales et des adénocarcinomes de la glande mammaire.

Il a été clairement montré que les effets génotoxiques induits par le 1,3-butadiène impliquent une activation enzymatique en métabolites électrophiles actifs, principalement le DEB, l'EB et possiblement l'EBdiol. Parmi ces époxydes, le DEB est considéré comme le métabolite le plus génotoxique *via* l'induction de larges délétions. L'EB induit principalement des mutations ponctuelles et des petites délétions (US EPA, 2002).

En conclusion, le CES retient le fait que le 1,3-butadiène et ses métabolites produisent des effets génotoxiques (mutations géniques, délétions, etc.) et que les effets suivent une relation dose-réponse sans seuil.

6.3 Analyse des VTR existantes

Cinq organismes ont établi des ERU par voie respiratoire : Santé Canada en 2000, l'US EPA en 2002, le TCEQ en 2008, l'OEHHA en 2013 et l'institut fédéral allemand pour la sécurité et la santé au travail (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ou BAuA) en 2015. En 2015, Sielken *et al.*, mandaté par le TCEQ, ont également dérivé des ERU. Lors d'échanges par courriel en septembre 2020 avec le TCEQ et l'OEHHA, ces organismes ont informé qu'ils n'avaient pas prévu de revoir leurs VTR au vu des résultats de Sielken *et al.* Cependant, il est à noter que dans son rapport datant d'août 2020, l'US EPA a planifié une révision complète de l'évaluation des risques du 1,3-butadiène. Cette révision devrait être disponible sous sa version finale en 2023, selon un échange de courriel avec l'US EPA en septembre 2020.

L'ERU du BAuA n'a pas été retenue par le CES car sa méthode de construction n'est pas suffisamment explicitée pour être évaluée.

L'OEHHA est le seul organisme à avoir fondé son ERU sur des données expérimentales, et plus particulièrement une étude chez la souris, espèce jugée particulièrement sensible à la cancérogénicité du 1,3-butadiène (cf. chapitre 4.2.4) (Melnick *et al.*, 1990). L'OEHHA a considéré les données épidémiologiques insuffisantes pour prédire les risques d'exposition au 1,3-butadiène. Ces données suggèrent que l'exposition au 1,3-butadiène peut être associée chez l'Homme à des cancers lymphatiques et hématopoïétiques, effets qui ont également été observés chez les souris. Des données épidémiologiques étant disponibles et jugées robustes par le CES, elles doivent être utilisées pour dériver la VTR. De plus, les tumeurs retenues comme effet critique par l'OEHHA, à savoir des tumeurs pulmonaires observées chez les souris femelles, n'ont pas été clairement associées à une exposition au 1,3-butadiène chez l'Homme (Sathiakumar et Delzell, 2007 et 2009).

Santé Canada, l'US EPA, le TCEQ et Sielken *et al.* ont dérivé des ERU à partir des données épidémiologiques issues de la cohorte « Delzell », en utilisant une méthode de dérivation similaire (utilisation de table de survie). Cependant, des différences lors de la construction ont été notées :

- en ce qui concerne le choix de l'effet critique, Santé Canada, l'US EPA et le TCEQ ont retenu l'ensemble des leucémies comme effet critique tandis que Sielken *et al.* ont proposé des ERU pour différents sous-types de pathologies hématologiques malignes. Comme indiqué précédemment, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable. Il s'agit d'un agrégat de pathologies qui ne touchent pas les mêmes lignées cellulaires et dont les facteurs de risque sont différents d'une pathologie à l'autre. De plus, la définition de l'entité « leucémies » selon la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS a varié au cours du temps nécessitant d'être prise en compte dans les études épidémiologiques les plus récentes. Ainsi, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne peuvent pas être retenues comme effet critique.

Par ailleurs, l'ensemble de ces ERU sont fondées sur les données issues de la cohorte « Delzell » qui investigate la mortalité par cancer et non l'incidence. L'utilisation des données de mortalité et non des données d'incidence peut entraîner une sous-estimation des risques, surtout en cas de différence importante entre les taux de mortalité et d'incidence pour la pathologie considérée. D'après la Haute autorité de santé (HAS), près de 3300 cas incidents de LLC sont estimés en France en 2010, soit moins de 1 % de l'ensemble des cancers. Elle est néanmoins la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays occidentaux et représente environ 30 % de toutes les leucémies (HAS, 2011). Selon Santé Publique France (SpF), 4674 nouveaux cas de LLC / lymphomes lymphocytiques ont été estimés en France en 2018 (Le Guyader-Peyrou *et al.*, 2019). Le pronostic de LLC est hétérogène : la plupart des malades ont un pronostic vital peu modifié par la maladie. La survie relative à 5 ans, tous stades confondus, est supérieure à 80 % (HAS, 2011). En particulier, plus de 60% des LLC sont considérées comme de bon pronostic, peu étendues et peu évolutives, 30% présentent un risque

intermédiaire et moins de 10% constituent une forme agressive au moment du diagnostic⁹. Ainsi, un peu plus de 1000 décès annuels sont imputables à la LLC (HAS, 2011).

Ainsi, pour prendre en compte ces différences, l'US EPA a dérivé sa VTR à partir des données de mortalité issues de la cohorte « Delzell » et des données d'incidence des leucémies aux Etats-Unis, en supposant que la relation dose-réponse était identique. Cette approche a été critiquée par Teta *et al.* qui concluent que cette approche entraîne une estimation biaisée de l'ERU et que la direction du biais varie en fonction de la puissance et du type de leucémie (Teta *et al.*, 2004). A partir des conclusions de cette étude et des calculs d'ERU selon l'utilisation des données d'incidence et/ou de mortalité, le TCEQ considère que l'utilisation des données d'incidence combinées avec les données de mortalité ne doit pas être retenue car cette approche n'est pas mathématiquement correcte. Ainsi, l'ERU fondé sur la mortalité serait une estimation moins biaisée que l'ERU fondé sur l'incidence estimée à partir de la mortalité ;

- en ce qui concerne le choix de l'étude clé, l'ensemble des ERU a été dérivé à partir des données issues de la cohorte « Delzell » alors que Santé Canada et l'US EPA ont pris en compte les données issues de la publication initiale de Delzell *et al.* de 1996, le TCEQ a utilisé une mise à jour du suivi de la cohorte jusqu'en 1998 avec la publication de Cheng *et al.* (Cheng *et al.*, 2007). Sielken *et al.* se sont également appuyés sur une mise à jour du suivi de la cohorte jusqu'en 1998 à partir des données de Sathiakumar *et al.* de 2005 et de Macaluso *et al.* de 2004 pour l'estimation des expositions ;
- ces ERU ont été dérivés selon des méthodes similaires : méthode des tables de survie pour déterminer le PoD suivi d'une extrapolation linéaire à l'origine. Néanmoins, les hypothèses de construction de la table de survie peuvent différer :
 - Santé Canada et le TCEQ ont estimé les risques jusqu'à l'âge de 70 ans, l'US EPA jusqu'à 85 ans et Sielken *et al.* jusqu'à 70 ans et 85 ans ;
 - les taux de mortalité toutes causes et par leucémies (ou type de leucémies) utilisées dans les tables de survie différent : utilisation de données américaines pour Sielken, canadiennes pour Santé Canada et texanes pour le TCEQ. L'US EPA, de son côté, a également utilisé des taux d'incidence des leucémies aux Etats-Unis ;
 - les tables de survie combinent les données chez les hommes et les femmes. La question s'est posée de la pertinence de l'inclusion des femmes dans la table de survie alors que la population considérée dans la cohorte professionnelle est une population majoritairement masculine. Les taux d'incidence standardisés monde sont respectivement de 4,0 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,1 chez la femme, le rapport homme/femme pour l'incidence de LLC entre 1990 et 2018 est donc égal à 1,9 (Le Guyader-Peyrou *et al.*, 2019). Cette donnée ne suggère donc pas une

⁹ <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sang-les-leucemies-chroniques>, consulté en octobre 2020

sensibilité particulière des femmes pour ce type de leucémie et rend acceptable de combiner les données pour les hommes et les femmes dans la table de survie.

Ainsi, le CES ne retient pas les VTR cancérogènes par voie respiratoire existantes considérant leurs différentes limites et incertitudes et propose de construire une nouvelle VTR.

