

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le 1,3-butadiène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2020 - Édition scientifique

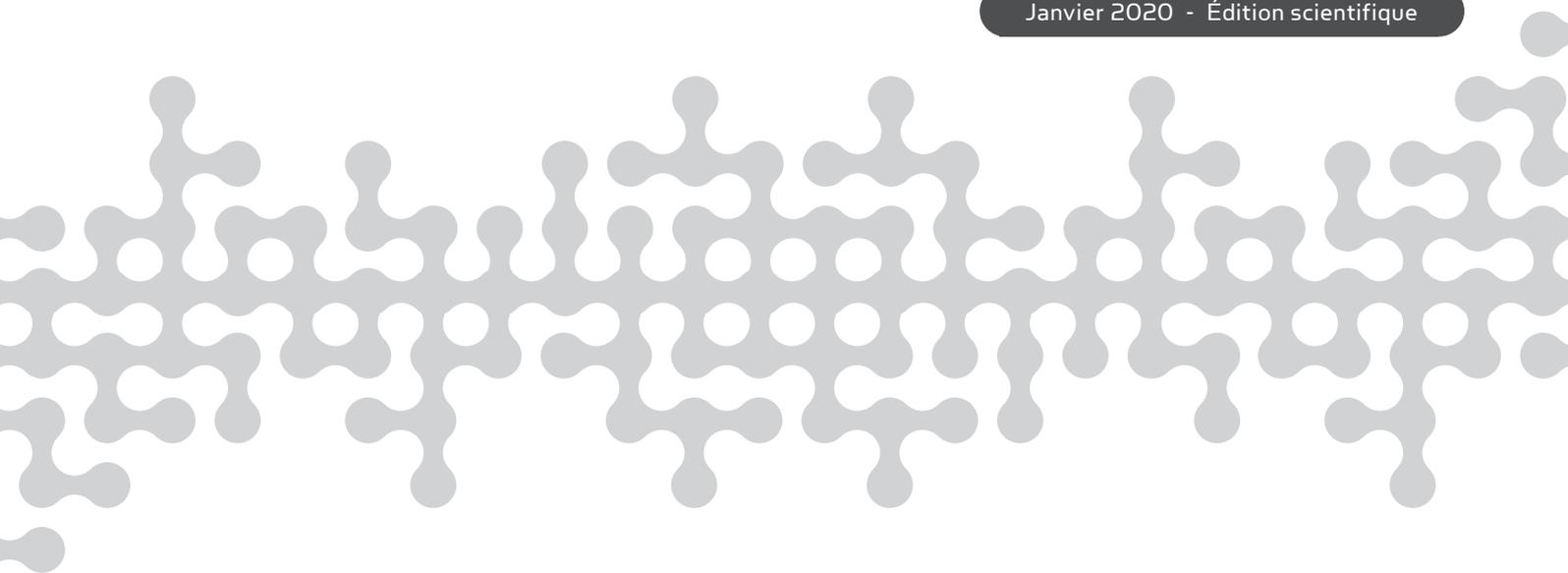


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le 1, 3-butadiène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2020 - Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 janvier 2020

AVIS

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

**relatif à l'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**

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 1,3-butadiène.

La France ne dispose actuellement pas de valeurs limites d'exposition professionnelle (sur 8 heures ou 15 minutes) pour cette substance.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Anses qui, en juin 2010, a rendu un rapport dans lequel le risque additionnel de décès par leucémie (pour un scénario d'exposition professionnelle au 1,3-butadiène de 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 ans de vie professionnelle ; probabilité calculée jusqu'à 70 ans) est estimé à :

- 10^{-4} pour 45 ans d'exposition à une concentration de $0,08 \text{ mg.m}^{-3}$
- 10^{-5} pour 45 ans d'exposition à une concentration de $0,008 \text{ mg.m}^{-3}$
- 10^{-6} pour 45 ans d'exposition à une concentration de $0,0008 \text{ mg.m}^{-3}$.

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le 1,3-butadiène afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologique pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu(s).

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 relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) (mandat 2014-2017) et « Valeurs Sanitaires de Référence » (VSR) (mandat 2017-2020). L'Anses a mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » (GT IBE mandats 2014-2017 et 2017-2020) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour 1,3-butadiène » (mai 2019).

Le CES VLEP (mandat 2014-2017) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 4 juillet 2017. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/01/2018 au 30/03/2018. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 1 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR (mandat 2017-2020) qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 9 mai 2019. 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

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

L'analyse des données de la littérature a permis l'identification de 9 IBE potentiels (cf figure 1):

- le butadiène dans l'air exhalé, le sang et l'urine
- les acides mercapturiques dans l'urine: l'acide monohydroxybuténylmercapturique (MHBMA), l'acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA) et le 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique (THBMA)
- les adduits à l'hémoglobine dans le sang : le N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine (MHBVal) et le N-(2,3,4- trihydroxybutyl)valine (THBVal)
- les adduits à l'ADN dans le sang : N-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adénine (N1-THB-Ade), N-7-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)guanine (N7-THB-Gua) et N-7-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)guanine (N7-HB-Gua)

Pour chaque IBE des avantages et inconvénients ont été relevés. Les IBE retenus comme pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles au 1,3-butadiène sont les 3 acides mercapturiques (MHBMA, DHBMA et THBMA) et les adduits à l'hémoglobine (MHBVal et THBVal).

Le MHBMA est classiquement considéré comme un mélange de deux isomères le 1-MHBMA et le 2-MHBMA (N-acétyl-S-1-(hydroxyméthyl-2-propényl)-l-cystéine et N-acétyl-S-2-(hydroxyméthyl-3-propényl)-l-cystéine respectivement). Récemment, il a été démontré l'existence d'un troisième isomère le 3-MHBMA (N-acétyl-S-4-(hydroxy-2-butén-1-yl)-l-cystéine) qui semble majoritaire par rapport au 1-MHBMA et au 2-MHBMA.

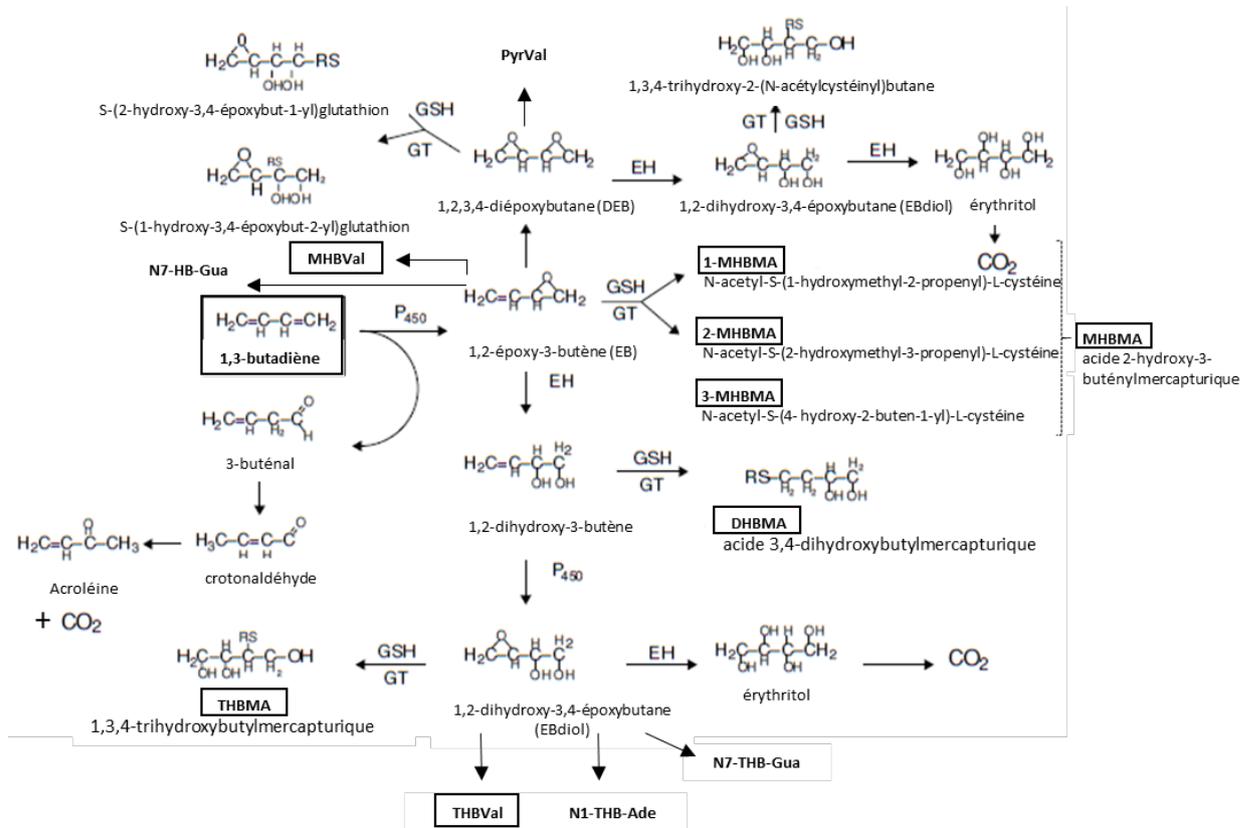


Figure 1 : Schéma métabolique du 1,3-butadiène (adapté de Santé Canada 2000)

■ Construction de valeurs limites biologiques (VLB)

Le CES a considéré que la cancérogénicité du 1,3-butadiène s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil chez l'Homme. Les études de terrain n'ont pas permis d'établir de relation-dose réponse entre la concentration des différents IBE retenus (MHBMA, DHBMA, THBMA, MHBVal et THBVal) et la leucémie.

A partir des équations de corrélation reliant les concentrations d'IBE à l'exposition atmosphérique, il est possible de calculer des concentrations d'IBE correspondant aux trois concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène (0,08 mg.m⁻³, 0,008 mg.m⁻³, 0,0008 mg.m⁻³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie (10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶). En moyennant pour chaque IBE, les valeurs obtenues à partir des équations de corrélation disponibles, il serait alors possible de calculer des VLB théoriques. Toutefois, ces valeurs seraient extrapolées pour des concentrations atmosphériques très basses en comparaison aux concentrations atmosphériques ayant permis d'établir les équations, ce qui introduit beaucoup trop d'incertitudes pour être fiable. De plus, certaines de ces VLB théoriques se retrouvent très proches voire en-dessous des valeurs retrouvées chez les personnes non-exposées.

C'est pourquoi pour les cinq IBE retenus, le CES a considéré qu'aucune VLB ne pouvait être proposée.

■ Choix de valeurs biologiques de référence (VBR)

En ce qui concerne les valeurs biologiques de référence, les seuls IBE pour lesquels les données sont suffisantes pour déterminer une VBR sont les acides mercapturiques urinaires, le DHBMA et le MHBMA.

- DHBMA urinaire

Il existe de nombreuses études rapportant la concentration de DHBMA en population générale. Parmi ces données, l'étude NHANES (campagne 2013-2014) donne des valeurs pour le 95^{ème} percentile selon le statut tabagique.

Les VBR recommandées pour le DHBMA sont :

- Pour les non-fumeurs : 753 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondie à **750 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 565 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi à **550 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**
- Pour les fumeurs : 1130 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondie à **1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 768 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi **750 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.**

- MHBMA urinaire

Concernant le MHBMA, les études mesurent généralement cet IBE sans distinction des isomères mais quelques-unes, plus récentes, les ont mesurés distinctement. Parmi ces études, les données très récentes rapportées par le CDC¹ (2019) sont très complètes puisqu'elles concernent les trois isomères du MHBMA, avec ou sans ajustement à la créatinine, avec ou sans distinction du statut tabagique, sur un effectif de grande taille et les valeurs de 95^{ème} percentiles sont fournies par les auteurs. Ces données confirment que le 3-MHBMA est l'isomère quantitativement le plus important, systématiquement détecté tant chez les fumeurs que les non-fumeurs et que cet IBE pourrait être retenu pour proposer une VBR. L'interprétation adéquate requiert le recours à la quantification par une méthode spécifique basée sur la LC-MS-MS². Le risque d'erreur d'interprétation des résultats si la technique d'analyse n'est pas spécifique (possibles interférences avec la matrice urinaire) est important. Cet IBE est significativement influencé par le tabac. L'utilisation des données de l'étude NHANES (campagne 2013-2014) permet de recommander des VBR pour le 3-MHBMA selon le statut tabagique. Les VBR recommandées pour le **3-MHBMA** sont :

- **pour les non-fumeurs** : 20,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **20 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 16,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi à **15 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**
- **pour les fumeurs** : 119 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **120 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou **110 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**

■ Modalités de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Pour le dosage urinaire du DHBMA et du 3-MHBMA, un prélèvement en fin de poste fin de semaine est préconisé. Les experts du CES ont également rapporté que l'exposition au chloroprène et au styrène pouvait entraîner la formation de 3-MHBMA et de DHBMA. Ils soulignent également l'influence du polymorphisme des glutathion S-transférases (GST) et des époxyde hydrolases (EH) concernant le 3-MHBMA.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de référence », l'Anses recommande le suivi du MHBMA et du DHBMA urinaires comme indicateurs biologiques des expositions professionnelles au 1,3-butadiène.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande pour le suivi biologique des travailleurs exposés au 1,3-butadiène (BD) de retenir :

¹ Centers for Disease of Control and Prevention

² Liquid chromatography tandem-mass spectrometry ou chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem

■ **pour le DHBMA urinaire**

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur les trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m ³ , 0,008 mg/m ³ , 0,0008 mg/m ³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	<u>Non Fumeurs</u> : 750 µg.L⁻¹ ou 550 µg.g⁻¹ créatinine <u>Fumeurs</u> : 1100 µg.L⁻¹ ou 750 µg.g⁻¹ de créatinine.

■ **pour le 3-MHBMA**

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur les trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m ³ , 0,008 mg/m ³ , 0,0008 mg/m ³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	<u>Non Fumeurs</u> : 20 µg.L⁻¹ ou 15 µg.g⁻¹ créatinine <u>Fumeurs</u> : 120 µg.L⁻¹ ou 110 µg.g⁻¹ de créatinine.

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires. Elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés.

Par ailleurs, l'Anses souligne que :

- le 1,3-butadiène étant classé cancérigène catégorie 1A et mutagène catégorie 1B, la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- compte tenu de ce classement et de l'absence de seuil identifié à ce jour pour les effets cancérigènes, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Indicateur biologique d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, butadiène, valeurs limites biologiques

Biological indicator of exposure, biomarker, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, butadiene, biological limit values

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)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n° 2014-SA-0056**

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Mai 2019

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, butadiène

Key Words

Biological limit values, biomarkers, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, butadiene



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.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Caroline MARIE-DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique.

Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE, biomarqueurs d'effets.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL - Associée de recherche (CHU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) - Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et d'Exposition Dermique (INRS) – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2017 - 2020)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants.

Membres

M. Jean-Philippe Antignac – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences : Toxicologie analytique, Biométrie, Santé environnement - Santé publique.

M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique.

M. R. Garnier - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail.

M, Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions.

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

COMITES D'EXPERTS SPECIALISES

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

- Comité d'experts spécialisé « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) (2014 – 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne, Institut universitaire romand de santé au travail - Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie– a démissionné le 13/09/2016.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Santé Publique France, anciennement InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST); Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité. Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

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

- Comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires référence » (CES VSR) (2017-2020)

Président

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

Membres

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

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique 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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : biochimie, toxicologie

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 (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) 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 – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - 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 Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE. Décédée en mars 2019.

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 – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, 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 associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Farida Lamkarkach

Mme Fatoumata SISSOKO

Contribution scientifique

Mme Farida Lamkarkach

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX



SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	2
Président.....	4
Membres.....	4
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions.....	9
Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence.....	26
Sigles et abréviations	32
Liste des tableaux.....	33
Liste des figures.....	34
Préambule	34
1 Résumé du profil toxicologique.....	36
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	37
2.1 Absorption	37
2.1.3 Pulmonaire.....	37
2.1.2 Cutanée	38
2.1.3 Digestive	38
2.2 Distribution	38
2.3 Métabolisation	38
2.4 Excrétion	41
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique.....	43
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	43
3.1.1 Informations générales.....	44
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés	56
3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles	57
3.2 Indicateurs biologiques d'effet disponibles	58

4	Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	59
4.1	Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.....	59
4.2	Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié.....	59
4.3	Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats.....	64
4.4	Modalités de prélèvements	66
5	Biométrie.....	68
6	Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence ...	72
6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues.....	72
6.2	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu	81
6.3	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	81
7	Conclusions de l'expertise collective.....	83
	Références bibliographiques	85
	Annexe 1 : Consultation publique	91
	Annexe 2: Suivi des actualisations du rapport	92

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à l'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

Ce document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « Valeurs Sanitaires de Référence » (CES VSR) et « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 1,3-butadiène.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Anses qui, en juin 2010, a rendu un rapport dans lequel le risque additionnel de décès par leucémie (pour un scénario d'exposition professionnelle au 1,3-butadiène de 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 ans de vie professionnelle ; probabilité calculée jusqu'à 70 ans) est estimé à :

- 10^{-4} pour 45 ans d'exposition à une concentration de $0,08 \text{ mg.m}^{-3}$
- 10^{-5} pour 45 ans d'exposition à une concentration de $0,008 \text{ mg.m}^{-3}$
- 10^{-6} pour 45 ans d'exposition à une concentration de $0,0008 \text{ mg.m}^{-3}$.

La France ne dispose actuellement pas de valeurs limites d'exposition professionnelle (sur 8 heures ou 15 minutes) pour cette substance.

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le 1,3-butadiène afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu(s).

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;

- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

Définitions du CES

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB (ANSES, 2017).

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » puis au CES « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement aux CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a réalisé un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au 1,3-butadiène est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2017. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Scopus. Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du 1,3-butadiène ont été recensés à partir des mots clés suivants : « butadiene », « biomarker », « biomonitoring » « biological monitoring » « blood » « urine », « occupational » en limitant la recherche aux données chez l'Homme.

Le rapporteur a réévalué les articles sources ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 04/07/2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/01/2018 au 30/03/2018. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe 1. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES « Valeurs Sanitaires de Référence » (2017-2020) qui a adopté cette version finalisée le 9 mai 2019.

Résultat de l'expertise collective

Données de toxicocinétique

Le 1,3-butadiène (BD) pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. L'absorption est rapide et se fait par diffusion passive des poumons vers le sang. Le coefficient de partage sang:air (femmes : 1,46 et hommes : 1,62) et la ventilation alvéolaire sont les déterminants majeurs de l'absorption. La fraction de 1,3-butadiène absorbée est de $45,6 \pm 13,9$ % chez les hommes et de $43,4 \pm 2,9$ % chez les femmes (Lin et al. 2001). Par ailleurs, l'absorption diminue avec l'âge et le tabac. De plus, le coefficient de partage sang:air (1,57) augmente en moyenne de 20% chez des sujets qui présentent des niveaux de triglycérides sanguins élevés suite à l'ingestion d'un repas gras, ce qui peut avoir une influence significative sur la dose de

butadiène résorbée¹ en cas d'exposition (Lin et al. 2002). Les autres voies d'absorption (orale et cutanée) ne sont pas documentées.

Selon des études chez les rongeurs, le 1,3-butadiène 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, dans le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas. Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

Pour l'ensemble des espèces, le 1,3-butadiène semble principalement oxydé sous l'action des cytochromes P450 pour être hydrolysé par l'époxyde hydrolase ou oxydé sur la deuxième double liaison (par le CYP2E1). Les métabolites formés peuvent être détoxifiés via les glutathion S-transférases (GSH GT) pour former des acides mercapturiques susceptibles d'être éliminés par les urines (DHBMA : acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique, MHBMA : acide monohydroxybuténylmercapturique et THBMA : 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique). Le MHBMA est classiquement considéré comme un mélange de deux isomères le 1-MHBMA et le 2-MHBMA (N-acétyl-S-1-(hydroxyméthyl-2-propényl)-l-cystéine et N-acétyl-S-2-(hydroxyméthyl-3-propényl)-l-cystéine respectivement). Récemment il a été démontré l'existence d'un troisième isomère le 3-MHBMA (N-acétyl-S-4-(hydroxy-2-butén-1-yl)-l-cystéine) qui semble majoritaire par rapport au 1-MHBMA et au 2-MHBMA (Jain 2015, Boyle et al. 2016, Alwis et al. 2012). Des adduits à l'hémoglobine chez l'Homme, MHBVal (N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine) et THBVal (N-(2,3,4- trihydroxybutyl)valine) ont également été observés (Osterman-Golkar et al. 1993; Albertini et al. 2003). La formation d'un troisième adduit à l'hémoglobine le pyr-Val (N,N(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine) a également été démontrée chez l'Homme par Boysen et al. (2012). L'adduit THBVal est largement majoritaire et représente 99,6 % du total des trois types d'adduits. De nombreux adduits à l'ADN ont été décrits *in vitro*, et chez l'Homme, il existe moins de données. Trois adduits à l'ADN ont ainsi 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)guanane), adduit majoritaire dans les études *in vivo*, ainsi que l'adduit N7-HB-Gua (N-7-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)guanane) à des quantités très faibles (inférieures à la limite de quantification) avec une stabilité faible (Sangaraju et al. 2014).

¹ Dans ce document, le terme *résorption* réfère au passage de butadiène du site d'entrée vers la circulation générale.

Le 1,3-butadiène mesuré dans l'air exhalé, le sang ou l'urine est spécifique de l'exposition au 1,3-butadiène mais les corrélations avec les concentrations atmosphériques de 1,3-butadiène sont faibles et les données limitées.

Concernant les acides mercapturiques urinaires, des corrélations avec le 1,3-butadiène atmosphérique sont décrites. Le MHBMA présente des niveaux de base chez les personnes non-exposées au 1,3-butadiène plus bas que ceux du DHBMA qui pourraient en partie résulter de sources endogènes. Cependant le MHBMA comprend différents isomères qui peuvent entraîner des différences de quantification selon les techniques analytiques utilisées.

Le THBMA est un IBE représentatif d'une voie métabolique qui conduit à la formation d'adduits de l'ADN mais pour lequel peu de données sont disponibles.

Les adduits à l'hémoglobine présentent des corrélations avec les concentrations atmosphériques de 1,3-butadiène. Le MHBVal présente des niveaux très bas qui nécessitent une technique sensible. Le THBVal est retrouvé à des niveaux plus élevés avec l'existence potentielle de sources endogènes (comme pour le DHBMA). Ces deux IBE sont intéressants en tant qu'indicateurs d'exposition cumulée. Toutefois la technique d'analyse associée est fastidieuse.

Concernant les adduits à l'ADN, ils offrent une bonne spécificité mais les données sont limitées.

Par conséquent, les IBE retenus comme pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles sont les **3 acides mercapturiques (MHBMA, DHBMA et THBMA) et les adduits à l'hémoglobine (MHBVal et THBVal)**.

Indicateurs biologiques d'effet

Les principaux indicateurs biologiques d'effet étudiés pour le 1,3-butadiène sont les mutations sur le locus HPRT² et les micro-noyaux. Aucune donnée n'est disponible quant au lien entre ces indicateurs et le risque de leucémie, l'effet critique retenu pour le 1,3-butadiène ; en outre, il existe peu de données exploitables sur le lien entre ces marqueurs et l'exposition atmosphérique au 1,3-butadiène.

Au vu de ces données et du caractère invasif de la mesure de ces paramètres dans le sang, aucun indicateur biologique d'effet n'a été retenu.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	MHBMA (acide monohydroxybutenylmercapturique) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Chloroprène (Eckert <i>et al.</i> 2013)

² Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase

Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<u>Fustinoni <i>et al.</i> 2004</u> Production de BD et polymères : 29 exposés E, 18 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1 - 220,6) µg/m ³ , NE : 0,9 (< 1 - 3,8) µg/m ³ MHBMA Fin de Poste (FP) : E : 10,5 ± 13,7 µg/L, NE : 7,5 ± 7,0 µg/L
	<u>Albertini <i>et al.</i> 2007</u> Production de BD : 53 exposés E (23 femmes F, 30 hommes H), et 51 non-exposés NE (26 femmes F, 25 hommes H) BD atmosphérique : E F : 56 ^a (4 – 219) µg/m ³ , E H : 241 ^a (4 – 12 583) µg/m ³ , NE F : 4 ^a (4 - 219) µg/m ³ , NE H : 4 ^a (4 - 157) µg/m ³ . MHBMA FP : E F : 19,2 ± 27,5 µg/L, E H : 47,9 ± 44,3 µg/L, NE F : 8,3 ± 10,1 µg/L, NE H : 14,9 ± 10,3 µg/L.
	<u>Van Sittert <i>et al.</i> 2000</u> Production de BD : 5 H très exposés TE, et 16 H peu exposés PE BD atmosphérique : TE : 9460 ^a (1584 - 27500) µg/m ³ , PE : 26,4 ^a (0 - 440) µg/m ³ MHBMA FP : TE : 97^a (7,8 - 464) µg/L, PE : 4,2^a (< 0,1 - 16) µg/L
	<u>Albertini <i>et al.</i> 2001</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères M, 34 E polymères P BD atmosphérique : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m ³ , EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m ³ , EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m ³ MHBMA FP : NE : 1,70 ± 1,54 µg/L, EM : 9,44 ± 12,97 µg/L, EP : 120,17 ± 228,17 µg/L
	<u>Sapkota <i>et al.</i> 2006</u> 9 collecteurs de déchets BD atmosphérique : 2,38 ^a (0,51 - 8,12) µg/m ³ MHBMA FP : 9,7 ± 9,5 µg/L
	<u>Kotapati <i>et al.</i> 2015</u> BD production : 32 exposés (16 femmes, 16 hommes) EF/EH, 40 non-exposés (19 femmes, 21 hommes) NEF/NEH BD atmosphérique : EF : 320 ± 340 µg/m ³ , EH : 680 ± 410 µg/m ³ , NEF : 7 ± 5 µg/m ³ , NEH : 7 ± 5 µg/m ³ MHBMA FP : EF : 8,3 ± 8,1 µg/L, EH : 95,9 ± 111,4 µg/L, NEF : 3,1 ± 4,8 µg/L, NEH : 9,9 ± 11,2 µg/L
	<u>Arayasiri <i>et al.</i> 2010</u> Pollution urbaine : 24 policiers agents de circulation Bangkok AC, 24 policiers agents de bureau AB. BD atmosphérique : AC : 3,15 ± 0,16 µg/m ³ , AB : 0,40 ± 0,05 µg/m ³ MHBMA DP : AC : 75,07 ± 7,89 µg/g créat, AB : 61,91 ± 6,82 µg/g créat MHBMA FP : AC : 80,90 ± 11,00 µg/g créat, AB : 54,21 ± 4,59 µg/g créat
	<u>Borgie <i>et al.</i> 2014</u> Policiers : trafic PT (n = 24) et bureau PB (n = 23) MHBMA FP : PT : 18,7 ± 20,1 PB : 18,8 ± 31 µg/g créat
	<u>Albertini <i>et al.</i> 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini <i>et al.</i> 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères M, 34 E polymères P BD atmosphérique : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m ³ , EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m ³ , EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m ³ MHBMA FP : NE : 1,70 ± 1,54 µg/L, EM : 9,44 ± 12,97 µg/L, EP : 120,17 ± 228,17 µg/L
	<u>Sapkota <i>et al.</i> 2006</u> USA, 7 volontaires non-fumeurs zone urbaine ZU, 7 volontaires non-fumeurs zone périurbaine ZP BD atmosphérique : ZU : 1,62 ^a (0,23 - 3,66) µg/m ³ , ZP : 0,88 ^a (0,23 - 4,36) µg/m ³ MHBMA : ZU : 6,0 ± 4,3 µg/L, ZP : 6,8 ± 2,6 µg/L

Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>PM : 233 g.mol⁻¹</p> <p>1 µg.L⁻¹ = 4,3 × 10⁻³ µmol.L⁻¹</p> <p>1 µmol.L⁻¹ = 233 µg.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ³ Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>Sarkar et al. 2013</u> :</p> <p>37 fumeurs adultes caucasiens USA MHBMA : 2,55 ± 1,72 µg/g créat</p> <p><u>Boyle et al. 2016</u> :</p> <p>Etats-Unis, 488 femmes enceintes dont 33 fumeuses 3-MHBMA : 75^{ème} percentile : 12,1 µg/L</p> <p><u>Urban et al. 2003</u></p> <p>Allemagne, 10 non-fumeurs NF, 10 fumeurs F (moy = 16,3 cig/j) MHBMA : NF : 12,5 ± 1,0 µg/24h, F : 86,4 ± 14,0 µg/24h, soit NF : 7,4 ± 0,6 µg/g créat., F : 51,4 ± 8,3 µg/g créat.</p> <p><u>Yuan et al. 2012</u></p> <p>343 cas de cancer du poumon P, 392 témoins T fumeurs MHBMA : P : 2,6^a (2,3 – 3,1) µg/g créat, T : 1,9^a (1,7 – 2,3) µg/g créat</p> <p><u>Eckert et al. 2011</u></p> <p>Allemagne, 54 NF, 40 F MHBMA : NF : < 5,0^a (95^{ème} percentile < 5,0) µg/g créat, F : < 5,0^a (95^{ème} percentile 9,5) µg/g créat</p> <p><u>Pluym et al. 2015</u></p> <p>25 F et 25 NF Allemagne 1-MHBMA : F ≤ 10 cig/j (n = 12) : < LQ^a (< LD – 0,52) µg/g créat, F > 10 cig/j (n = 13) : 0,28^a (< LD – 0,66) µg/g créat, NF : < LD^a (< LD – 0,15) µg/g créat. 2-MHBMA : F ≤ 10 cig/j (n = 12) : 0,53^a (< LQ – 0,96) µg/g créat, F > 10 cig/j (n = 13) : 0,80^a (0,095 – 1,30) µg/g créat, NF : < LD^a (< LD – 0,11) µg/g créat.</p> <p><u>Schettgen et al. 2009 µg/L</u></p> <p>Allemagne, 210 19-80 ans répartis en 4 groupes d'exposition au tabac (passif et actif) sur la base de la cotinine urinaire. 1 (n = 73) : pas d'exposition au tabagisme passif, 2 (n = 38) : faible exposition au tabagisme passif, 3 (n=18) : forte exposition au tabagisme passif, 4 (n=81) : fumeurs actifs MHBMA : 1 : < 2^a (95^{ème} percentile < 2) µg/L, 2 : < 2^a (95^{ème} percentile 2,4) µg/L, 3 : < 2^a (95^{ème} percentile < 2) µg/L, 4 : < 2^a (95^{ème} percentile 8,6) µg/L</p> <p><u>Zhang et al. 2015</u></p> <p>Chine, 1 : 55 NF, 2 : 61 F (8 mg de goudron/cig), 3 : 74 F (10 mg de goudron/cig) MHBMA (ajustement des données de la publication à la créatinine) : 1 : 30,3 (8,7 – 68,1) µg/g créat, 2 : 68,1 (10,0 – 147) µg/g créat, 3 : 68,5 (15,1 – 165,7) µg/g créat</p> <p><u>Alwis et al. 2012</u></p> <p>NHANES, USA, 1203 NF et 347 F (multi-ethnique, hommes et femmes et âge > 12 ans) 1-MHBMA : NF : < LD, F : < LD 2-MHBMA : NF : < LD, F : 1,80 ± 2,10 µg/L 3-MHBMA : NF : 6,40 ± 10 µg/L, F : 36 ± 34 µg/L</p>

3

Pour chaque IBE et dans tous les tableaux il s'agit de concentrations dans la population générale ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

<p>Concentrations dans la population générale</p> <p>Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Sarkar <i>et al.</i> 2008</u> : USA, 25 non-fumeurs NF1, 20 non-fumeurs NF2, 25 fumeurs F1, 20 fumeurs F2 MHBMA : NF1 : 0,09 ± 0,10 µg/g créat., NF2 : 0,006 ± 0,10 µg/g créat., F1 : 2,70 ± 1,59 µg/g créat., F2 : 3,64 ± 3,12 µg/g créat.</p> <p><u>Roethig <i>et al.</i> 2009</u> : USA, 1077 NF, 3585 F MHBMA : moyenne pondérée (erreur standard) : NF : 0,30 (0,02) µg/24h, F : 3,61 (0,1) µg/24 h.</p> <p><u>Ding <i>et al.</i> 2009</u> USA, 59 NF, 61 F MHBMA : NF : Non Détectée (ND)– 122 µg/g créat, F : ND – 59,7 µg/g créat.</p> <p><u>Carmella <i>et al.</i> 2009</u> : USA, 17 F MHBMA : 66,1 ± 69,4 nmol/24h</p> <p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2014</u> 36 fumeurs (20 ± 7 cig/j) MHBMA : 11 ± 12 µg/g créat</p> <p><u>CDC 2019a volume 1</u> NHANES (campagne 2013-2014), USA : 2639 sujets répartis par classes d'âge à partir de 6 ans. Analyses selon l'âge, le sexe, et l'ethnie. Classe d'âge ≥ 20 ans (n = entre 1702 et 1783) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : 1-MHBMA : Non renseigné (NR), 2-MHBMA : NR, 3-MHBMA : 6,03 (5,42-6,70) µg/L ou 6,85 (6,09-7,70) µg/g creat.</p> <p><u>CDC 2019b Volume 2</u> NHANES (campagne 2013-2014), USA : analyse selon le statut tabagique. Fumeurs ≥ 20 ans (n = entre 884 et 905) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : 1-MHBMA : NR, 2-MHBMA : NR, 3-MHBMA : 25,6 (21,4-30,8) µg/L ou 26,2 (21,0-32,6) µg/g creat. Non-fumeurs ≥ 20 ans (n = entre 1296 et 1369) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : 1-MHBMA : NR, 2-MHBMA : NR, 3-MHBMA : 4,3 (3,90-4,74) µg/L ou 4,96 (4,39-5,61) µg/g creat.</p> <p>Valeur BAR⁴ (2012): < 2 µg/g créat. (évaluation pour les non-fumeurs)</p>										
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="446 1317 909 1355">USA - ACGIH (BEI)</td> <td data-bbox="909 1317 1447 1355">NR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 1355 909 1585">Allemagne - DFG (BAT)</td> <td data-bbox="909 1355 1447 1585"> Equivalences BD atmosphérique – MHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m³ – 10 µg/g créat. 1,1 mg/m³ – 20 µg/g créat. 2,3 mg/m³ – 40 µg/g créat. 4,5 mg/m³ – 80 µg/g créat. 6,8 mg/m³ – 120 µg/g créat. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 1585 909 1624">Québec - IRSST (IBE)</td> <td data-bbox="909 1585 1447 1624">NR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 1624 909 1662">Finlande - FIOH (BAL)</td> <td data-bbox="909 1624 1447 1662">NR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 1662 909 1688">Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)</td> <td data-bbox="909 1662 1447 1688">NR</td> </tr> </table>	USA - ACGIH (BEI)	NR	Allemagne - DFG (BAT)	Equivalences BD atmosphérique – MHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m ³ – 10 µg/g créat. 1,1 mg/m ³ – 20 µg/g créat. 2,3 mg/m ³ – 40 µg/g créat. 4,5 mg/m ³ – 80 µg/g créat. 6,8 mg/m ³ – 120 µg/g créat.	Québec - IRSST (IBE)	NR	Finlande - FIOH (BAL)	NR	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
USA - ACGIH (BEI)	NR										
Allemagne - DFG (BAT)	Equivalences BD atmosphérique – MHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m ³ – 10 µg/g créat. 1,1 mg/m ³ – 20 µg/g créat. 2,3 mg/m ³ – 40 µg/g créat. 4,5 mg/m ³ – 80 µg/g créat. 6,8 mg/m ³ – 120 µg/g créat.										
Québec - IRSST (IBE)	NR										
Finlande - FIOH (BAL)	NR										
Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR										

Nom	DHBMA (acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique) urinaire
------------	---

⁴ Biologischer Arbeitsplatz Referenzwert

Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Chloroprène (Eckert <i>et al.</i> 2013)
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>Bechtold <i>et al.</i> 1994</u> Production de BD : 7 exposés E, 3 peu exposés PE, 10 non-exposés NE, 9 contrôles hors usine C. BD atmosphérique : estimation à 6600-8800 µg/m³ pour les exposés et < 220 µg/m³ pour les non-exposés. DHBMA FP : E : 3200 ± 1600 µg/L, PE : 1390 ± 550 µg/L, NE : 630 ± 190 µg/L, C : 320 ± 70 µg/L</p> <p><u>Kelsey <i>et al.</i> 1995</u> Production BD : 44 exposés BD atmosphérique : 484 ± 836 µg/m³ DHBMA FP : 1206,6 ± 2604,4 µg/g créat</p> <p><u>Ward <i>et al.</i> 1996</u> Production BD : 3 groupes d'exposition (1, 2, 3) BD atmosphérique : 1 : 660 ± 1298 µg/m³ (n = 7), 2 : 462 ± 462 µg/m³ (n = 7), 3 : 264 ± 594 µg/m³ (n = 8) DHBMA FP : 1 : 761 ± 245 µg/g créat, 2 : 596 ± 155 µg/g créat, 3 : 684 ± 176 µg/g créat</p> <p><u>Hallberg <i>et al.</i> 1997</u> Production BD : 24 exposés E, 19 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 5280 ± 3960 µg/m³, NE : 660 ± 0,00 µg/m³ DHBMA FP : E : 2429 ± 1877 µg/L, NE : 694 ± 365 µg/L</p> <p><u>Hayes <i>et al.</i> 2000</u> Production BD : 39 exposés E, 14 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 4400^a (écart interquartile 45320) µg/m³, NE : 0 µg/m³ DHBMA FP : E : 1300^a (écart interquartile 5200) µg/g créat (n = 17), NE (n = 4) : 600^a (écart interquartile 700) µg/g créat</p> <p><u>Fustinoni <i>et al.</i> 2002</u> Production BD : 30 exposés E et 10 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 55 ± 53 µg/m³, NE : ND DHBMA FP : E : 1800 ± 940 µg/g créat, NE : 1610 ± 600 µg/g créat</p> <p><u>Fustinoni <i>et al.</i> 2004</u> Production de BD et polymères : 29 exposés E, 18 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1 - 220,6) µg/m³, NE : 0,9 (< 1- 3,8) µg/m³ DHBMA FP : E : 605 ± 409 µg/L, NE : 602 ± 207 µg/L.</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2007</u> Production de BD : 53 E (23 F, 30 H), et 51 NE (26 F, 25 H) BD atmosphérique : EF : 56^a (4 – 219) µg/m³, EH : 241^a (4-12583) µg/m³, NE F : 4^a (4-219) µg/m³, NE H : 4^a (4-157) µg/m³. DHBMA FP : EF : 508,1 ± 597,4 µg/L, EH : 854,1 ± 567,0 µg/L, NE F : 331,6 ± 284,9 µg/L, NE H : 512,8 ± 272,1 µg/L.</p>

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Ammenheuser et al. 2001</u> Usine caoutchouc styrène-butadiène : 24 très exposés TE, 25 peu exposés PE BD atmosphérique : TE : 3256 ± 814 µg/m³, PE : 330 ± 44 µg/m³ DHBMA FP : TE : 2046 ± 348 µg/g créat, PE : 585 ± 98 µg/g créat</p> <p><u>Van Sittert et al. 2000</u> Production de BD : 5 H très exposés TE, et 16 H peu exposés PE BD atmosphérique : TE : 9460^a (1584 - 27500) µg/m³, PE : 26,4^a (0 - 440) µg/m³ DHBMA FP : TE : 2719^a (342 – 20213) µg/L, PE : 669^a (52 - 2947) µg/L</p> <p><u>Albertini et al. 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères M, 34 E polymères P BD atmosphérique : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ DHBMA FP : NE : 353 ± 157 µg/L, EM : 764 ± 728 µg/L, EP : 4647 ± 6630 µg/L</p> <p><u>Sapkota et al. 2006</u> 9 collecteurs de déchets BD atmosphérique : 2,38^a (0,51 - 8,12) µg/m³ DHBMA : 378,5 ± 196,0 µg/L</p> <p><u>Kotapati et al. 2015</u> BD production : 32 exposés (16 femmes, 16 hommes) EF/EH, 40 non-exposés (19 femmes, 21 hommes) NEF/NEH BD atmosphérique : EF : 320 ± 340 µg/m³, EH : 680 ± 410 µg/m³, NEF : 7 ± 5 µg/m³, NEH : 7 ± 5 µg/m³ DHBMA FP : EF : 716,1 ± 830,7 µg/L, EH : 3136,1 ± 2560,3 µg/L, NEF : 561,2 ± 531,5 µg/L, NEH : 1480,6 ± 968,5 µg/L</p> <p><u>Borgie et al. 2014</u> Policiers trafic PT (n = 24) et bureau PB (n = 23) DHBMA FP : PT : 207,5 ± 112,2 PB : 73,3 ± 45,3 µg/g créatinine</p> <p><u>Sapkota et al. 2006</u> USA, 7 volontaires zone urbaine ZU, 7 volontaires zone périurbaine ZP BD atmosphérique : ZU : 1,62^a (0,23 - 3,66) µg/m³, ZP : 0,88^a (0,23 - 4,36) µg/m³ DHBMA : ZU : 257,8 ± 133,2 µg/L, ZP : 306,5 ± 242,7 µg/L</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 251 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 4,0 × 10⁻³ µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 251 µg.L⁻¹</p>

Concentrations dans la population générale Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>Urban <i>et al.</i> 2003</u> Allemagne, 10 NF, 10 F (moy = 16,3 cig/j) DHBMA : NF : 459 ± 72 µg/24h, F : 644 ± 90 µg/24h, soit NF : 273,2 ± 42,9 µg/g créat, F : 383,4 ± 53,2 µg/g créat</p>
	<p><u>Eckert <i>et al.</i> 2011</u> Allemagne 54 NF, 40 F DHBMA : NF : 159^a (95^{ème} percentile 329) µg/g créat, F : 211^a (95^{ème} percentile 417) µg/g créat</p>
	<p><u>Schettgen <i>et al.</i> 2009</u> Allemagne 210 19-80 ans répartis en 4 groupes d'exposition au tabac (passif et actif) sur la base de la cotinine urinaire. 1 (n = 73) : pas d'exposition au tabagisme passif, 2 (n = 38) : faible exposition au tabagisme passif, 3 (n=18) : forte exposition au tabagisme passif, 4 (n=81) : fumeurs actifs DHBMA : 1 : 289^a (95^{ème} percentile 760) µg/L, 2 : 384^a (95^{ème} percentile 1113) µg/L, 3 : 250^a (95^{ème} percentile 759) µg/L, 4 : 398^a (95^{ème} percentile 1071) µg/L.</p>
	<p><u>Alwis <i>et al.</i> 2012</u> NHANES, USA, 1203 NF et 347 F DHBMA : NF : 331 ± 279 µg/L, F : 440 ± 311 µg/L</p>
	<p><u>Zhang <i>et al.</i> 2015</u> Chine, 1 : 55 NF, 2 : 61 F (8 mg de goudron/cig), 3 : 74 F (10 mg de goudron/cig) DHBMA : 1 : 187,56 (68,2 – 344,0) µg/L, 2 : 219,31 (65,20 – 396,0) µg/L, 3 : 219,47 (66,40 – 400,0) µg/L</p>
	<p><u>Pluym <i>et al.</i> 2015</u> Allemagne 25 F et 25 NF DHBMA : F ≤ 10 cig/j : 112^a (65,5 – 243) µg/g créat, F > 10 cig/j : 122^a (52,9 – 244) µg/g créat, NF : 76,2^a (47,4 – 349) µg/g créat.</p>
	<p><u>Roethig <i>et al.</i> 2009</u> USA, 1077 NF, 3585 F DHBMA : moyenne mondérée (erreur standard) : NF : 391 (5,5) µg/24 h, F : 556 (4,9) µg/24 h.</p>
	<p><u>Ding <i>et al.</i> 2009</u> USA, 59 NF, 61 F DHBMA : NF : ND – 582 µg/g créat, F : ND – 1092 µg/g créat.</p>
	<p><u>Carmella <i>et al.</i> 2009</u> USA, 17 F DHBMA : 1038 ± 514 nmol/24 h</p>
	<p><u>Carriero <i>et al.</i> 2009</u> Italie, 33 NF DHBMA : 166 (16 - 599) µg/L</p>
<p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2014</u> 36 fumeurs (20 ± 7 cig/j) DHBMA : 631 ± 452 µg/g créat</p>	

Concentrations dans la population générale Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>CDC 2019a volume 1</u> NHANES (campagne 2013-2014), USA : 2639 sujets répartis par classes d'âge à partir de 6 ans. Analyses selon l'âge, le sexe, et l'ethnie. Classe d'âge ≥ 20 ans (n = 1791-1792) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : DHBMA : 242 (223-261) µg/L ou 283 (260-307) µg/g créat.</p> <p><u>CDC 2019b Volume 2</u> NHANES (campagne 2013-2014), USA : analyse selon le statut tabagique. Fumeurs ≥ 20 ans (n = 913-914) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : DHBMA : 360 (327-397) µg/L ou 366 (332-403) µg/g créat. Non-fumeurs ≥ 20 ans (n = 1374-1375) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : DHBMA : 223 (206-240) µg/L ou 267 (245-290) µg/g créat.</p> <p>Valeur BAR (2012): 400 µg/g créat. (évaluation pour les non-fumeurs)</p>	
	Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)
Allemagne - DFG (BAT)		Equivalences BD atmosphérique – DHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m ³ – 600 µg/g créat. 1,1 mg/m ³ – 1000 µg/g créat. 2,3 mg/m ³ – 1600 µg/g créat. 4,5 mg/m ³ – 2900 µg/g créat. 6,8 mg/m ³ – 4200 µg/g créat.
Québec - IRSST (IBE)		NR
Finlande - FIOH (BAL)		NR
Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)		NR

Nom	THBMA (acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique) urinaire	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ± ET	<p><u>Kotapati et al. 2015</u> BD production : 32 exposés (16 femmes, 16 hommes) EF/EH, 40 non-exposés (19 femmes, 21 hommes) NEF/NEH BD atmosphérique : EF : 320 ± 340 µg/m³, EH : 680 ± 410 µg/m³, NEF : 7 ± 5 µg/m³, NEH : 7 ± 5 µg/m³ THBMA FP : EF : 47,4 ± 70,9 µg/L, EH : 139,3 ± 104,7 µg/L, NEF : 24,2 ± 16,6 µg/L, NEH : 57,1 ± 33,5 µg/L</p>	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>PM : 267 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 3,74 nmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 267 µg.L⁻¹</p>	
Concentrations dans la population générale	<p><u>Kotapati et al. 2011</u> USA, 19 NF, 27 F THBMA : NF : 13,7 ± 7,9 µg/g créat, F : 21,6 ± 10,2 µg/g créat.</p> <p><u>Kotapati et al. 2014</u> 36 fumeurs (20 ± 7 cig/j) THBMA : 31 ± 20 µg/g créat</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

Nom	MHBVal (N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine) sang
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>Sorsa <i>et al.</i> 1996</u> 2 usines, 3 campagnes de prélèvement Usine BD production 1 : 10 travailleurs production P1, 7 travailleurs maintenance et laboratoire ML, 9 contrôles C1. Usine BD production 2, campagne 1 : 12 travailleurs polymérisation et production PP, 14 contrôles C2. Usine BD production 2, campagne 2 : 4 travailleurs production P2, 8 contrôles C3. BD atmosphérique (capteurs personnels, mesure sur le poste de travail correspondant au jour du prélèvement sanguin) : Usine 1 : 70% < 440 µg/m³ Usine 2 (campagnes 1 et 2) : 50% entre 440 et 4400 µg/m³, et 10% > 22000 ppm avec quelques prélèvements isolés de plus de 1100 mg/m³. MHBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin, pas de données chiffrées disponibles pour différencier les fumeurs des non-fumeurs): Usine 1 : P1 : 0,16 ± 0,10 pmol/g globine, ML : < 0,1 pmol/g globine, C1 : < 0,13 pmol/g globine. Usine 2 (campagne 1): PP : 2,0 ± 3,6 pmol/g globine, C2 : 0,13 ± 0,35 pmol/g globine. Usine 2 (campagne 2): P2 : 0,54 ± 0,33 pmol/g globine, C3 : 0,12 ± 0,05 pmol/g globine</p> <p><u>Osterman-Golkar <i>et al.</i> 1993</u> Production BD : 4 travailleurs exposés non-fumeurs ENF, 5 travailleurs non-exposés non-fumeurs NENF, 1 employé universitaire U, 2 sujets non-exposés fumeurs NEF (>30 cigarettes/jour). BD atmosphérique : ENF : Moy : 3,5 ppm MHBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : ENF : 1,8 ± 0,7 pmol/g globine, NENF + U < 0,5 pmol/g globine (excepté pour un sujet dont le niveau n'est pas rapporté), NEF : 0,8 pmol/g globine.</p> <p><u>Osterman-Golkar <i>et al.</i> 1996</u> Production BD : 10 travailleurs exposés E (7 fumeurs, 3 non-fumeurs), 7 travailleur maintenance et laboratoire ML (3 fumeurs, 4 non-fumeurs), 10 contrôles C (5 fumeurs, 5 non-fumeurs) BD atmosphérique (mesure sur un ou 3 postes de travail consécutifs proches du jour du prélèvement sanguin) : E : 11200 ± 18600 µg/m³, ML : 600 ± 900 µg/m³ MHBVal FP (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin, pas de données chiffrées disponibles pour différencier les fumeurs des non-fumeurs) : E : 0,16 ± 0,099 pmol/g, ML et C : ~0,05 pmol/g.</p>

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Van Sittert et al. 2000</u> Etude 1 : Production BD : 36 travailleurs chargement CH (21 non-fumeurs CHNF, 15 fumeurs CHF), 16 contrôles C1 (12 non-fumeurs C1NF, 4 fumeurs C1F). Etude 2 : 24 travailleurs monomère M, 34 travailleurs SBR⁵, 25 contrôles C2. BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 60 jours avant le prélèvement sanguin) : Etude 1 : Chargement de camions (n = 4) : 2090 (902 – 5280) µg/m³, « ship loading » (n = 9) : 8140 (< 440 – 20900) µg/m³. Etude 2 : M : 638 (44 – 3520) µg/m³, SBR : 1804 (44 – 9240) µg/m³, C2 : 22 (0 – 83,6) µg/m³ MHBVal : CH : 1,3 (0,6-3,8) pmol/g, CHNF : 1,3 (0,6-3,8) pmol/g, CHF : 1,3 (0,6-2,0) pmol/g; C1 : 0,27 (<0,1 – 0,3) pmol/g, C1NF : 0,33 (<0,1-1,2) pmol/g, C1F : 0,08 (<0,1-0,3) pmol/g. M : 0,47 (0,1 – 2,1) pmol/g, SBR : 2,2 (0,6 – 6,2) pmol/g, C2 : 0,2 (0,1 – 1,0) pmol/g</p> <p><u>Boogaard et al. 2002</u> 77 travailleurs entreprises BD BD atmosphérique (d'après graphique, 10 mesures réparties sur une période de 2 mois avant le prélèvement sanguin) : 10 – 10 000 µg/m³ MHBVal (d'après graphique) : 0,06 – 6,3 pmol/g globin.</p> <p><u>Albertini et al. 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères EM, 34 E polymères EP BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 28 à 84 jours avant le prélèvement sanguin selon les sujets) : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ MHBVal : NE : 0,224 ± 0,205 pmol/g, EM : 0,466 ± 0,452 pmol/g, EP : 2,23 ± 1,399 pmol/g</p>	
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : NR 1 µg.L⁻¹ = NR 1 µmol.L⁻¹ = NR</p>	
<p>Concentrations dans la population générale</p>	<p>NR</p>	
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<p>USA - ACGIH (BEI)</p> <p>Allemagne - DFG (BAT)</p> <p>Québec - IRSST (IBE)</p> <p>Finlande - FIOH (BAL)</p> <p>Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)</p> <p>Allemagne - DFG (BAT)</p> <p>Québec - IRSST (IBE)</p> <p>Finlande - FIOH (BAL)</p> <p>Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)</p>	<p>2,5 pmoles/g d'hémoglobine en FP après au moins 4 mois d'exposition (eq. 2 ppm ou 4,4 mg/m³ BD) (2006)</p> <p>Calcul de 2,1 pmoles/g d'hémoglobine en FP (eq 1 ppm ou 2,2 mg/m³ BD après 18 semaines d'exposition) mais non retenu officiellement (2005)</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>NR</p>
<p>Nom</p>	<p>THBVal (N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine)sang</p>	
<p>Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition</p>	<p>Aucune</p>	

⁵

Styrène-butadiène rubber – Caoutchouc styrène-butadiène

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Perez et al. 1997</u> Usine pétrochimique : 2 travailleurs E, 2 contrôles NE BD atmosphérique (estimé) : E : ~ 2200 µg/m³ THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguine) : E : 10,15 pmol/g et 14,2 pmol/g, NE : 1,85 pmol/g et 3,32 pmol/g</p> <p><u>Albertini et al. 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères EM, 34 E polymères EP BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 28 à 84 jours avant le prélèvement sanguin selon les sujets) : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ THBVal : NE : 94,8 ± 38,7 pmol/g, EM : 178,7 ± 101,3 pmol/g, EP : 717,3 ± 425,7 pmol/g</p> <p><u>Hayes et al. 2000</u> Production BD : 39 exposés E, 14 non-exposés NE BD atmosphérique (mesure sur le poste de travail correspondant au jour du prélèvement sanguin) : E : 4400^a (IQ 45320) µg/m³, NE : 0 µg/m³ THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : E : 74,0^a (écart interquartile 30,9) pmol/g (n = 33), NE (n = 25) : 37,6 (écart interquartile 9,2) pmol/g</p> <p><u>Swenberg et al. 2000</u> Production BD Chine : Travailleurs polymérisation P (n = 24), Travailleurs BD (n= 7), Travailleurs maintenance M (n= 7), Travailleurs US non-exposés NE (7 NF et 4 F), contrôles C (n = 25) BD atmosphérique : P : 2200 µg/m³, BD : 7700 µg/m³, M : 2420 µg/m³, C : 0 µg/m³ THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : P : 71 ± 24 pmol/g, BD : 140 ± 94 pmol/g, M : 78 ± 48 pmol/g, C : 39 ± 13 pmol/g, NENF : 36 ± 23 pmol/g, NEF : 40 ± 9 pmol/g.</p> <p><u>Begemann et al. 2001</u> BD production : 10 travailleurs monomère M, 10 travailleurs polymère P, 10 travailleurs copolymère CoP, 10 contrôles C, 14 travailleurs exposés au Diesel D. BD atmosphérique (mesure sur le poste de travail correspondant au jour du prélèvement sanguin) : 31 (4 – 201) µg/m³ dans usine BD THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : M : 44,8^a (30,3 – 61,4) pmol/g, P : 41^a (22,1 – 48,2) pmol/g, CoP : 33^a (25 – 43,9) pmol/g, C : 34,7^a (22,7 – 44,9) pmol/g, D : 43,5^a (22,7 – 57) pmol/g</p> <p><u>Vacek et al. 2010</u> Unité de polymérisation, 25 hommes contrôles HC (administratifs) et 30 hommes exposés HE, et 26 femmes contrôles FC et 23 femmes exposées FE. BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 120 jours avant le prélèvement sanguin) : HC : 0.007 ± 0.012 mg/m³, HE : 0.808 ± 1.663 mg/m³, FC : 0.008 ± 0.015 mg/m³, FE : 0.397 ± 1.094 mg/m³ THBVal : HC-Fumeurs : 501,9 ± 436,6 pmol/g, HC-non-fumeurs : 179,1 ± 40,4 pmol/g, HE-fumeurs : 931,3 ± 448,3 pmol/g, HE-non-fumeurs : 909,6 ± 353,9 pmol/g. FC-fumeuses : 189,2 ± 48,5 pmol/g, FC-non fumeuses : 180,2 ± 93,3 pmol/g, FE-fumeuses : 294,8 ± 249,6 pmol/g, FE-non fumeuses : 199,6 ± 85,8 pmol/g</p>										
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : NR 1 µg.L ⁻¹ = NR 1 µmol.L ⁻¹ = NR										
Concentrations dans la population générale	NR										
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	<table border="1"> <tr> <td>USA - ACGIH (BEI)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Allemagne - DFG (BAT)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Québec - IRSST (IBE)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Finlande - FIOH (BAL)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)</td> <td>NR</td> </tr> </table>	USA - ACGIH (BEI)	NR	Allemagne - DFG (BAT)	NR	Québec - IRSST (IBE)	NR	Finlande - FIOH (BAL)	NR	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
USA - ACGIH (BEI)	NR										
Allemagne - DFG (BAT)	NR										
Québec - IRSST (IBE)	NR										
Finlande - FIOH (BAL)	NR										
Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR										

Etude de la relation entre la concentration d'IBE et les effets sanitaires

D'après l'analyse de la littérature scientifique existante, aucune étude rapportant de corrélation entre les concentrations biologiques des IBE retenus et les effets sur la santé n'a pu être identifiée.