6.4 Construction de la VTR sans seuil

6.4.1 Choix de l'étude clé

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal.

L'effet critique retenu est l'ensemble des « leucémies lymphoïdes ». Le CES a interrogé Sathiakumar *et al.* pour qu'ils précisent les entités incluses dans la désignation « leucémies lymphoïdes » utilisée dans leur article. Les auteurs ont répondu que dans leur étude, « leucémie lymphoïdes » correspond à l'item 204 de la classification CIM de l'OMS des maladies hématologiques malignes entre 1958 et 1998 et qu'à partir de 1999, elle correspond à l'item C91 des nouveaux états de cette même classification. La liste des pathologies incluses dans la C91 est indiquée en annexe 4.

Quantitativement parlant, la principale des pathologies constitutives de l'item 91 est la LLC. Son incidence est de 2 à 4 pour 100 000 personnes.années. La seule autre pathologie hématologique de l'item C91 qui soit du même ordre de fréquence (incidence, 1 à 2 pour 100 000 personnes.années) est la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Cependant, la LAL est surtout une pathologie de l'enfant : 50 % des cas survenant avant l'âge de 18 ans et le début de la vie professionnelle. La LLC est une affection évoluant sur des périodes longues et qui n'est que très inconstamment à l'origine du décès des personnes qui en sont atteintes. Il s'agit donc d'une pathologie pour laquelle une étude de mortalité rendra moins bien compte de l'excès de risque vie entière lié à l'exposition au 1,3-butadiène qu'une étude d'incidence.

En l'absence d'étude d'incidence, le CES a retenu une étude de mortalité dans laquelle un lien de significatif entre la mortalité par leucémies lymphoïdes et l'exposition au 1,3-butadiène chez l'Homme a été mise en évidence. L'étude de Sathiakumar *et al.* de 2021, qui est une mise à jour de l'analyse des données de la cohorte « Delzell », a été jugée de bonne qualité car elle bénéficie d'un suivi long (1943-2009) et dispose d'une évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène indépendante des déclarations des personnes (utilisation d'une matrice emploi-exposition). Cette étude montre des excès de risque de décès par « leucémies » et « leucémies lymphoïdes » associés à l'exposition au 1,3-butadiène.

Comme indiqué plus haut, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable, puisqu'il s'agit d'un agrégat de pathologies qui ne touchent pas les mêmes lignées cellulaires et dont les facteurs de risque sont différents d'une pathologie à l'autre.

Ainsi, le CES retient l'étude de Sathiakumar *et al.* de 2021 comme étude clé car elle est basée sur la dernière mise à jour de la cohorte « Delzell » et elle permet de confirmer la relation dose-réponse significative entre l'exposition au butadiène et toutes leucémies et les leucémies lymphoïdes. Il retient les leucémies lymphoïdes comme effets critiques.

6.4.2 Construction de l'ERU

Le CES propose de retenir l'approche par table de survie basée sur la méthode développée par le TCEQ qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données d'incidence pour l'effet critique (leucémies lymphoïdes dans leur ensemble). L'ERU est calculé à partir de l'excès de risque vie entière (ELR, *Excess Lifetime Risk*). Il correspond à la pente obtenue par extrapolation linéaire à l'origine de la courbe représentant l'ELR quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont plus élevées que les concentrations présentes dans l'environnement.

- **Approche retenue**

Deux approches sont classiquement utilisées pour exprimer l'ELR en fonction de différents niveaux d'exposition, qui peuvent toutes deux s'appliquer avec les fonctions concentration-risque rapportées dans l'étude épidémiologique clé :

- **une approche dite simple**, qui utilise la probabilité P de survenue de l'effet critique dans une population non exposée ;
- **une approche par risque cumulatif** reposant sur l'utilisation de table de survie¹⁰ ou d'incidence qui consiste à soustraire le risque cumulé de l'effet critique vie entière de la population non exposée à celui de la population exposée.

Par construction, l'ELR obtenu avec l'approche par table de survie est considéré plus précis que celui obtenu par l'approche dite simple. En effet, les tables de survie permettent le calcul de probabilités conditionnelles à la survie d'une tranche d'âge à l'autre, prenant ainsi en compte l'existence de potentiels risques compétitifs¹¹, différents de l'évènement de santé d'intérêt, et ceci tout au long de la vie, i.e. les risques liés à d'autres maladies ou causes de décès que celle d'intérêt.

¹⁰ Une table de survie (ou table de mortalité) rassemble les probabilités conditionnelles de survenue d'un évènement sanitaire, par tranches d'âge (et sexe parfois), au sein d'une population réelle ou fictive (Goldbohm *et al.*, 2006 ; Steenland *et al.*, 1998 ; Vaeth et Pierce, 1990 ; van den Brandt *et al.*, 2002). Ces probabilités sont dites conditionnelles car elles représentent la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt conditionnellement à la survie des individus d'une tranche d'âge à la suivante – d'où la dénomination « table de survie ». Elle a d'abord considéré les données de mortalité mais peut être utilisée avec des données d'incidence avec quelques adaptations en fonction des données disponibles et des effets considérés.

L'approche par table de survie a notamment été utilisée pour construire des VTR sans seuil caractérisant la survenue de cancers en fonction de l'exposition à une substance chimique ou à un radionucléide à partir d'étude épidémiologique clé en milieu professionnel (Goldbohm *et al.*, 2006 ; ECHA, 2019 ; National Research Council, 1988 ; US EPA, 2002 et 2011).

¹¹ Un risque compétitif est la survenue d'une situation ou d'un évènement (autre que celle ou celui d'intérêt) impactant fondamentalement la probabilité d'occurrence de l'évènement de santé d'intérêt. Dans ce cas précis, c'est le décès – quelle qu'en soit la cause – qui est considéré comme risque compétitif.

L'approche par table de survie est ainsi à privilégier quand les données nécessaires (incidence ou mortalité par classes d'âge en France pour l'effet critique) sont disponibles. **Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie.**

Plusieurs hypothèses doivent être faites pour soutenir l'utilisation d'une fonction concentration-risque pour le calcul d'un ELR. Il faut tout d'abord s'assurer que cette fonction et le risque qui lui est associé sont applicables/valables tout au long de la « vie entière » – ou en tout cas, aux âges considérés dans les approches dites simple ou par risque cumulatif. Ensuite, la fonction issue de l'étude épidémiologique doit être considérée applicable/valable à la population ciblée par le calcul de l'ELR.

Dans les études chez l'Homme, l'observation directe du risque vie entière est rare. Néanmoins, des analyses épidémiologiques du risque de maladie sur des périodes de temps plus courtes peuvent être utilisées pour calculer le risque vie entière sous certaines hypothèses :

1. la relation exposition-risque (maladie ou décès) est applicable aux différents âges (s'il n'existe pas suffisamment de données épidémiologiques pour fournir des relations exposition-risque spécifiques selon l'âge, des données empiriques peuvent être utilisées et aucune hypothèse n'est alors nécessaire) ;
2. la relation exposition-risque (maladie ou décès) observée dans l'étude épidémiologique est supposée s'appliquer à la population cible.

L'approche par table de survie comprend plusieurs étapes calculatoires successives, permettant d'estimer R0 et RX entrant dans le calcul de l'ELR :

- 1) R0 représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'évènement d'intérêt dans une population non exposée – c'est le risque de fond vie entière. La vie entière correspond ici à l'amplitude des tranches d'âge considérée dans la table de survie (de <1 à 84 ans). Le calcul de R0 nécessite deux types de données primaires dans la population non exposée, qui doivent être disponibles par tranches d'âge : la probabilité de décès toutes causes confondues des individus et la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt, ici les leucémies lymphoïdes ;
- 2) RX représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'évènement d'intérêt dans une population exposée. En plus des données exploitées et valeurs calculées pour R0, le calcul de RX utilise le risque rapporté dans une étude épidémiologique reliant un niveau d'exposition et l'évènement (i.e. une fonction concentration-risque). L'exposition peut être considérée comme moyenne ou cumulée ;
- 3) L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque :

$$ELR=(RX-R0)/(1-R0)$$

La LLC est une affection évoluant sur des périodes longues et qui n'est que très inconstamment à l'origine du décès des personnes qui en sont atteintes. Il s'agit donc d'une pathologie pour laquelle une étude de mortalité rendra moins bien compte de l'excès de risque vie entière lié à l'exposition au 1,3-butadiène qu'une étude d'incidence. La LLC est une affection évoluant sur des périodes longues et qui n'est que très inconstamment à l'origine du décès des personnes qui en sont atteintes. Il s'agit donc d'une pathologie pour laquelle une étude de mortalité rendra moins bien compte de

l'excès de risque vie entière lié à l'exposition au 1,3-butadiène qu'une étude d'incidence. Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie adaptée qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données d'incidence pour l'effet critique (leucémies lymphoïdes dans leur ensemble). L'adaptation développée par le TCEQ en 2013 pour le 1,3-butadiène a été utilisée.