Etude des corrélations entre les concentrations d'IBE et les concentrations atmosphériques

De nombreuses études rapportent des corrélations entre les IBE retenus (MHBMA, DHBMA, THBMA, MHBVal et THBVal) et la concentration atmosphérique de 1,3-butadiène. Les calculs des concentrations de chaque IBE ont été réalisés pour chaque équation de corrélation disponible et pour trois concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène (0,08 mg.m⁻³, 0,008 mg.m⁻³, 0,0008 mg.m⁻³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶. Les études de terrain retenues et les calculs des concentrations d'IBE réalisés sont décrits dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1 : synthèse des concentrations des indicateurs biologiques d'exposition, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

IBE	Equations reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE (fin de poste)	Niveau de risque	Concentrations en IBE
MHBMA	log MHBMA (µg/L) = 1,591(0,202)* + 0,655(0,142)* X log (BD + 0,007) (ppm) r ² = 0,542, p < 0,001 (Van Sittert et al. 2000)	10 ⁻⁴	5 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁵	2 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁶	1,6 µg.L ⁻¹
MHBMA	Log MHBMA (µg/L) = 0,631 X log BD (mg/m3) + 1,61 r ² = 0,3582, p < 0,005 (Kotapati et al. 2015)	10 ⁻⁴	8,3 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁵	1,9 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁶	0,5 µg.L ⁻¹
MHBMA	Log MHBMA (µg/L) = 0,3784 X log BD (mg/m ³) + 1,0814** r ² = 0,2154 (Albertini et al. 2003)	10 ⁻⁴	4,6 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁵	1,9 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁶	0,8 µg.L ⁻¹
DHBMA	log DHBMA (µg/L) = 3,344(0,180)*+ 0,371(0,126)* X log (BD+0,007) (ppm) r ² = 0,325, p < 0,01 (Van Sittert et al. 2000)	10 ⁻⁴	687 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁵	409 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁶	357 µg.L ⁻¹
	DHBMA	DHBMA (µg/g créat) = (776 ± 179) X BD (ppm) + 474 (équation établie par la DFG avec données fournies par l'auteur) (Ammenheuser 2001)	10 ⁻⁴
10 ⁻⁵			477 µg.g ⁻¹ créat.
10 ⁻⁶			474 µg.g ⁻¹ créat.
DHBMA	Log DHBMA (ng/mL) = 0,1563 X log BD(mg/m3) + 3,146 r ² = 0,0762, p < 0,005 (Kotapati et al. 2015)	10 ⁻⁴	943 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁵	658 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁶	459 µg.L ⁻¹
DHBMA	Log DHBMA (µg/L) = 0,2232 X log BD(mg/m3) + 3,1704** r ² = 0,3184 (Albertini 2003)	10 ⁻⁴	842 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁵	504 µg.L ⁻¹
		10 ⁻⁶	301 µg.L ⁻¹
THBMA	Log THBMA (µg/L) = 0,1814 x log BD (mg/m3) + 1,903 r ² = 0,19, p < 0,005 (Kotapati et al. 2015)	10 ⁻⁴	36,1 µg.g ⁻¹ créat.
		10 ⁻⁵	23,8 µg.g ⁻¹ créat.

		10 ⁻⁶	15,7 µg.g ⁻¹ créat.
MHBVal	Log MHBVal (pmol/g) = 0,219 (0,068)* + 0,566 (0,064)* X log (BD + 0,016) (ppm) r ² = 0,495, p < 0,0001 (Van Sittert et al. 2000)	10 ⁻⁴	0,31 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁵	0,18 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁶	0,16 pmol.g ⁻¹
MHBVal	Log MHBVal (pmol/g) = 0,527 (0,058)* x log BD (mg/m ³) + 0,054 (0,043) r ² = 0,505, p < 0,0001 (Boogaard et al. 2002)	10 ⁻⁴	0,30 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁵	0,09 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁶	0,03 pmol.g ⁻¹
MHBVal	Ln MHBVal (pmol/g) = 0,098 + 0,491 x ln BD (mg.m ⁻³) Coefficient de corrélation de Pearson de 0,700 (r ² = 0,491) (Albertini et al. 2003)	10 ⁻⁴	0,32 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁵	0,10 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁶	0,03 pmol.g ⁻¹
THBVal	Ln THBVal (pmol/g) = 6,01 + 0,395 x ln BD (mg/m ³) Coefficient de corrélation de Pearson de 0,718 (r ² = 0,515) (Albertini et al. 2003)	10 ⁻⁴	150,2 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁵	60,5 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁶	24,4 pmol.g ⁻¹
THBVal	Ln THBVal (pmol/g) = 6,3999 + 0,2289 x ln BD (mg/m ³)** r ² = 0,3795 (Vacek et al. 2010)	10 ⁻⁴	337,6 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁵	199,3 pmol.g ⁻¹
		10 ⁻⁶	117,6 pmol.g ⁻¹

* erreur standard des coefficients de régression entre parenthèse

** estimée à partir des données graphiques

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Le CES a considéré que la cancérogénicité du 1,3-butadiène s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil chez l'Homme. Les études de terrain n'ont pas permis d'établir de relation-dose réponse entre la concentration des différents IBE retenus (MHBMA, DHBMA, THBMA, MHBVal et THBVal) et la leucémie.

A partir des équations de corrélation reliant les concentrations d'IBE à l'exposition atmosphérique, il est possible de calculer des concentrations d'IBE correspondant aux trois concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène (0,08 mg.m⁻³, 0,008 mg.m⁻³, 0,0008 mg.m⁻³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶. En moyennant pour chaque IBE, les valeurs obtenues à partir des équations de corrélation disponibles, il serait alors possible de calculer des VLB théoriques. Toutefois, ces valeurs seraient extrapolées pour des concentrations atmosphériques très basses (notamment pour les niveaux de risque 10⁻⁵ et 10⁻⁶) en comparaison aux concentrations atmosphériques ayant permis d'établir les équations, ce qui introduit beaucoup trop d'incertitudes pour être fiable. De plus, certaines de ces VLB théoriques se retrouvent très proches voire en-dessous des valeurs retrouvées chez les personnes non-exposées. C'est pourquoi pour les cinq IBE retenus, le CES a considéré qu'aucune VLB ne pouvait être proposée.

Ainsi, à défaut de pouvoir recommander une valeur limite biologique, une valeur biologique de référence peut être proposée.

Proposition de valeurs biologiques de référence

En ce qui concerne les valeurs biologiques de référence, les seuls IBE pour lesquels les données sont suffisantes pour déterminer une VBR sont les acides mercapturiques urinaires, le **DHBMA**

et le 3-MHBMA. En ce qui concerne le THBMA, aucune démarche n'a été entreprise pour déterminer une VBR en raison du manque de données (très peu d'études disponibles).

Pour l'adduit MHBVal, certaines études de terrain ont mesuré la concentration chez les sujets non-exposés mais les effectifs étant très faibles, les concentrations proches des limites de détection (avec des écarts-types trop importants), il n'a pas été possible de se baser sur ces valeurs pour proposer une VBR. De la même façon pour l'adduit THBVal, les données disparates avec des effectifs faibles (et une méthode d'analyse peu adaptée à un usage de routine) n'ont pas permis la recommandation d'une VBR pour cet IBE.

Concernant le MHBMA, les études mesurent généralement cet IBE sans distinction des isomères mais quelques-unes, plus récentes, les ont mesurés distinctement. Parmi ces études, les données très récentes rapportées par le CDC⁶ (2019) sont très complètes puisqu'elles considèrent les trois isomères du MHBMA, avec ou sans ajustement à la créatinine, avec ou sans distinction du statut tabagique, sur un effectif de grande taille et les valeurs de 95^{ème} percentiles sont fournies par les auteurs.

Ces données confirment que le 3-MHBMA est l'isomère quantitativement le plus important, systématiquement détecté tant chez les fumeurs que les non-fumeurs et que cet IBE pourrait être retenu pour proposer une VBR. L'interprétation adéquate requiert le recours à la quantification par une méthode spécifique basée sur la LC-MS-MS⁷ (Alwis et al. 2012). Le risque d'erreur d'interprétation des résultats si la technique d'analyse n'est pas spécifique (possibles interférences avec la matrice urinaire) est important. Cet IBE est significativement influencé par le tabac ce qui nécessite une dissociation des valeurs de référence en fonction du statut tabagique. Jain (2015) a effectué une analyse statistique des différences entre les fumeurs et les non-fumeurs pour cet IBE. Toutefois, cette analyse partait d'une version antérieure des résultats du CDC qui ont été modifiés par la suite de sorte que cette analyse statistique ne peut plus être exploitée aux fins de cette comparaison. Concernant les valeurs de la campagne de 2013-2014 de l'étude NHANES rapportée par le CDC en 2019, les fumeurs présentent des niveaux plus élevés que les non-fumeurs aussi bien chez les femmes que les hommes.

L'utilisation des 95^{ème} percentiles des données de l'étude NHANES (CDC, 2019b) permet de recommander des VBR pour le 3-MHBMA selon le statut tabagique.

Les VBR recommandées pour le 3-MHBMA sont :

- **pour les non-fumeurs** : 20,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **20 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 16,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi à **15 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**
- **pour les fumeurs**: 119 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **120 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou **110 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**

Concernant le DHBMA, les concentrations urinaires sont nettement supérieures à celles des isomères du MHBMA avec de fortes variabilités mesurées dans la population générale en fonction des études. Ces concentrations en population générale sont proches de celles mesurées chez des travailleurs exposés professionnellement au 1,3-butadiène, indiquant un bruit de fond important chez les témoins. Certaines études évoquent, de plus, de possibles sources endogènes de DHBMA (catabolisme des glucides générant du 3-butène-1,2-diol) (Fustinoni et al., 2002). Par ailleurs, les niveaux urinaires de DHBMA sont significativement influencés par le statut tabagique des sujets (Boyle et al., 2016).

Il existe de nombreuses études rapportant la mesure la concentration de DHBMA en population générale. Parmi ces données, l'étude NHANES (CDC, 2019b) qui permet de donner des valeurs

⁶ Centers for Disease of Control and Prevention

⁷ Liquid chromatography tandem-mass spectrometry ou chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem

pour le 95^{ème} percentile selon le statut tabagique et qui comporte le plus grand effectif a été retenue pour la recommandation de VBR.

Ainsi, les VBR recommandées pour le DHBMA sont :

- Pour les non-fumeurs : 753 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondie à **750 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 565 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi à **550 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**

- Pour les fumeurs : 1130 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondie à **1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 768 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi **750 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.**

Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène sont :

DHBMA urinaire

VLB basée sur un effet sanitaire

Aucune

VLB basée sur les trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m^3 , 0,008 mg/m^3 , 0,0008 mg/m^3) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}

Aucune

Valeur biologique de référence (VBR)

Non Fumeurs : 750 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou 550 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine

Fumeurs : 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou 750 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

3-MHBMA urinaire:

VLB basée sur un effet sanitaire

Aucune

VLB basée sur les trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m^3 , 0,008 mg/m^3 , 0,0008 mg/m^3) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}

Aucune

Valeur biologique de référence (VBR)

Non Fumeurs : 20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou 15 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine

Fumeurs : 120 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou 110 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires. Elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés.

Modalités de prélèvement et facteurs pouvant influencer les résultats

Pour le dosage urinaire du DHBMA et du 3-MHBMA, un prélèvement en fin de poste fin de semaine est préconisé.

L'exposition au chloroprène, un dérivé chloré du butadiène, a été décrite comme entraînant la formation de MHBMA et DHBMA (Eckert et al. 2013) mais l'influence sur le plan quantitatif de cette exposition sur les niveaux de DHBMA et de 3-MHBMA urinaires n'est pas connue.

Une inhibition compétitive du métabolisme du 1,3-butadiène par le styrène a été décrite (Laib et al. 1992) mais l'influence sur le plan quantitatif de cette exposition sur les niveaux urinaires de 3-MHBMA et de DHBMA n'est pas connue.

Concernant le 3-MHBMA, l'influence du polymorphisme des GST (glutathion S-transférases) et des EH (époxyde hydrolases) a également été décrit (Albertini *et al.* 2007).

Biométrie

Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées dans le tableau ci-dessous pour l'IBE retenu. L'objectif n'est pas ici de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques.

DHBMA (acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique)		
	Méthode 1	Méthode 3
Nom de la méthode	Albertini <i>et al.</i> 2003	Urban <i>et al.</i> 2003, Fustinoni <i>et al.</i> 2004, Sapkota <i>et al.</i> 2006, Schettgen <i>et al.</i> 2009, Kotapati <i>et al.</i> 2015
Technique d'analyse	GC-NECI-MS-MS	LC-MS/MS
Standardisation (ISO/AFNOR)	NEN-EN-ISO 14001	NR
Sensibilité	NR	NR
Limite de détection	5 µg/L	23 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003) 50 µg/L (Fustinoni <i>et al.</i> 2004) 3,7 µg/L (Sapkota <i>et al.</i> 2006) 5 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009, Kotapati <i>et al.</i> 2015)
Limite de quantification	NR	76 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003) 10 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009) 10 µg/L (Kotapati <i>et al.</i> 2015)
Zone de linéarité	0 -20 mg/L	50-1000 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003, Sapkota <i>et al.</i> 2015) 100 – 10000 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009)
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	Standard interne mélangé à l'urine, extraction liquide/liquide, évaporation à	Standard interne mélangé à l'urine et extraction SPE (ou en ligne pour Schettgen <i>et al.</i> 2009)

	sec, dérivation 1 h à 60°C, évaporation et reprise dans 100 µL de toluène	
Interférence(s) analytique(s)	NR	NR
Contrôle qualité Etalon de référence	Contrôles internes d'urine surchargée	Contrôles internes d'urine surchargée

En raison de l'existence des 3 isomères du MHBMA, la quantification spécifique du 3-MHBMA requiert une technique d'analyse spécifique.

3-MHBMA (N-acétyl-S-4-(hydroxy-2-butén-1-yl)-L-cystéine)	Méthode
Nom de la méthode	Alwis et al., 2012
Technique d'analyse	LC-NESI-MS/MS
Standardisation (ISO/AFNOR)	NR
Sensibilité	NR
Limite de détection	0,6 µg/L
Limite de quantification	NR
Zone de linéarité	0,6 - 44 µg/L
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	N-acétyl- ² H ₃ -S-(4-hydroxy-2-butén-1-yl)-L-cystéine (MHBMA3- ² H ₃) utilisé comme standard interne
Interférence(s) analytique(s)	NR
Contrôle qualité / Etalon de référence	Contrôles internes d'urine dopée à deux niveaux de concentration

RAPPORT

d'expertise collective



Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BAR : biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte (95^{ème} percentile des concentrations retrouvées dans une population en âge de travailler sans exposition professionnelle à cette substance)

BD : (1,3-)butadiène

CES : Comités d'experts spécialisés

Cig : cigarette(s)

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

Créat : créatinine

CYP : cytochromes P

DER : Direction de l'Evaluation des Risques

DP : début de poste

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft (fondation allemande pour la recherche)

DHBMA : acide 3,4-dihydroxybutylmercaptopurique

EKA : Expositionsäquivalente für krebserzeugende arbeitsstoffe (équivalents-exposition aux substances cancérigènes à usage professionnel)

E/NE : exposés/non-exposés

ECNCI : electron capture negative chemical ionization (ionisation négative avec capture d'électrons)

EH : époxyde hydrolase

ET : écart-type

FIOH : Finnish Institute of Occupational Health

F/H : femmes/hommes

F/NF : fumeurs/non-fumeurs

FP : fin de poste

GC : gas chromatography (chromatographie en phase gazeuse)

Géo : géométrie

GST : glutathion S-transférase

HPRT : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase

HRMS : high-resolution mass spectrometry (spectrométrie de masse à haute résolution)

HS : headspace (technique de l'injection de l'espace de tête)

IBE : indicateur biologique d'exposition

IC : intervalle de confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité



IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail

LC-MS-MS : Liquid chromatography tandem-mass spectrometry ou chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem

LOD : limite de détection

LOQ : limite de quantification

Max : maximum

Med : médiane

MHBMA : acide 2-hydroxy-3-buténylmercapturique

MHBVal : N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine

Min : minimum

Mol : mole(s)

Moy : moyenne

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

THBMA : acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique

THBVal : N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine

UESC : Unité d'Evaluation des Substances Chimiques

VBR : valeur biologique de référence

VLB : Valeur Limite Biologique

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

Liste des tableaux

Tableau 1 : synthèse des concentrations des indicateurs biologiques d'exposition, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques.....	25
Tableau 2 : synthèse des concentrations de MHBMA, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	60
Tableau 3 : synthèse des concentrations de DHBMA, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	61
Tableau 4 : synthèse des concentrations de THBMA, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	62
Tableau 5 : synthèse des concentrations de MHBVal, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	63
Tableau 6 : synthèse des concentrations de THBVal, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	63
Tableau 7 : synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats pour le MHBMA et le DHBMA	65
Tableau 8 : synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats pour les adduits MHBVal et THBVal.....	66

Liste des figures

Figure 1 : Schéma métabolique du 1,3-butadiène (adapté de Santé Canada 2000)	13
Figure 2 : Schéma métabolique du 1,3-butadiène (adapté de Santé Canada 2000)	39

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à

partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).



1 Résumé du profil toxicologique

Les données décrites ci-dessous proviennent du rapport d'expertise collective de l'Anses de 2011.

Peu de données sont disponibles quant à la toxicité aiguë du 1,3-butadiène⁸ (BD) chez l'Homme. L'analyse de la littérature effectuée pour l'évaluation de risque européenne mentionne des irritations oculaires ou respiratoires chez les travailleurs exposés, des symptômes neurologiques non spécifiques (fatigue et somnolence) et des effets sur la fréquence cardiaque (augmentation). Cependant, il est fait référence à des études anciennes avec des expositions très élevées (>1000 ppm).

Par voie cutanée, le butadiène semble peu irritant pour la peau et il n'y a pas de donnée sur le risque de sensibilisation. Le rapport européen d'évaluation des risques apporte quelques informations sur l'observation d'effets irritants lors d'expérimentations chez des volontaires sains.

Parmi les cohortes rétrospectives se rapportant aux travailleurs exposés au butadiène, la mortalité toutes causes confondues est inchangée ou inférieure de manière significative à celle attendue. Toutefois, si l'on ne considère que la mortalité associée à une pathologie cardiovasculaire, il semblerait qu'elle soit plus importante dans certains groupes de sujets. Mais la possible association de ces effets avec l'exposition au butadiène n'a pas été suffisamment étudiée pour déterminer l'existence ou non d'un lien de causalité. Des anomalies hématologiques ainsi que des effets neurotoxiques ont également pu être observés.

Les résultats d'études épidémiologiques sur les effets génotoxiques chez l'Homme du butadiène sont contradictoires. Certains auteurs ne trouvent pas d'association entre les marqueurs d'effets génotoxiques ou cytotoxiques chez les travailleurs et l'exposition au butadiène à des concentrations inférieures à 1 ppm ou 2 ppm sur 6 heures/j. A contrario, une augmentation significative de délétions du gène HPRT⁹ des lymphocytes a été observée chez des travailleurs exposés à des concentrations de butadiène de l'ordre de 1 ppm.

Cependant, le CIRC identifie clairement le butadiène et ses métabolites comme mutagènes et génotoxiques lors d'études chez l'animal, le potentiel génotoxique étant lié à la formation *in vitro* et *in vivo* de métabolites époxydes.

Des études réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique ou utilisant le butadiène monomère ont permis d'établir un lien de causalité entre des pathologies cancéreuses (leucémies et lymphomes non hodgkiniens) et l'exposition au 1,3-butadiène. Ces résultats ont conduit le CIRC à classer le butadiène dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'Homme, en 2008, pour les risques élevés de leucémies et de lymphomes non-hodgkiniens chez les travailleurs exposés.

L'Union européenne, à partir d'une évaluation de 2002, a considéré le 1,3-butadiène comme agent cancérogène pour l'Homme catégorie 1 (Catégorie 1A du règlement CLP).

⁸ Dans tout le document le butadiène désignera le 1,3-butadiène

⁹ Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas, ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

2.1.3 Pulmonaire

Le 1,3-butadiène (BD) pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. L'absorption est rapide et se fait par diffusion passive des poumons vers le sang.

Lin et al. (2001) ont étudié l'absorption du butadiène par inhalation chez des volontaires. Ils ont exposé 71 hommes et 62 femmes pendant 20 minutes à 2 ppm (4,42 mg.m⁻³). L'absorption, mesurée sur la base de fractions d'air exhalé collectées pendant l'exposition, présente une grande variabilité entre 0,6 et 4,9 µg de butadiène absorbé/kg de masse corporelle entre les différents individus. Le coefficient de partage sang:air (femmes : 1,46 et hommes 1,62) et la ventilation alvéolaire sont les déterminants majeurs de l'absorption. La fraction de butadiène absorbée est de 45,6 ± 13,9 % chez les hommes et de 43,4 ± 2,9 % chez les femmes (Lin et al. 2001). Par ailleurs, l'âge et le tabac diminuent la résorption¹⁰ pulmonaire. A noter que dans une étude d'inhalation sur 8 volontaires (2 h à 5 ppm), le coefficient de partage sang:air était compris entre 0,9 et 1,8 (Bois et al. 1999).

Dans une étude complémentaire (Lin et al. 2002), la même équipe a démontré que le coefficient de partage sang:air (1,57) augmentait en moyenne de 20% chez des sujets qui présentaient des niveaux de triglycérides sanguins élevés suite à l'ingestion d'un repas gras, ce qui peut avoir une influence significative sur la dose de butadiène résorbée en cas d'exposition.

La résorption par voie pulmonaire a été évaluée lors de différentes études chez la souris, le rat et le singe à l'aide de butadiène radiomarqué au ¹⁴C. Dahl et al. (1991) ont déterminé la résorption du butadiène à partir de la radioactivité excrétée sous forme de métabolites dans l'air exhalé et de butadiène inchangé et de métabolites dans les urines et les fèces, pendant l'exposition et 96 h post-exposition, chez ces trois espèces exposées pendant 2 heures à 3 concentrations différentes de butadiène. A 10 ppm, la résorption exprimée en pourcentage de la dose inhalée était de 12% chez la souris, de 15% chez le rat et de 2,9% chez le singe. A 300 ppm, la résorption était de 12% chez la souris, de 15% chez le rat et de 1,5% chez le singe. A 8000 ppm, la résorption chutait à 1,8% chez la souris, à 2,3 % chez le rat et à 1,7 % chez le singe. La résorption du butadiène chez le primate apparaît moindre par rapport aux rongeurs.

¹⁰ Dans ce document, le terme résorption réfère au passage de butadiène du site d'entrée vers la circulation générale.

2.1.2 Cutanée

Cette voie d'exposition n'est pas documentée.

2.1.3 Digestive

Cette voie d'exposition n'est pas documentée.

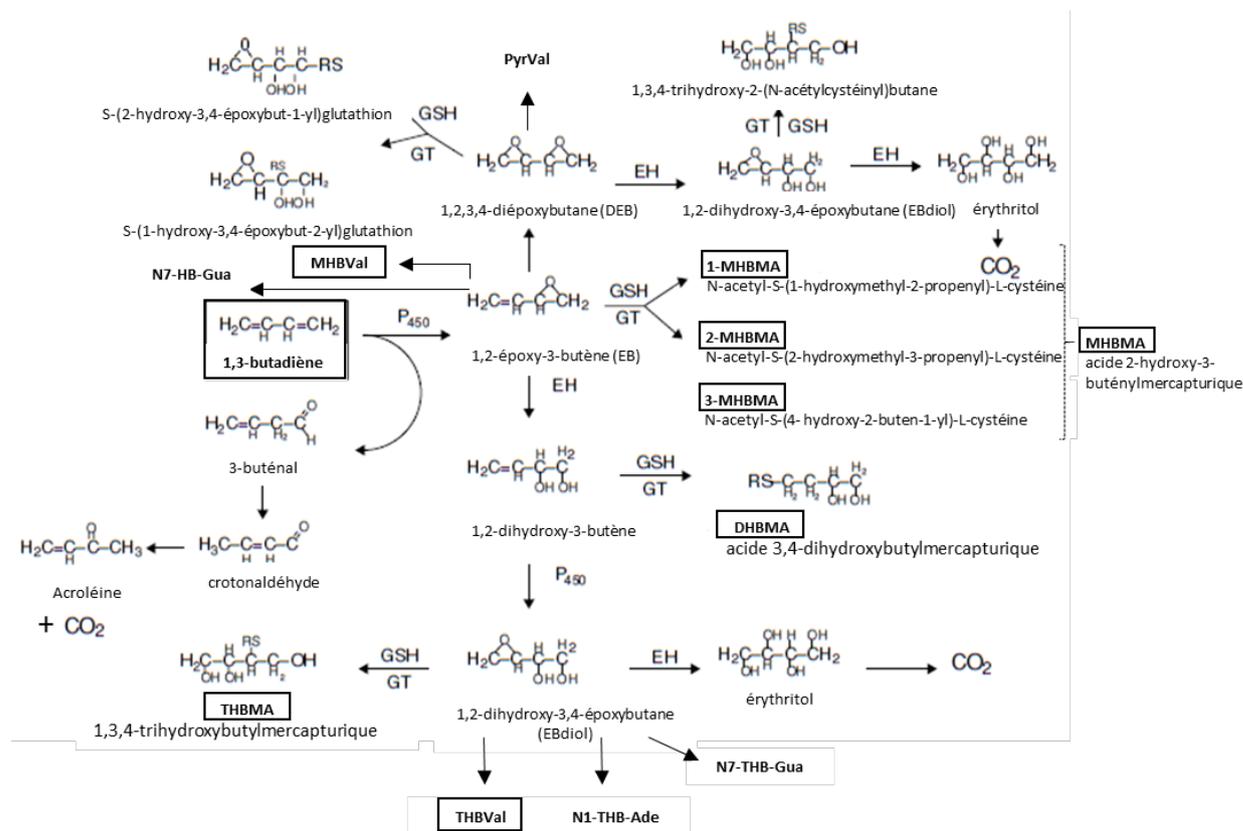
2.2 Distribution

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

La distribution du butadiène a été étudiée chez des rongeurs exposés par inhalation au ¹⁴C-butadiène. Les résultats montrent que cette 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, dans 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).

2.3 Métabolisation

Le schéma général du métabolisme du butadiène adapté de la figure proposée par l'OMS et Santé Canada (2000) sur la base des travaux d'Henderson et al. et Himmelstein et al. (Henderson et al. 1993; Henderson et al. 1996; Himmelstein et al. 1997) est présenté (cf. Figure 2).



matricielle urinaire qui co-élue fréquemment avec le 1-MHBMA et probablement le 3-MHBMA, ce qui peut entraîner des erreurs sur la quantification de ces composés.

L'hydrolyse du DEB ou l'oxydation du butènediol par le cytochrome P450 aboutit à la formation de 1,2-dihydroxy-3,4-époxybutane (EBdiol). Il a été montré que le DEB peut être éliminé dans l'urine sous forme d'acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique (THBMA) après transformation en EBdiol chez le rat (van Sittert *et al.* 2000), et plus récemment chez l'Homme (Kotapati *et al.* 2011). Kotapati *et al.* (2014) ont également identifié un double acide mercapturique chez le rat, le bis-BDMA, issu de la prise en charge simultanée des deux époxydes du DEB. Toutefois, dans la même étude, ce métabolite n'a pas été retrouvé dans les urines de 36 fumeurs. L'excrétion relative des autres acides mercapturiques, mesurés chez les mêmes fumeurs, se répartit comme suit : 93% pour le DHBMA, 5% pour le THBMA et 2% pour le MHBMA.

Ce schéma métabolique général est soumis à des différences d'absorption et de cinétique métabolique entre les espèces qui modifient les concentrations sanguines et la charge corporelle en butadiène et en ses métabolites. Des études *in vitro* sur le métabolisme du butadiène chez le rat, la souris et l'Homme indiquent qu'il y a d'importantes différences quantitatives dans l'activation métabolique du butadiène en EB et DEB et dans les voies de détoxification (Bond *et al.* 2001).

La voie de formation du double époxyde DEB est très minoritaire chez l'Homme, représentant seulement 2 à 3% de celle de l'EB (Himmelstein *et al.* 1997). La voie principale de dégradation de l'EB est la voie d'hydrolyse vers le butènediol.

Une faible part de butadiène peut être métabolisée selon une voie alternative d'oxydation dépendante de la chloropéroxydase en 3-butenal. Ce produit de réaction se convertirait ensuite en crotonaldéhyde ; cependant cette voie métabolique n'est pas clairement établie à ce jour.

Thornton-Manning *et al.* (1997, 1998) indiquent des modifications significatives des distributions en EB et DEB entre expositions uniques et expositions chroniques (augmentations significatives des concentrations en EB dans la moelle osseuse et les tissus des rats et souris exposés chroniquement et une diminution des concentrations en DEB dans les poumons). Bond *et al.* (1988) ont aussi montré *in vitro* une réduction du métabolisme du butadiène dans les microsomes de poumons de souris et rats exposés de manière chronique.

L'EB et l'EBdiol peuvent réagir avec la partie N-terminale de la valine pour former des adduits à l'hémoglobine chez l'Homme, le MHBVal (N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine) et le THBVal (N-(2,3,4- trihydroxybutyl)valine) respectivement (Osterman-Golkar *et al.* 1993; Albertini *et al.* 2003). La formation d'un troisième adduit à l'hémoglobine chez l'Homme a également été démontrée par Boysen *et al.* (2012). Cet adduit, le pyr-Val (N,N(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine), issu du DEB, a été analysé *a posteriori* et avec une technique d'analyse différente dans les mêmes échantillons que ceux de l'étude d'Albertini *et al.* (2003) pour une comparaison avec le MHBVal et le THBVal. Chez les sujets les plus fortement exposés au butadiène ($1,8 \pm 2,1 \text{ mg/m}^3$), l'adduit THBVal était largement majoritaire et représentait 99,6 % du total des trois types d'adduits, tandis que les adduits MHBVal et pyr-Val représentaient respectivement 0,33 et 0,05 % du total. Chez les travailleurs moins fortement exposés au butadiène ($0,6 \pm 0,8 \text{ mg/m}^3$), une plus faible proportion d'adduits MHBVal (0,26%) et une plus grande proportion d'adduits pyr-Val (0,11%) étaient observés.

De nombreux adduits à l'ADN ont été décrits *in vitro*, sur les différents sites nucléophiles des quatre bases de l'ADN ; ils résultent des attaques électrophiles de l'EB, du DEB ou encore de

l'EBdiol. *In vivo*, les études sur rats et souris exposés au butadiène par inhalation indiquent que les adduits se formant en position N7 de la guanine sont majoritaires dans les deux espèces, suivis des adduits en positions 3 et 6 de l'adénine. Des adduits bifonctionnels ont également été décrits (Albertini *et al.* 2010). Chez l'Homme, les données sont beaucoup plus éparses. Un adduit à l'adénine a été identifié, le N1-THB-Ade (N-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adenine), chez 15 travailleurs et 11 sujets contrôles d'une unité de production de butadiène par une technique de post-marquage (Zhao *et al.* 2000). C'est seulement depuis 2013 que l'adduit N7-THB-Gua (N-7-(2,3,4-trihydroxybut-1-yl)guanine), adduit majoritaire dans les études *in vivo*, a été détecté chez des fumeurs et non-fumeurs et des travailleurs exposés au butadiène par une méthode HPLC-MS/MS (Sangaraju *et al.* 2013). La même équipe a ensuite développé une méthode analytique ultra-sensible en HPLC-MS/MS/MS pour détecter l'adduit N7-HB-Gua (N-7-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)guanine), formé environ 10 fois moins *in vivo*, mais issu de l'EB et non de l'EBdiol. Il s'avère que cet adduit à l'ADN est détecté à des quantités très faibles (inférieures à la limite de quantification) et que sa stabilité est faible (Sangaraju *et al.* 2014).

Par ailleurs, le styrène inhibe le métabolisme du butadiène (inhibition compétitive) pour des concentrations inférieures à 90 ppm de styrène (Laib *et al.*, 1992), ce qui indiquerait l'implication de deux mono-oxygénases à cytochrome P450 différentes (2E1 et 3A4) dans le métabolisme du butadiène, dont une seule serait inhibée par le styrène. Il est à noter que le butadiène lui-même peut inhiber son propre métabolisme en agissant sur les CYP450, du moins dans le modèle murin. L'EBdiol, par exemple, augmente jusqu'à un certain niveau d'exposition (150-300 ppm), puis diminue pour une exposition plus élevée (jusque 1200 ppm) (Filser *et al.* 2007).

Enfin, il a été montré dans deux études (Sorsa *et al.*, 1994; Uuskula *et al.*, 1995) que les sujets déficients en certains allèles des gènes des glutathion S-transférases (GSTM1 ou GSTT1) pourraient présenter plus de risques mutagènes (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) ainsi que des niveaux d'adduits à l'hémoglobine THBVal plus élevés (Fustinoni *et al.* 2002) que ceux des sujets non déficients pour cette activité. Parallèlement, une déficience sur l'allèle GSTT1 entraînerait 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).

2.4 Excrétion

Le butadiène est excrété via l'air expiré, sous forme de CO₂, et dans les urines et fèces, sous forme de deux métabolites majoritaires (MHBMA et DHBMA). Plusieurs études ont quantifié ces deux voies d'excrétion en mesurant le devenir du butadiène radiomarqué inhalé (Bond *et al.*, 1986; Dahl *et al.*, 1991). Malheureusement, aucune d'entre elles n'a permis d'établir le descriptif complet des espèces excrétées. Chez les rongeurs 75 à 85 % de l'élimination totale s'effectue dans l'air exhalé et dans l'urine. Pour de fortes expositions, la voie majoritaire d'élimination de la radioactivité est l'exhalation (Bond *et al.* 1986). Chez le singe, il a été estimé que 39 % des métabolites totaux sont éliminés dans l'urine, 0,8 % dans les fèces et 56 % sous forme de CO₂ exhalé durant les 70 heures post-exposition par inhalation (Dahl *et al.* 1990). Chez le singe, l'exhalation sous forme de CO₂ est la voie majoritaire d'excrétion pour de faibles expositions, alors qu'à de fortes expositions, la voie majoritaire est l'exhalation des époxydes (ATSDR, 1993).

Chez l'Homme, les taux d'excrétion urinaire des métabolites DHBMA et MHBMA sont classiquement rapportés comme étant > 97 % et < 3 % respectivement (INRS 2012) mais la fraction de la dose inhalée n'est pas connue. Comme indiqué précédemment, il a été montré plus récemment chez des fumeurs que l'excrétion relative des acides mercapturiques se répartit comme suit : 93% pour le DHBMA, 5% pour le THBMA et 2% pour le MHBMA (Kotapati et al. 2014).

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) indiquent que les concentrations urinaires de début de poste peuvent être plus élevées que celles de fin de poste chez des travailleurs exposés au butadiène. Van Sittert et al. (2000) montrent également que les niveaux de MHBMA (mais pas de DHBMA) de travailleurs exposés au butadiène en début de poste après 48 h sans exposition au poste de travail sont significativement plus élevés que chez les sujets contrôles.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Butadiène BD	Air exhalé
Butadiène BD	Urine
Butadiène BD	Sang
MHBMA (acide monohydroxybuténylmercapturique)	Urine
DHBMA (acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique)	Urine
THBMA (acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique)	Urine
MHBVal (N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine)	Sang
THBVal (N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine)	Sang
Adduits de l'ADN N1-THB-Ade, N7-THB-Gua et N7-HB-Gua)	Sang

Pour l'adduit à l'hémoglobine pyr-Val (N,N(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine), les données sont trop parcellaires pour l'inclure dans la liste des IBE disponibles.

3.1.1 Informations générales

Nom	Butadiène dans l'air exhalé	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Med* (Min-Max)	<u>Fustinoni et al. 2004</u> Production de BD et polymères : 42 exposés E, 43 témoins non exposés NE. BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1-220,6) µg/m ³ , NE : 0,9 (<1-3,8) µg/m ³ . BD air exhalé fin de poste : E : < 0,8* (< 0,8 – 16,6) ng/L, NE : < 0,8* (< 0,8 – 17,3) ng/L.	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 54 g.mol ⁻¹ 1 µg.L ⁻¹ = 0,0185 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 54 µg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale ¹¹	<u>Perbellini et al. 2003</u> 61 forestiers T, 46 non-fumeurs NF, 15 fumeurs F. BD atmosphérique : non mesuré. BD air exhalé au lever pendant la période hivernale sans travail : T : 1,7* (nd - 13,2) ng/L, NF : 1,0* (nd - 2) ng/L, F : 3,6* (1,3 - 13,2) ng/L	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

Nom	Butadiène dans le sang	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Med* (Min-Max)	<u>Fustinoni et al. 2004</u> Production de BD et polymères : 42 exposés E, 43 non exposés NE. BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1 - 220,6) µg/m ³ , NE : 0,9 (< 1 - 3,8) µg/m ³ . BD sang fin de poste : E : 3,7* (<1,8 – 47,8) ng/L, NE : <1,8* (<1,8 – 50,1) ng/L.	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 54 g.mol ⁻¹ 1 µg.L ⁻¹ = 0,0185 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 54 µg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale	<u>Perbellini et al. 2003</u> 61 forestiers T, 46 non-fumeurs NF, 15 fumeurs F. BD atmosphérique : non mesuré. BD sang au lever pendant la période hivernale sans travail : T : 4,2* (nd - 50,2) ng/L, NF : 1,9* (nd - 3,5) ng/L, F : 11,4* (1,2 - 50,2) ng/L.	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR

11

Pour chaque IBE et dans tous les tableaux il s'agit de concentrations dans la population générale ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

Nom	Butadiene dans l'urine	
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Med* (Min-Max)	<u>Fustinoni et al. 2004</u> Production de BD et polymères : 42 exposés E, 43 témoins non exposés NE. BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1-220,6) µg/m ³ , NE : 0,9 (<1-3,8) µg/m ³ . BD urine fin de poste : E : 2,4* (<1,0 – 22,8) ng/L, NE : <1,0* (<1,0 – 25,6) ng/L.	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 54 g.mol ⁻¹ 1 µg.L ⁻¹ = 0,0185 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 54 µg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale Moy ou Med* (Min-Max) ou ± ET	<u>Perbellini et al. 2003</u> 61 forestiers T, 46 non-fumeurs NF, 15 fumeurs F. BD atmosphérique : non mesuré. BD urine au lever pendant la période hivernale sans travail : T : 1,7* (nd - 8,9) ng/L, NF : 1,0* (nd - 2,4) ng/L, F : 3,9* (1,2 - 8,9) ng/L.	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

Nom	MHBMA (acide monohydroxybuténylmercapturique) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Chloroprène (Eckert et al. 2013)

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Fustinoni <i>et al.</i> 2004</u> Production de BD et polymères : 29 exposés E, 18 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1 - 220,6) µg/m³, NE : 0,9 (< 1 - 3,8) µg/m³ MHBMA FP : E : 10,5 ± 13,7 µg/L, NE : 7,5 ± 7,0 µg/L</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2007</u> Production de BD : 53 exposés E (23 femmes F, 30 hommes H), et 51 non-exposés NE (26 femmes F, 25 hommes H) BD atmosphérique : E F : 56^a (4 – 219) µg/m³, E H : 241^a (4 – 12 583) µg/m³, NE F : 4^a (4 - 219) µg/m³, NE H : 4^a (4 - 157) µg/m³. MHBMA FP : E F : 19,2 ± 27,5 µg/L, E H : 47,9 ± 44,3 µg/L, NE F : 8,3 ± 10,1 µg/L, NE H : 14,9 ± 10,3 µg/L.</p> <p><u>Van Sittert <i>et al.</i> 2000</u> Production de BD : 5 H très exposés TE, et 16 H peu exposés PE BD atmosphérique : TE : 9460^a (1584 - 27500) µg/m³, PE : 26,4^a (0 - 440) µg/m³ MHBMA FP : TE : 97^a (7,8 - 464) µg/L, PE : 4,2^a (< 0,1 - 16) µg/L</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2001</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères M, 34 E polymères P BD atmosphérique : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ MHBMA FP : NE : 1,70 ± 1,54 µg/L, EM : 9,44 ± 12,97 µg/L, EP : 120,17 ± 228,17 µg/L</p> <p><u>Sapkota <i>et al.</i> 2006</u> 9 collecteurs de déchets BD atmosphérique : 2,38^a (0,51 - 8,12) µg/m³ MHBMA FP : 9,7 ± 9,5 µg/L</p> <p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2015</u> BD production : 32 exposés (16 femmes, 16 hommes) EF/EH, 40 non-exposés (19 femmes, 21 hommes) NEF/NEH BD atmosphérique : EF : 320 ± 340 µg/m³, EH : 680 ± 410 µg/m³, NEF : 7 ± 5 µg/m³, NEH : 7 ± 5 µg/m³ MHBMA FP : EF : 8,3 ± 8,1 µg/L, EH : 95,9 ± 111,4 µg/L, NEF : 3,1 ± 4,8 µg/L, NEH : 9,9 ± 11,2 µg/L</p> <p><u>Arayasiri <i>et al.</i> 2010</u> Pollution urbaine : 24 policiers agents de circulation Bangkok AC, 24 policiers agents de bureau AB. BD atmosphérique : AC : 3,15 ± 0,16 µg/m³, AB : 0,40 ± 0,05 µg/m³ MHBMA DP : AC : 75,07 ± 7,89 µg/g créat, AB : 61,91 ± 6,82 µg/g créat MHBMA FP : AC : 80,90 ± 11,00 µg/g créat, AB : 54,21 ± 4,59 µg/g créat</p> <p><u>Borgie <i>et al.</i> 2014</u> Policiers : trafic PT (n = 24) et bureau PB (n = 23) MHBMA FP : PT : 18,7 ± 20,1 PB : 18,8 ± 31 µg/g créat</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères M, 34 E polymères P BD atmosphérique : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ MHBMA FP : NE : 1,70 ± 1,54 µg/L, EM : 9,44 ± 12,97 µg/L, EP : 120,17 ± 228,17 µg/L</p> <p><u>Sapkota <i>et al.</i> 2006</u> USA, 7 volontaires non-fumeurs zone urbaine ZU, 7 volontaires non-fumeurs zone périurbaine ZP BD atmosphérique : ZU : 1,62^a (0,23 - 3,66) µg/m³, ZP : 0,88^a (0,23 - 4,36) µg/m³ MHBMA : ZU : 6,0 ± 4,3 µg/L, ZP : 6,8 ± 2,6 µg/L</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 233 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 4,3 × 10⁻³ µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 233 µg.L⁻¹</p>

<p>Concentrations dans la population générale</p> <p>Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Sarkar <i>et al.</i> 2013 :</u> 37 fumeurs adultes caucasiens USA MHBMA : 2,55 ± 1,72 µg/g créat</p> <p><u>Boyle <i>et al.</i> 2016 :</u> Etats-Unis, 488 femmes enceintes dont 33 fumeuses 3-MHBMA : 75^{ème} percentile : 12,1 µg/L</p> <p><u>Urban <i>et al.</i> 2003</u> Allemagne, 10 non-fumeurs NF, 10 fumeurs F (moy = 16,3 cig/j) MHBMA : NF : 12,5 ± 1,0 µg/24h, F : 86,4 ± 14,0 µg/24h, soit NF : 7,4 ± 0,6 µg/g créat., F : 51,4 ± 8,3 µg/g créat.</p> <p><u>Yuan <i>et al.</i> 2012</u> 343 cas de cancer du poumon P, 392 témoins T fumeurs MHBMA : P : 2,6^a (2,3 – 3,1) µg/g créat, T : 1,9^a (1,7 – 2,3) µg/g créat</p> <p><u>Eckert <i>et al.</i> 2011</u> Allemagne, 54 NF, 40 F MHBMA : NF : < 5,0^a (95^{ème} percentile < 5,0) µg/g créat, F : < 5,0^a (95^{ème} percentile 9,5) µg/g créat</p> <p><u>Pluym <i>et al.</i> 2015</u> 25 F et 25 NF Allemagne 1-MHBMA : F ≤ 10 cig/j (n = 12) : < LQ^a (< LD – 0,52) µg/g créat, F > 10 cig/j (n = 13) : 0,28^a (< LD – 0,66) µg/g créat, NF : < LD^a (< LD – 0,15) µg/g créat. 2-MHBMA : F ≤ 10 cig/j (n = 12) : 0,53^a (< LQ – 0,96) µg/g créat, F > 10 cig/j (n = 13) : 0,80^a (0,095 – 1,30) µg/g créat, NF : < LD^a (< LD – 0,11) µg/g créat.</p> <p><u>Schettgen <i>et al.</i> 2009 µg/L</u> Allemagne, 210 19-80 ans répartis en 4 groupes d'exposition au tabac (passif et actif) sur la base de la cotinine urinaire. 1 (n = 73) : pas d'exposition au tabagisme passif, 2 (n = 38) : faible exposition au tabagisme passif, 3 (n=18) : forte exposition au tabagisme passif, 4 (n=81) : fumeurs actifs MHBMA : 1 : < 2^a (95^{ème} percentile < 2) µg/L, 2 : < 2^a (95^{ème} percentile 2,4) µg/L, 3 : < 2^a (95^{ème} percentile < 2) µg/L, 4 : < 2^a (95^{ème} percentile 8,6) µg/L</p> <p><u>Zhang <i>et al.</i> 2015</u> Chine, 1 : 55 NF, 2 : 61 F (8 mg de goudron/cig), 3 : 74 F (10 mg de goudron/cig) MHBMA (ajustement des données de la publication à la créatinine) : 1 : 30,3 (8,7 – 68,1) µg/g créat, 2 : 68,1 (10,0 – 147) µg/g créat, 3 : 68,5 (15,1 – 165,7) µg/g créat</p> <p><u>Alwis <i>et al.</i> 2012</u> NHANES, USA, 1203 NF et 347 F (multi-ethnique, hommes et femmes et âge > 12 ans) 1-MHBMA : NF : < LD, F : < LD 2-MHBMA : NF : < LD, F : 1,80 ± 2,10 µg/L 3-MHBMA : NF : 6,40 ± 10 µg/L, F : 36 ± 34 µg/L</p>
--	---

<p>Concentrations dans la population générale</p> <p>Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Sarkar <i>et al.</i> 2008 :</u> USA, 25 non-fumeurs NF1, 20 non-fumeurs NF2, 25 fumeurs F1, 20 fumeurs F2 MHBMA : NF1 : 0,09 ± 0,10 µg/g créat., NF2 : 0,006 ± 0,10 µg/g créat., F1 : 2,70 ± 1,59 µg/g créat., F2 : 3,64 ± 3,12 µg/g créat.</p> <p><u>Roethig <i>et al.</i> 2009 :</u> USA, 1077 NF, 3585 F MHBMA : moyenne pondérée (erreur standard) : NF : 0,30 (0,02) µg/24h, F : 3,61 (0,1) µg/24 h.</p> <p><u>Ding <i>et al.</i> 2009</u> USA, 59 NF, 61 F MHBMA : NF : ND – 122 µg/g créat, F : ND – 59,7 µg/g créat.</p> <p><u>Carmella <i>et al.</i> 2009 :</u> USA, 17 F MHBMA : 66,1 ± 69,4 nmol/24h</p> <p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2014</u> 36 fumeurs (20 ± 7 cig/j) MHBMA : 11 ± 12 µg/g créat</p> <p><u>CDC 2019a volume 1</u> NHANES (campagne 2013-2014), USA : 2639 sujets répartis par classes d'âge à partir de 6 ans. Analyses selon l'âge, le sexe, et l'ethnie. Classe d'âge ≥ 20 ans (n = entre 1702 et 1783) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : 1-MHBMA : Non renseigné (NR), 2-MHBMA : NR, 3-MHBMA : 6,03 (5,42-6,70) µg/L ou 6,85 (6,09-7,70) µg/g creat.</p> <p><u>CDC 2019b Volume 2</u> NHANES (campagne 2013-2014), USA : analyse selon le statut tabagique. Fumeurs ≥ 20 ans (n = entre 884 et 905) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : 1-MHBMA : NR, 2-MHBMA : NR, 3-MHBMA : 25,6 (21,4-30,8) µg/L ou 26,2 (21,0-32,6) µg/g creat. Non-fumeurs ≥ 20 ans (n = entre 1296 et 1369) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : 1-MHBMA : NR, 2-MHBMA : NR, 3-MHBMA : 4,3 (3,90-4,74) µg/L ou 4,96 (4,39-5,61) µg/g creat.</p> <p>Valeur BAR (2012): < 2 µg/g créat. (évaluation pour les non-fumeurs)</p>										
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="448 1312 890 1346">USA - ACGIH (BEI)</td> <td data-bbox="890 1312 1423 1346">NR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1346 890 1570">Allemagne - DFG (BAT)</td> <td data-bbox="890 1346 1423 1570"> Equivalences BD atmosphérique – MHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m³ – 10 µg/g créat. 1,1 mg/m³ – 20 µg/g créat. 2,3 mg/m³ – 40 µg/g créat. 4,5 mg/m³ – 80 µg/g créat. 6,8 mg/m³ – 120 µg/g créat. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1570 890 1603">Québec - IRSST (IBE)</td> <td data-bbox="890 1570 1423 1603">NR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1603 890 1637">Finlande - FIOH (BAL)</td> <td data-bbox="890 1603 1423 1637">NR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1637 890 1673">Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)</td> <td data-bbox="890 1637 1423 1673">NR</td> </tr> </table>	USA - ACGIH (BEI)	NR	Allemagne - DFG (BAT)	Equivalences BD atmosphérique – MHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m ³ – 10 µg/g créat. 1,1 mg/m ³ – 20 µg/g créat. 2,3 mg/m ³ – 40 µg/g créat. 4,5 mg/m ³ – 80 µg/g créat. 6,8 mg/m ³ – 120 µg/g créat.	Québec - IRSST (IBE)	NR	Finlande - FIOH (BAL)	NR	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
USA - ACGIH (BEI)	NR										
Allemagne - DFG (BAT)	Equivalences BD atmosphérique – MHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m ³ – 10 µg/g créat. 1,1 mg/m ³ – 20 µg/g créat. 2,3 mg/m ³ – 40 µg/g créat. 4,5 mg/m ³ – 80 µg/g créat. 6,8 mg/m ³ – 120 µg/g créat.										
Québec - IRSST (IBE)	NR										
Finlande - FIOH (BAL)	NR										
Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR										

Nom	DHBMA (acide 3,4-dihydroxybutylmercaptopurique) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Chloroprène (Eckert <i>et al.</i> 2013)