Au regard de l'effet critique retenu (leucémies lymphoïdes principalement constituées par la LLC) et de la différence entre l'incidence et la mortalité de la LLC, le CES retient l'approche par table de survie adaptée à l'utilisation des données d'incidence qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données d'incidence pour l'effet critique.

- **Collecte des données de santé pour le risque de fond vie entière**

Le calcul de l'excès de risque vie entière (ELR) consiste à projeter une fonction concentration-risque sélectionnée dans la littérature épidémiologique sur le risque de fond de l'évènement de santé dans la population cible, noté R_0 pour l'approche par table de survie. La population cible est la population française (métropole et départements et régions d'outre-mer).

Après échanges avec Sathiakumar *et al.*, les codes CIM des pathologies utilisés dans cette étude ont été précisés pour définir l'entité « leucémies lymphoïde » (*lymphoid leukemia*) afin de vérifier que les agrégations des pathologies hématologiques malignes effectuées étaient acceptables sur le plan mécanistique. Ainsi, les entités pathologiques désignées par l'intitulé « leucémies lymphoïdes » dans l'article sont l'ensemble des pathologies regroupées sous l'item C91 de la CIM10 (de C91.0 à C91.9) (Annexe 4).

Pour les données d'incidence collectées auprès de SpF, le recensement des hémopathies regroupe 24 entités pathologiques dont 3 correspondent à des pathologies incluses dans l'item C91 (leucémie lymphoïdes) de la CIM10. Il s'agit de :

- 32.01 : leucémie lymphoïde chronique (correspondant au C911 de la CIM10),
- 32.09 : leucémie à tricholeucocytes (correspondant au C914 de la CIM10),
- 32.11 : leucémie lymphoblastique (correspondant au C9910 de la CIM 10),

Ces 3 items ne correspondent qu'à 3 des 10 items de la rubrique C91 de la CIM10, mais ce sont ceux qui regroupent quantitativement la très grande majorité des pathologies hématologiques associées à cette rubrique.

Les effectifs de décès et les taux bruts de mortalité en France toutes causes et liés à l'effet critique (item C91) dans une population non exposée ont été collectés pour les hommes et les femmes.

Les données R_0 sont des taux de mortalité ou d'incidence d'une pathologie en France. Il s'agit de taux bruts par classe d'âge de <1 an à 84 ans, homme et femme, pour les années 2015, 2016, 2017. Ces taux ont été collectés auprès des propriétaires des données : le CépiDC (INSERM) pour les données de mortalité et Santé Publique France pour les données d'incidence.

Afin d'utiliser ces données dans la table de survie, les données de mortalité (CépiDC (INSERM)) pour les années 2015, 2016 et 2017 ont été moyennées et pondérées sur les effectifs des hommes et des femmes (effectifs pour la France et pour chaque classe d'âge).

Les données d'incidence ont été calculées en pondérant les taux bruts d'incidence (en personne par année) prédit pour la pathologie considérée, pour chaque année considérée et pour chaque classe d'âge et en faisant la moyenne des taux d'incidence pondérés pour les hommes et les femmes.

• Calcul de l'excès de risque vie entière (ELR) par la table de survie

L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque et nécessite au préalable une phase calculatoire grâce à la table de survie. La table de survie est disponible en Annexe 5.

L'estimation du risque est réalisée en utilisant le RR estimé dans l'étude épidémiologique pour les leucémies lymphoïdes ($RR = 2,70$; $IC_{95\%} = 1,08-6,76$; coeff $\beta = 4,91.10^{-4}$; $IC_{95\%} = 1,51-8,31$), et la table de survie qui prenant en compte les causes de décès compétitives, c'est-à-dire les taux d'incidence pour la leucémie lymphoïde ainsi que les taux de mortalité toutes causes par classe d'âge et dans la population française non exposée au 1,3-butadiène.

Dans le cas de l'utilisation de données épidémiologiques pour des données cancers et en accord avec les lignes directrices de l'US EPA (US EPA, 2005), l'excès de risque vie entière (ELR) a été fixé à 1%.

Le risque est calculé à l'aide d'une table de survie pour une exposition continue au 1,3-butadiène jusqu'à l'âge de 84 ans. L'exposition observée dans l'étude épidémiologique est convertie en une exposition continue vie entière, en multipliant l'exposition professionnelle par un facteur prenant en compte le nombre de jours d'exposition par année (365/240 jours) et la différence de quantité d'air inhalé par jour entre les travailleurs et la population générale ($20/10 \text{ m}^3$).

Le PoD a été calculé en considérant la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient de régression ($\beta = 4,91.10^{-4}$; $IC_{95\%} = 1,51-8,31$) en accord avec les lignes directrices de l'US EPA et les pratiques de l'Anses. L'ERU calculé à partir du PoD de 6 ppm.année par extrapolation linéaire à l'origine est donné dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque

PoD ¹	ERU ²	Concentrations pour différents niveaux de risque
6 ppm.année	0,00189 ppm-année	10^{-4} : 0,05 ppm.année 10^{-5} : 0,005 ppm.année 10^{-6} : 0,0005 ppm.année
41 062 $\mu\text{g.m}^{-3}$	$2,43.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	10^{-4} : 410 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : 41 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-6} : 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$

¹PoD : calculé avec la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient β de la droite de régression ; ²ERU = $0,01/\text{PoD}$

6.5 Niveau de confiance

Un **niveau de confiance global fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- niveau de confiance dans la nature et dans le corpus de données : fort (nombreuses études épidémiologiques de bonne qualité scientifique sur une même cohorte) ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : fort (études de cohorte montrant une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et uniquement avec les leucémies lymphoïdes) ;
- niveau de confiance dans le choix l'étude clé : fort. Cette étude correspond aux critères de sélection pour la dérivation d'une VTR avec une bonne qualité de l'évaluation des expositions individuelles et par mesurage, et une bonne qualité de la détermination des pathologies considérées. Elle fournit des relations concentration-risque pour les excès de risques présentés ;
- niveau de confiance dans le choix du PoD : fort (utilisation d'une table de survie, précision du PoD).

6.6 Proposition de VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire

La construction de la VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire est résumée dans le Tableau 10.

Tableau 10: VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène

Effet critique (étude clé)	Relation concentration-risque	VTR
Leucémies lymphoïdes (mortalité) Sathiakumar <i>et al.</i> (2021) : étude épidémiologique en milieu professionnel (exposition par inhalation)	RR = 2,70 (IC _{95%} = 1,08-6,76), borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta = 8,31.10^{-4}$ Table de survie ajustée sur l'incidence avec un ajustement temporel Extrapolation linéaire à l'origine à partir du PoD de 6 ppm-année pour un ELR de 1%	ERU = $2,43.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$
		Pour un risque de : 10^{-4} : $410 \mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-5} : $41 \mu\text{g.m}^{-3}$ 10^{-6} : $4 \mu\text{g.m}^{-3}$ Niveau de confiance : Fort

7 Conclusions du CES

Deux VTR chroniques, par voie respiratoire, ont été élaborées pour le 1,3-butadiène :

- une VTR chronique à seuil sur la base d'une BMCL dérivées par l'OEHHA en 2013 avec un niveau de confiance moyen/fort,
- une VTR cancérigène sans seuil avec un niveau de confiance fort.

La VTR chronique pour les effets à seuil de dose correspond à un risque de cancer inférieur à 10^{-6} .

Tableau 11 : VTR chronique et cancérigène par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène

Type de VTR	Organisme constructeur (date)	Effet critique (étude clé)	Construction		VTR
VTR chronique à seuil	Anses (2021)	Atrophie ovarienne NTP (1993) : étude 2 ans chez la souris	PoD BMC _{5L95} = 2,27 mg.m ⁻³	UF 300	2 µg.m ⁻³
			Ajustement temporel BMC _{5L95} ADJ = BMC _{5L95} x 6/24 x 5/7 = 0,41 mg.m ⁻³ Ajustement allométrique (CEH avec DAF = 1,68) BMC _{5L95} ADJ CEH = 0,67 mg.m ⁻³	U _{FA-TK} = 1 U _{FA-TD} = 10 U _{FH} = 10 U _{FB/L} = 1 U _{FD} = 3	Niveau de confiance : moyen/fort
VTR cancérigène sans seuil	Anses (2022)	Leucémies lymphoïdes (mortalité)	RR = 2,70 (IC _{95%} = 1,08-6,76), borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta = 8,31.10^{-4}$		ERU = 2,43 10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹
		Sathiakumar <i>et al.</i> (2021) : étude épidémiologique en milieu professionnel (exposition par inhalation)	Table de survie ajustée sur l'incidence avec un ajustement temporel Extrapolation linéaire à l'origine à partir du PoD de 6 ppm.année pour un ELR de 1%		Pour un risque de : 10 ⁻⁴ : 410 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁵ : 41 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁶ : 4 µg.m ⁻³ Niveau de confiance : Fort

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 30 juin 2022.

Signature :

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES « Valeurs sanitaires de référence »,

F. Michiels, Président du CES

8 Bibliographie

8.1 Publications

Date de fin de la bibliographie : 30/06/2021

Abdel-Rahman SZ, Ammenheuser MM, Ward JB Jr. 2001. Human sensitivity to 1,3-butadiene: role of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms. *Carcinogenesis*, 22: 415–423.

Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Ammenheuser MM, Yang Z, Stock TH, Morandi M, Ward JB. 2003. Variability in human sensitivity to 1,3-butadiene: Influence of the allelic variants of the microsomal epoxide hydrolase gene. *Environ Mol Mutagen*, 41: 140–146.

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2010. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 1,3-butadiène. N°CAS 106-99-0.

Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM, Lynch J, Wright M, Nicklas JA, Boogaard PJ, Henderson RF, Swenberg JA, Tate AD, Ward Jr JB. 2001. Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene. *Chem Biol Interact* 135-136: 429-53.

Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM, Lynch J, Rossner P, Nicklas JA, McDonald JD, Boysen G, Georgieva N, Swenberg JA. 2007. Molecular epidemiological studies in 1,3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chem Biol Interact* 166(1-3):63-77.

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). 2017. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Juin 2017. Maisons-Alfort, 186 p.

Anses. 2019. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le 1,3-butadiène (CAS n°106-99-0)

Anses. 2018. Polluants “émergents” dans l'air ambiant. Identification, catégorisation et hiérarchisation de polluants actuellement non réglementés pour la surveillance de la qualité de l'air.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 1993. Toxicological profile for 1,3-butadiene. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry, U.S. Department of Health and Human Services.

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin). 2015. Substance evaluation report. buta-1,3-diene. <https://echa.europa.eu/documents/10162/8f901e1e-bdb6-308b-8701-44f0aeb1df6f>

Bevan C, Stadler JC, Elliott GS, Frame SR, Baldwin JK, Leung HW, Moran E, Panepinto AS. 1996. Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* ; 32(1):1-10.

Bond JA, Dahl AR, Henderson RF, Dutcher JS, Mauderly JL, Birnbaum LS. 1986. Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 84(3): 617-27.

- Bond JA, Dahl AR, Henderson RF, Birnbaum LS. 1987. Species differences in the distribution of inhaled butadiene in tissues. *Am Ind Hyg Assoc J* 48(10): 867-72.
- Boysen G, Georgieva N, Bordeerat NK, Šram RJ, Vacek P, Albertini RJ, Swenberg JA. 2011. Formation of 1,2:3,4-Diepoxybutane-Specific Hemoglobin Adducts in 1,3-Butadiene Exposed Workers. *Toxicological sciences* 125(1): 30–40
- Brochot C, Smith TJ, Bois FY. 2007. Development of a physiologically based toxicokinetic model for butadiene and four major metabolites in humans: Global sensitivity analysis for experimental design issues. *Chem-Biol Interact* 167:168-183.
- Brooks HL, Pollow DP, Hoyer PB. 2016. The VCD Mouse Model of Menopause and Perimenopause for the Study of Sex Differences in Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome. *Physiology (Bethesda)*; 31(4):250-7.
- Checkoway H, Williams TM. 1982. A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *Am Ind Hyg Assoc J* 43:164-169.
- Cheng SF, Chen ML, Hung PC, Chen CJ, Mao IF. 2004. Olfactory loss in poly (acrylonitrile-butadiene-styrene) plastic injection-moulding workers: *Occup.Med.(Lond)*, v. 54, no. 7, p. 469-474.
- Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E. 2007. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships: *Chemico-Biological Interactions* 166(1-3):15-24.
- CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer). 2012. IARC monographs. Chemical agents and related occupations. A review of human carcinogens. Volume 100 F.
- CIRC. 2008. IARC monographs. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). Volume 97.
- Dahl AR, Bechtold WE, Bond JA, Henderson RF, Mauderly JL, Muggenburg BA, Sun JD, Birnbaum LS. 1990. Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. *Environ Health Perspect.* 86 : 65-9.
- Dahl AR, Sun JD, Birnbaum LS, Bond JA, Griffith Jr WC, Mauderly JL, Muggenburg BA, Sabourin PJ, Henderson RF. 1991. Toxicokinetics of Inhaled 1,3-Butadiene in Monkeys: Comparison to Toxicokinetics in Rats and Mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 110(1):9-19.
- Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Macaluso M, Julian J, Larson R, Cole P, Muir DC. 1996. A follow-up study of synthetic rubber workers: *Toxicology* 113(1-3):182-189.
- Delzell E, Macaluso M, Sathiakumar N, Matthews R. 2001. Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry: *Chemico-Biological Interactions* 135-136:515-534.
- Delzell E, Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R. 2006. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers: Research Report (Health Effects Institute) 132:1-63.

- Divine BJ. 1990. An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility— preliminary results. *Environ Health Perspect* 86:119-128.
- Divine BJ, Wendt JK, Hartman CM. 1993. Cancer mortality among workers at a butadiene facility. In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards. IARC Scientific Publications. Vol. 127. Sorsa, M; Peltonen, K; Vainio, H; et al., eds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, pp. 345-362.
- Divine BJ, Hartman CM. 1996. Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology* 113:169-181.
- Divine BJ, Hartman CM. 2001. A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility: *Chemico-Biological Interactions* 135-136:535-553.
- Doerr JK, Hollis EA, Sipes IG. 1996. Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B5C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 113(1-3):128-136.
- Downs TD, Crane MM, Kim KW. 1987. Mortality among workers at a butadiene facility: *Am.J.Ind.Med.* 12(3):311-329.
- European Chemicals Agency (ECHA). 2019. <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.138>
- Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, Heck JE, Park AS, Crippa A, Orsini N, Vinceti M. 2019. Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 127(4):46002.
- Fustinoni S, Soleo L, Warholm M, Begemann P, Rannug A, Neumann HG, Swenberg JA, Vimercati L, Colombi A. 2002. Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(10 Pt 1): 1082-90.
- Goldbohm RA, Tielemans EL, Heederik D, Rubingh CM, Dekkers S, Willems MI, Dinant Kroese E. 2006. Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 44 (3):294-310.
- Graff JJ, Sathakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. 2005. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality: *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 47(9):916-932.
- Habdous M, Siest G, Herbeth B, Vincent-Viry M, Visvikis S. 2004. Polymorphismes des glutathion S-transférases et pathologies humaines: bilan des études épidémiologiques. *Ann Biol Clin* 62:15-24
- Hackett PL, Sikov MR, Mast TJ, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Decker JR, Evanoff JJ, Rommereim RL, Rowe SE, Westerberg RB. 1987. Inhalation Developmental Toxicology Studies of 1,3-Butadiene in the Rat Prepared for the National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program. NIH-401-ES-40131. Richland, Washington, Pacific Northwest Laboratory.