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Bechtold <i>et al.</i> 1994</u> Production de BD : 7 exposés E, 3 peu exposés PE, 10 non-exposés NE, 9 contrôles hors usine C. BD atmosphérique : estimation à 6600-8800 µg/m³ pour les exposés et < 220 µg/m³ pour les non-exposés. DHBMA FP : E : 3200 ± 1600 µg/L, PE : 1390 ± 550 µg/L, NE : 630 ± 190 µg/L, C : 320 ± 70 µg/L</p> <p><u>Kelsey <i>et al.</i> 1995</u> Production BD : 44 exposés BD atmosphérique : 484 ± 836 µg/m³ DHBMA FP : 1206,6 ± 2604,4 µg/g créat</p> <p><u>Ward <i>et al.</i> 1996</u> Production BD : 3 groupes d'exposition (1, 2, 3) BD atmosphérique : 1 : 660 ± 1298 µg/m³ (n = 7), 2 : 462 ± 462 µg/m³ (n = 7), 3 : 264 ± 594 µg/m³ (n = 8) DHBMA FP : 1 : 761 ± 245 µg/g créat, 2 : 596 ± 155 µg/g créat, 3 : 684 ± 176 µg/g créat</p> <p><u>Hallberg <i>et al.</i> 1997</u> Production BD : 24 exposés E, 19 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 5280 ± 3960 µg/m³, NE : 660 ± 0,00 µg/m³ DHBMA FP : E : 2429 ± 1877 µg/L, NE : 694 ± 365 µg/L</p> <p><u>Hayes <i>et al.</i> 2000</u> Production BD : 39 exposés E, 14 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 4400^a (écart interquartile 45320) µg/m³, NE : 0 µg/m³ DHBMA FP : E : 1300^a (écart interquartile 5200) µg/g créat (n = 17), NE (n = 4) : 600^a (écart interquartile 700) µg/g créat</p> <p><u>Fustinoni <i>et al.</i> 2002</u> Production BD : 30 exposés E et 10 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 55 ± 53 µg/m³, NE : ND DHBMA FP : E : 1800 ± 940 µg/g créat, NE : 1610 ± 600 µg/g créat</p> <p><u>Fustinoni <i>et al.</i> 2004</u> Production de BD et polymères : 29 exposés E, 18 non-exposés NE BD atmosphérique : E : 11,5 (< 0,1 - 220,6) µg/m³, NE : 0,9 (< 1- 3,8) µg/m³ DHBMA FP : E : 605 ± 409 µg/L, NE : 602 ± 207 µg/L.</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2007</u> Production de BD : 53 E (23 F, 30 H), et 51 NE (26 F, 25 H) BD atmosphérique : EF : 56^a (4 – 219) µg/m³, EH : 241^a (4-12583) µg/m³, NE F : 4^a (4-219) µg/m³, NE H : 4^a (4-157) µg/m³. DHBMA FP : EF : 508,1 ± 597,4 µg/L, EH : 854,1 ± 567,0 µg/L, NE F : 331,6 ± 284,9 µg/L, NE H : 512,8 ± 272,1 µg/L.</p>
--	---

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Ammenheuser <i>et al.</i> 2001</u> Usine caoutchouc styrène-butadiène : 24 très exposés TE, 25 peu exposés PE BD atmosphérique : TE : 3256 ± 814 µg/m³, PE : 330 ± 44 µg/m³ DHBMA FP : TE : 2046 ± 348 µg/g créat, PE : 585 ± 98 µg/g créat</p> <p><u>Van Sittert <i>et al.</i> 2000</u> Production de BD : 5 H très exposés TE, et 16 H peu exposés PE BD atmosphérique : TE : 9460^a (1584 - 27500) µg/m³, PE : 26,4^a (0 - 440) µg/m³ DHBMA FP : TE : 2719^a (342 – 20213) µg/L, PE : 669^a (52 - 2947) µg/L</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères M, 34 E polymères P BD atmosphérique : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ DHBMA FP : NE : 353 ± 157 µg/L, EM : 764 ± 728 µg/L, EP : 4647 ± 6630 µg/L</p> <p><u>Sapkota <i>et al.</i> 2006</u> 9 collecteurs de déchets BD atmosphérique : 2,38^a (0,51 - 8,12) µg/m³ DHBMA : 378,5 ± 196,0 µg/L</p> <p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2015</u> BD production : 32 exposés (16 femmes, 16 hommes) EF/EH, 40 non-exposés (19 femmes, 21 hommes) NEF/NEH BD atmosphérique : EF : 320 ± 340 µg/m³, EH : 680 ± 410 µg/m³, NEF : 7 ± 5 µg/m³, NEH : 7 ± 5 µg/m³ DHBMA FP : EF : 716,1 ± 830,7 µg/L, EH : 3136,1 ± 2560,3 µg/L, NEF : 561,2 ± 531,5 µg/L, NEH : 1480,6 ± 968,5 µg/L</p> <p><u>Borgie <i>et al.</i> 2014</u> Policiers trafic PT (n = 24) et bureau PB (n = 23) DHBMA FP : PT : 207,5 ± 112,2 PB : 73,3 ± 45,3 µg/g créatinine</p> <p><u>Sapkota <i>et al.</i> 2006</u> USA, 7 volontaires zone urbaine ZU, 7 volontaires zone périurbaine ZP BD atmosphérique : ZU : 1,62^a (0,23 - 3,66) µg/m³, ZP : 0,88^a (0,23 - 4,36) µg/m³ DHBMA : ZU : 257,8 ± 133,2 µg/L, ZP : 306,5 ± 242,7 µg/L</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 251 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 4,0 × 10⁻³ µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 251 µg.L⁻¹</p>

Concentrations dans la population générale Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>Urban <i>et al.</i> 2003</u> Allemagne, 10 NF, 10 F (moy = 16,3 cig/j) DHBMA : NF : 459 ± 72 µg/24h, F : 644 ± 90 µg/24h, soit NF : 273,2 ± 42,9 µg/g créat, F : 383,4 ± 53,2 µg/g créat</p>
	<p><u>Eckert <i>et al.</i> 2011</u> Allemagne 54 NF, 40 F DHBMA : NF : 159^a (95^{ème} percentile 329) µg/g créat, F : 211^a (95^{ème} percentile 417) µg/g créat</p>
	<p><u>Schettgen <i>et al.</i> 2009</u> Allemagne 210 19-80 ans répartis en 4 groupes d'exposition au tabac (passif et actif) sur la base de la cotinine urinaire. 1 (n = 73) : pas d'exposition au tabagisme passif, 2 (n = 38) : faible exposition au tabagisme passif, 3 (n=18) : forte exposition au tabagisme passif, 4 (n=81) : fumeurs actifs DHBMA : 1 : 289^a (95^{ème} percentile 760) µg/L, 2 : 384^a (95^{ème} percentile 1113) µg/L, 3 : 250^a (95^{ème} percentile 759) µg/L, 4 : 398^a (95^{ème} percentile 1071) µg/L.</p>
	<p><u>Alwis <i>et al.</i> 2012</u> NHANES, USA, 1203 NF et 347 F DHBMA : NF : 331 ± 279 µg/L, F : 440 ± 311 µg/L</p>
	<p><u>Zhang <i>et al.</i> 2015</u> Chine, 1 : 55 NF, 2 : 61 F (8 mg de goudron/cig), 3 : 74 F (10 mg de goudron/cig) DHBMA : 1 : 187,56 (68,2 – 344,0) µg/L, 2 : 219,31 (65,20 – 396,0) µg/L, 3 : 219,47 (66,40 – 400,0) µg/L</p>
	<p><u>Pluym <i>et al.</i> 2015</u> Allemagne 25 F et 25 NF DHBMA : F ≤ 10 cig/j : 112^a (65,5 – 243) µg/g créat, F > 10 cig/j : 122^a (52,9 – 244) µg/g créat, NF : 76,2^a (47,4 – 349) µg/g créat.</p>
	<p><u>Roethig <i>et al.</i> 2009</u> USA, 1077 NF, 3585 F DHBMA : moyenne mondérée (erreur standard) : NF : 391 (5,5) µg/24 h, F : 556 (4,9) µg/24 h.</p>
	<p><u>Ding <i>et al.</i> 2009</u> USA, 59 NF, 61 F DHBMA : NF : ND – 582 µg/g créat, F : ND – 1092 µg/g créat.</p>
	<p><u>Carmella <i>et al.</i> 2009</u> USA, 17 F DHBMA : 1038 ± 514 nmol/24 h</p>
	<p><u>Carrieri <i>et al.</i> 2009</u> Italie, 33 NF DHBMA : 166 (16 - 599) µg/L</p>
<p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2014</u> 36 fumeurs (20 ± 7 cig/j) DHBMA : 631 ± 452 µg/g créat</p>	

Concentrations dans la population générale Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p>CDC 2019a volume 1 NHANES (campagne 2013-2014), USA : 2639 sujets répartis par classes d'âge à partir de 6 ans. Analyses selon l'âge, le sexe, et l'ethnie. Classe d'âge ≥ 20 ans (n = 1791-1792) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : DHBMA : 242 (223-261) µg/L ou 283 (260-307) µg/g créat.</p> <p>CDC 2019b Volume 2 NHANES (campagne 2013-2014), USA : analyse selon le statut tabagique. Fumeurs ≥ 20 ans (n = 913-914) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : DHBMA : 360 (327-397) µg/L ou 366 (332-403) µg/g créat. Non-fumeurs ≥ 20 ans (n = 1974-1375) : Moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95%) : DHBMA : 223 (206-240) µg/L ou 267 (245-290) µg/g créat.</p> <p>Valeur BAR (2012): 400 µg/g créat. (évaluation pour les non-fumeurs)</p>	
	Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)
Allemagne - DFG (BAT)		Equivalences BD atmosphérique – DHBMA (2012) en fin de poste après plusieurs jours d'exposition : 0,45 mg/m ³ – 600 µg/g créat. 1,1 mg/m ³ – 1000 µg/g créat. 2,3 mg/m ³ – 1600 µg/g créat. 4,5 mg/m ³ – 2900 µg/g créat. 6,8 mg/m ³ – 4200 µg/g créat.
Québec - IRSST (IBE)		NR
Finlande - FIOH (BAL)		NR
Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)		NR

Nom	THBMA (acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique) urinaire	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ± ET	<p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2015</u> BD production : 32 exposés (16 femmes, 16 hommes) EF/EH, 40 non-exposés (19 femmes, 21 hommes) NEF/NEH BD atmosphérique : EF : 320 ± 340 µg/m³, EH : 680 ± 410 µg/m³, NEF : 7 ± 5 µg/m³, NEH : 7 ± 5 µg/m³ THBMA FP : EF : 47,4 ± 70,9 µg/L, EH : 139,3 ± 104,7 µg/L, NEF : 24,2 ± 16,6 µg/L, NEH : 57,1 ± 33,5 µg/L</p>	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>PM : 267 g.mol⁻¹ 1 µg.L⁻¹ = 3,74 nmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 267 µg.L⁻¹</p>	
Concentrations dans la population générale	<p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2011</u> USA, 19 NF, 27 F THBMA : NF : 13,7 ± 7,9 µg/g créat, F : 21,6 ± 10,2 µg/g créat.</p> <p><u>Kotapati <i>et al.</i> 2014</u> 36 fumeurs (20 ± 7 cig/j) THBMA : 31 ± 20 µg/g créat</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR

	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
Nom	MHBVal (N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine) sang	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET	<p><u>Sorsa <i>et al.</i> 1996</u> 2 usines, 3 campagnes de prélèvement Usine BD production 1 : 10 travailleurs production P1, 7 travailleurs maintenance et laboratoire ML, 9 contrôles C1. Usine BD production 2, campagne 1 : 12 travailleurs polymérisation et production PP, 14 contrôles C2. Usine BD production 2, campagne 2 : 4 travailleurs production P2, 8 contrôles C3. BD atmosphérique (capteurs personnels, mesure sur le poste de travail correspondant au jour du prélèvement sanguin) : Usine 1 : 70% < 440 µg/m³ Usine 2 (campagnes 1 et 2) : 50% entre 440 et 4400 µg/m³, et 10% > 22000 ppm avec quelques prélèvements isolés de plus de 1100 mg/m³. MHBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin, pas de données chiffrées disponibles pour différencier les fumeurs des non-fumeurs): Usine 1 : P1 : 0,16 ± 0,10 pmol/g globine, ML : < 0,1 pmol/g globine, C1 : < 0,13 pmol/g globine. Usine 2 (campagne 1): PP : 2,0 ± 3,6 pmol/g globine, C2 : 0,13 ± 0,35 pmol/g globine. Usine 2 (campagne 2): P2 : 0,54 ± 0,33 pmol/g globine, C3 : 0,12 ± 0,05 pmol/g globine</p> <p><u>Osterman-Golkar <i>et al.</i> 1993</u> Production BD : 4 travailleurs non-fumeurs ENF, 5 travailleurs non-exposés non-fumeurs NENF, 1 employé universitaire U, 2 sujets non-exposés fumeurs NEF (>30 cigarettes/jour). BD atmosphérique : ENF : Moy : 3,5 ppm MHBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : ENF : 1,8 ± 0,7 pmol/g globine, NENF + U < 0,5 pmol/g globine (excepté pour un sujet dont le niveau n'est pas rapporté), NEF : 0,8 pmol/g globine.</p> <p><u>Osterman-Golkar <i>et al.</i> 1996</u> Production BD : 10 travailleurs exposés E (7 fumeurs, 3 non-fumeurs), 7 travailleur maintenance et laboratoire ML (3 fumeurs, 4 non-fumeurs), 10 contrôles C (5 fumeurs, 5 non-fumeurs) BD atmosphérique (mesure sur un ou 3 postes de travail consécutifs proches du jour du prélèvement sanguin) : E : 11200 ± 18600 µg/m³, ML : 600 ± 900 µg/m³ MHBVal FP (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin, pas de données chiffrées disponibles pour différencier les fumeurs des non-fumeurs) : E : 0,16 ± 0,099 pmol/g, ML et C : ~0,05 pmol/g.</p>	

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Van Sittert et al. 2000</u> Etude 1 : Production BD : 36 travailleurs chargement CH (21 non-fumeurs CHNF, 15 fumeurs CHF), 16 contrôles C1 (12 non-fumeurs C1NF, 4 fumeurs C1F). Etude 2 : 24 travailleurs monomère M, 34 travailleurs SBR¹², 25 contrôles C2. BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 60 jours avant le prélèvement sanguin) : Etude 1 : Chargement de camions (n = 4) : 2090 (902 – 5280) µg/m³, « ship loading » (n = 9) : 8140 (< 440 – 20900) µg/m³. Etude 2 : M : 638 (44 – 3520) µg/m³, SBR : 1804 (44 – 9240) µg/m³, C2 : 22 (0 – 83,6) µg/m³ MHBVal : CH : 1,3 (0,6-3,8) pmol/g, CHNF : 1,3 (0,6-3,8) pmol/g, CHF : 1,3 (0,6-2,0) pmol/g; C1 : 0,27 (<0,1 – 0,3) pmol/g, C1NF : 0,33 (<0,1-1,2) pmol/g, C1F : 0,08 (<0,1-0,3) pmol/g. M : 0,47 (0,1 – 2,1) pmol/g, SBR : 2,2 (0,6 – 6,2) pmol/g, C2 : 0,2 (0,1 – 1,0) pmol/g</p> <p><u>Boogaard et al. 2002</u> 77 travailleurs entreprises BD BD atmosphérique (d'après graphique, 10 mesures réparties sur une période de 2 mois avant le prélèvement sanguin) : 10 – 10 000 µg/m³ MHBVal (d'après graphique) : 0,06 – 6,3 pmol/g globin.</p> <p><u>Albertini et al. 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères EM, 34 E polymères EP BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 28 à 84 jours avant le prélèvement sanguin selon les sujets) : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ MHBVal : NE : 0,224 ± 0,205 pmol/g, EM : 0,466 ± 0,452 pmol/g, EP : 2,23 ± 1,399 pmol/g</p>	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>PM : NR 1 µg.L⁻¹ = NR 1 µmol.L⁻¹ = NR</p>	
Concentrations dans la population générale	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	2,5 pmoles/g d'hémoglobine en FP après au moins 4 mois d'exposition (eq. 2 ppm ou 4,4 mg/m ³ BD) (2006)
	Allemagne - DFG (BAT)	Calcul de 2,1 pmoles/g d'hémoglobine en FP (eq 1 ppm ou 2,2 mg/m ³ BD après 18 semaines d'exposition) mais non retenu officiellement (2005)
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
Nom	THBVal (N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine)sang	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	

¹² Styène-butadiène rubber – Caoutchouc styrène-butadiène

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement) Moy ou Med^a (Min-Max) ou ± ET</p>	<p><u>Perez <i>et al.</i> 1997</u> Usine pétrochimique : 2 travailleurs E, 2 contrôles NE BD atmosphérique (estimé) : E : ~ 2200 µg/m³ THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguine) : E : 10,15 pmol/g et 14,2 pmol/g, NE : 1,85 pmol/g et 3,32 pmol/g</p> <p><u>Albertini <i>et al.</i> 2001 (mêmes données exploitées également par Albertini et al. 2003)</u> Production de BD : 25 NE, 24 E monomères EM, 34 E polymères EP BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 28 à 84 jours avant le prélèvement sanguin selon les sujets) : NE (n = 28) : 0,026 (0,002 – 0,125) µg/m³, EM (n = 217) : 0,643 (0,002 – 19,909) µg/m³, EP (n = 319) : 1,76 (0,002 – 39,030) µg/m³ THBVal : NE : 94,8 ± 38,7 pmol/g, EM : 178,7 ± 101,3 pmol/g, EP : 717,3 ± 425,7 pmol/g</p> <p><u>Hayes <i>et al.</i> 2000</u> Production BD : 39 exposés E, 14 non-exposés NE BD atmosphérique (mesure sur le poste de travail correspondant au jour du prélèvement sanguin) : E : 4400^a (IQ 45320) µg/m³, NE : 0 µg/m³ THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : E : 74,0^a (écart interquartile 30,9) pmol/g (n = 33), NE (n = 25) : 37,6 (écart interquartile 9,2) pmol/g</p> <p><u>Swenberg <i>et al.</i> 2000</u> Production BD Chine : Travailleurs polymérisation P (n = 24), Travailleurs BD (n = 7), Travailleurs maintenance M (n = 7), Travailleurs US non-exposés NE (7 NF et 4 F), contrôles C (n = 25) BD atmosphérique : P : 2200 µg/m³, BD : 7700 µg/m³, M : 2420 µg/m³, C : 0 µg/m³ THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : P : 71 ± 24 pmol/g, BD : 140 ± 94 pmol/g, M : 78 ± 48 pmol/g, C : 39 ± 13, NENF : 36 ± 23 pmol/g, NEF : 40 ± 9 pmol/g.</p> <p><u>Begemann <i>et al.</i> 2001</u> BD production : 10 travailleurs monomère M, 10 travailleurs polymère P, 10 travailleurs copolymère CoP, 10 contrôles C, 14 travailleurs exposés au Diesel D. BD atmosphérique (mesure sur le poste de travail correspondant au jour du prélèvement sanguin) : 31 (4 – 201) µg/m³ dans usine BD THBVal (pas d'information sur la période d'exposition 3 mois avant le prélèvement sanguin) : M : 44,8^a (30,3 – 61,4) pmol/g, P : 41^a (22,1 – 48,2) pmol/g, CoP : 33^a (25 – 43,9) pmol/g, C : 34,7^a (22,7 – 44,9) pmol/g, D : 43,5^a (22,7 – 57) pmol/g</p> <p><u>Vacek <i>et al.</i> 2010</u> Unité de polymérisation, 25 hommes contrôles HC (administratifs) et 30 hommes exposés HE, et 26 femmes contrôles FC et 23 femmes exposées FE. BD atmosphérique (10 mesures réparties sur une période de 120 jours avant le prélèvement sanguin) : HC : 0.007 ± 0.012 mg/m³, HE : 0.808 ± 1.663 mg/m³, FC : 0.008 ± 0.015 mg/m³, FE : 0.397 ± 1.094 mg/m³ THBVal : HC-Fumeurs : 501,9 ± 436,6 pmol/g, HC-non-fumeurs : 179,1 ± 40,4 pmol/g, HE-fumeurs : 931,3 ± 448,3 pmol/g, HE-non-fumeurs : 909,6 ± 353,9 pmol/g. FC-fumeuses : 189,2 ± 48,5 pmol/g, FC-non fumeuses : 180,2 ± 93,3 pmol/g, FE-fumeuses : 294,8 ± 249,6 pmol/g, FE-non fumeuses : 199,6 ± 85,8 pmol/g</p>	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : NR 1 µg.L ⁻¹ = NR 1 µmol.L ⁻¹ = NR	
Concentrations dans la population générale	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
BD	Air exhalé	Spécificité Prélèvements non invasifs	Données très limitées Recueil non standardisé Pas de différence significative entre exposés et non-exposés (Fustinoni et al. 2004) Faible corrélation avec l'exposition personnelle au BD (coefficient de Pearson 0,283) (Fustinoni et al. 2004) Cinétique d'élimination très rapide après la fin de l'exposition
BD	Sang	Spécificité	Données très limitées Prélèvements invasifs Faible corrélation avec l'exposition personnelle au BD (coefficient de Pearson 0,355) (Fustinoni et al. 2004)
BD	Urine	Spécificité Prélèvements non invasifs	Données très limitées Faible corrélation avec l'exposition personnelle au BD (coefficient de Pearson 0,383) (Fustinoni et al. 2004)
MHBMA	Urine	Prélèvements non invasifs Nombreuses données Corrélation avec l'exposition décrite	Existence de différents isomères (Carmella et al. 2009, Schettgen et al. 2009 Alwis et al. 2012, Pluym et al. 2015) qui peuvent entraîner des différences de quantification entre les études selon les séparations chromatographiques utilisées et le nombre d'isomères analysés. Niveaux proches des limites de détection analytiques pour le 1- et 2-MHBMA chez les personnes non-exposées au BD.
DHBMA	Urine	Prélèvements non invasifs Nombreuses données Corrélation avec l'exposition décrite	Niveau de base chez les sujets sans exposition connue au butadiène plus importants que pour le MHBMA du fait d'un métabolisme en faveur de la voie de formation du DHBMA (Bond et al. 2001) mais sans doute également du fait de sources endogènes (Van Sittert 2000, Albertini 2003).
THBMA	Urine	Prélèvements non invasifs Corrélation avec l'exposition décrite dans une étude et meilleure comparativement au MHBMA et DHBMA (Kotapati et al. 2015)	Données limitées

MHBVal	Sang	<i>Spécificité (niveaux très bas chez les sujets non-exposés au BD) Corrélation avec l'exposition décrite Indicateur d'exposition chronique cumulée</i>	<i>Prélèvements invasifs Technique analytique fastidieuse Niveaux proches des limites de détection analytiques chez les personnes non-exposées au BD.</i>
THBVal	Sang	<i>Corrélation avec l'exposition décrite Indicateur d'exposition chronique cumulée</i>	<i>Prélèvements invasifs Niveaux de base chez les sujets sans exposition connue au butadiène plus importants que pour le MHBVal qui suggèrent des sources endogènes (Van Sittert et al. 2000). Technique analytique fastidieuse</i>
Adduits à l'ADN	Sang	<i>Spécificité</i>	<i>Prélèvements invasifs Données très limitées Pas de lien clair avec l'exposition</i>

3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Butadiène dans les milieux biologiques

Que ce soit pour le butadiène dans l'air exhalé, le sang ou l'urine, les deux principales limitations quant à la proposition de ces IBE résident dans le nombre très limité de données disponibles et les faibles corrélations rapportées avec l'exposition. De plus, pour le butadiène dans l'air exhalé, le recueil est non standardisé. Ces IBE ne peuvent donc pas être retenus pour le suivi biologique des expositions professionnelles.

Acides mercapturiques urinaires (MHBMA, DHBMA, THMBA)

Beaucoup de données sont disponibles sur les acides mercapturiques MHBMA et DHBMA. Le THMBA est décrit depuis plus récemment, dans 3 publications issues de la même équipe (Kotapati *et al.*). Le DHBMA est largement plus étudié que le MHBMA du fait qu'il représente une fraction très majoritaire de l'excrétion cumulée de ces deux molécules. De ce fait, jusqu'en 2010, la DFG ne préconisait que l'utilisation du DHBMA comme IBE. Dans une nouvelle évaluation de 2012 (disponible en allemand uniquement), la DFG préconise l'utilisation du MHBMA au même titre que le DHBMA. Des valeurs BAR sont proposées pour les deux IBE ainsi que des valeurs EKA en lien avec l'exposition atmosphérique au butadiène. Pour l'ACGIH, dans son évaluation de 2006, la cinétique d'élimination lente entraînant une accumulation d'un jour à l'autre, l'influence du polymorphisme et le fait qu'il existe plus de données pour le DHBMA, sont les arguments apportés pour exclure le MHBMA. Un avantage du MHBMA comme marqueur par rapport au DHBMA est que les sujets non-exposés présentent des niveaux très bas, contrairement au DHBMA. De plus, pour certains auteurs, le MHBMA serait représentatif d'un métabolisme dit de bioactivation contrairement au DHBMA qui est issu d'une voie de détoxification via les époxyde hydrolases (Kotapati *et al.* 2015). Le ratio MHBMA/(MHBMA + DHBMA) est alors considéré comme représentatif de la fraction d'EB qui n'est pas hydrolysé et est potentiellement disponible pour se fixer aux macromolécules cellulaires. Un inconvénient toutefois au MHBMA, réside dans l'existence de différents isomères qui peut rendre difficile les comparaisons entre études lorsque les techniques séparatives sont différentes. Notons enfin que dans différentes études et notamment celles de

Van Sittert *et al.* (2000) et de Kotapati *et al.* (2015), les deux acides mercapturiques urinaires sont significativement corrélés ($r^2 = 0,711$, $p < 0,0001$ et $r = 0,742$, $p < 0,001$ respectivement). A ce stade, les deux acides mercapturiques MHBMA et DHBMA sont identifiés comme pertinents pour le suivi des expositions professionnelles. Bien que peu de données soient disponibles pour le THBMA, cet acide mercapturique est également retenu du fait de son positionnement intéressant dans les voies métaboliques. En effet, ce métabolite est placé sur une voie métabolique qui conduit à la formation d'adduits de l'ADN.

Adduits à l'hémoglobine (MHBVal, THBVal)

Ces adduits sont intéressants dans le sens où ils constituent des indicateurs d'exposition cumulée. En effet, le plateau pour la concentration de ces adduits est atteint après 120 jours d'exposition, ce qui correspond à la durée de vie des érythrocytes (Osterman-Golkar *et al.* 1996). De façon similaire à ce que l'on peut observer pour le MHBMA et le DHBMA, les niveaux de base chez les personnes non-professionnellement exposées au butadiène pour les adduits THBVal sont plus élevés que pour les adduits MHBVal. Pour cette raison, l'ACGIH en 2006 n'a pas retenu les adduits THBVal.

Notons que pour les deux adduits, il n'existe pas de données sur de larges collectifs en population générale.

A ce stade, les deux adduits MHBVal et THBVal sont identifiés comme pertinents pour le suivi des expositions professionnelles.

Adduits à l'ADN

Les données sont trop limitées pour retenir les adduits de l'ADN pour le suivi des expositions professionnelles au butadiène.

3.2 Indicateurs biologiques d'effet disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'effet	Matrice de prélèvement
Mutation HPRT (Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase)	Sang (lymphocytes)
Marqueurs cytogénétiques (Micro-noyaux, cassures de brins, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs)	Sang (lymphocytes)

Parmi les potentiels indicateurs biologiques d'effet disponibles pour le butadiène, les mutations sur le locus HPRT et les micro-noyaux ont été majoritairement étudiés avec une dizaine de publications respectivement relatant des études de surveillance de l'exposition chez des travailleurs exposés au butadiène en comparaison avec des sujets non-exposés. Toutefois, ces indicateurs sont non-spécifiques et correspondent plutôt à des critères d'évaluation de la toxicité (mutagénicité et génotoxicité). Aucune donnée n'est disponible quant au lien entre ces indicateurs et l'effet critique « leucémie » retenu pour le butadiène. Quelques données existent sur le lien entre ces marqueurs et l'exposition atmosphérique au butadiène mais il ressort globalement que l'influence de l'exposition n'est généralement visible que pour des expositions très élevées, comme démontré par Bolognesi *et al.* (2016) récemment sur les micro-noyaux.

Au vu de ces données, aucun indicateur biologique d'effet n'est retenu pour le suivi de l'exposition professionnelle au butadiène.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.

Dans la littérature étudiée, il n'y a pas de données sur les corrélations entre les niveaux biologiques d'IBE et l'effet critique de la leucémie retenu par le CES. Quelques données très parcellaires existent sur le lien entre les niveaux biologiques de DHBMA et des effets mutagènes et cytogénétiques mais ces données sont trop peu nombreuses pour permettre une analyse plus approfondie.

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

MHBMA

La publication de Van Sittert *et al.* (2000) rapporte deux études, dont la deuxième a permis d'établir une relation entre l'exposition et les concentrations urinaires de MHBMA. Dans cette étude, 21 travailleurs (5 sujets très exposés au butadiène (1,58 – 27,5 mg/m³) et 16 sujets moins exposés (0 – 0,44 mg/m³)) d'une usine de production de butadiène (monomère) et de caoutchouc styrène-butadiène en République Tchèque ont bénéficié d'un prélèvement urinaire en fin de poste et d'une mesure d'exposition individuelle le même jour que le prélèvement urinaire. Une corrélation significative a été retrouvée entre les concentrations urinaires en MHBMA et l'exposition au butadiène ($r^2 = 0,542$, $p < 0,001$) et l'équation suivante a été établie :

$$\text{Log MHBMA } (\mu\text{g/L}) = 1,591(0,202) + 0,655(0,142) \times \text{log (BD + 0,007) (ppm)}.$$

Entre parenthèses figurent les erreurs standards des coefficients.

L'étude de Kotapati *et al.* (2015) porte sur 72 travailleurs d'une usine de production de butadiène (monomère) et de caoutchouc styrène-butadiène en République Tchèque, parmi lesquels 40 sujets administratifs (BD < 0,03 mg/m³) et 32 travailleurs de l'unité de production (BD : 0,05 – 1,5 mg/m³). L'exposition au butadiène a été mesurée de façon individuelle et rapportée comme la moyenne de 10 mesures sur 10 jours différents sur une période de 4 mois. L'urine a été prélevée un jour en fin de poste. Une association significative entre les concentrations urinaires en MHBMA et l'exposition au butadiène a été retrouvée ($p < 0,005$) et la droite d'équation suivante a été établie ($r^2 = 0,3582$) :

$$\text{Log MHBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,631 \times \text{log BD (mg/m}^3\text{)} + 1,61.$$

Notons que dans l'étude d'Albertini *et al.* (2003) qui reprend les données d'Albertini *et al.* (2001), un coefficient de Spearman $r = 0,614$ ($p = 0,002$) a été établi entre les concentrations urinaires en fin de poste de MHBMA et l'exposition atmosphérique individuelle de 22 travailleurs (3 sujets administratifs non-exposés, 5 travailleurs de l'unité monomère, et 14 travailleurs de l'unité polymère) d'une usine de production de BD (monomère et polymère) de République Tchèque. Les valeurs de concentrations urinaires de MHBMA pour ces 22 travailleurs ne sont pas communiquées. Ces sujets ont été

sélectionnés parmi les 83 sujets de l'étude d'Albertini et al. (2001) pour l'étude de la corrélation avec l'exposition car pour ces travailleurs, la mesure atmosphérique et le prélèvement urinaire ont été faits le même jour. L'équation de relation entre l'exposition et les concentrations urinaires a été estimée à partir des données graphiques :

$$\text{Log MHBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,3784 \times \text{log BD}(\text{mg/m}^3) + 1,0814 \quad (r^2 = 0,2154).$$

Tableau 2 : synthèse des concentrations de MHBMA, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

Equation reliant l'exposition aux concentrations du MHBMA (fin de poste)	Concentrations de MHBMA en $\mu\text{g/L}^*$	Référence
Etudes de terrain		
$\text{log MHBMA } (\mu\text{g/L}) = 1,591(0,202) + 0,655(0,142) \times \text{log (BD} + 0,007) \text{ (ppm)}$ $r^2 = 0,542, p < 0,001$ N.B : erreur standard des coefficients de régression entre parenthèses.	5,0 (10^{-4}) 2,0 (10^{-5}) 1,6 (10^{-6})	Van Sittert <i>et al.</i> 2000
$\text{Log MHBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,631 \times \text{log BD } (\text{mg/m}^3) + 1,61$ $r^2 = 0,3582, p < 0,005$	8,3 (10^{-4}) 1,9 (10^{-5}) 0,5 (10^{-6})	Kotapati <i>et al.</i> 2015
$\text{Log MHBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,38 \times \text{log BD}(\text{mg/m}^3) + 1,1^{**}$ $r^2 = 0,2154.$	4,6 (10^{-4}) 1,9 (10^{-5}) 0,8 (10^{-6})	Albertini <i>et al.</i> 2003

*Correspondant aux trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶.

**Estimée à partir des données graphiques

DHBMA

Comme pour le MHBMA, la publication de Van Sittert *et al.* (2000) rapporte deux études dont la deuxième a permis d'établir avec les mêmes travailleurs une corrélation significative entre les concentrations urinaires en DHBMA et l'exposition au butadiène ($r^2 = 0,325, p < 0,01$). L'équation suivante a été établie :

$$\text{Log DHBMA } (\mu\text{g/L}) = 3,344(0,180) + 0,371(0,126) \times \text{log (BD} + 0,007) \text{ (ppm)}.$$

Ammenheuser *et al.* 2001 présentent le suivi de l'exposition de 63 travailleurs d'une usine de production de caoutchouc styrène-butadiène du Texas. Pour l'étude du DHBMA urinaire, 24 travailleurs de zones à forte exposition et 23 travailleurs de zones à faible exposition sont comparés. Le prélèvement urinaire a été effectué en fin de poste et les mesures atmosphériques ont été réalisées individuellement sur un poste de travail. En n'utilisant que les sujets pour lesquels l'exposition était détectable ($> 0,25$ ppm), les auteurs déterminent un coefficient de corrélation entre l'exposition et le DHBMA de 0,68 ($p < 0,00001$). Sur la base de données complémentaires fournies par les auteurs à la DFG, la commission allemande établit dans son rapport de 2010 l'équation suivante :

$$\text{DHBMA } (\mu\text{g/g créat}) = (776 \pm 179) \times \text{BD}(\text{ppm}) + 474.$$

L'étude de Kotapati *et al.* (2015) porte sur les mêmes 72 travailleurs (parmi lesquels 40 sujets administratifs (BD < 0,03 mg/m³) et 32 travailleurs de l'unité de production (0,05 – 1,5 mg/m³)) d'une usine de production de butadiène (monomère) et de caoutchouc styrène-butadiène en République Tchèque que pour le MHBMA. Une association significative entre les concentrations urinaires en DHBMA et l'exposition au butadiène a été retrouvée (p < 0,005) et l'équation suivante a été établie (r² = 0,0762) :

$$\text{Log DHBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,1563 \times \text{log BD}(\text{mg/m}^3) + 3,146.$$

Notons que dans l'étude d'Albertini *et al.* 2003, un coefficient de Spearman r = 0,618 (p = 0,002) a été établi entre les concentrations urinaire en fin de poste de DHBMA et l'exposition atmosphérique individuelle de 22 travailleurs (3 sujets administratifs non-exposés, 5 travailleurs de l'unité monomère, et 14 travailleurs de l'unité polymère) d'une usine de production de BD (monomère et polymère) de République Tchèque. De même que pour le MHBMA urinaire, les valeurs de concentrations urinaires de DHBMA pour ces 22 travailleurs ne sont pas communiquées. Ces sujets ont été sélectionnés parmi les 83 sujets de l'étude d'Albertini *et al.* (2001) pour l'étude de la corrélation avec l'exposition car, pour ces travailleurs, la mesure atmosphérique et le prélèvement urinaire ont été faits le même jour. L'équation de relation entre l'exposition et les concentrations urinaires a été estimée à partir des données graphiques :

$$\text{Log DHBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,2232 \times \text{log BD}(\text{mg/m}^3) + 3,1704 \quad (r^2 = 0,3184).$$

Tableau 3 : synthèse des concentrations de DHBMA, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

Equation reliant l'exposition aux concentrations du DHBMA (fin de poste)	Concentrations de DHBMA en $\mu\text{g/L}$ ou $\mu\text{g/g}$ créat*	Référence
Etudes de terrain		
log DHBMA ($\mu\text{g/L}$) = 3,344(0,180) + 0,371(0,126) X log (BD+0,007) (ppm) r ² = 0,325, p < 0,01. N.B : erreur standard des coefficients de régression entre parenthèses.	En $\mu\text{g/L}$: 687 (10 ⁻⁴) 409 (10 ⁻⁵) 357 (10 ⁻⁶)	Van Sittert <i>et al.</i> 2000
DHBMA ($\mu\text{g/g}$ créat) = (776 ± 179) X BD(ppm) + 474 (équation établie par la DFG avec données fournies par l'auteur) r ² = 0,462, p < 0,00001.	En $\mu\text{g/g}$ créat : 502 (10 ⁻⁴) 477 (10 ⁻⁵) 474 (10 ⁻⁶)	DFG d'après Ammenheuser <i>et al.</i> 2001
Log DHBMA (ng/mL) = 0,1563 X log BD(mg/m ³) + 3,146 r ² = 0,0762, p < 0,005.	En $\mu\text{g/L}$: 943 (10 ⁻⁴) 658 (10 ⁻⁵) 459 (10 ⁻⁶)	Kotapati <i>et al.</i> 2015
Log DHBMA ($\mu\text{g/L}$) = 0,22 X log BD(mg/m ³) + 3,2** r ² = 0,3184.	En $\mu\text{g/L}$: 842 (10 ⁻⁴) 504 (10 ⁻⁵) 301 (10 ⁻⁶)	Albertini <i>et al.</i> 2003

*Correspondant aux trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶.

**Estimée à partir des données graphiques

THBMA

L'étude de Kotapati *et al.* (2015) porte sur les mêmes 72 travailleurs d'une usine de production de butadiène (monomère) et de caoutchouc styrène-butadiène en République Tchèque que pour le MHBMA et le DHBMA. Une association significative entre les concentrations urinaires de fin de poste en THBMA et l'exposition au butadiène a été retrouvée ($p < 0,005$) et l'équation suivante a été établie ($r^2 = 0,19$) :

$$\text{Log THBMA } (\mu\text{g/L}) = 0,1814 \times \log \text{BD}(\text{mg/m}^3) + 1,903.$$

Tableau 4 : synthèse des concentrations de THBMA, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

Equation reliant l'exposition aux concentrations du DHBMA (fin de poste)	Concentrations de THBMA en $\mu\text{g/g}$ créatinine*	Référence
Etudes de terrain		
Log THBMA ($\mu\text{g/L}$) = 0,1814 X log BD (mg/m^3) + 1,903 $r^2 = 0,19$, $p < 0,005$	36,1 (10^{-4}) 23,8 (10^{-5}) 15,7 (10^{-6})	Kotapati <i>et al.</i> 2015

*Correspondant aux trois concentrations atmosphériques en BD ($0,08 \text{ mg/m}^3$, $0,008 \text{ mg/m}^3$, $0,0008 \text{ mg/m}^3$) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

MHBVal

Dans l'étude de Van Sittert *et al.* (2000), la relation entre l'exposition et les adduits MHBVal a été étudiée dans l'étude 2 sur 83 sujets (25 contrôles, 24 travailleurs monomère et 34 travailleurs polymère). Ces sujets ont bénéficié de 10 prélèvements atmosphériques individuels sur un poste de travail répartis sur une période de 60 jours. La moyenne de ces dix mesures est utilisée pour la mesure de l'exposition individuelle. A l'issue de cette période de 60 jours un prélèvement sanguin a été réalisé pour l'analyse des adduits MHBVal. Grâce à ces données, une association significative a été retrouvée entre les adduits MHBVal et l'exposition au butadiène ($r^2 = 0,495$, $p < 0,0001$) et l'équation suivante a été établie:

$$\text{Log MHBVal } (\text{pmol/g}) = 0,219 (0,068) + 0,566 (0,064) \times \log (\text{BD} + 0,016) (\text{ppm})$$

Dans l'étude de Boogaard *et al.* 2002, la corrélation entre les adduits MHBVal et l'exposition individuelle au BD (10 mesures réparties sur 2 mois) a été établie pour 77 travailleurs de différentes entreprises (monomère et polymère) pour lesquels un prélèvement sanguin a été réalisé le dernier jour de la période des deux mois. Une corrélation significative a été retrouvée entre les adduits MHBVal et l'exposition au butadiène ($r^2 = 0,505$, $p < 0,0001$) et se traduit par l'équation suivante :

$$\text{Log MHBVal } (\text{pmol/g}) = 0,527 (0,058) \times \log \text{BD } (\text{mg/m}^3) + 0,054 (0,043)$$

Le rapport d'Albertini *et al.* 2003 reprend les données d'Albertini *et al.* 2001 et étudie la relation entre les adduits MHBVal et l'exposition individuelle au BD. Notons que les sujets de ce rapport sont les mêmes que ceux de l'étude de Van Sittert *et al.* (2000) mais avec des données d'exposition plus documentées. Dans cette étude, 25 sujets administratifs, 24 travailleurs monomères et 34 travailleurs polymères bénéficient de 10 prélèvements individuels répartis sur une période de 28 à 84 jours selon les sujets. Lors de la dernière mesure, un prélèvement sanguin est réalisé pour la mesure des adduits. Après l'exclusion des sujets pour lesquels la mesure atmosphérique est sous la limite de détection (six administratifs), l'équation suivante est établie avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,700 ($r^2 = 0,491$) :

$$\text{Ln MHBVal } (\text{pmol/g}) = 0,098 + 0,491 \times \text{Ln BD } (\text{mg/m}^3)$$

Tableau 5 : synthèse des concentrations de MHBVal, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

Equation reliant l'exposition aux concentrations du MHBVal (fin de poste)	Concentrations de MHBVal (pmol/g)*	Référence
Etudes de terrain		
Log MHBVal (pmol/g) = 0,527 (0,058) X log BD (mg/m ³) + 0,054 (0,043) r ² = 0,505, p < 0,0001.	0,30 (10 ⁻⁴) 0,09 (10 ⁻⁵) 0,03 (10 ⁻⁶)	Boogaard <i>et al.</i> 2002
Ln MHBVal (pmol/g) = 0,098 + 0,491 X ln BD (mg/m ³) Coefficient de corrélation de Pearson de 0,700 (r ² = 0,491)	0,32 (10 ⁻⁴) 0,10 (10 ⁻⁵) 0,03 (10 ⁻⁶)	Albertini** <i>et al.</i> 2003

*Correspondant aux trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶.

**Les données de l'étude de van Sittert *et al.* 2000 n'ont pas été reprises ici étant donné qu'il s'agit essentiellement des mêmes données que celle de l'étude d'Albertini *et al.* 2003 dans laquelle les expositions sont mieux caractérisées

THBVal

De même que pour MHBVal, le rapport d'Albertini *et al.* 2003 reprend les données d'Albertini *et al.* 2001 et étudie la relation entre les adduits THBVal et l'exposition individuelle au BD. Dans cette étude, 25 sujets administratifs, 24 travailleurs momomère et 34 travailleurs polymères bénéficient de 10 prélèvements individuels répartis sur une période de 28 à 84 jours selon les sujets. Lors de la dernière mesure, un prélèvement sanguin est réalisé pour la mesure des adduits. Après l'exclusion des sujets pour lesquels la mesure atmosphérique est sous la limite de détection, l'équation suivante est établie avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,718 (r² = 0,515) :

$$\text{Ln THBVal (pmol/g)} = 6,01 + 0,395 \times \text{Ln BD (mg/m}^3\text{)}$$

Dans l'étude de Vacek *et al.* (2010), les concentrations individuelles en THBVal et l'exposition individuelle au BD moyennée sur une période de 4 mois (10 mesures) pour 30 hommes exposés et 23 femmes exposées d'une unité de polymérisation du BD sont significativement corrélées (coefficient de Spearman à 0,57, p = 0,001). L'équation de relation entre l'exposition et les concentrations en adduits n'est pas communiquée dans cette étude mais elle a été déterminée sur la base des données graphiques :

$$\text{Ln THBVal (pmol/g)} = 6,3999 + 0,2289 \times \text{Ln BD (mg/m}^3\text{)} \quad (r^2 = 0,3795).$$

Notons que dans cette étude, la relation avec l'exposition est étudiée séparément pour les hommes et les femmes et qu'elle plus forte pour les hommes seuls (ln THBVal (pmol/g) = 6,8548 + 0,22723 X ln BD (mg/m³), r² = 0,6202). Il est montré également que les femmes produisent significativement moins d'adduits par unité d'exposition au BD que les hommes.

Enfin, notons que dans l'étude de Hayes *et al.* (2000), il est montré que les niveaux d'adduits THBVal mesurés dans un prélèvement sanguin de fin de poste sont corrélés à la mesure de l'exposition individuelle au BD sur un poste de travail chez 41 travailleurs d'une usine de production de BD, au travers d'un coefficient de Spearman égal à 0,4 (p = 0,03) mais aucune information sur la durée de l'exposition sur les mois précédents n'est disponible.

Tableau 6 : synthèse des concentrations de THBVal, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

Equation reliant l'exposition aux concentrations du THBVal (fin de poste)	Concentrations de THBVal (pmol/g)*	Référence
Etudes de terrain		
Ln THBVal (pmol/g) = 6,01 + 0,395 X ln BD (mg/m ³) Coefficient de corrélation de Pearson de 0,718 (r ² = 0,515)	150,2 (10 ⁻⁴) 60,5 (10 ⁻⁵) 24,4 (10 ⁻⁶)	Albertini <i>et al.</i> 2003
Ln THBVal (pmol/g) = 6,40 + 0,23 X ln BD (mg/m ³)** (r ² = 0,3795)	337,6 (10 ⁻⁴) 199,3 (10 ⁻⁵) 117,6 (10 ⁻⁶)	Vacek <i>et al.</i> 2010

*Correspondant aux trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶.

**Equation estimée à partir des données graphiques

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Pour les acides mercapturiques urinaires MHBMA et DHBMA, une influence significative du tabac est retrouvée dans différentes études mais de façon plus prononcée pour le MHBMA que pour le DHBMA et certaines études ne montrent pas de différence significative pour le DHBMA entre fumeurs et non-fumeurs (Jain 2015¹³, Urban *et al.* 2003). Sur la base de la comparaison des niveaux d'IBE entre fumeurs et non-fumeurs, Roethig *et al.* (2009) estiment que les niveaux de DHBMA sont expliqués à 30% par le tabagisme, contre 90% pour le MHBMA. De même, l'influence du polymorphisme des glutathion S-transférases et des époxyde hydrolases a été rapportée en particulier pour le MHBMA (Albertini *et al.* 2007).

Bien qu'aucune donnée précise sur le mode d'excrétion rénale du MHBMA et du DHBMA n'ait été trouvée dans la littérature, il semble pertinent de considérer que ces molécules sont excrétées dans les urines de la même façon que les autres composés organiques conjugués. Cela implique que l'ajustement des concentrations urinaires à la créatinine peut être nécessaire pour prendre en compte l'influence de la diurèse. Une corrélation entre l'excrétion urinaire du DHBMA et la créatinine urinaire (r = 0,580, p < 0,001) a été rapportée chez les non-fumeurs (Eckert *et al.* 2011). De plus, l'ajustement des concentrations à la créatinine permet de tenir compte de la moindre excrétion par unité d'exposition au BD chez les femmes par rapport aux hommes (Albertini *et al.* 2007). Notons enfin que la DFG présente depuis 2012 les valeurs BAR et EKA du MHBMA et DHBMA rapportées à la créatinine urinaire, valeurs exprimées jusque-là en µg/L d'urine.

Pour le DHBMA, la possibilité de sources alimentaires pouvant conduire à la formation de DHBMA *via* le métabolisme des glucides a été avancée (Albertini *et al.* 2007, Fustinoni *et al.* 2002) et ceci pourrait expliquer les valeurs élevées retrouvées chez les sujets non-exposés en comparaison au MHBMA pour lequel les niveaux chez les sujets non-exposés sont bas.

L'exposition au chloroprène, un dérivé chloré du butadiène, a été décrite comme entraînant la formation de MHBMA et DHBMA (Eckert *et al.* 2013).

Pour le THBMA, seule une influence significative du tabac a été rapportée dans une étude (Kotapati *et al.* 2011). Aucun autre facteur pouvant influencer cet IBE n'est décrit.

Les facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats pour le MHBMA et le DHBMA sont résumés dans le tableau ci-dessous.

¹³

Les résultats de l'étude n'ont pu être exploités, les auteurs ayant utilisé les valeurs issues de la campagne 2011-2012 sur lesquelles des modifications ont été apportées. Les auteurs ont été contactés mais n'ont pu confirmer que l'analyse décrite dans la publication s'appliquait aux données révisées

Tableau 7 : synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats pour le MHBMA et le DHBMA

	MHBMA	DHBMA
Prise alimentaire		Production endogène de DHBMA suspectée mais non confirmée (Van Sittert <i>et al.</i> 2000 et Albertini <i>et al.</i> 2003). Des sources alimentaires seraient envisagées : le métabolisme des glucides pourrait donner du butènediol puis du DHBMA (Fustinoni <i>et al.</i> 2002), ce qui pourrait être une des raisons expliquant les niveaux importants chez les sujets sans exposition connue au butadiène.
Tabac	Niveaux significativement plus élevés chez les fumeurs (Urban <i>et al.</i> 2003, Eckert <i>et al.</i> 2011, Pluym <i>et al.</i> 2015, Schettgen <i>et al.</i> 2009, Alwis <i>et al.</i> 2012, Carmella <i>et al.</i> 2009, Jain 2015, Roethig <i>et al.</i> 2009). Sur la base de la comparaison des niveaux d'IBE entre fumeurs et non-fumeurs, Roethig <i>et al.</i> (2009) estiment que les niveaux de MHBMA sont expliqués à 90% par le tabagisme.	Niveaux significativement plus élevés chez les fumeurs (Eckert <i>et al.</i> 2011, Pluym <i>et al.</i> 2015, Schettgen <i>et al.</i> 2009, Zang <i>et al.</i> 2015, Alwis <i>et al.</i> 2012, Roethig <i>et al.</i> 2009). Pas de différences significatives entre les fumeurs et les non-fumeurs dans d'autres études (Jain 2015, Urban <i>et al.</i> 2003). Sur la base de la comparaison des niveaux d'IBE entre fumeurs et non-fumeurs, Roethig <i>et al.</i> (2009) estiment que les niveaux de DHBMA sont expliqués à 30% par le tabagisme.
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Influence du polymorphisme des GST et des EH (Albertini <i>et al.</i> 2007). L'ajustement à la créatinine permet de tenir compte de la moindre excrétion chez les femmes par rapport aux hommes rapportée par Albertini <i>et al.</i> 2007.	Corrélation de l'excrétion urinaire avec la créatinine urinaire ($r = 0,580$, $p < 0,001$) chez les NF (Eckert <i>et al.</i> 2011) L'ajustement à la créatinine permet de tenir compte de la moindre excrétion chez les femmes par rapport aux hommes rapportée par Albertini <i>et al.</i> 2007. Métabolisme chez l'homme en faveur de la formation de DHBMA par rapport au MHBMA (Bond <i>et al.</i> 2001).
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Le styrène inhibe le métabolisme du butadiène pour des concentrations de styrène inférieures à 90 ppm. L'exposition au chloroprène (dérivé chloré du butadiène) entraîne la formation de MHBMA (Eckert <i>et al.</i> 2013).	Le styrène inhibe le métabolisme du butadiène pour des concentrations de styrène inférieures à 90 ppm. L'exposition au chloroprène (dérivé chloré du butadiène) entraîne la formation de DHBMA (Eckert <i>et al.</i> 2013).
Fréquence et durée de l'exposition	La voie métabolique de conjugaison conduisant au MHBMA est stimulée par l'exposition au butadiène (Albertini <i>et al.</i> 2001, Kotapati <i>et al.</i> 2015). L'élimination urinaire est longue et peut entraîner un phénomène d'accumulation sur des jours consécutifs d'exposition.	L'élimination urinaire est longue et peut entraîner un phénomène d'accumulation sur des jours consécutifs d'exposition.

De même que pour les acides mercapturiques urinaires, les facteurs décrits pouvant influencer les adduits à l'hémoglobine MHBVal et THBVal sont présentés ci-dessous.

Tableau 8 : synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats pour les adduits MHBVal et THBVal

	MHBVal	THBVal
Prise alimentaire		De même que pour DHBMA, possible implication non démontrée de l'alimentation sur le niveau de base de cet adduit (Hayes <i>et al.</i> 2000, Albertini <i>et al.</i> 2003)
Tabac	Pas d'influence du tabac (Van Sittert <i>et al.</i> 2000). Influence du tabac non clairement démontrée (petits effectifs, pas de tests statistiques et influence variable selon les groupes de sujets) (Osterman-Golkar <i>et al.</i> 1993, Osterman-Golkar <i>et al.</i> 1996)	Pas d'influence du tabac démontrée par Hayes <i>et al.</i> (2001). Influence du tabac montrée chez les hommes uniquement par Vacek <i>et al.</i> (2010).
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques		Influence du sexe (Vacek <i>et al.</i> 2010). Pas d'influence de l'âge (Hayes 2001). Influence des polymorphismes GSTT1/GSTM1 (Fustinoni <i>et al.</i> 2002)
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Le styrène inhibe le métabolisme du butadiène pour des concentrations de styrène inférieures à 90 ppm.	Le styrène inhibe le métabolisme du butadiène pour des concentrations de styrène inférieures à 90 ppm.

4.4 Modalités de prélèvements

Acides mercapturiques urinaires (MHBMA, DHBMA et THBMA).

Les données disponibles concernent le MHBMA et le DHBMA. En l'absence de données pour THBMA, les mêmes recommandations sont appliquées.

Moment du prélèvement (par rapport à l'activité professionnelle ou à la période d'exposition) : en fin de poste fin de semaine.

Matrice de prélèvement : urine.

Méthode de prélèvement (fiabilité, simplicité, invasive ou non, ...) : non invasive. Pas de précautions particulières.

Conservation, transport des prélèvements : Les recueils urinaires peuvent être conservés à 4°C si l'analyse est réalisée dans les 15 jours qui suivent le prélèvement. Dans le cas où l'analyse ne peut pas être réalisée rapidement après le recueil, les échantillons urinaires peuvent être congelés.

Adduits à l'hémoglobine (MHBVal, THBVal)

Moment du prélèvement (par rapport à l'activité professionnelle ou à la période d'exposition) : Le prélèvement est recommandé après au moins 120 jours d'exposition, peu importe le moment de la journée.

Matrice de prélèvement : Sang – Erythrocytes pour extraction de l'hémoglobine.