- Hall C, Heck JE, Ritz B, Cockburn M, Escobedo LA, von Ehrenstein OS. 2019. Prenatal Exposure to Air Toxics and Malignant Germ Cell Tumors in Young Children. *J Occup Environ Med.*;61(6):529-534.
- HAS (Haute Autorité de Santé). 2011. Guide affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf
- Hayes RB, Zhang L, Swenberg JA, Yin SN, Xi L, Wiencke J, Bechtold WE, Yao M, Rothman N, Haas R, O'Neill JP, Wiemels J, Dosemeci M, Li G, Smith MT. 2001. Markers for carcinogenicity among butadiene-polymer workers in China. *Chem Biol Interact.* 135-136:455-464.
- Henderson RF, Bechtold WE, Sabourin PJ, Maples KR, Dahl AR. 1993. Species Differences in the Metabolism of 1,3-Butadiene in Vivo. *IARC Sci Publ*, no. 127: 57-64.
- Henderson RF, Thornton-Manning JR, Bechtold WE, Dahl AR. 1996. Metabolism of 1,3-Butadiene: Species Differences. *Toxicology* 113(1-3): 17-22.
- Himmelstein MW, Acquavella JF, Recio L, Medinsky MA, Bond JA. 1997. Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit Rev Toxicol* 27(1): 1-108.
- Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (Ineris). 2019. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. 1,3-butadiène. Dernière mise à jour : 28/06/2019.
- Institut National de la Recherche et de la Sécurité (INRS). 2019. Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES. 1,3-butadiène. Fiche toxicologique n°241.
- Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH, Leiderman LJ. 1986a. Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 Swiss mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 83:95-100.
- Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH, Leiderman LJ. 1986b. Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 85:450-455.
- Irvine LFH. 1981. 1,3-Butadiene: Inhalation Teratogenicity Study In The Rat Prepared for The International Institute of Synthetic Rubber Producers. Harrogate, England, Inc. Hazleton Laboratories Europe Ltd.
- Joint Research Centre (JRC). 2002. 1,3-butadiène CAS 106-99-0. Summary risk assessment report.
- Khalil M, Abudiab M, Ahmed AE. 2007. Clinical evaluation of 1,3-butadiene neurotoxicity in humans: *Toxicol. Ind. Health* 23(3):141-146.
- Kirman CR, Grant RL. 2012. Quantitative human health risk assessment for 1,3-butadiene based upon ovarian effects in rodents. *Regul Toxicol Pharmacol.* 62(2):371-84.
- Kohn MC, Melnick RL. 2001. Physiological modeling of butadiene disposition in mice and rats. *Chem Biol Interact* 135-136: 285-301.

- Leiderman LJ, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH, Irons RD. 1986. Altered hematopoietic stem cell development in male B6C3F1 mice following exposure to 1,3-butadiene, *Exp. Mol. Pathol.* 44: 50-56.
- Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, Cowppli-Bony A, Maynadié M, Troussard X, Delafosse P, Grosclaude P, Colonna M, Woronoff AS, Remontet L, Bossard N, Monnereau A. 2019. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 2 – Hémopathies malignes. Juillet 2019.
- Lin YS, Smith TJ, Kelsey KT, Wypij D. 2001. Human physiologic factors in respiratory uptake of 1,3-butadiene. *Environ Health Perspect* 109(9): 921-6.
- Lin YS, Smith TJ, Wang PY. 2002. An Automated Exposure System for Human Inhalation Study. *Arch Environ Health* 57(3): 215-23.
- Macaluso M, Larson R, Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Julian J, Muir D, Cole P. 1996. Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry: *Toxicology* 113(1-3):190-202.
- Macaluso M, Larson R, Lynch J, Lipton S, Delzell E. 2004. Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene, and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers, *J Occup Environ Hyg.* 1; 371–390.
- Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, Devine PJ. 2011. Xenobiotic Effects on Ovarian Preantral Follicles. *Biol Reprod.* 2011 Nov; 85(5): 871–883.
- Matanoski GM, Schwartz L. 1987. Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J Occup Med* 29:675-680.
- Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Schwartz L. 1990. Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982): *Environ Health Perspect.* 86:107-117.
- Matanoski G, Francis M, Correa-Villasenor A, Elliott E, Santos-Burgoa C, Schwartz L. 1993. Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers: *IARC Sci.Publ.* 127:363-374.
- Matanoski G, Elliott E, Tao X, Francis M, Correa-Villasenor A, Santos-Burgoa C. 1997. Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann N Y Acad Sci* 837:157-169.
- McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL. 1974. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72: *J Occup Med.* 16(7):458-464.
- McMichael AJ, Spirtas R, Gamble JF, Tousey PM. 1976. Mortality among rubber workers: relationship to specific jobs. *J Occup Med* 18:178-185.
- Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ. 1982. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies: *Scand.J Work Environ Health* 8(4):250-259.

- Meinhardt TJ, Crandall MS, Fajen JM, Brown DP. 1990. Environmental epidemiologic investigations in the styrene-butadiene rubber production industry. *Environ Health Perspect* 86:103-106.
- Melnick RL, Huff J, Chou BJ, Miller RA. 1990. Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3H F1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Res.* 1990 Oct 15;50(20):6592-9.
- Melnick RL, Shackelford CC, Huff J (1993). Carcinogenicity of 1,3-butadiene. *Environ Health Perspect*, 100: 227–236.
- Morrissey RE, Schwetz BA, Hackett PL, Sikov MR, Hardin BD, McClanahan BJ, Decker JR, Mast TJ. 1990. Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. *Environ Health Perspect.*;86:79-84.
- NRC. 1988. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR IV. Washington, DC: The National Academies Press, National Research Council. <https://doi.org/10.17226/1026>.
- NTP (National Toxicology Program). 1984. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice. NTP TR 288, NIH Pub. No. 84-2544. 1984. Research Triangle Park, NC, National Toxicological Program.
- NTP. 1993. Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). TP TR 434, NIH Pub. No. 93-3165. 1993. Research Triangle Park, NC, National Toxicological Program.
- Office for Environmental Health Hazards Assessment (OEHHA). 2011. Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values. Appendix B. 2011. <https://oehha.ca.gov/chemicals/13-butadiene>
- OEHHA. 2013. 1,3-Butadiene Reference Exposure Levels. Final version. 2013. <https://oehha.ca.gov/chemicals/13-butadiene>
- Osterman-Golkar SM, Bond JA, Ward Jr JB, Legator MS. 1993. Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. *IARC Sci Publ*(127): 127-34.
- Owen PE, Glaister JR, Gaunt IF, Pullinger DH. 1987. Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats: *Am.Ind.Hyg.Assoc.J.* 48(5):407-413.
- Owen PE, Glaister JR. 1990. Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 86:19-25.
- Preston RJ. 2007. Cancer risk assessment for 1,3-butadiene: data integration opportunities: *Chemico-Biological Interactions* 166(1-3):150-155.
- Sangaraju D, Villalta PW, Wickramaratne S, Swenberg J, Tretyakova N. 2014. Nanolc/Esi+ Hrms3 Quantitation of DNA Adducts Induced by 1,3-Butadiene. *J Am Soc Mass Spectrom* 25(7):1124-35.
- Santé Canada. 2000. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire Rapport d'évaluation : 1,3-Butadiène. Ottawa : Santé Canada. 110p.
- Santos-Burgoa C, Matanoski GM, Zeger S, Schwartz L. 1992. Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *Am J Epidemiol* 136:843-854.

- Sathiakumar N, Delzell E, Hovinga M, Macaluso M, Julian JA, Larson R, Cole P, Muir DC. 1998. Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers: Occupational and Environmental Medicine 55(4):230-235.
- Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. 2005. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers, Occup. Environ. Med. 62:822–829.
- Sathiakumar N, Delzell E, Cheng H, Lynch J, Sparks W, Macaluso M. 2007. Validation of 1,3-butadiene exposure estimates for workers at a synthetic rubber plant: Chemico-Biological Interactions 166(1-3):29-43.
- Sathiakumar N, Brill I, Delzell E. 2009. 1, 3-Butadiene, Styrene and Lung Cancer Among Synthetic Rubber Industry Workers: Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine. 51(11):1326-32.
- Sathiakumar N, Delzell E. 2009. A Follow-Up Study of Mortality Among Women in the North American Synthetic Rubber Industry: Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine. 51(11):1314-25.
- Sathiakumar N, Brill I, Leader M, Delzell E. 2015. 1,3-Butadiene, styrene and lymphohematopoietic cancer among male synthetic rubber industry workers - Preliminary exposure-response analyses. Chemico-Biological Interactions. 241; 40-49.
- Sathiakumar N, Tipre M, Leader M, Brill I, Delzell E. 2019. Mortality Among Men and Women in the North American Synthetic Rubber Industry, 1943 to 2009. J Occup Environ Med. 61(11):887-897.
- Sathiakumar N, Bolaji BE, Brill I, Chen L, Tipre M, Leader M, Arora T, Delzell E. 2021. 1,3-Butadiene, styrene and lymphohaematopoietic cancers among North-American synthetic rubber polymer workers : exposure response-analyses. Occup Environ Med 2021. 78(12):859-868.
- Sielken Jr RL, Valdez-Flores C. 2015. A comprehensive review of occupational and general population cancer risk: 1, 3-Butadiene exposure-response modeling for all leukemia, acute myelogenous leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, myeloid neoplasm and lymphoid neoplasm. Chem Biol Interact; 241:50-8.
- Sorsa M, Autio K, Demopoulos NA, Jarventaus H, Rossner P, Sram RJ, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D. 1994. Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene: Mutat.Res. 309(2):321-326.
- Steenland K, Spaeth S, Cassinelli R, Laber P, Chang L, Koch K. 1998. NIOSH life table program for personal computers. Am J Ind Med 34 (5):517-8.
- Teta J, Tran NL, Mink PJ, Barraj LM. 2004. Validity of Using Background Leukemia Incidence Rates with Cohort Mortality-Based Potency Estimates to Calculate Excess Lifetime Risk, Human and Ecological Risk Assessment, 10:5, 923-938.
- Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ). 2015. Development Support Document on 1,3-butadiene. Disponible sur <https://www.tceq.texas.gov/downloads/toxicology/dsd/final/butadiene.pdf>

- Tsai SP, Ahmed FS, Ransdell JD, Wendt JK, Donnelly RP. 2005. A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to 1,3 butadiene: J.Occup.Environ.Hyg. 2(10):508-515.
- Tsai SP, Wendt JK, Ransdell JD. 2001. A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. Chemico-biological interactions 135:555-567.
- Thurmond LM, Lauer LD, House RV, Stillman WS, Irons RD, Steinhagen WH, Dean JH. 1986. Effect of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions. Toxicol Appl Pharmacol 86:170-179.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA). 2002. Health Assessment of 1,3-Butadiene. EPA/600/P-98/001F. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2005. Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001B. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2020. Final Scope of the Risk Evaluation for 1,3-Butadiene. EPA-740-R-20-011. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.
- Uuskula M, Jarventaus H, Hirvonen A, Sorsa M, Norppa H. 1995. Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes: Carcinogenesis 16(4):947-950.
- Vaeth M, Pierce DA. 1990. Calculating excess lifetime risk in relative risk models. Environ Health Perspect 87:83-94.
- Van den Brandt P, Voorrips L, Hertz-Picciotto I, Shuker D, Boeing H, Speijers G, Guittard C, Kleiner J, Knowles M, Wolk A, Goldbohm A. 2002. The contribution of epidemiology. Food Chem Toxicol 40 (2):387-424.
- Van Sittert NJ, Megens HJ, Watson WP, Boogaard PJ. 2000. Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer risk assessment. Toxicol Sci 56(1): 189-202.
- von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M, Ritz B. 2014. In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 25(6):851.
- von Ehrenstein OS, Heck JE, Park AS, Cockburn M, Escobedo L, Ritz B. 2016. In Utero and Early-Life Exposure to Ambient Air Toxics and Childhood Brain Tumors: A Population-Based Case-Control Study in California, USA. Environ Health Perspect. 124(7):1093-9.
- Wallace WHB, Kelsey TW. 2010. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One;5(1):e8772.
- Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE, Fessler-Flesch CA. 1995. Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. Environmental health perspectives 103(6):598-603.
- Whitworth KW, Symanski E, Coker AL (2008). Childhood lymphohematopoietic cancer incidence and hazardous air pollutants in southeast Texas, 1995–2004. Environ Health Perspect, 116: 1576–1580.

Zhao C, Vodicka P, Sram RJ, Hemminki K. 2000. Human DNA adducts of 1,3-butadiene, an important environmental carcinogen. *Carcinogenesis* 21(1): 107-11.

8.2 Sites internet

<https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sang-les-leucemies-chroniques> (consulté en octobre 2020).

8.3 Normes

AFNOR. 2003. NF X 50-110 *Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise*. AFNOR (indice de classement X 50-110).

ISO (International Organization for Standardization). 1997. *Information and Documentation - Rules for the Abbreviation of Title Words and Titles of Publications*. ISO 4:1997. Paris: ISO.

8.4 Législation et réglementation

Direction générale de la prévention des risques et direction général de la Santé. 2014. Note d'information n° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

Guidance to regulation (EC) No1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures, version 5.0, July 2017.

Règlement (CE) n° 1907/2006 du 18/12/06 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques.

ANNEXES

Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Page	Description de la modification
Juin 2022	13	Révision de l'organisation de l'expertise (chapitre 1.3)
	28-36	Révision du chapitre 3.6.1- Effets cancérogènes chez l'Homme : ajout de nouvelles études épidémiologiques
	54-65	Révision du chapitre 4 6 - Proposition de VTR cancérogène par voie respiratoire : construction d'une VTR cancérogène
	66	Révision de la conclusion avec l'ajout de la VTR cancérogène
	82-84	Ajout des annexes 4 et 5

Annexe 2 : Lettre de saisine

2019-SA-0073



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE

N° 118

COURRIER ARRIVE

15 AVR. 2019

DIRECTION GÉNÉRALE

Paris, le

11 AVR. 2019

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de la prévention des risques

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence
nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail (Anses)
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort cedex

Objet : Saisine relative à la sélection ou à l'élaboration des valeurs toxiques de référence (VTR) pour le 1,3-butadiène.

Le 1,3 butadiène, classé cancérigène de catégorie 1A et mutagène de catégorie 2 selon le règlement européen n°1272/2008 modifié¹, est un gaz d'origine anthropique. En ce qui concerne les industries, il est émis dans les procédés de production de polymères, le vapocraquage des hydrocarbures, la manufacture de produits en plastique et en caoutchouc. Les autres sources d'émissions proviennent de la combustion de la biomasse, notamment au cours des incendies de forêts, des moteurs à combustion des véhicules (en particulier les moteurs à essence), et de la fumée de cigarette.

Suite à la publication en juin 2018 du rapport d'expertise collective de l'ANSES « Polluants émergents » dans l'air ambiant » qui préconise la mise en œuvre d'une surveillance nationale du 1,3-butadiène, associée à la proposition d'un objectif environnemental en lien avec la protection de la santé humaine, plusieurs Dreal ont proposé des arrêtés préfectoraux en vue, soit de réviser les évaluations des risques sanitaires (ERS) des industriels, soit de mettre en place une surveillance environnementale de ce polluant.

Dans la note d'information du 31 octobre 2014² relative aux choix des VTR, l'ANSES est désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR. Ainsi l'ANSES peut notamment être saisie lorsque le choix entre plusieurs VTR existantes pose des difficultés : dans la gestion de certains dossiers, celui-ci peut en effet s'avérer déterminant pour les conclusions de l'évaluation des risques sanitaires (ERS) et faire basculer le risque d'acceptable à inacceptable. C'est le cas dans plusieurs bassins industriels français tels que la zone du pourtour de l'étang-de-

¹Règlement européen n°1272/2008 du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

²Note d'information n°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

Berre, l'estuaire de la Seine à proximité du Havre ou la vallée de la chimie au Sud de Lyon où sont concentrées plusieurs industries émettrices de 1,3 butadiène.

S'agissant du 1,3-butadiène, il existe deux VTR établies par les instances nationales et internationales, traduisant un excès de risque unitaire pour la voie d'exposition par inhalation (effet sans seuil) :

$$\text{ERU}_{\text{1,3-butadiène}}^{\text{US EPA}} = 3.10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$\text{ERU}_{\text{1,3-butadiène}}^{\text{OEHHHA}} = 1,7.10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

L'ERU de l'US-EPA (2002) est fondée sur l'étude de la cohorte Delzell : 15 000 employés d'usine de production de caoutchouc exposés au styrène et au 1,3- butadiène. Le suivi sur 49 ans de cette cohorte a montré une augmentation de l'incidence des leucémies. Tandis que l'ERU de l'OEHHHA (2011, révisée en 2013) est basée sur une étude expérimentale sur la souris impliquant des tumeurs pulmonaires chez les femelles.