Méthode de prélèvement (fiabilité, simplicité, invasive ou non, ...) : invasive. Le sang doit être prélevé sur tube EDTA avec du matériel stérilisé par rayons gamma. L'oxyde d'éthylène plus classiquement utilisé pour stériliser le matériel peut en effet interagir avec l'hémoglobine et donner des niveaux d'adduits erronés (Boogaard *et al.* 2002).

Conservation, transport des prélèvements : Les échantillons sanguins peuvent être conservés 24h maximum à 4°C. De préférence, les érythrocytes doivent être isolés immédiatement après le recueil sanguin. La fraction érythrocytaire peut être conservée à -80°C plusieurs semaines avant l'analyse des adduits.

5 Biométrie

Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées et décrites dans le tableau ci-dessous pour les IBE retenus. L'objectif n'est pas ici de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques.

MHBMA		
	Méthode 1	
Nom de la méthode	Albertini <i>et al.</i> 2003	Urban <i>et al.</i> 2003, Fustinoni <i>et al.</i> 2004, Sapkota <i>et al.</i> 2006, Eckert <i>et al.</i> 2011, Kotapati <i>et al.</i> 2015
Technique d'analyse	GC-NECI-MS/MS	LC-MS/MS
Standardisation (ISO/AFNOR)	NEN-EN-ISO 14001	NR
Sensibilité	NR	NR
Limite de détection	0,1 µg/L dans le méthanol	0,9 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003) 1 µg/L (Fustinoni <i>et al.</i> 2004, Schettgen <i>et al.</i> 2009) 0,4 µg/L (Sapkota <i>et al.</i> 2006) 0,2 µg/L (Kotapati <i>et al.</i> 2015)
Limite de quantification	NR	2,7 ng/mL (Urban <i>et al.</i> 2003) 2 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009) 0,5 µg/L (Kotapati <i>et al.</i> 2015)
Zone de linéarité	0 - 200 µg/L	1-500 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003) 0-200 µg/L (Sapkota <i>et al.</i> 2015) 1-100 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009)
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	[d ₆]-MHBMA mélangé à 1 ml d'urine, extraction liquide/liquide, évaporation à sec, dérivation 1 h à 60°C, évaporation et reprise dans 100 µL de toluène	Standard interne mélangé à l'urine et extraction SPE (ou en ligne pour Schettgen <i>et al.</i>)
Interférence(s) analytique(s)	NR	NR
Contrôle qualité / Etalon de référence	Contrôles internes d'urine dopée à deux niveaux de concentration	NR

En raison de l'existence des 3 isomères du MHBMA, la quantification spécifique du 3-MHBMA requiert une technique d'analyse spécifique.

3-MHBMA (N-acétyl-S-4-(hydroxy-2-butén-1-yl)-L-cystéine)	Méthode
Nom de la méthode	Alwis et al., 2012
Technique d'analyse	LC-NESI-MS/MS
Standardisation (ISO/AFNOR)	NR
Sensibilité	NR
Limite de détection	0,6 µg/L
Limite de quantification	NR
Zone de linéarité	0,6 - 44 µg/L
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	N-acétyl- ² H ₃ -S-(4-hydroxy-2-butén-1-yl)-L-cystéine (MHBMA3- ² H ₃) utilisé comme standard interne
Interférence(s) analytique(s)	NR
Contrôle qualité / Etalon de référence	Contrôles internes d'urine dopée à deux niveaux de concentration

DHBMA		
	Méthode 1	Méthode 3
Nom de la méthode	Albertini <i>et al.</i> 2003	Urban <i>et al.</i> 2003, Fustinoni <i>et al.</i> 2004, Sapkota <i>et al.</i> 2006, Schettgen <i>et al.</i> 2009, Kotapati <i>et al.</i> 2015
Technique d'analyse	GC-NECI-MS-MS	LC-MS/MS
Standardisation (ISO/AFNOR)	NEN-EN-ISO 14001	NR
Sensibilité	NR	NR
Limite de détection	5 µg/L	23 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003) 50 µg/L (Fustinoni <i>et al.</i> 2004) 3,7 µg/L (Sapkota <i>et al.</i> 2006) 5 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009, Kotapati <i>et al.</i> 2015)
Limite de quantification	NR	76 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003)

		10 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009) 10 µg/L (Kotapati <i>et al.</i> 2015)
Zone de linéarité	0 -20 mg/L	50-1000 µg/L (Urban <i>et al.</i> 2003, Sapkota <i>et al.</i> 2015) 100 – 10000 µg/L (Schettgen <i>et al.</i> 2009)
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	Standard interne mélangé à l'urine, extraction liquide/liquide, évaporation à sec, dérivation 1 h à 60°C, évaporation et reprise dans 100 µL de toluène	Standard interne mélangé à l'urine et extraction SPE (ou en ligne pour Schettgen <i>et al.</i> 2009)
Interférence(s) analytique(s)	NR	NR
Contrôle qualité Etalon de référence	Contrôles internes d'urine surchargée	Contrôles internes d'urine surchargée

Adduits à l'hémoglobine		
	MHBVal	THBVal
Nom de la méthode	Dite « Dégradation d'Edman modifiée » : - Albertini <i>et al.</i> 2003 - Boogard <i>et al.</i> 2002 - Van Sittert <i>et al.</i> 2000 - Sorsa <i>et al.</i> 1996	Dite « Dégradation d'Edman modifiée » : - Albertini <i>et al.</i> 2003 - Vacek <i>et al.</i> 2010 - Hayes <i>et al.</i> 200 - Swenberg <i>et al.</i> 2000
Technique d'analyse	GC-NCI-MS/MS	GC-ECNCI-HRMS
Standardisation (ISO/AFNOR)	NR	NR
Sensibilité	0,7 pg injectés donne un rapport signal/bruit ≥ 5 (Albertini <i>et al.</i> 2003, Boogard <i>et al.</i> 2002).	NR
Limite de détection	0,1 pmol/g Hb (Albertini <i>et al.</i> 2003, Van Sittert <i>et al.</i> 2000, Sorsa <i>et al.</i> 1996) 0,05 pmol/g Hb (Boogard <i>et al.</i> 2002)	1 pmol/g Hb (Albertini <i>et al.</i> 2003)
Limite de quantification	0,1 pmol/g Hb (Boogard <i>et al.</i> 2002)	NR
Zone de linéarité	0-50 pmol/g Hb (Boogard <i>et al.</i> 2002, Van Sittert <i>et al.</i> 2000)	NR
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	Isolement de l'hémoglobine (Hb). Ajout de standard interne [d6]HBVal/g Hb. Dissolution dans le	Idem que MHBVal excepté qu'à la place de la deuxième extraction liquide/liquide au toluène, une purification sur

	formamide, ajustement du pH. Ajout de PFPITC comme agent dérivatisant, incubation 16h à T° ambiante, puis 90 min à 45°. Extraction liquide/liquide eau/éther et récupération des phases étherées. Evaporation à sec. Extraction liquide/liquide eau/toluène. Evaporation à sec. Reprise dans le toluène pour analyse.	cartouches C18 est réalisée avant analyse.
Interférence(s) analytique(s)	NR	NR
Contrôle qualité / Etalon de référence	Albertini <i>et al.</i> 2003 : Deux contrôles internes préparés chaque jour à deux niveaux de concentration. Boogard <i>et al.</i> 2002 : 20% de tous les échantillons sont des contrôles qualité	NR

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Recommandation du CES VLEP (ANSES, 2011)

Le CES VLEP considère que la cancérogénicité du butadiène s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil chez l'Homme. Le CES VLEP a jugé les données scientifiques actuellement disponibles, relatives aux leucémies et lymphomes non-hodgkiniens, suite à une exposition au butadiène, suffisantes pour mener une démarche d'évaluation quantitative de risque sanitaire pour dériver une relation dose-réponse aux faibles doses et leur associer un excès de risque. Le CES VLEP fait le choix de ne pas recommander de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 1,3-butadiène mais d'évaluer les risques individuels additionnels de décès par leucémie

Ainsi, à partir d'un modèle qui s'ajuste le mieux aux données, le CES a estimé que la concentration de 1,3-butadiène associée à un excès de 1% de probabilité de décès par leucémie était de 8 mg/m³.

Considérant une extrapolation linéaire aux faibles doses, pour un scénario d'exposition professionnelle au 1,3-butadiène de 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 ans de vie professionnelle (probabilité calculée jusqu'à 70 ans), le risque additionnel de décès par leucémie est estimé à :

- 10⁻⁴ pour 45 ans d'exposition à une concentration de 0,08 mg.m⁻³
- 10⁻⁵ pour 45 ans d'exposition à une concentration de 0,008 mg.m⁻³
- 10⁻⁶ pour 45 ans d'exposition à une concentration de 0,0008 mg.m⁻³.

Dans la mesure où il n'existe pas actuellement dans la littérature de données permettant d'établir une VLCT afin de protéger d'éventuels effets toxiques immédiats ou à court terme, le CES n'a pas recommandé de VLCT.

De plus, au regard des données actuellement disponibles sur la pénétration cutanée du 1,3-butadiène, la mention « peau » n'a pas été proposée.

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Concentrations de biomarqueurs associées à l'effet critique retenu par le CES

Les données de la littérature ne permettent pas d'associer des concentrations de biomarqueurs à l'effet critique « leucémie » retenu par le CES VLEP ou à un autre éventuel effet.

Concentration de biomarqueurs corrélées à une exposition à la VLEP-8h

D'une manière générale, pour les cinq IBE retenus (MHBMA, DHBMA, THBMA, MHBVal, THBVal), en utilisant les équations de corrélation reliant les concentrations d'IBE à l'exposition atmosphérique, il est possible de calculer des concentrations d'IBE correspondant aux trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³) associées

respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (cf. partie 4.2). En moyennant pour chaque IBE, les valeurs obtenues pour chaque équation de corrélation, il serait alors possible de déterminer des VLB théoriques associées à chaque niveau de risque. Toutefois, d'une manière générale, ces valeurs seraient extrapolées pour des concentrations atmosphériques très basses (notamment pour les niveaux de risque 10^{-5} et 10^{-6}) en comparaison aux concentrations atmosphériques ayant permis d'établir les équations, ce qui apporte beaucoup trop d'incertitudes pour être fiable. De plus, ces VLB théoriques se retrouvent très proches voire en-dessous des valeurs mesurables chez les personnes non-exposées (voir partie suivante sur la détermination des VBR).

C'est pourquoi, pour les cinq IBE retenus, aucune VLB ne peut être proposée. En revanche, il convient de déterminer pour chaque IBE la possibilité d'établir une VBR au regard des concentrations retrouvées dans la population générale ou chez les sujets contrôles non-exposés des études en milieu professionnel.

Détermination des VBR

Parmi les IBE retenus, la recherche d'une potentielle VBR ne sera pas réalisée pour le THBMA du fait des données trop peu nombreuses pour cet IBE.

MHBMA

Les données de concentrations urinaires de MHBMA chez des sujets issus de la population générale sont résumées dans les tableaux ci-dessous. Le premier tableau présente les études qui n'ont pas fait la distinction des différents isomères du MHBMA dans leur analyse (sont présentées dans la partie supérieure du tableau les études rapportant les concentrations urinaires sans standardisation avec la créatinine urinaire et dans la partie inférieure les études rapportant les concentrations urinaires en $\mu\text{g/g}$ créat.).

Etudes population générale – Avec analyse du MHBMA sans distinction des isomères						
Référence	Pays	Sujets	N	MHBMA $\mu\text{g/L}$ Moy \pm ET (min – max)	MHBMA 95 ^{ème} percentile $\mu\text{g/L}$	Limite de détection ($\mu\text{g/L}$)
Urban et al. 2003	Allemagne	Non-Fumeurs adultes	10	12,5 \pm 1,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$		1,5
		Fumeurs adultes	10	86,4 \pm 14,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$		
Sapkota et al. 2006	USA	Zone péri-urbaine NF personnel école	7	6,8 \pm 2,6		NR – 95% détection
		Zone urbaine NF personnel école	7	6,0 \pm 4,3		
Schettgen et al. 2009	Allemagne	19-80 ans non- fumeurs	73		< 2	1
		19-80 ans fumeurs	81		8,6	
Carmella et al. 2009	USA	Fumeurs	17	66,1 \pm 69,4 nmol/24h		0,8
Roethig et al. 2009	USA	Non-fumeurs > 21 ans	1077	Moy. pondérée (erreur standard)		Limite basse de

Référence	Pays	Sujets	N	MHBMA µg/g créat Moy ± ET (min – max)	MHBMA 95 ^{ème} percentile µg/g créat	Limite de détection (µg/L)
		Fumeurs > 21 ans	3585	0,30 (0,02)		quantification 0,1
				Moy. pondérée (erreur standard)		
				3,61 (0,1)		
Zhang et al. 2015	Chine	Non-fumeurs	53	42,45 (12,12 – 95,4)		0,15
		Fumeurs	63	85,43 (14,04 – 206)		
		Fumeurs	75	95,85 (21,20 – 232)		
Eckert et al. 2011	Allemagne	17-63 ans non-fumeurs personnel faculté	54		< 5,0	2 – 5,5
		17-63 ans fumeurs personnel faculté	40		9,5	
Sarkar et al. 2008	USA	Non-fumeurs adultes 1	25	0,09 ± 0,10		Limite basse de quantification 0,1
		Non-fumeurs adultes 2	20	0,006 ± 0,10		
		Fumeurs adultes 1	25	2,70 ± 1,59		
		Fumeurs adultes 2	20	3,64 ± 3,12		
Sarkar et al. 2013	USA	Fumeurs adultes caucasiens	37	2,55 ± 1,72		
Ding et al. 2009	USA	Non-fumeurs	59	ND – 122		0,05
		Fumeurs	61	ND – 60		
Yuan et al. 2012	Chine	Fumeurs 45-64 ans	392	1,9 (1,7 – 2,3)		0,7
Kotapati et al. 2014	USA	Fumeurs	36	11 ± 12		1,0

Dans les études qui ne différencient pas les différents isomères, le 1-MHBMA et le 2-MHBMA sont classiquement analysés conjointement sans distinction, le standard analytique étant un mélange des deux. Dans ces études, les conditions séparatives de la chromatographie liquide ne sont pas faites pour séparer les différents isomères, si bien que les deux isomères ne sont pas séparés ou que partiellement et ils sont intégrés ensemble. Il a été montré que sur la transition de masse classiquement utilisée pour quantifier le MHBMA (232 → 103), un autre composé peut co-éluer avec le 1-MHBMA et pourrait correspondre au 3-MHBMA (Sterz *et al.* 2012, Carmella *et al.* 2009). Ceci pourrait expliquer les différences de niveaux de concentrations obtenues dans les différentes études selon que le 3-MHBMA est inclus ou non dans la mesure. La publication d'Eckert *et al.* (2011) rapportant des valeurs de 95^{ème} percentile pourrait paraître intéressante puisqu'elle est obtenue sur une population européenne et les données brutes sont rapportées à la créatinine mais le manque de précision sur la méthode

analytique ne permet pas de dire si les valeurs mesurées correspondent aux 1-MHBMA et 2-MHBMA seuls ou à la somme des trois isomères. De plus, la sensibilité de la méthode au vu des concentrations urinaires retrouvées, notamment pour les non-fumeurs, est peu satisfaisante.

C'est pourquoi, il convient de s'intéresser aux études plus récentes qui prennent en compte les différents isomères du MHBMA. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous (sont présentées dans la partie supérieure du tableau les études rapportant les concentrations urinaires sans standardisation avec la créatinine urinaire et dans la partie inférieure les études rapportant les concentrations urinaires en $\mu\text{g/g}$ créat.).

Etudes population générale – Avec analyse du MHBMA isomères-spécifique

Référence	Pays	Sujets	N	MHBMA $\mu\text{g/L}$ Moy \pm ET (min –max)	MHBMA 95 ^{ème} percentile $\mu\text{g/L}$	Limite de détection ($\mu\text{g/L}$)
Boyle et al. 2016	USA	Femmes enceintes dont 27 fumeuses	488	3-MHBMA : 6,9 (Med)	3-MHBMA 75 ^{ème} percentile : 12,1 & Max : 597 1,2-MHBMA non rapportés (< 25% de détection contre 94% pour 3-MHBMA)	0,6 – 0,7 (même technique qu'Alwis et al. 2012)
Alwis et al. 2012	USA	Non-fumeurs (plus de 12 ans)	1203	1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : < LOD 3-MHBMA : 6,40 \pm 10		
		Fumeurs (plus de 12 ans)	347	1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : 1,80 \pm 2,10 3-MHBMA : 36 \pm 34		
Sterz et al. 2012	Allema- gne	183 volontaires dont 141 fumeurs	183	1-MHBMA : 0,53 (< LOQ – 5,82) 2-MHBMA : 0,52 (< LOQ – 1,84)		0,05
CDC 2019a Volume 1	USA (NHANE S 2013- 2014)	≥ 20 ans	Entre 1703 et 1783	Moy. géo. (IC 95%) 1-MHBMA : NR 2-MHBMA : NR 3-MHBMA : 6,03 (5,42-6,70)	95 ^{ème} (IC 95%) 1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : 2,54 (2,03-3,32) 3-MHBMA : 55,2 (50,6-61,7)	0,7
CDC 2019b Volume 2		Fumeurs ≥ 20 ans	Entre 884 et 905	Moy. géo. (IC 95%) 1-MHBMA : NR 2-MHBMA : NR	95 ^{ème} (IC 95%) 1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : 8,16 (5,64-12,6)	

Référence	Pays	Sujets	N	MHBMA $\mu\text{g/g}$ créat Moy \pm ET (min –max)	MHBMA 95 ^{ème} percentile $\mu\text{g/g}$ créat	Limite de détection ($\mu\text{g/L}$)
		Non-fumeurs ≥ 20 ans	Entre 1296 et 1369	3-MHBMA : 25,6 (21,4-30,8) Moy. géo. (IC 95%) 1-MHBMA : NR 2-MHBMA : NR 3-MHBMA : 4,3 (3,9-4,74)	3- MHBMA : 119 (99,3-144) 95 ^{ème} (IC 95%) 1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : < LOD 3- MHBMA : 20,9 (15,4-28,8)	
Pluym et al. 2015	USA	Non-fumeurs	25	1-MHBMA : < LOD (<LOD – 0,15) 2-MHBMA : < LOD (<LOD – 0,11)		0,03 – 0,09
		Fumeurs (≤ 10 cig/j)	12	1-MHBMA : < LOQ (<LOD – 0,52) 2-MHBMA : 0,53 (<LOQ – 0,96)		
		Fumeurs (> 10 cig/j)	13	1-MHBMA : 0,28 (<LOD – 0,66) 2-MHBMA : 0,80 (<0,095 – 1,3)		
CDC 2019a Volume 1		≥ 20 ans	entre 1703 et 1783	Moy. géo. (IC 95%) 1-MHBMA : NR 2-MHBMA : NR 3-MHBMA : 6,85 (6,09-7,70)	95 ^{ème} (IC 95%) 1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : 3,54 (2,91-4,30) 3- MHBMA : 54,5 (46,0-66,4)	
CDC 2019b Volume 2	USA (NHANES 2013-2014)	Fumeurs ≥ 20 ans	Entre 884 et 905	Moy. géo. (IC 95%) 1-MHBMA : NR 2-MHBMA : NR 3-MHBMA : 26.2 (21.0-32.6)	95 ^{ème} (IC 95%) 1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA -6,76 (5,33-8,01) 3- MHBMA : 110 (88,6-141)	NR
		Non-fumeurs ≥ 20 ans	Entre 1296 et 1369	Moy. géo. (IC 95%) 1-MHBMA : NR 2-MHBMA : NR 3-MHBMA : 4,96 (4,39-5,61)	95 ^{ème} (IC 95%) 1-MHBMA : < LOD 2-MHBMA : < LOD 3- MHBMA : 16,5 (13,3-26,3)	

* Dans cette étude, le 1-MHBMA et le 2-MHBMA ont été recherchés mais non rapportés car moins de 60% des sujets étaient supérieurs à la limite de détection pour ces IBE.

Deux de ces études analysent le 1-MHBMA et le 2-MHBMA distinctement (Sterz *et al.* 2012 et Pluym *et al.* 2015). Afin de s'affranchir du composé co-éluant avec le 1-MHBMA (probablement le 3-MHBMA), une autre transition de masse de quantification est utilisée (232 → 73). Les valeurs obtenues pour ces deux isomères strictement peuvent donc être prises en considération mais il ressort que ce sont des valeurs très basses proches des limites de détection et quantification et donc non utilisables pour dériver des VBR. Ceci est confirmé par les études d'Alwis *et al.* 2012, Jain 2015 et Boyle *et al.* 2016 qui ont analysé les 3 isomères grâce à des standards analytiques distincts et avec une séparation chromatographique performante démontrant l'absence de co-élution entre le 3-MHBMA et une éventuelle impureté urinaire. Dans ces études, le 3-MHBMA est majoritaire par rapport aux deux autres isomères. La publication d'Alwis *et al.* (2012) est la référence pour l'aspect analytique car la même technique est utilisée dans l'étude de Jain (2015), dans celle de Boyle *et al.* (2016) ainsi que pour les résultats rapportés par le CDC (CDC, 2019). Les valeurs très récentes rapportées par le CDC sont très complètes puisqu'elles sont données pour les trois isomères du MHBMA, avec ou sans ajustement à la créatinine, avec ou sans distinction du statut tabagique, sur un effectif de grande taille et les valeurs de 95^{ème} percentiles sont fournies par les auteurs.

Ces données confirment que le 3-MHBMA est l'isomère quantitativement le plus important, systématiquement détecté tant chez les fumeurs que non-fumeurs et que cet IBE pourrait être retenu pour proposer une VBR. Toutefois, la quantification du 3-MHBMA requiert une technique d'analyse spécifique, basée sur la LC-MS-MS (Alwis *et al.* 2012). Le risque d'erreur d'interprétation des résultats si la technique d'analyse n'est pas spécifique (possibles interférences avec la matrice urinaire) est important. Cet IBE est significativement influencé par le tabac (cf. tableau 6, partie 4.3), ce qui nécessite une dissociation des valeurs de référence en fonction du statut tabagique. Concernant les valeurs de la campagne de 2013-2014 de l'étude NHANES rapportée par le CDC en 2019, les fumeurs présentent des niveaux significativement plus élevés que les non-fumeurs avec une valeur-p < 0,01, aussi bien chez les femmes que les hommes (Jain 2015¹⁴). L'effet du sexe n'est mis en évidence que chez les sujets fumeurs (niveaux significativement plus élevés chez les femmes) mais pas chez les non-fumeurs.

L'utilisation des données de l'étude NHANES (CDC, 2019b) permet de recommander des VBR pour le 3-MHBMA selon le statut tabagique.

Les VBR recommandées pour le 3-MHBMA sont :

- **pour les non-fumeurs** : 20,9 µg/L arrondi à **20 µg.L⁻¹** ou 16,5 µg.g⁻¹ de créatinine arrondi à **15 µg.g⁻¹ de créatinine**
- **pour les fumeurs**: 119 µg.L⁻¹ arrondi à **120 µg.L⁻¹** ou 110 µg.g⁻¹ de créatinine

DHBMA

Les données de concentrations urinaires de DHBMA chez des sujets issus de la population générale sont résumées dans le tableau ci-dessous (sont présentées dans la partie supérieure du tableau les études rapportant les concentrations urinaires en µg/L et dans la partie inférieure les études rapportant les concentrations urinaires en µg/g créat.).

¹⁴

Les résultats de l'étude n'ont pu être exploités, les auteurs ayant utilisé les valeurs issues de la campagne 2011-2012 sur lesquelles des modifications ont été apportées. Les auteurs ont été contactés mais n'ont pu confirmer que l'analyse décrite dans la publication s'appliquait aux données révisées

Etudes population générale						
Référence	Pays	Sujets	N	DHBMA µg/L Moy ± ET (min -max)	DHBMA 95 ^{ème} percentile µg/L	Limite de détection µg/L
Urban et al. 2003	Allemagne	Non-Fumeurs adultes urine 24h	10	459 ± 72 µg/24h		33
		Fumeurs adultes urine 24h	10	644 ± 90 µg/24h		
Sapkota et al. 2006	USA	Zone péri-urbaine NF personnel école	7	306,5 ± 242,7		NR – 100% détection
		Zone urbaine NF personnel école	7	257,8 ± 133,2		
Schettgen et al. 2009	Allemagne	19-80 ans non-fumeurs	73		760	10
		19-80 ans fumeurs	81		1079	
Alwis et al. 2012	USA	Non-fumeurs	1203	331 ± 279		5,0
		Fumeurs	347	440 ± 311		
Carmella et al. 2009	USA	Fumeurs	17	1038 ± 514 nmol/24h		2,8
Roethig et al. 2009	USA	Non-fumeurs > 21 ans	1077	Moy. pondérée (erreur std) 391 (5,5) µg/24h		Limite basse de quantification 10
		Fumeurs > 21 ans	3585	Moy. pondérée (erreur std) 556 (4,9) µg/24h		
Zhang et al. 2015	Chine	Non-fumeurs	55	187,6 (68,2 – 344)		0,27
		Fumeurs	61	219,3 (65,2 – 396)		
		Fumeurs	74	219,5 (66,4 – 400)		
CDC 2019a Volume 1	USA (NHANES 2013 – 2014)	≥ 20 ans	1792	Moy. géo. (IC 95%) 242 (223-261)	95 ^{ème} (IC 95%) 837 (782-901)	5,25
Non-fumeurs ≥ 20 ans		1375	Moy. géo. (IC 95%) 223 (206-240)	95 ^{ème} (IC 95%) 753 (707-813)		
Fumeurs ≥ 20 ans		914	Moy. géo. (IC 95%) 360 (327-397)	95 ^{ème} (IC 95%)		

Référence	Pays	Sujets	N	DHBMA µg/g créat		Limite de détection µg/L
				Moy ± ET (min – max)	DHBMA 95 ^{ème} percentile µg/g créat	
					1130 (957-1510)	
Eckert et al. 2011	Allemagne	Non-Fumeurs personnel faculté	54		329	2 – 5,5
		Fumeurs personnel faculté	40		417	
Pluym et al. 2015	Allemagne	Non-fumeurs	25	76,2 (47,4 – 349)		4,6
		Fumeurs ≤ 10 cig/j	< 25	112 (65,5 – 243)		
		Fumeurs > 10 cig/j	< 25	122 (52,9 – 244)		
Ding et al. 2009	USA	Non-fumeurs	59	ND - 582		0,14
		Fumeurs	61	ND - 1092		
Carriero et al. 2009	Italie	Non-fumeurs	33	115 (11,4 – 428)		
Kotapati et al. 2014	USA	Fumeurs	36	631 ± 452		NR
CDC 2019a Volume 1		≥ 20 ans	1791	Moy. géo. (IC 95%) 283 (260-307)	95 ^{ème} (IC 95%) 617 (555-696)	
CDC 2019b Volume 2	USA (NHANES 2011 – 2012)	Non-fumeurs ≥ 20 ans	1374	Moy. géo. (IC 95%) 267 (245-290)	95 ^{ème} (IC 95%) 565 (496-670)	NR
		Fumeurs ≥ 20 ans	913	Moy. géo. (IC 95%) 366 (332-403)	95 ^{ème} (IC 95%) 768 (713-889)	

Les concentrations urinaires de DHBMA sont nettement supérieures à celles des isomères du MHBMA, avec de fortes variabilités mesurées dans la population générale en fonction des études. Ce métabolite est majoritaire chez l'Homme (comme chez le rat) du fait des niveaux importants d'époxyde hydrolase (EH) convertissant le 1,3-butadiène mono-époxyde en butadiène-diol (Boyle et al., 2016).

Ces concentrations en population générale sont proches de celles mesurées chez des travailleurs exposés professionnellement au 1,3-butadiène, indiquant un bruit de fond important chez les témoins. Certaines études évoquent, de plus, de possibles sources endogènes de DHBMA (catabolisme des glucides générant du 3-butène-1,2-diol) (Fustinoni et al., 2002).

Par ailleurs, les niveaux urinaires de DHBMA sont significativement influencés par le statut tabagique des sujets (Boyle et al., 2016).

Seules les études de Schettgen et al. (2009) et Eckert et al. (2011) et le rapport du CDC donnent des valeurs de 95^{ème} percentile pour le DHBMA. Les données très récentes du CDC (CDC, 2019) apparaissent comme les plus complètes. Bien qu'elles ne soient pas issues de l'étude d'une population européenne comme celles rapportées par Schettgen et al. (2009) et Eckert et al. (2011), les effectifs bien plus importants rendent ces données plus fiables pour la proposition d'une VBR. Notons, en outre, que sur les valeurs de 95^{ème} percentile non rapportés à la créatinine, les données de Schettgen et al. (2009) et celles de NHANES (2013-2014) (CDC, 2019) sont très similaires.

L'utilisation des données de l'étude NHANES (CDC, 2019b) permet de recommander des VBR pour le DHBMA selon le statut tabagique.

Les VBR recommandées pour le DHBMA sont :

- **pour les non-fumeurs** : 753 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **750 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 565 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi à **550 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**

- **pour les fumeurs**: 1130 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$** ou 768 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine arrondi à **750 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine**

MHBVal

Il n'existe pas de donnée sur les niveaux des adduits MHBVal chez des sujets issus de la population générale. Les concentrations retrouvées chez les sujets non-exposés des études de terrain sont rapportées dans le tableau ci-dessous. Seules deux études permettent de calculer des valeurs de 95^{ème} percentile théoriques sur la base de la moyenne et de l'écart-type (Sorsa *et al.* 1996, Albertini *et al.* 2003). Toutefois, les effectifs de ces études sont faibles et les valeurs proches des limites de détection avec des écart-types importants. Par ailleurs, la méthode d'analyse est très fastidieuse et présente de nombreuses étapes pouvant apporter de l'incertitude aux mesures. Il est difficile par conséquent de se baser sur ces valeurs pour dériver une VBR pour cet IBE.

Etudes de terrain						
Référence	Pays	Sujets	N	MHBVal pmol/g Hb Moy \pm ET (min –max)	MHBVal 95ème percentile pmol/g Hb	Limite de détection pmol/g Hb
Sorsa et al. 1996	NR	Contrôles	9	< 0,13		
		Contrôles	14	0,13 \pm 0,35	0,707*	0,1
		Contrôles	8	0,12 \pm 0,05	0,202*	
Osterman- Golkar et al. 1996	Portugal	Contrôles	10	~ 0,05		0,03 – 0,05
Van Sittert et al. 2000	Pays-Bas	Contrôles	16	0,27 (<0,1 – 0,3)		0,1
		Contrôles	25	0,2 (0,1 – 1,0)		
Albertini et al. 2003	Rep. Tcheq.	Contrôles	25	0,224 \pm 0,205	0,562*	0,1

* 95^{ème} percentile calculé (moyenne + 1,65 \times ET)

THBVal



De même que pour les adduits MHBVal, il n'existe pas de données en population générale. Sont présentées dans le tableau ci-dessous les concentrations retrouvées chez les sujets non-exposés des études de terrain. Les données sont très disparates avec encore des effectifs relativement faibles d'une manière générale et les limites de détection des différentes études peu renseignées. Bien que la sensibilité de la méthode analytique ne soit pas un enjeu pour cet IBE, il reste que la méthode est fastidieuse et peu adaptée à un usage de routine. Il apparaît difficile de proposer une VBR pour cet IBE également.

Etudes de terrain						
Référence	Pays	Sujets	N	THBVal pmol/g Hb	THBVal 95ème percentile pmol/g Hb*	Limite de détection pmol/g Hb
Perez et al. 1997	Portugal	Contrôles	2	1,85 et 3,32		NR
Albertini et al. 2003	Rep. Tcheq.	Contrôles	25	94,8 ± 38,7	159*	1
Hayes et al. 2000	Chine	Contrôles	25	37,6 (IQ 9,2)		NR
Swenberg et al. 2000	Chine	Contrôles	25	39 ± 13	60*	NR
		Non-exposés NF	7	36 ± 23	74*	
		Non-exposés F	4	40 ± 9	46*	
Begemann et al. 2001	Italie	Contrôles	10	34,7 (22,7 – 44,9)		NR
Vacek et al. 2010	Rep. Tcheq.	Hommes contrôles	25	275,5 ± 264,5	712*	NR
		Femmes contrôles	26	181,1 ± 82,4	317*	

* 95ème percentile calculé (moyenne + 1,65 × ET)

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu

Pour le dosage urinaire du DHBMA et du MHBMA, un prélèvement en fin de poste fin de semaine est préconisé.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

L'exposition au chloroprène, un dérivé chloré du butadiène, a été décrite comme entraînant la formation de MHBMA et DHBMA (Eckert *et al.* 2013) mais l'influence quantitative de cette exposition sur les niveaux urinaires de DHBMA et de MHBMA n'est pas connue.

Une inhibition compétitive du métabolisme du butadiène par le styrène a été décrite (Laib *et al.* 1992) mais l'influence quantitative de cette exposition sur les niveaux urinaires de DHBMA et de MHBMA n'est pas connue.

Concernant le MHBMA, l'influence du polymorphisme des GST et des EH a également été décrit (Albertini *et al.* 2007).



7 Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au butadiène sont :

DHBMA urinaire:

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur les trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m ³ , 0,008 mg/m ³ , 0,0008 mg/m ³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	<u>Non Fumeurs</u> : 750 µg.L⁻¹ ou 550 µg.g⁻¹ créatinine <u>Fumeurs</u> : 1100 µg.L⁻¹ ou 750 µg.g⁻¹ de créatinine.

3-MHBMA urinaire:

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur les trois concentrations atmosphériques en BD (0,08 mg/m ³ , 0,008 mg/m ³ , 0,0008 mg/m ³) associées respectivement aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	<u>Non Fumeurs</u> : 20 µg.L⁻¹ ou 15 µg.g⁻¹ créatinine <u>Fumeurs</u> : 120 µg.L⁻¹ ou 110 µg.g⁻¹ de créatinine.

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires. Elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :
le 9 mai 2019

Signature :

Maisons-Alfort, le / /2019

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

Dr Fabrice MICHIELS

Président du CES

Références bibliographiques

- AFSSET. (2010). Valeurs limites d'exposition 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. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 82p
- Albertini, R. J., M. L. Carson, C. R. Kirman, and M. L. Gargas (2010). "1,3-Butadiene: II. Genotoxicity Profile." *Crit Rev Toxicol* 40 Suppl 1: 12-73.
- Albertini, R. J., R. J. Sram, P. M. Vacek, J. Lynch, P. Rossner, J. A. Nicklas, J. D. McDonald, G. Boysen, N. Georgieva and J. A. Swenberg (2007). "Molecular epidemiological studies in 1,3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons." *Chem Biol Interact* 166(1-3): 63-77.
- Albertini, R. J., R. J. Sram, P. M. Vacek, J. Lynch, J. A. Nicklas, N. J. van Sittert, P. J. Boogaard, R. F. Henderson, J. A. Swenberg, A. D. Bates, J. B. Ward, Jr., M. Wright, M. M. Ammenheuser, B. Binkova, W. Blackwell, F. A. de Zwart, D. Krako, J. Krone, H. Megens, P. Musilova, G. Rajska, A. Ranasinghe, J. I. Rosenblatt, P. Rossner, J. Rubes, L. Sullivan, P. Upton and A. H. Zwinderman (2003). "Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3-butadiene: a transitional epidemiologic study." *Res Rep Health Eff Inst*(116): 1-141; discussion 143-62.
- Albertini, R. J., R. J. Sram, P. M. Vacek, J. Lynch, M. Wright, J. A. Nicklas, P. J. Boogaard, R. F. Henderson, J. A. Swenberg, A. D. Bates and J. B. Ward, Jr. (2001). "Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene." *Chem Biol Interact* 135-136: 429-53.
- Alwis, K. U., B. C. Blount, A. S. Britt, D. Patel, and D. L. Ashley (2012). "Simultaneous Analysis of 28 Urinary Voc Metabolites Using Ultra High Performance Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry (Uplc-Esi/Msms)." *Anal Chim Acta* 750: 152-60.
- Ammenheuser, M. M., W. E. Bechtold, S. Z. Abdel-Rahman, J. I. Rosenblatt, D. A. Hastings-Smith and J. B. Ward, Jr. (2001). "Assessment of 1,3-butadiene exposure in polymer production workers using HPRT mutations in lymphocytes as a biomarker." *Environ Health Perspect* 109(12): 1249-55.
- Anses. 2017. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p
- Arayasiri, M., C. Mahidol, P. Navasumrit, H. Autrup, M. Ruchirawat. "Biomonitoring of benzene and 1,3-butadiene exposure and early biological effects in traffic policemen" (2010). *Science of The Total Environment* 408(20): 4855-4862
- ATSDR (1993) Toxicological profile for 1,3-butadiene. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry, U.S. Department of Health and Human Services. 138p
- Bechtold, W. E., M. R. Strunk, I. Y. Chang, J. B. Ward, Jr. and R. F. Henderson (1994). "Species differences in urinary butadiene metabolites: comparisons of metabolite ratios between mice, rats, and humans." *Toxicol Appl Pharmacol* 127(1): 44-9.
- Begemann, P., P. B. Upton, A. Ranasinghe, J. A. Swenberg, L. Soleo, L. Vimercati, A. Gelormini, S. Fustinoni, I. Zwirner-Baier and H. G. Neumann (2001). "Hemoglobin adducts as biomarkers of 1,3-butadiene in occupationally low exposed Italian workers and a few diesel-exposed miners." *Chem Biol Interact* 135-136: 675-8.
- Bois, F. Y., T. J. Smith, A. Gelman, H. Y. Chang and A. E. Smith (1999). "Optimal design for a study of butadiene toxicokinetics in humans." *Toxicol Sci* 49(2): 213-24.
- Bond, J. A. and M. A. Medinsky (2001). "Insights into the toxicokinetics and toxicodynamics of 1,3-butadiene." *Chem Biol Interact* 135-136: 599-614.

- Bond, J. A., M. W. Himmelstein, M. Seaton, P. Boogaard and M. A. Medinsky (1996). "Metabolism of butadiene by mice, rats, and humans: a comparison of physiologically based toxicokinetic model predictions and experimental data." *Toxicology* 113(1-3): 48-54.
- Bond, J. A., A. R. Dahl, R. F. Henderson and L. S. Birnbaum (1987). "Species differences in the distribution of inhaled butadiene in tissues." *Am Ind Hyg Assoc J* 48(10): 867-72.
- Bond, J. A., A. R. Dahl, R. F. Henderson, J. S. Dutcher, J. L. Mauderly and L. S. Birnbaum (1986). "Species differences in the disposition of inhaled butadiene." *Toxicol Appl Pharmacol* 84(3): 617-27.
- Boogaard, P. J. (2002). "Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778(1-2): 309-22.
- Boyle, E. B., S. M. Viet, D. J. Wright, L. S. Merrill, K. U. Alwis, B. C. Blount, M. E. Mortensen, J. Moye, Jr., and M. Dellarco (2016). "Assessment of Exposure to Vocs among Pregnant women in the National Children's Study." *Int J Environ Res Public Health* 13(4): 376.
- Boysen G., N. Georgieva, N. K. Bordeerat, R. J. Šram, P. Vacek, R. J. Albertini, J. A. Swenberg. (2012). "Formation of 1,2:3,4-Diepoxybutane-Specific Hemoglobin Adducts in 1,3-Butadiene Exposed Workers". *Toxicological sciences* 125(1): 30–40
- Borgie M, A. Garat, F. Cazier, A. Delbende, D., F. Ledoux, D. Courcot, P. Shirali, Z. Dagher (2014). "Traffic-related air pollution. A pilot exposure assessment in Beirut, Lebanon". *Chemosphere* 96: 122-128.
- Carmella S. G. , M. Chen, S. Han, A. Briggs, J. Jensen, D. K. Hatsukami, S. S. Hecht (2009). "Effects of smoking cessation on eight urinary tobacco carcinogen and toxicant biomarkers". *Chem Res Toxicol* 22(4): 734–741.
- Carrieri M., G. B. Bartolucci, M. Livieri, E. Paci, D. Pignini, R. Sisto, F. Corsetti, G. Tranfo (2009). "Quantitative determination of the 1,3-butadiene urinary metabolite 1,2-dihydroxybutyl mercapturic acid by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry using polynomial calibration curves" *Journal of chromatography B* 877: 1388-1393.
- CDC. 2019a. "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, January 2019, Volume One". US. Department of Health and Human Services. p 868
- CDC. 2019b. "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, January 2019, Volume Two". US. Department of Health and Human Services. p 994
- Dahl, A. R., J. D. Sun, L. S. Birnbaum, J. A. Bond, W. C. Griffith, Jr., J. L. Mauderly, B. A. Muggenburg, P. J. Sabourin, and R. F. Henderson (1991). "Toxicokinetics of Inhaled 1,3-Butadiene in Monkeys: Comparison to Toxicokinetics in Rats and Mice." *Toxicol Appl Pharmacol* 110(1) : 9-19.
- Ding Y. S., B. C. Blount, L. Valentin-Blasini, H. S. Applewhite, Y. Xia, C. H. Watson, D. L. Ashley (2009). "Simultaneous determination of six mercapturic acid metabolites of volatile organic compounds in human urine." *Chem. Res. Toxicol.* 22:1018-1025.
- Eckert, E., K. Schmid, B. Schaller, K. Hiddemann-Koca, H. Drexler, and T. Goen (2011). "Mercapturic Acids as Metabolites of Alkylating Substances in Urine Samples of German Inhabitants." *Int J Hyg Environ Health* 214(3) : 196-204.
- Eckert, E., G. Leng, W. Gries, T. Göen (2013). "Excretion of mercapturic acids in human urine after occupational exposure to 2-chloroprene". *Arch Toxicol* (2013) 87:1095–1102
- Filser, J. G., C. Hutzler, V. Meischner, V. Veereshwarayya and G. A. Csanady (2007). "Metabolism of 1,3-butadiene to toxicologically relevant metabolites in single-exposed mice and rats." *Chem Biol Interact* 166(1-3): 93-103.

- Fustinoni, S., L. Perbellini, L. Soleo, M. Manno and V. Foa (2004). "Biological monitoring in occupational exposure to low levels of 1,3-butadiene." *Toxicol Lett* 149(1-3): 353-60.
- Fustinoni, S., L. Soleo, M. Warholm, P. Begemann, A. Rannug, H. G. Neumann, J. A. Swenberg, L. Vimercati and A. Colombi (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.
- Habdous M., G. Siest, B. Herbeth, M. Vincent-Viry, S. Visvikis (2004). « Polymorphismes des glutathion S-transférases et pathologies humaines : bilan des études épidémiologiques ». *Ann Biol Clin* 62 : 15-24.
- Hallberg, L. M., W. E. Bechtold, J. Grady, M. S. Legator and W. W. Au (1997). "Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene." *Mutat Res* 383(3): 213-21.
- Hayes, R. B., L. Zhang, S. Yin, J. A. Swenberg, L. Xi, J. Wiencke, W. E. Bechtold, M. Yao, N. Rothman, R. Haas, J. P. O'Neill, D. Zhang, J. Wiemels, M. Dosemeci, G. Li and M. T. Smith (2000). "Genotoxic markers among butadiene polymer workers in China." *Carcinogenesis* 21(1): 55-62.
- Henderson, R. F., J. R. Thornton-Manning, W. E. Bechtold, and A. R. Dahl (1996). "Metabolism of 1,3-Butadiene: Species Differences." *Toxicology* 113(1-3) : 17-22.
- Henderson, R. F., W. E. Bechtold, P. J. Sabourin, K. R. Maples, and A. R. Dahl (1993). "Species Differences in the Metabolism of 1,3-Butadiene in Vivo." *IARC Sci Publ*, no. 127: 57-64.
- Himmelstein, M. W., J. F. Acquavella, L. Recio, M. A. Medinsky and J. A. Bond (1997). "Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene." *Crit Rev Toxicol* 27(1): 1-108.
- INRS. Biotox. 1,3-Butadiène - (Institut National de la Recherche et de la Sécurité). <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulté en 2016
- Jain, R. B. "Distributions of Selected Urinary Metabolites of Volatile Organic Compounds by Age, Gender, Race/Ethnicity, and Smoking Status in a Representative Sample of U.S. Adults." *Environ Toxicol Pharmacol* 40, no. 2 (Sep 2015): 471-9.
- Kelsey, K. T., J. K. Wiencke, J. Ward, W. Bechtold and J. Fajen (1995). "Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase theta deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers." *Mutat Res* 335(3): 267-73.
- Kotapati, S., B. A. Matter, A. L. Grant, and N. Y. Tretyakova (2011). "Quantitative Analysis of Trihydroxybutyl Mercapturic Acid, a Urinary Metabolite of 1,3-Butadiene, in Humans." *Chem Res Toxicol* 24(9) : 1516-26.
- Kotapati, S., D. Sangaraju, A. Esades, L. Hallberg, V. E. Walker, J. A. Swenberg, and N. Y. Tretyakova (2014). "Bis-Butanediol-Mercapturic Acid (Bis-Bdma) as a Urinary Biomarker of Metabolic Activation of Butadiene to Its Ultimate Carcinogenic Species." *Carcinogenesis* 35(6) : 1371-8.
- Kotapati, S., A. Esades, B. Matter, C. Le, and N. Tretyakova (2015). "High Throughput Hplc-Esi(-)-Ms/Ms Methodology for Mercapturic Acid Metabolites of 1,3-Butadiene: Biomarkers of Exposure and Bioactivation." *Chem Biol Interact* 241: 23-31.
- Lin, Y. S., T. J. Smith, and P. Y. Wang (2002). "An Automated Exposure System for Human Inhalation Study." *Arch Environ Health* 57(3): 215-23.
- Lin, Y. S., T. J. Smith, K. T. Kelsey and D. Wypij (2001). "Human physiologic factors in respiratory uptake of 1,3-butadiene." *Environ Health Perspect* 109(9): 921-6.
- Osterman-Golkar, S. and J. A. Bond (1996). "Biomonitoring of 1,3-butadiene and related compounds." *Environ Health Perspect* 104 Suppl 5: 907-15.

- Osterman-Golkar, S., K. Peltonen, T. Anttinen-Klemetti, H. H. Landin, V. Zorcec and M. Sorsa (1996). "Haemoglobin adducts as biomarkers of occupational exposure to 1,3-butadiene." *Mutagenesis* 11(2): 145-9.
- Osterman-Golkar, S. M., J. A. Bond, J. B. Ward, Jr. and M. S. Legator (1993). "Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene." *IARC Sci Publ*(127): 127-34.
- Osterman-Golkar, S., A. Kautiainen, E. Bergmark, K. Hakansson and J. Maki-Paakkanen (1991). "Hemoglobin adducts and urinary mercapturic acids in rats as biological indicators of butadiene exposure." *Chem Biol Interact* 80(3): 291-302.
- Perbellini, L., N. Veronese and A. Princivalle (2002). "Mercapturic acids in the biological monitoring of occupational exposure to chemicals." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 781(1-2): 269-90.
- Perez, H. L., J. Lahdetie, H. Landin, I. Kilpelainen, P. Koivisto, K. Peltonen and S. Osterman-Golkar (1997). "Haemoglobin adducts of epoxybutanediol from exposure to 1,3-butadiene or butadiene epoxides." *Chem Biol Interact* 105(3): 181-98.
- Pluym, N., G. Gilch, G. Scherer, and M. Scherer (2015). "Analysis of 18 Urinary Mercapturic Acids by Two High-Throughput Multiplex-Lc-Ms/Ms Methods." *Anal Bioanal Chem* 407(18) : 5463-76.
- Roethig H. J., S. Munjal, S. Feng, Q. Liang, M. Sarkar, R.-A. Walk, P. E. Mendes (2009). "Population estimates for biomarkers of exposure to cigarette smoke in adult U.S. cigarette smokers." *Nicotine Tob. Res.* 11(10): 1216-1225
- Sarkar M., R. Muhammad-Kah, Q. Liang, S. Kapur, S. Feng, H. Roethig (2013). "Evaluation of spot urine as an alternative to 24h urine collection for determination of biomarkers of exposure to cigarette smoke in adult smokers". *Environmental toxicology and pharmacology* 36(1): 108–114.
- Sarkar M., S. Kapur, K. Frost-Pineda, S. Feng, J. Wang, Q. Liang, H. Roethig (2008). "Evaluation of biomarkers of exposure to selected cigarette smoke constituents in adult smokers switched to carbon-filtered cigarettes in short-term and long-term clinical studies". *Nicotine Tob Res* 10(12): 1761-1772.
- Santé Canada. 2000. « Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). Liste des substances d'intérêt prioritaire Rapport d'évaluation : 1,3-Butadiène ». Ottawa : Santé Canada. 110p.
- Sapkota, A., R. U. Halden, F. Dominici, J. D. Groopman and T. J. Buckley (2006). "Urinary biomarkers of 1,3-butadiene in environmental settings using liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry." *Chem Biol Interact* 160(1): 70-9.
- Sangaraju, D., P. W. Villalta, S. Wickramaratne, J. Swenberg, and N. Tretyakova (2014). "Nanolc/Esi+ Hrms3 Quantitation of DNA Adducts Induced by 1,3-Butadiene." *J Am Soc Mass Spectrom* 25(7) : 1124-35.
- Sangaraju, D., P. Villalta, M. Goggin, M. O. Agunsoye, C. Campbell, and N. Tretyakova (2013). "Capillary Hplc-Accurate Mass Ms/Ms Quantitation of N7-(2,3,4-Trihydroxybut-1-Yl)-Guanine Adducts of 1,3-Butadiene in Human Leukocyte DNA." *Chem Res Toxicol* 26(10) : 1486-97.
- Schettgen, T., A. Musiol, A. Alt, E. Ochsmann, and T. Kraus (2009). "A Method for the Quantification of Biomarkers of Exposure to Acrylonitrile and 1,3-Butadiene in Human Urine by Column-Switching Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry." *Anal Bioanal Chem* 393(3) : 969-81.
- Sorsa, M., S. Osterman-Golkar, K. Peltonen, S. T. Saarikoski and R. Sram (1996a). "Assessment of exposure to butadiene in the process industry." *Toxicology* 113(1-3): 77-83.

- Sorsa, M., K. Peltonen, D. Anderson, N. A. Demopoulos, H. G. Neumann and S. Osterman-Golkar (1996b). "Assessment of environmental and occupational exposures to butadiene as a model for risk estimation of petrochemical emissions." *Mutagenesis* 11(1): 9-17.
- Sterz, K., G. Scherer, J. Krumsiek, F. J. Theis, and J. Ecker (2012). "Identification and Quantification of 1-Hydroxybutene-2-Yl Mercapturic Acid in Human Urine by Uplc- HILIC-MS/MS as a Novel Biomarker for 1,3-Butadiene Exposure." *Chem Res Toxicol* 25(8) : 1565-7.
- Swenberg, J. A., N. I. Christova-Gueorguieva, P. B. Upton, A. Ranasinghe, N. Scheller, K. Y. Wu, T. Y. Yen and R. Hayes (2000). "1,3-butadiene: cancer, mutations, and adducts. Part V: Hemoglobin adducts as biomarkers of 1,3-butadiene exposure and metabolism." *Res Rep Health Eff Inst* (92): 191-210; discussion 211-9.
- Thornton-Manning J. R., A. R. Dahl, M. L. Allen, W. E. Bechtold, W. C. Griffith, R. F. Henderson (1998). "Disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats following exposures to 8000 ppm 1,3-butadiene: comparisons with tissue epoxide concentrations following low-level exposures." *Toxicol. Sci.* 41(2): 167-73.
- Thornton-Manning J. R., A. R. Dahl, W. E. Bechtold, W. C. Griffith, R. F. Henderson (1997). "Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation." *Toxicology*. 123(1-2): 125-34.
- Urban, M., G. Gilch, G. Schepers, E. van Miert and G. Scherer (2003). "Determination of the major mercapturic acids of 1,3-butadiene in human and rat urine using liquid chromatography with tandem mass spectrometry." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 796(1): 131-40.
- Vacek, P. M., R. J. Albertini, R. J. Sram, P. Upton, and J. A. Swenberg (2010). "Hemoglobin Adducts in 1,3-Butadiene Exposed Czech Workers: Female-Male Comparisons." *Chem Biol Interact* 188(3): 668-76.
- Van Sittert, N. J., H. J. Megens, W. P. Watson and P. J. Boogaard (2000). "Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer risk assessment." *Toxicol Sci* 56(1): 189-202.
- Ward, J. B., Jr., M. M. Ammenheuser, E. B. Whorton, Jr., W. E. Bechtold, K. T. Kelsey and M. S. Legator (1996). "Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene." *Toxicology* 113(1-3): 84-90.
- Yuan J. M., Y. Gao, R. wang, M. Chen, S. G. Carmella, S. S. Hecht (2012). "Urinary levels of volatile organic carcinogen and toxicant biomarkers in relation to lung cancer development in smokers." *Carcinogenesis* 33(4): 804-809
- Zhao, C., P. Vodicka, R. J. Sram and K. Hemminki (2000). "Human DNA adducts of 1,3-butadiene, an important environmental carcinogen." *Carcinogenesis* 21(1): 107-11.
- Zhang X., H. Houb, H. Chen, Y. Liu, A. Wang, Q. Hu (2015). "A column-switching LC-MS/MS method for simultaneous quantification of biomarkers for 1,3-butadiene exposure and oxidative damage in human urine". *Journal of Chromatography B* 1002: 123-129

ANNEXES



Annexe 1 : Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 30/01/2018 au 30/03/2018.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la consultation publique :

- Total
- Lower Olefins Sector Group (LOSG) of the European Chemical Industry Council (CEFIC)
- Syndicat professionnel de la chimie organique de base (SCOB)

Annexe 2: Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description des modifications
04/07/2017	01	Validation par le CES VLEP avant consultation
09/05/2019	02	Version finale : <ul style="list-style-type: none">- Ajout pour signaler la procédure de consultation, ajout de précisions suite aux commentaires reçus- Modifications des valeurs des 95^{ème} percentiles de NHANES pour le DHBMA et donc modifications des VBR recommandées pour le DHBMA avec proposition de valeurs différenciées selon le statut tabagique- Ajout de la recommandation du suivi du 3-MHBMA et proposition de VBR pour cet IBE



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)