L'INERIS dans son expertise de 2011 a retenu la VTR sans seuil par inhalation proposée par l'OEHHHA. Conformément à la note d'information du 31 octobre 2014, c'est donc cette VTR qui, est utilisée depuis 2011 dans les évaluations de risques sanitaires des installations classées pour la protection de l'environnement. En revanche les ERS réalisées avant 2011 se référaient à la valeur de l'US-EPA.

Depuis l'expertise de l'INERIS de 2011, de nouvelles données scientifiques ont été publiées. Ainsi, l'étude épidémiologique sur laquelle se base la VTR fixée par l'US-EPA (2002) a été mise à jour pour inclure des informations validées et plus précises sur les données d'exposition. D'autre part la commission du Texas sur la qualité environnementale (TCEQ) a publié en 2013 une expertise sur l'exposition chronique et le potentiel cancérigène du 1,3-butadiène au regard de la littérature existante. Par ailleurs, une valeur limite d'exposition en milieu professionnel (VLEP) pour le 1,3 butadiène a été publiée par l'ANSES en 2011 en se basant sur la cohorte Delzell.

Aussi, afin de tenir compte des nouvelles données scientifiques, nous vous demandons de réaliser, dans un délai d'un an, la sélection ou la construction de VTR chroniques par voie respiratoire sans seuil et à seuil pour le 1,3 butadiène.

Les travaux seront conduits en priorité sur la VTR par inhalation sans seuil, qui est la plus conservatrice.

Nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre, dans les meilleurs délais, votre proposition de contrat d'expertise comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux, dont les résultats sont attendus 1 an à compter de la réception de la présente saisine.

Le Directeur général
de la santé

Professeur Jérôme SALOMON

Le Directeur général
de la prévention des risques

Cédric BOURILLET

Annexe 3 : Recherches bibliographiques complémentaires sur la période 01/01/2008 – 25 octobre 2019 (et mise à jour jusqu'au 30/06/2021)

Date de la recherche bibliographique : 25 octobre 2019

Substance	Voie d'exposition
1,3-butadiene OR N° CAS 106-99-0 (pour Scopus) OR Butadiene monomer OR Butadiene	Pulmonary OR Inhalat* OR respira* OR airway OR nasal OR lung OR nose only

Requête SCOPUS

(TITLE-ABS-KEY (1,3-butadiene OR 106-99-0 OR butadiene AND monomer OR butadiene) AND TITLE-ABS-KEY (pulmonary OR inhalat* OR respira* OR airway OR nasal OR lung OR nose AND only)) AND PUBYEAR > 2007 AND PUBYEAR < 2021

50 résultats

Requête PUBMED

PubMed: All fields - 2008/01/01 – 2019/10/25

113 résultats

Substance	Type de tests
1,3-butadiene OR N° CAS 106-99-0 (pour Scopus) OR Butadiene monomer OR Butadiene	Genotox* OR muta* OR vitro OR endocrin*

Requête SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (1,3-butadiene OR 106-99-0 OR butadiene AND monomer OR butadiene) AND TITLE-ABS-KEY (genotox* OR muta* OR vitro OR endocrin*)) AND PUBYEAR > 2007 AND PUBYEAR < 2021

760 résultats

Requête PUBMED

PubMed : All fields - 2008/01/01 – 2019/10/25

368 résultats

Annexe 4 : Liste des pathologies incluses dans l'item C91 de la classification international des maladies (CIM) de l'OMS des maladies hématologiques malignes

- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie lymphoïde lymphoblastique]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie lymphoïde aiguë cellules NK]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie lymphoïde blastique]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie aiguë lymphoïde Philadelphie]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie lymphoïde aiguë]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie aiguë lymphoïde réfractaire]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie lymphoïde aiguë]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie aiguë lymphoïde en rechute]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie aiguë lymphoïde b]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucémie aiguë lymphoïde]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Acutisation hémopathie lymphoïde B]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA] [Leucose subaiguë lymphoïde]
- C910 Leucémie lymphoblastique aigüe [LLA]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique B]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Acutisation leucémie lymphoïde]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde acutisée]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique en transformation]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Transformation leucémie lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique réfractaire]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique transformée]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique acutisation]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Acutisation leucémie lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique B acutisée]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique pulmonaire]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique évolutive]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique atypique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique acutisée]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique stade C]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique stade A]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique type B]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique Kappa]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Transformation aiguë leucémie lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Prolifération lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Hémopathie lymphoïde chronique]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Leucose lymphoïde chronique phénotype B]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B [Hémopathie lymphoïde chronique acutisée]
- C911 Leucémie lymphoïde chronique à cellules B
- C912 Leucémie lymphoïde subaiguë [Leucémie lymphoïde subaiguë]
- C912 Leucémie lymphoïde subaiguë
- C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B [Leucémie lymphoïde prolymphocytaire réfractaire]

C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique prolymphocytaire B]
C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B [Leucémie lymphoïde chronique prolymphocytaire]
C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B [Leucémie lymphoïde prolymphocytaire acutisée]
C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B [Leucémie lymphoïde prolymphocytaire]
C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B [Acutisation leucémie lymphoïde prolymphocytaire]
C913 Leucémie à prolymphocytes à cellules B
C914 Leucémie à tricholeucocytes
C915 Lymphome/leucémie de l'adulte à cellules T à HTLV-1) [Leucémie lymphoïde T]
C915 Lymphome/leucémie de l'adulte à cellules T à HTLV-1) [Leucémie aiguë lymphoïde T]
C915 Lymphome/leucémie de l'adulte à cellules T à HTLV-1) [Hémopathie lymphoïde T]
C915 Lymphome/leucémie de l'adulte à cellules T à HTLV-1)
C916 Leucémie à prolymphocytes à cellules
C917 Autres leucémies lymphoïdes [Leucémie lymphoïde aleucémique]
C917 Autres leucémies lymphoïdes [Hémopathie lymphoïde B kappa]
C917 Autres leucémies lymphoïdes
C918 Leucémie à cellules B matures, de type Burkitt
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Leucémie lymphoïde B]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Leucémie lymphoïde]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Leucémie lymphoïde folliculaire]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Leucémie lymphoïde stade A]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Papillomatose lymphoïde]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Prolifération lymphoïde maligne]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde B]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde bas grade]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde acutisée]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde atypique]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie maligne lymphoïde]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde maligne]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Néoplasie lymphoïde]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Tumeur lymphoïde]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision [Hémopathie lymphoïde haut grade]
C919 Leucémie lymphoïde, sans précision

Annexe 5 : Table de survie

				All-cause mortality data, corresponding probabilities, no exposure			Lymphoid leukemia incidence data, corresponding probabilities, merging with all-cause mortality data, no exposure.									RISK function of the exposure	Calculation of the same probabilities but considering the exposure effect										
VARIABLE	Index for years of life	Age	All cause mortality (10 ³ /yr)	Mortality rate due to all causes in year i if reaching year i-1	Probability of surviving year i if reaching year i-1	Probability of death in year i if reaching year i-1	Probability of surviving up to year i	lymphoid leukemia incidence rate for interval i (10 ³ /yr)	Lymphoid leukemia incidence rate in year i if reaching year i-1 without having Lymphoid leukemia	Probability of not having Lymphoid leukemia in year i if reaching year i-1 without having Lymphoid leukemia	Probability of having Lymphoid leukemia in year i if reaching year i-1 without having Lymphoid leukemia	Probability of not having Lymphoid leukemia up to year i	Probability of surviving up to year i without having Lymphoid leukemia before year i and then: dying (from any cause) OR having Lymphoid leukemia in year i	Proportion of "observations" (death + incidence) in year i due to Lymphoid leukemia	Probability of surviving to year i, not having Lymphoid leukemia before year i and then having Lymphoid leukemia in year i	Exposure duration in yrs at mid i	Cumulative exposure mid i (the dose converted from prof to env)	Proportional effect (multiplier) in year i assuming a proportional hazards model for the effect of the exposure of interest (RISK FUNCTION?)	Lymphoid leukemia incidence rate in year i with exposure if reaching year i-1 without having Lymphoid leukemia	"observation" (death or incidence) rate due to all causes in year i with exposure if reaching year i-1 without dying nor having Lymphoid leukemia	Probability of not dying nor having Lymphoid leukemia in year i with exposure if reaching year i-1 without dying nor having Lymphoid leukemia	Probability of not dying nor having Lymphoid leukemia up to year i with exposure	Probability of not dying nor having Lymphoid leukemia in year i with exposure and then dying (any cause) or having Lymphoid leukemia in year i with exposure	Proportion of "observations" (death or incidence) in year i due to Lymphoid leukemia with exposure	Probability of not dying nor having Lymphoid leukemia up to year i (i.e. in 1-1 years) with exposure and then having Lymphoid leukemia in year i		
DEFINITION	i			h(i)*	q(i) = P(death i) = exp(-h(i*)) = definition of hazard rate	1-q(i)	S(1,i) = q(1) x q(2) x x q(i-1) with S(1,1)=1	h(i) NB: h(i) is not part of h(i)* because h(i) refers to incidence	qr(i) = exp(-h(i))	1 - qr(i) = 1 - exp(-h(i))	SR(1,i) = qr(1) x qr(2) x ... x qr(i-1) with SR(1,1) = 1	S(1,i) x SR(1,i) x [1 - q(i) x qr(i)] NB: a person is "observed" in year i if that person either dies in year i or has lung cancer in year i	[h(i) / (h(i)* + h(i))] x S(1,i) x SR(1,i) x [1 - q(i) x qr(i)]		Conversion formula from occup environment to general popu environment	f(x) = exp(bx). TCEQ: f(x) = 1 + e(i). Que nous interpretons comme 1+exp(x). OU comme 1+betaX si erreur du TCEQ.....	h(i) x f(i)	h(i)* + h(i) x f(i)	exp[-h(i)* + h(i) x f(i)] = q(i) x exp[-h(i) x f(i)] = q(i) x exp[-(f(i) - 1) x exp[-h(i) x f(i) - 1]]	Product from 1 to i-1 of the previous probabilities s = S(1,i) x SR(1,i) x exp[- sum from k=1 to i-1 of -h(k)-1] = S'(1,i)	S'(1,i) x (1 - q(i) x qr(i) x exp[-h(i) x f(i)-1])	(h(i) x f(i)) / (h(i)* + h(i)x f(i))	(h(i) x f(i)) / (h(i)* + h(i)x f(i)) x S'(1,i) x (1 - exp[-h(i) x f(i)-1])				
	1	<1	374.6361	0.0037	0.9963	0.0037	1.0000	4.7717	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000	0.0038	0.0126	0.0005	0.5000	9.1250	1.0076	0.0000	0.0038	0.9962	1.0000	0.0038	0.0127	0.00005		
	2	01-04	17.0320	0.0007	0.9993	0.0007	0.9963	4.7717	0.0002	0.9998	0.0002	1.0000	0.0009	0.2188	0.00019	3.0000	54.7500	1.0465	0.0002	0.0009	0.9991	0.9962	0.0009	0.2267	0.00020		
	3	05-09	7.6539	0.0004	0.9996	0.0004	0.9956	3.4604	0.0002	0.9998	0.0002	0.9998	0.0006	0.3113	0.00017	7.5000	136.8750	1.1205	0.0002	0.0006	0.9994	0.9953	0.0006	0.3362	0.00019		
	4	10-14	8.6309	0.0004	0.9996	0.0004	0.9952	2.3284	0.0001	0.9999	0.0001	0.9996	0.0005	0.2125	0.00012	12.5000	228.1250	1.2087	0.0001	0.0006	0.9994	0.9948	0.0006	0.2459	0.00014		
	5	15-19	24.1358	0.0012	0.9988	0.0012	0.9948	1.5449	0.0001	0.9999	0.0001	0.9995	0.0013	0.0602	0.00008	17.5000	319.3750	1.3040	0.0001	0.0013	0.9987	0.9942	0.0013	0.0770	0.00010		
	6	20-24	40.0116	0.0020	0.9980	0.0020	0.9936	1.0036	0.0001	0.9999	0.0001	0.9994	0.0020	0.0245	0.00005	22.5000	410.6250	1.4067	0.0001	0.0021	0.9979	0.9929	0.0021	0.0341	0.00007		
	7	25-29	47.7831	0.0024	0.9976	0.0024	0.9916	0.7977	0.0000	1.0000	0.0000	0.9993	0.0024	0.0164	0.00004	27.5000	501.8750	1.5175	0.0001	0.0024	0.9976	0.9908	0.0024	0.0247	0.00006		
	8	30-34	59.4491	0.0030	0.9970	0.0030	0.9892	0.7470	0.0000	1.0000	0.0000	0.9993	0.0030	0.0124	0.00004	32.5000	593.1250	1.6370	0.0001	0.0030	0.9970	0.9884	0.0030	0.0202	0.00006		
	9	35-39	84.1625	0.0042	0.9958	0.0042	0.9863	0.1080	0.0001	0.9999	0.0001	0.9993	0.0042	0.0127	0.00005	37.5000	684.3750	1.7660	0.0001	0.0043	0.9957	0.9854	0.0042	0.0222	0.00009		
	10	40-44	84.1625	0.0042	0.9958	0.0042	0.9821	1.9792	0.0001	0.9999	0.0001	0.9992	0.0042	0.0230	0.00010	42.5000	775.6250	1.9051	0.0002	0.0044	0.9956	0.9812	0.0043	0.0429	0.00018		
	11	45-49	220.6404	0.0110	0.9890	0.0110	0.9780	3.4887	0.0002	0.9998	0.0002	0.9991	0.0109	0.0156	0.00017	47.5000	866.8750	2.0552	0.0004	0.0114	0.9887	0.9769	0.0111	0.0315	0.00035		
	12	50-54	347.2590	0.0174	0.9828	0.0172	0.9673	5.9229	0.0003	0.9997	0.0003	0.9989	0.0169	0.0168	0.00028	52.5000	958.1250	2.2171	0.0007	0.0180	0.9821	0.9658	0.0172	0.0364	0.00063		
	13	55-59	550.3741	0.0275	0.9729	0.0271	0.9506	9.5526	0.0005	0.9995	0.0005	0.9986	0.0262	0.0171	0.00045	57.5000	1049.3750	2.3918	0.0011	0.0287	0.9717	0.9486	0.0268	0.0399	0.00107		
	14	60-64	803.5764	0.0402	0.9606	0.0394	0.9248	14.3679	0.0007	0.9993	0.0007	0.9982	0.0370	0.0176	0.00065	62.5000	1140.6250	2.5802	0.0019	0.0420	0.9588	0.9218	0.0379	0.0441	0.00167		
	15	65-69	1091.6625	0.0546	0.9469	0.0531	0.8884	19.8063	0.0010	0.9990	0.0010	0.9975	0.0479	0.0178	0.00085	67.5000	1231.8750	2.7834	0.0028	0.0573	0.9443	0.8838	0.0493	0.0481	0.00237		
	16	70-74	1576.7794	0.0788	0.9242	0.0758	0.8412	25.5420	0.0013	0.9987	0.0013	0.9965	0.0645	0.0159	0.00103	72.5000	1323.1250	3.0027	0.0038	0.0827	0.9207	0.8346	0.0662	0.0464	0.00307		
	17	75-79	2549.0875	0.1275	0.8803	0.1197	0.7774	31.5770	0.0016	0.9984	0.0016	0.9952	0.0937	0.0122	0.00115	77.5000	1414.3750	3.2393	0.0051	0.1326	0.8758	0.7684	0.0954	0.0386	0.00368		
	18	80-84	4630.8650	0.2315	0.7933	0.2067	0.6844	36.8901	0.0018	0.9982	0.0018	0.9936	0.1416	0.0079	0.00112	82.5000	1505.6250	3.4944	0.0064	0.2380	0.7882	0.6730	0.1425	0.0271	0.00386		
																18.2500											
																								OR=	R ₀ (1-R ₀) / R ₀ (1-R ₀)	2.745080956	
														R ₀ = sum(I)=	0.006576		Exposure level (dose) used in K : 6	B ₀ SE and CI% used in L : 0.0004910		Données étude			R ₀ = sum(P)=	0.017846		RR= R ₀ /R ₀ =	2.7139
																Simuler --> 1%				beta						Lifetime ER=	0.0113451033354
																				SE							
																				upper CI							

Notes



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr