



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2020 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par JérémY Launay**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Annie Sobaszek**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Delphine Allorge**

**Madame le Docteur Ariane Leroyer**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Catherine Nisse**

---



## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Liste des abréviations

**ADH** : Alcool déshydrogénase

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

**B-diol** : 1,2-Dihydroxy-3-butène ou butène-diol

**CARSAT** : Caisse d'Assurance Retraite et Santé Au Travail

**CIRC** : Centre International de Recherche contre le Cancer

**CYP450** : Cytochrome P450

**DEB** : Diépoxybutane

**DHBMA** : Acide 1,2-dihydroxybutylmercaptopurique

**EB** : Époxybutène

**EB-diol** : 1,2-Dihydroxy-3,4-époxybutane ou époxybutane-diol

**EH** : Époxyde hydrolase

**FRMP** : Fiche de Renseignements Médicaux et Professionnels

**INRS** : Institut National de Recherche et Sécurité

**MHBMA** : Acide monohydroxy-3-butenylmercaptopurique

**SBEP** : Surveillance Biologique de l'Exposition Professionnelle

**THBMA** : Acide trihydroxybutyl mercaptopurique

**VLEP** : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

# Table des matières

RÉSUMÉ .....	1
INTRODUCTION .....	2
Partie I : Synthèse des données de la littérature .....	4
I. Données toxicocinétiques .....	4
II. Données toxicodynamiques .....	6
III. Données concernant l'exposition atmosphérique .....	8
1) Les sources extra-professionnelles d'exposition au 1,3-butadiène.....	8
2) L'exposition professionnelle au 1,3-butadiène.....	9
IV. Évaluation de l'exposition par biométrie .....	12
Partie II : Evaluation de l'exposition .....	16
MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	16
I. Présentation des entreprises participantes .....	17
1) L'entreprise pneumatiques.....	17
2) L'entreprise plasturgie .....	20
3) L'entreprise pétrochimie .....	21
II. Données recueillies lors de la collecte des échantillons biologiques .....	25
III. Conservation, acheminement des échantillons et analyses biologiques .....	27
IV. Analyses statistiques .....	27
RESULTATS.....	30
I. Description de la population et analyse des résultats .....	30
1) Concernant l'entreprise de pneumatiques .....	30
2) Concernant l'entreprise de plasturgie .....	34
3) Concernant l'entreprise pétrochimie .....	36
II. Distribution des résultats globaux .....	39
III. Analyse des facteurs influençant la concentration en métabolites urinaires du 1,3-butadiène.....	40
1) Visualisation graphique.....	40
2) Analyses bivariées.....	43
3) Analyse multivariée.....	45
DISCUSSION .....	47
CONCLUSION .....	56
RÉFÉRENCES .....	57
ANNEXE .....	64

# RÉSUMÉ

**Introduction :** Le 1,3-butadiène est un produit de l'industrie pétrochimique, utilisé pour la fabrication de matières plastiques, de caoutchoucs et de résines. C'est une substance cancérigène dont le niveau d'exposition doit être aussi bas que possible. Un descriptif de l'évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie dans plusieurs secteurs d'activités différents est proposé : industrie du pneumatique, plasturgie et pétrochimie.

**Matériel et méthode :** Les entreprises ont été approchées par le biais du médecin du travail assurant le suivi de santé des salariés. Pour chaque salarié participant, un échantillon d'urines a été recueilli en fin de poste de travail afin de doser deux métabolites du 1,3-butadiène.

**Résultats :** Dans l'industrie pétrochimique, les niveaux d'exposition identifiés montrent une surexposition, par rapport à la population générale, des salariés affectés au chargement et déchargement des navires de la coupe C4, contenant entre autres, 45% de 1,3-butadiène.

**Discussion et conclusion :** La surveillance biologique de l'exposition est un outil précieux. Elle permet d'identifier les secteurs exposants d'une entreprise et d'orienter les mesures de prévention. Des efforts en matière de prévention primaire demeurent nécessaires afin de réduire au plus bas les expositions dans l'industrie pétrochimique. Une campagne nationale de mesurages est en cours afin de préciser les niveaux d'exposition et d'orienter la prévention.

# INTRODUCTION

Le 1,3-butadiène ou divinyl ou vinyléthylène est un hydrocarbure de formule chimique  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$  et de numéro Cas 106-99-0. C'est un gaz incolore disponible sous forme de gaz liquéfié sous pression. Ce composé est majoritairement produit lors de la synthèse de l'acétylène et du vapocraquage d'hydrocarbures plus lourds. De par ses propriétés de polymérisation, le 1,3-butadiène est utilisé dans le milieu industriel pour la synthèse d'élastomères (polybutadiène, styrène-butadiène, latex butadiène-styrène, caoutchouc nitrile-butadiène, résine acrylonitrile-butadiène-styrène). Le 1,3-butadiène est également un intermédiaire de synthèse de nombreux produits chimiques (adiponitrile, néoprène, fongicides...).

En dehors du milieu professionnel le 1,3-butadiène est également émis par la combustion de produits organiques et d'incendies. C'est un polluant atmosphérique ubiquitaire contenu dans les gaz d'échappement des véhicules et une des nombreuses molécules contenues dans la fumée de cigarette (1).

En 2008, sur la base des études épidémiologiques et de toxicologie expérimentale, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) fait du 1,3-butadiène un cancérigène du groupe 1 (1,2). C'est la troisième substance cancérigène la plus utilisée en France avec environ 700 000 tonnes consommées par an d'après la base de données inventaire CMR 2005 de l'INRS (3). En France comme dans le reste du monde, le nombre de salariés potentiellement exposés à cette substance est difficile à estimer. L'enquête SUMER de 1994 estime qu'environ 10000 salariés seraient exposés en France (4). En 2015, l'Institut National de Recherche et Sécurité a mené une large enquête sur le territoire français pour déterminer quelles sont les entreprises concernées par la production et/ou l'utilisation du 1,3-butadiène (5). Les principaux secteurs d'activité concernés par l'exposition au 1,3-butadiène sont l'industrie pétrochimique (fabrication du

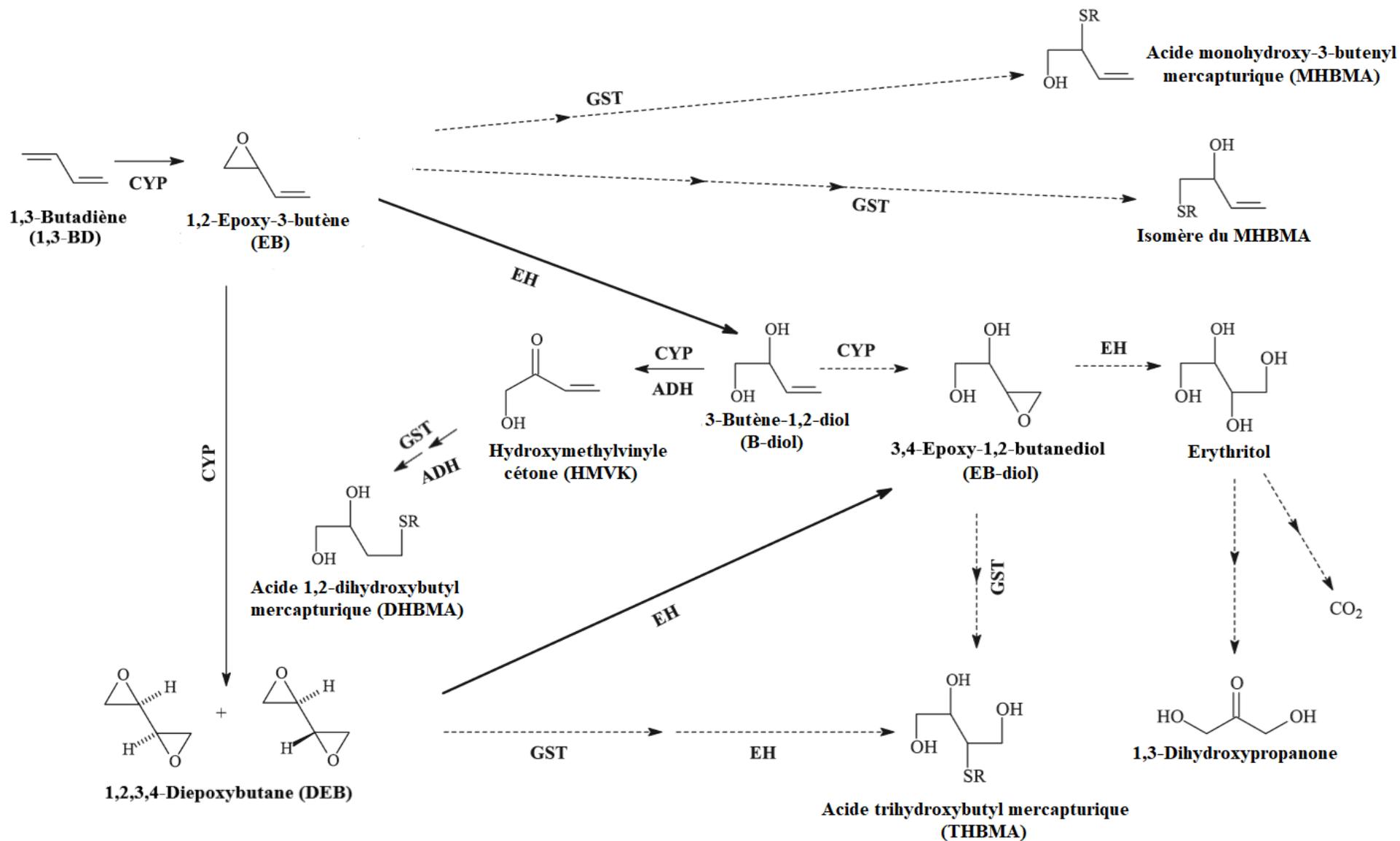
1,3-butadiène par vapocraquage, raffinage et distillation du pétrole), la fabrication d'élastomères (caoutchouc styrène-butadiène par exemple), l'industrie chimique (production d'adiponitrile, de néoprène). Le 1,3-butadiène est également présent en faible quantité dans le propane, le butane et le gaz de pétrole liquéfié, peuvent donc être concernés la production ou le transport de ces substances, ainsi que la maintenance des véhicules au GPL. En 2017 le tableau 99 du régime général a vu le jour. Il permet l'indemnisation en maladie professionnelle des salariés atteints d'une leucémie myéloïde chronique suite à une exposition professionnelle au 1,3-butadiène lors de son transport, de son stockage et/ou de son utilisation.

La première partie de ce travail est consacrée à une synthèse des données de la littérature concernant les paramètres toxicocinétiques et toxicodynamiques ainsi que sur les données d'exposition au 1,3-butadiène. La seconde partie est un travail de terrain. Elle a pour objectif principal d'évaluer par biométrie l'exposition au 1,3-butadiène de salariés dans plusieurs secteurs d'activité différents. L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs influençant la concentration urinaire des métabolites du 1,3-butadiène.

# Partie I : Synthèse des données de la littérature

## I. Données toxicocinétiques

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par voie respiratoire. Les voies d'absorption digestive et cutanée sont très peu documentées chez l'homme. De par son côté hydrophobe, il franchit facilement la barrière alvéolo-capillaire et se retrouve dans le compartiment sanguin. Chez l'animal, le 1,3-butadiène diffuse rapidement dans l'ensemble des tissus. Chez l'homme aucune information n'est disponible concernant la distribution dans les tissus et différents compartiments. Le 1,3-butadiène est métabolisé majoritairement au niveau hépatique. Le composé chimique est oxydé par les cytochromes P450 (isoformes 2E1 et 2A6) en 1,2-époxy-3-butène ou epoxybutène (EB). Ce mono-époxyde peut être oxydé sur la double-liaison restante en 1,2,3,4-diépoxybutane (DEB) ou être hydrolysé en 1,2-dihydroxy-3-butène (butène-diol ou B-diol) par action de l'époxyde hydroxylase (EH). L'hydrolyse du DEB et l'oxydation du B-diol conduisent à la formation du 1,2-dihydroxy-3,4-époxybutane (EB-diol). L'action de l'alcool déshydrogénase (ADH) sur le butène-diol permet de former l'hydroxyméthylvinyle cétone (HMK). L'EB, l'HMK et le DEB sont fonctionnalisés par conjugaison au glutathion pour former des acides mercapturiques éliminés par voie urinaire. Ces 3 molécules forment respectivement le MHBMA, le DHBMA et le THBMA. Le métabolisme du 1,3-butadiène est inhibé lors d'une co-exposition au styrène (inhibition compétitive du CYP450 2E1). L'élimination du 1,3-butadiène est principalement respiratoire via la formation de dioxyde de carbone. Les acides mercapturiques, plus hydrophiles que le composé parent, sont éliminés dans les urines. Les différentes voies de métabolisation du 1,3-butadiène, tirées des rapports du CIRC (2008, (2)) et de l'INRS (2016, (5)) sont récapitulées dans la figure 1.



ADH, alcool deshydrogénase ; CYP, cytochrome P450 ; EH, époxyde hydrolase ; GST, glutathion-S-transférase

Figure 1. Métabolisme du 1,3-Butadiène (schéma adapté d'après CIRC, 2008 (2))

## II. Données toxicodynamiques

Peu de données sont disponibles concernant la toxicité du 1,3-butadiène à court terme. Les études les plus anciennes retrouvent des effets irritants pour les muqueuses et les voies respiratoires à fortes concentrations (200 ppm). À très fortes concentrations (1000 ppm), le 1,3-butadiène présente des effets neurologiques centraux avec céphalées, sensation de flou visuel, syndrome ébrieux, voire coma. Les manifestations aiguës sont dose-dépendantes.

Concernant la toxicité à long terme, les études in vitro et in vivo montrent que les dérivés époxydiques formés suite au métabolisme du 1,3-butadiène (époxybutène, époxybutanediol, diépoxybutane) sont responsables d'effets génotoxiques et mutagènes. Ces dérivés, fortement réactifs, capables de créer des liaisons covalentes avec les biomolécules, sont responsables d'adduits à l'hémoglobine et surtout à l'ADN sur la guanine en position N-7 (6). Ces adduits à l'ADN peuvent entraîner des mutations géniques s'ils ne sont pas correctement pris en charge par les mécanismes de réparation cellulaire. En expérimentation animale, plusieurs études ont été conduites chez la souris et le rat (7–16). Chez la souris, de fortes expositions au 1,3-butadiène pendant plusieurs semaines conduisent à des excès d'hémangiosarcomes cardiaques, de carcinomes bronchopulmonaires, de lymphomes non-Hodgkiniens, de carcinomes gastriques et de carcinomes hépatocellulaires. Chez les rats, les études mettent en évidence des excès de tumeurs pancréatiques, testiculaires et des sarcomes utérins. Les résultats de ces études menées chez les animaux sont repris de façon synthétique en annexe 1.

Chez l'homme, les études épidémiologiques réalisées dans l'industrie de production du butadiène monomère et dans l'industrie du caoutchouc synthétique (17–30) montrent un excès de risque d'apparition d'hémopathies malignes. Ces excès de risque diffèrent en fonction du type d'industrie considéré. Dans la production de butadiène monomère, des

excès de risque non-significatifs de lymphomes non Hogkiniens sont mis en évidence. Dans la production du caoutchouc synthétique, des excès de risque significatifs de leucémie sont observés et concernent essentiellement la lignée myeloïde. On retrouve également une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au butadiène et le risque de mortalité par leucémie. Outre l'exposition cumulée, les pics d'exposition auraient également un rôle dans la genèse de ces formes de leucémie. Ces excès de risque sont pour la plupart mis en évidence pour les salariés ayant une ancienneté d'au moins 10 ans.

Sathiakumar et Delzell ont étudié spécifiquement la mortalité par cancer du poumon dans leur cohorte de travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (31). Chez les femmes, il existait un excès de risque de mortalité par cancer du poumon lorsque l'exposition cumulée était transformée en logarithme népérien (RR 1.06 ; IC 95% [1.01 ; 1.12]), mais pas lorsque les analyses n'utilisaient pas cette transformation. Chez les hommes, quelle que soit la transformation utilisée, les excès de risque étaient non significatifs.

Les excès de risque de mortalité par autres causes que le cancer, de mortalité tous cancers confondus, et de mortalité toutes causes confondues, lorsqu'ils étaient étudiés par les auteurs, étaient identiques ou inférieurs à la population de référence (17–21,24–26,29).

Une présentation synthétique des principales études épidémiologiques est située en annexe 2 (pour l'industrie du 1,3-butadiène monomère) et annexe 3 (pour l'industrie du caoutchouc synthétique).

### **III. Données concernant l'exposition atmosphérique**

#### **1) Les sources extra-professionnelles d'exposition au 1,3-butadiène**

Les principales sources d'exposition extra-professionnelles au 1,3-butadiène sont le tabagisme et la pollution par les transports. Dollard et al. (32), Higashino et al. (33) et Yazar et al. (34) ont mesuré les concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène dans plusieurs localisations extérieures. Les niveaux mesurés sont plus importants dans les zones denses en trafic routier, elles sont plus faibles en zone rurale qu'en zone urbaine, elles ont également tendance à diminuer au fil du temps durant la période de ces études. Kim et al. (35) a mesuré le 1,3-butadiène dans différents endroits fréquentés habituellement dans une ville. Les concentrations mesurées sont plus importantes dans l'air intérieur que dans l'air extérieur. Les zones denses en trafic routier comme les gares sont elles aussi plus polluées par le 1,3-butadiène. Huang et al. (36) a réalisé des mesures atmosphériques dans une ville au nord-ouest de la Chine. Les concentrations mesurées étaient plus importantes dans l'air intérieur des habitations qu'en extérieur, même si ces dernières demeuraient de l'ordre de  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , soit trois fois plus importantes que les mesures en extérieur dans d'autres études. Lin et al. (37) a mesuré les concentrations en 1,3-butadiène en divers endroits d'une gare routière à Taïwan. Les mesures étaient plus importantes près des lieux de passage et de stationnement des bus qu'aux autres endroits. Dans plusieurs autres études, les concentrations mesurées dans l'air intérieur sont plus importantes si les locaux sont soumis à la fumée de cigarette ou aux fumées de combustion du bois (38–40). Les études relatives aux sources extra-professionnelles d'exposition au 1,3-butadiène (32–40) sont synthétisées en annexe 4.

Si l'exposition au 1,3-butadiène constitue une problématique de santé au travail, l'occurrence de cette substance dans l'environnement général est quant à elle un enjeu de santé publique. Dans un rapport datant de 2018 et visant à établir une liste de polluants émergents dans l'air ambiant (41), l'ANSES classe le 1,3-butadiène comme premier polluant prioritaire. Dans 91% des campagnes de mesurage réalisées, la moyenne des concentrations mesurées dépassait la valeur toxicologique de référence retenue de 0.06  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'ANSES propose la surveillance du 1,3-butadiène à l'échelle nationale et l'établissement d'objectifs environnementaux visant à protéger la population des effets sanitaires.

En France, plusieurs observatoires de la qualité de l'air fournissent des informations sur les niveaux d'exposition atmosphériques au 1,3-butadiène. En 2018 à Paris, la concentration moyenne annuelle était de 0.09  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (42). En 2016, les concentrations moyennes annuelles en région PACA se situaient entre 0.1 et 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (43). Elle était de 1.29  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en 2015 en Haute Normandie (44) et aux alentours de 0.50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans la région lyonnaise en 2013 (45).

## 2) L'exposition professionnelle au 1,3-butadiène

Dans le rapport de l'ANSES datant de 2011 et visant à établir une VLEP pour le 1,3-butadiène, l'ANSES retient le risque de leucémie comme l'effet critique pour baser son expertise (46). L'ANSES rappelle que les effets cancérigènes du 1,3-butadiène sont sans seuil d'effet, que l'exposition à cette substance doit être aussi basse que raisonnablement possible (objectif « ALARA ») et ne propose aucune VLEP dans son rapport. L'agence propose néanmoins des valeurs qui peuvent servir de référence pour le calcul de risque additionnel de décès par leucémie. Ce risque additionnel de décès, pour 8 heures

d'exposition au 1,3-butadiène, 240 jours par an, sur 45 ans de vie professionnelle, 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 ne propose par ailleurs aucune VLCT pour le 1,3-butadiène, mais elle se contente de rappeler les effets débattus dans la littérature des pics d'exposition élevés sur le risque de survenue de leucémie. En 2017, le parlement européen fixe une VLEP pour le 1,3-butadiène à  $2.25 \text{ mg/m}^3$  soit 1 ppm (directive UE 2017/2398 du 12 Décembre 2017, (47)).

En 2015, l'INRS a mené une large enquête sur le territoire national, a interrogé les entreprises françaises et réalisé des visites sur le terrain afin de déterminer les secteurs d'activité concernés par l'exposition au 1,3-butadiène et d'estimer le nombre de salariés potentiellement exposés.

Dans son rapport (5), l'INRS identifie ainsi comme potentiellement exposants au 1,3-butadiène les secteurs suivants (classés « sources d'expositions primaires ») :

- La fabrication du 1,3-butadiène (par vapocraquage notamment)
- L'utilisation du 1,3-butadiène pour la fabrication de polymères (ex : fabrication des caoutchoucs synthétiques)

Dans une moindre mesure, les secteurs suivants (classés « sources d'expositions secondaires ») peuvent également être concernés :

- La manufacture de produits en caoutchouc ou en plastique fabriqués à partir de 1,3-butadiène

- L'utilisation / manipulation de gaz de pétrole liquéfié (GPL)
- Le transport / stockage de 1,3-butadiène
- D'autres applications (recherche et développement notamment)

Enfin, l'INRS indique qu'un peu plus de 8000 salariés seraient concernés par l'exposition au 1,3-butadiène en France. Environ 2500 salariés sont impliqués dans la fabrication ou l'utilisation du 1,3-butadiène sous forme monomère pour la fabrication de polymères, avec des probabilités d'exposition à priori les plus élevées. Plus de 5500 salariés appartiennent à la catégorie dite « sources d'expositions secondaires ». Ces salariés ont, selon l'INRS, des probabilités d'exposition moindres, soit parce qu'ils manipulent des produits contenant du 1,3-butadiène en quantité infime, soit parce qu'ils réalisent la confection de produits finis, déjà polymérisés, avec une faible probabilité de relargage du 1,3-butadiène sous une forme monomère. Suite à cet état des lieux réalisé par l'INRS, en vue d'une meilleure connaissance des situations exposantes et de la définition d'axes de prévention, une campagne nationale de mesurages est en cours par l'INRS et les CARSAT.

Est reprise dans l'annexe 5 une synthèse des principaux articles scientifiques évaluant les concentrations atmosphériques du 1,3-butadiène en milieu professionnel (19,48–60). Les concentrations moyennes mesurées ont globalement diminué au fil des décennies, passant de plusieurs ppm (soit plusieurs  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) en 1990 à quelques dizaines de  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de nos jours. Si les progrès technologiques ont permis une diminution des expositions, notamment par l'utilisation de systèmes de production en vase clos, certains auteurs dont l'INRS (5) rappellent que des expositions de haute intensité et de courte durée restent possibles à des concentrations supérieures à  $20 \text{ mg}/\text{m}^3$  (notamment chez les salariés chargés du chargement/déchargement du 1,3-butadiène ou des opérateurs de maintenance).

#### **IV. Évaluation de l'exposition par biométrie**

Le médecin du travail est un médecin préventeur, sa mission, et celle des services de santé au travail, est « d'éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail » (article L4622-3 du code du travail). Afin de mener à bien les missions qui lui sont confiées, le médecin du travail peut s'appuyer sur son équipe pluridisciplinaire. Il peut également prescrire les examens complémentaires utiles qui lui permettront d'évaluer les risques et d'émettre ses avis en termes d'aménagement de poste ou d'aptitude.

La biométrie apparaît comme l'outil incontournable pour l'évaluation du risque chimique en entreprise. Elle se définit comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés, afin d'évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées » (61). Le médecin du travail est responsable de sa prescription, de l'interprétation et du rendu des résultats à l'échelon individuel et collectif, ainsi que de leur conservation en vue d'assurer une traçabilité des expositions professionnelles. La biométrie permet de repérer les postes de travail à risque ainsi que d'évaluer dans le temps l'efficacité de mesures de prévention qui auraient été mises en place dans l'entreprise. Les résultats de la biométrie, anonymisés et à l'échelle collective, sont consignés par le médecin travail dans la fiche d'entreprise. Ces mêmes résultats sont également d'une aide précieuse en consultation pour une prise de décision (aménagement, aptitude au poste) face à un(e) salarié(e) du fait, par exemple, d'un désir de grossesse, d'une grossesse en cours ou encore de comorbidités (insuffisance rénale, hépatique, etc).

Plusieurs indicateurs biologiques d'exposition (IBE) sont disponibles pour le 1,3-butadiène. Parmi ceux-ci, le dosage dans l'urine des deux acides mercapturiques DHBMA et MHBMA sont les plus étudiés. Le recueil de ces deux métabolites dans les urines des travailleurs a l'avantage d'être simple et non invasif. Leur demi-vie n'est pas connue, elle est estimée dans les travaux de Carmella et al. (62) entre 8 et 12h. L'ANSES recommande le dosage de ces deux métabolites à la fin du poste de travail (63).

Pour interpréter la mesure du DHBMA, on tiendra compte d'une co-exposition au styrène qui pourrait minimiser les concentrations mesurées par inhibition compétitive (64), ainsi que d'une éventuelle exposition au chloroprène (dérivé chloré du butadiène qui possède les mêmes voies métaboliques). Le tabagisme est également à prendre en compte car il augmente les concentrations mesurées. Enfin, dans les études réalisées en population générale, le DHBMA est presque systématiquement quantifiable à un niveau de base en dehors de toute exposition professionnelle au 1,3-butadiène (65). Il existerait vraisemblablement une production endogène de DHBMA pour l'instant d'origine inconnue, certains auteurs évoquant une production par catabolisme des glucides (66).

Pour ce qui est du MHBMA, plusieurs informations doivent être prises en compte pour l'interprétation du dosage. Premièrement, le tabagisme augmente fortement les concentrations mesurées. Deuxièmement, l'exposition au chloroprène augmente également les concentrations en MHBMA. Troisièmement, il existe une variabilité inter-individuelle dans les concentrations mesurées en MHBMA liée au polymorphisme des glutathion-S-transférases (67). Quatrièmement, il existe pour ce biomarqueur trois isomères intitulés 1-MHBMA, 2-MHBMA et 3-MHBMA (68). Ces isomères sont présents dans les urines en proportions différentes, le 3-MHBMA étant l'isomère quantitativement

majoritaire (environ 95% de la somme des trois isomères) (65). Malheureusement, la plus grande partie des études publiées dans la littérature ne différencie pas ces isomères et ne précise pas lequel (ou lesquels) est (sont) dosé(s). Le laboratoire d'analyse doit être en mesure de préciser au prescripteur de la biométrie quel(s) est (sont) le(s) isomère(s) dosé(s) afin d'interpréter correctement les résultats.

Plusieurs sociétés savantes ont établi des valeurs de référence utiles pour l'interprétation des résultats de la biométrie. Pour le milieu professionnel, l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) aux Etats-Unis, propose une valeur de DHBMA inférieure à 2500 µg/L. Cette valeur de référence est cependant ancienne (2006) et demande à être révisée pour protéger les travailleurs. L'avis le plus récent est le rapport de l'ANSES, il date de Janvier 2020 (63). L'ANSES ne propose aucune valeur d'interprétation pour le milieu professionnel. Elle propose en revanche des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) en population générale. Ces valeurs ont été construites à partir du 95<sup>e</sup> percentile des résultats de l'étude NHANES (2013-2014) réalisée en population générale aux Etats-Unis et publiée en 2019 (65). Ces valeurs ne peuvent apporter de protection en termes d'effets sanitaires mais leur dépassement témoigne d'une sur-exposition par rapport à la population générale. Ces VBI sont de :

- Pour le DHBMA : < 550 µg/g créatinine chez les non-fumeurs ; < 750 µg/g créatinine chez les fumeurs.
- Pour le 3-MHBMA : < 15 µg/g créatinine chez les non-fumeurs ; < 110 µg/g créatinine chez les fumeurs.

Enfin, plusieurs auteurs ont calculé le ratio métabolique DHBMA / (DHBMA + MHBMA). Ce rapport représente la proportion de DHBMA par rapport à la somme des deux

métabolites. Il est estimé chez l'homme entre 0,85 et 0,97 selon les études (67,69–71), il diminuerait lorsque l'exposition au 1,3-butadiène augmente.

Les différentes études relatives à la mesure de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie en population générale et en milieu de travail sont synthétisées en annexe (annexe 6 pour le DHBMA ; annexe 7 pour le MHBMA) (52,65–71,71–86). Concernant la mesure du DHBMA, les valeurs s'étendent d'environ 200 µg/L (chez les non-fumeurs en population générale) jusqu'à un maximum de 10000 à 20000 µg/L pour les études les plus anciennes réalisées chez des travailleurs dans la production de 1,3-butadiène monomère. Pour ce qui concerne le MHBMA, une très large majorité d'auteurs ne précise malheureusement pas quel est l'isomère dosé dans leurs travaux. En population générale chez les non-fumeurs, ce métabolite est soit non quantifiable (du fait d'une technique trop peu sensible), soit présent à des taux faibles de l'ordre de 1 à 5 µg/L. Chez les fumeurs en population générale et chez les travailleurs exposés de l'industrie du butadiène monomère, les taux s'étendent respectivement jusqu'à environ 150 µg/L et 950 µg.

## Partie II : Evaluation de l'exposition

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Trois entreprises des départements du Nord et du Pas-de-Calais ont participé à cette démarche d'évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène. Elles ont préalablement été repérées par la CARSAT en raison de leur secteur d'activité potentiellement exposant à cette substance. Chaque entreprise a été approchée par le biais du médecin du travail assurant le suivi de santé des salariés. Ce projet d'évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie a été présenté aux CHSCT des entreprises afin d'obtenir une adhésion des différents acteurs à cette démarche de prévention. Les entreprises concernées ont à cette occasion été informées que les résultats collectés participeront à un travail de thèse, elles en ont accepté le principe mais ont souhaité toutefois que le nom de l'entreprise ne soit pas mentionné. Suite à la collecte des résultats, ceux-ci ont été rendus individuellement aux salariés avec un courrier explicatif. Les résultats collectifs et anonymisés ont ensuite été restitués à l'entreprise. Par la suite, nous appellerons donc ces entreprises :

- « Entreprise pneumatiques » : une entreprise de fabrication de pneumatiques à partir de caoutchouc styrène - butadiène ;
- « Entreprise plasturgie » : une entreprise spécialisée dans la fabrication d'équipements automobiles à partir de polypropylène, de dérivés styréniques et d'ABS (polymère acrylonitrile-butadiène-styrène) ;
- « Entreprise pétrochimie » : une entreprise spécialisée dans le craquage des hydrocarbures, elle produit notamment un mélange d'hydrocarbures (appelé coupe C4) contenant 45% de 1,3-butadiène.

## I. Présentation des entreprises participantes

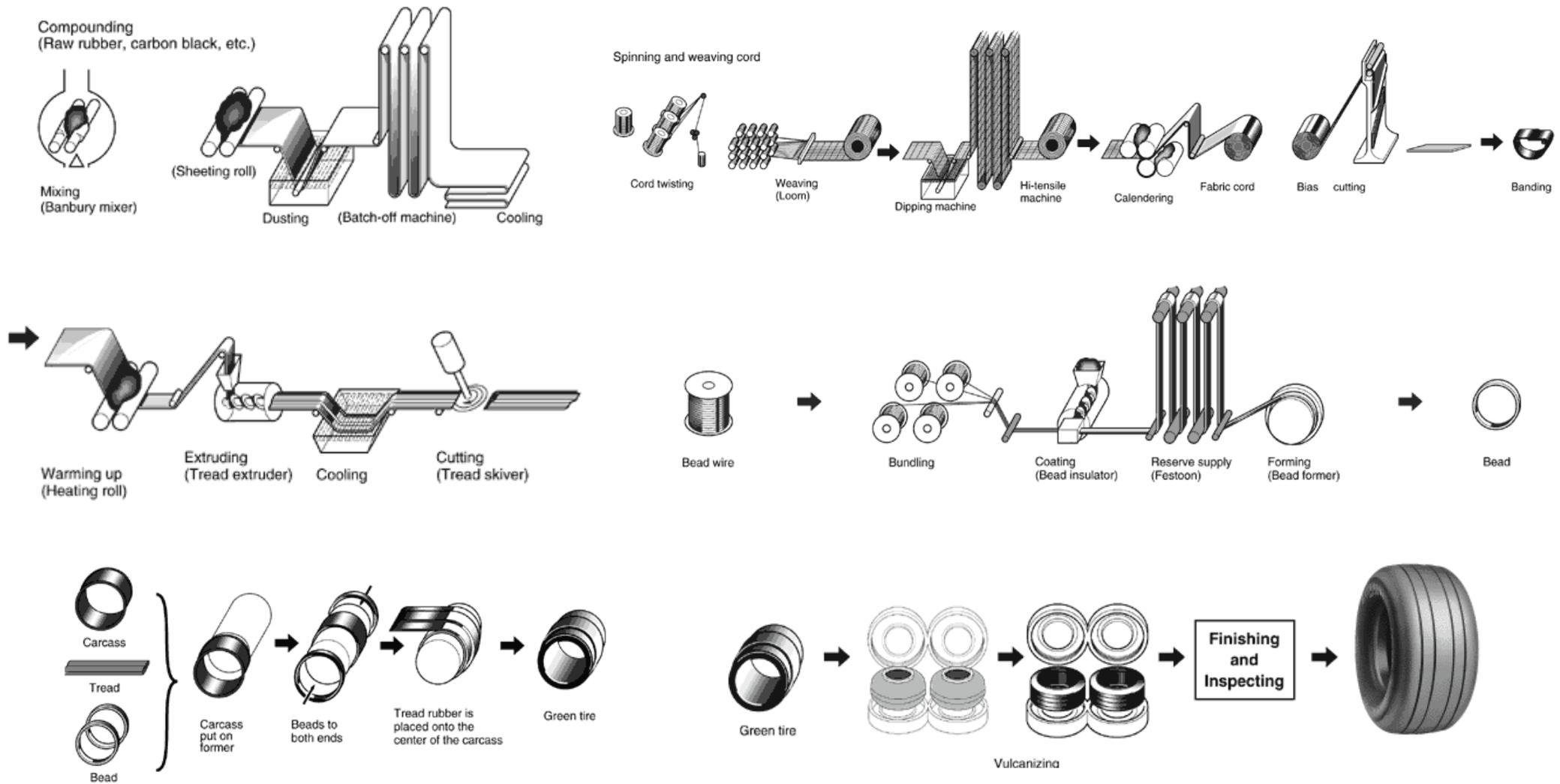
### 1) L'entreprise pneumatiques

L'entreprise pneumatiques est spécialisée dans la fabrication de pneumatiques. Cette fabrication est continue, en semaine comme en week-end, de jour comme de nuit, nécessitant l'alternance d'équipes de travailleurs successives selon une organisation en 3x8. L'usine se divise en plusieurs « départements » correspondant chacun à une étape de fabrication du pneumatique :

- Le zeppelin : un ensemble de stations dans lesquelles les agents de vulcanisation, les accélérateurs et les pigments sont emballés par les opérateurs avant d'être acheminés au banbury.
- Le banbury : les agents de vulcanisation, les accélérateurs sous forme de poudre, les matières de charge, le caoutchouc naturel et synthétique et le noir de carbone sont introduits par les opérateurs dans un malaxeur appelé banbury. Ce mélange est chauffé entre 120° et 180°. La gomme à la sortie du mélangeur est mise en feuille par des cylindres, recouverte d'un agent démoulant et refroidie.
- Le calandrage : deux couches de gommes chauffées entre 90° et 100° sont assemblées autour d'une trame métallique ou textile. Elles serviront à la fabrication des plis de stabilisation (calandre métallique) et de la carcasse et des nappes de recouvrement (calandre textile).
- Le boudinage : plusieurs types de gomme sont chauffés entre 60° et 90°, transportés dans des vis puis moulés pour constituer la bande de roulement et les flancs du futur pneu.

- Fabrication de la tringle : des câbles d'acier cuivrés sont enroulés et mélangés à de la gomme chauffée à 80° environ. Cette tringle constituera le lien entre la jante et le pneu.
- L'assemblage : les différents éléments du pneu précédemment cités sont assemblés depuis l'intérieur vers l'extérieur. On obtient alors un pneu assemblé, pas encore cuit, appelé « pneu cru » ou « pneu vert ».
- La vulcanisation : le vulcanisateur dépose les pneus verts dans une presse. Le pneu est cuit à haute pression pendant 10 à 15 minutes à 190°, il ressort avec des empreintes de flancs, ses sculptures et son aspect définitif. Des fumées de caoutchouc se dégagent pendant 20 à 30 secondes lorsque les moules s'ouvrent après la cuisson. Les pneus sont déposés par la machine sur un convoyeur pour les amener à l'inspection finale. Les nettoyeurs-moule et les changeurs-moule, rattachés au département de la vulcanisation, assurent l'entretien et la maintenance des moules.
- L'ébarbage et l'inspection finale : le produit fini est débarrassé des excès de gomme vulcanisés (petits picots sur la bande de roulement et les flancs). Le pneu est inspecté visuellement et manuellement par les inspecteurs. Un pneu non conforme présentant un défaut est envoyé au meuleur-réparateur. Le meuleur-réparateur perce le défaut avec un tournevis, appose de la colle, dépose une couche de gomme et chauffe la partie du pneu à réparer à 160°. La gomme est ensuite meulée et polie sous une hôte aspirante et avec un masque pour se protéger des particules de caoutchouc. Enfin, l'opérateur dépose un spray pour « maquiller » le pneu.

Les différents aspects de la fabrication du pneu sont repris dans la figure 2.



**Figure 2. Procédé de fabrication des pneumatiques (de haut en bas, de gauche à droite) : fabrication de la gomme au banbury, fabrication de la calandre, fabrication de la bande de roulement, fabrication des tringles, assemblage, vulcanisation et inspection**

## 2) L'entreprise plasturgie

L'entreprise plasturgie est spécialisée dans la fabrication d'équipements automobiles en matières plastiques. La fabrication des pièces a lieu en continue avec un roulement des équipes selon une alternance en 3x8. L'usine est fermée le week-end. Elle comporte plusieurs secteurs et corps de métiers différents.

Les matières thermoplastiques (polypropylène, dérivés styréniques et ABS) sont livrées par le fournisseur sous forme de granulés dans des containers. Ces containers sont réceptionnés dans la centrale matière par l'opérateur centrale matière qui les dispose ensuite sous un bras aspirant. Ces granulés sont étuvés à 90° environ avant d'être acheminés vers les presses à injection. L'opérateur assure également l'entretien de la centrale matière (aspiration des poussières de granulés au niveau des filtres...). Il intervient ponctuellement au niveau des étuves pour s'assurer que les granulés soient aspirés.

La matière plastique est fondue dans les presses puis injectée sous pression vers les moules. Le technicien process injection est responsable des réglages de chaque presse et intervient lors de la fin d'une série de pièces (changement de modèle, de matière, de couleur...) ou en cas de vice de qualité suite à un mauvais réglage. A la sortie du moule d'injection, les pièces sont réceptionnées par l'opérateur presse, débarrassées manuellement de leurs chutes puis entreposées.

Entre deux séries, les moules en acier peuvent être changés par les monteurs-régleurs à l'aide d'un pont roulant. Ces moules sont entretenus par les moulistes qui réalisent des tâches très diverses comme le graissage / dégraissage, le gravage chimique à l'acide nitrique, le soudage de certaines pièces, la réparation de pièces défectueuses ou manquantes.

### 3) L'entreprise pétrochimie

L'entreprise pétrochimie est une usine de fabrication d'hydrocarbures par vapocraquage. Le principe du vapocraquage consiste à chauffer en présence de vapeur d'eau une substance issue de la distillation du pétrole (appelée charge, généralement le naphta) afin d'obtenir des hydrocarbures d'intérêt pour l'industrie chimique. L'usine comprend 3 parties : le vapocraqueur où se produit le craquage des hydrocarbures et leur séparation, le stockage des hydrocarbures et l'apportement où les hydrocarbures sont chargés et déchargés des navires. La visite de cette usine s'est focalisée sur l'apportement et la partie train froid (séparation finale des hydrocarbures au vapocraqueur) car ce sont les deux zones de l'usine concernées par une éventuelle exposition au 1,3-butadiène.

L'apportement constitue l'une des trois parties de l'usine avec le vapocraqueur et la partie stockage. C'est ici que les hydrocarbures constituant les matières premières de l'usine sont livrés et que les produits finis sont chargés pour être expédiés aux clients. L'usine produit essentiellement de l'éthylène pour produire du polyéthylène destiné à l'industrie des matières plastiques. Elle exporte le propylène, la coupe C4 (mélange d'hydrocarbures contenant du butane, de l'isobutane, de l'isobutène et surtout 45% de 1,3-butadiène) et d'autres coupes plus lourdes.

La partie apportement comporte trois plateformes. Deux salariés monteurs interviennent lors des opérations de chargement et de déchargement des navires. Ces opérations sont programmées à l'avance mais l'arrivée des cargos reste néanmoins aléatoire en fonction des intempéries et du trafic maritime. Un salarié est présent en permanence au poste de sécurité à l'entrée du complexe pour assurer la sécurité des installations. La durée d'un poste est de 8 heures et les salariés sont

postés en 3x8.

Le chargement (ou déchargement) d'un navire dure entre 12 à 24 heures en fonction du volume à charger. La réalisation d'un branchement dure environ 30 minutes. Les tâches à réaliser et la durée du branchement sont variables en fonction du type de joint. Pour un joint ancien, le monteur doit déboulonner, mettre en place la platine, faire le branchement avec le tuyau du cargo, serrer les joints et mettre en place un tuyau flexible pour le retour gaz du navire. Pour un joint plus récent, l'opération nécessite un temps moindre (tirer une poignée et soulever la platine) et des efforts physiques moindres. La réalisation du débranchement se déroule dans le sens inverse. Outre les opérations de branchement et de débranchement, le monteur assure la surveillance visuelle durant l'ensemble du chargement du navire. Le deuxième monteur réalise pendant ce temps une procédure avec check-list dans la salle de contrôle de l'appontement située plusieurs centaines de mètres plus loin. Les deux monteurs alternent leurs tâches (surveillance et salle de contrôle) toutes les heures. Leurs déplacements se font à vélo (sur le pont) ou en voiture (pour rejoindre la salle de contrôle).

Le train froid correspond à la partie finale du vapocraqueur où les coupes les plus légères sont séparées. Les molécules les moins denses sont récupérées de façon successive dans un enchevêtrement de tuyaux. Les coupes les plus lourdes (C5, C6 et plus) sont récupérées à « l'atelier des essences » pour être expédiées. Deux salariés sont postés en permanence au train froid et à l'atelier des essences. Ils effectuent essentiellement des opérations de surveillance et de branchement de tuyaux flexibles pour ajout d'eau ou de diazote. Ils n'interviennent pas sur la tuyauterie ni sur les joints. Les opérations de montage d'échafaudages, de nettoyage

ou de maintenance des tuyaux et les interventions sur les joints sont réalisées par des entreprises extérieures. Le principe du vapocraquage est repris dans la figure 3.

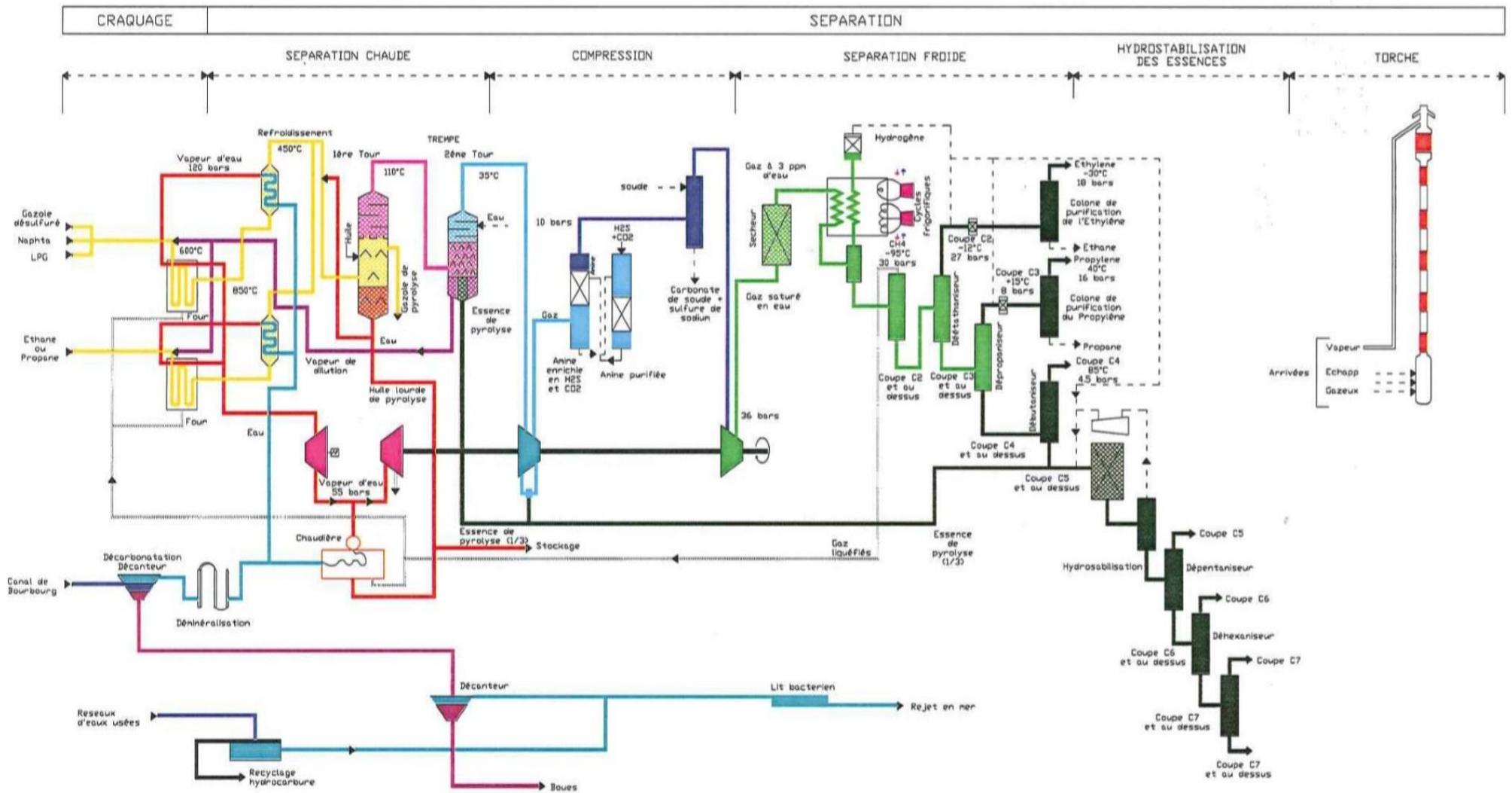


Figure 3. Schéma de principe du vapocraqueur

## **II. Données recueillies lors de la collecte des échantillons biologiques**

Les échantillons d'urine ont été recueillis en fin de poste et fin de semaine de travail (ou fin de période exposante) par un professionnel de la santé au travail (infirmière en santé au travail et/ou interne en médecine du travail) lors du passage des salariés dans les locaux de l'infirmierie de chaque entreprise. Les salariés, participant sur le mode du volontariat, ont à cette occasion été informés des tenants et aboutissants de la démarche de mesure de l'exposition au 1,3-butadiène ainsi que des modalités de restitution de leurs résultats.

Un certain nombre de renseignements non-médicaux et médicaux sont indispensables afin d'interpréter les résultats de la biométrie. Ces renseignements ont été obtenus par le remplissage d'un auto-questionnaire rempli après le recueil d'urines : la fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP, voir annexe 8). Les informations recueillies sont les suivantes :

- Identité du salarié (nom, prénom, sexe, date de naissance)
- Date et heure du recueil d'urines
- Heure de début et de fin de poste
- Tabagisme : nombre de cigarettes fumées durant les dernières 24 heures, durant les 8 heures précédant le prélèvement, durant les 2 heures précédant le prélèvement
- Consommation d'alcool durant les 12 heures précédant le prélèvement
- Prise de médicaments (oui ou non)
- Descriptif précis du poste occupé, des horaires, des tâches réalisées et du

type de production durant les 3 derniers jours

- Intitulé du poste de travail dans l'entreprise et ancienneté au poste
- Département d'affectation dans l'usine
- Descriptif des tâches réalisées le jour du recueil
- Liste des produits manipulés durant le poste de travail
- Exposition à des fumées ou poussières (oui ou non)
- Activité du jour : plus importante, moins importante que d'habitude ou habituelle
- Dysfonctionnement ou fait inhabituel dans l'usine (oui ou non)
- Protection collective : existence ou non d'un dispositif aspiration des fumées
- Protection individuelle : port du masque (oui ou non), type de filtre et/ou cartouche si oui
- Symptômes au cours du poste
- Remarques éventuelles

### **III. Conservation, acheminement des échantillons et analyses biologiques**

Pour chaque salarié participant, un flacon d'urine a été recueilli et immédiatement congelé à -20°C dans l'infirmerie de l'entreprise. Ces échantillons ont été acheminés par transporteur vers le centre de biologie pathologie du CHU de Lille. Le dosage de la créatininurie et des métabolites du 1,3-butadiène (DHBMA et MHBMA) a été réalisé dans le service de toxicologie et génopathies. Cette analyse a été effectuée par chromatographie en phase liquide suivie d'une spectrométrie de masse en tandem (LC – MS/MS). Pour le dosage du DHBMA, les limites de détection (LDD) et de quantification (LDQ) sont respectivement de 1.6 µg/L et de 10 µg/L. Concernant le MHBMA, la somme des trois isomères a à priori été dosée par le laboratoire, avec une LDD et une LDQ respectivement de 0.1 µg/L et de 1 µg/L. Les résultats sont exprimés en µg/L puis rapportés à la créatininurie en µg/g créatinine.

### **IV. Analyses statistiques**

Selon les recommandations de la SFMT (87), les résultats dont la créatinine urinaire étaient en deçà de 0,3 g/L ou au-delà de 3 g/L ont été exclus de l'analyse. Concernant les valeurs censurées à gauche (résultats inférieurs à la limite de quantification), la formule  $(LDQ + LDD) / 2$  a été utilisée pour attribuer une valeur. Pour chaque entreprise, une analyse descriptive de la population étudiée a été réalisée et les niveaux d'exposition représentés graphiquement sous la forme de boîtes à moustaches.

Quatre groupes (non-exposés, exposés de l'entreprise pneumatiques, exposés de l'entreprise plasturgie et exposés de l'entreprise pétrochimie) ont été constitués à priori à partir des données des études de poste afin de définir le statut d'exposition.

Les salariés administratifs des entreprises pneumatiques et plasturgie ainsi que les salariés de l'entreprise pétrochimie hors appontement et hors train froid constituent un groupe interne de salariés non-exposés professionnellement au 1,3-butadiène. Les salariés hors administratifs de l'entreprise pneumatiques sont définis comme exposés dans cette entreprise. Il en est de même pour l'entreprise plasturgie. Les salariés de l'appontement et du train froid constituent les salariés exposés de l'entreprise pétrochimie.

Une analyse descriptive de la distribution des résultats toutes entreprises confondues, selon le tabagisme et le statut d'exposition, a été réalisée : fréquence de quantification de chaque métabolite, quantiles, médiane, 90<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentiles, moyenne géométrique et valeurs extrêmes.

Les paramètres recueillis dans le questionnaire et influençant potentiellement la concentration de chaque métabolite ont été étudiés un à un par un modèle de régression linéaire ajusté sur la créatinine urinaire. Pour chaque régression linéaire, la concentration en métabolite urinaire (DHBMA ou MHBMA) est exprimée en µg/L et log-transformée et la créatinine urinaire exprimée en g/L et log-transformée.

Pour chaque métabolite une régression linéaire multiple a été réalisée afin d'étudier l'effet du secteur d'activité, du tabagisme, du port du masque et de l'ancienneté au poste sur les concentrations en DHBMA et MHBMA. Ces deux modèles ont été ajustés sur la créatinine urinaire exprimée en g/L et log-transformée. La concentration de chaque métabolite urinaire a été exprimée en µg/L et log-transformée. Le seuil de significativité retenu pour l'analyse multivariée est de 5%. Une analyse des résidus a été réalisée afin d'apprécier la validité des deux modèles. L'absence d'auto-corrélation entre les résidus a été évaluée par le test de Durbin Watson, la normalité des résidus par le test de Shapiro-Wilk et l'homogénéité des

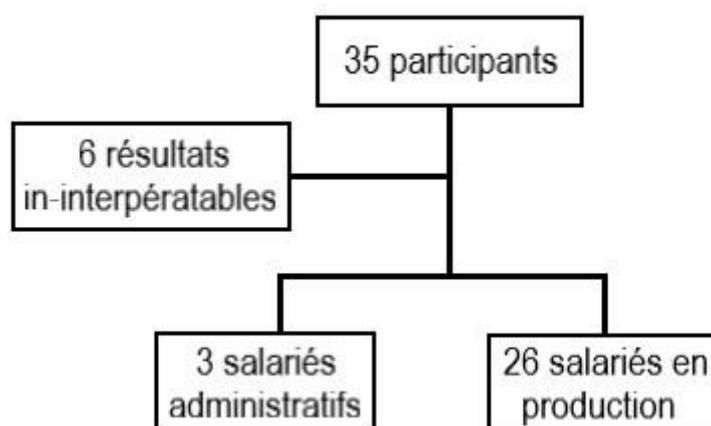
variances par le test de Fligner-Killeen. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 4.0.1.

# RESULTATS

## I. Description de la population et analyse des résultats

### 1) Concernant l'entreprise de pneumatiques

Trente-cinq salariés de l'entreprise ont participé au recueil urinaire. Sur ces 35 résultats, 6 étaient ininterprétables en raison d'urines trop diluées ou trop concentrées. Vingt-neuf résultats ont donc été analysés. Trois d'entre eux (soit 10,3%) étaient des salariés ayant un poste administratif, les 26 autres (89,7%) occupaient un poste en production (Figure 4).



**Figure 4. Diagramme de flux des résultats analysés**

Les principales caractéristiques des 29 salariés sont récapitulées dans le tableau 1. L'âge moyen des salariés était de 40,3 ans (min 20 ans; max 58 ans) pour une ancienneté moyenne au poste de 10,3 ans (min < 1 an ; max 36,25 ans). Deux (soit 6,9%) des 29 salariés étaient des femmes dont une en production et une salariée administrative. Dix salariés (soit 34,5%) étaient des fumeurs, tous étaient situés en production et 12 (41,4%) rapportaient une prise médicamenteuse quotidienne.

**Tableau 1. Principales caractéristiques des salariés de l'entreprise pneumatiques**

<b>Caractéristiques</b>	<b>n = 29</b>
<b>Âge, années</b> (moyenne ; min, max)	40,3 [20 ; 58]
<b>Ancienneté, années</b> (moyenne ; min, max)	10,3 [<1 ; 36,25]
<b>Sexe</b>	
Hommes (n ; %)	24
Femmes (n ; %)	2
<b>Fumeurs</b> (n ; %)	10 (34,5%)
<b>Prise médicamenteuse</b> (n ; %)	12 (41,4%)
<b>Prise d'alcool</b> (n ; %)	7 (24,1%)
<b>Répartition dans l'entreprise</b>	
Administratif	3 (10,3%)
Assemblage	6 (20,7%)
Banbury	1 (3,4%)
Calandre	1 (3,4%)
Inspection finale	4 (13,8%)
Laboratoire	1 (3,4%)
Tringles	4 (13,8%)
Vulcanisation	9 (31%)
<b>Port du masque dans l'entreprise</b>	4 (13,8 %)
Administratif	0/3 (0%)
Assemblage	0/6 (0%)
Banbury	0/1 (0%)
Calandre	0/1 (0%)
Inspection finale	2/4 (50%)
Laboratoire	0/1 (0%)
Tringles	1/4 (25%)
Vulcanisation	1/9 (11%)

Les résultats collectifs de l'entreprise pneumatiques sont repris dans la figure 5. Le groupe témoin était constitué de 3 personnels administratifs non-fumeurs. Graphiquement, les concentrations mesurées étaient faibles et correspondaient à ce que l'on pouvait mesurer en population générale non-exposés professionnellement. On notait cependant 3 salariés non-fumeurs et 1 salarié fumeur pour lesquels les taux de DHBMA dépassaient les VBR proposées par l'ANSES (respectivement 550 et 750  $\mu\text{g/g}$  créatinine pour les non-fumeurs et les fumeurs). Ces valeurs mesurées de DHBMA étaient néanmoins discordantes avec des taux de MHBMA qui restaient en deçà de 15  $\mu\text{g/g}$  de créatinine (VBR ANSES proposée le 3-MHBMA) pour ces 4 mêmes salariés. Par ailleurs, les deux métabolites semblaient plus élevés chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

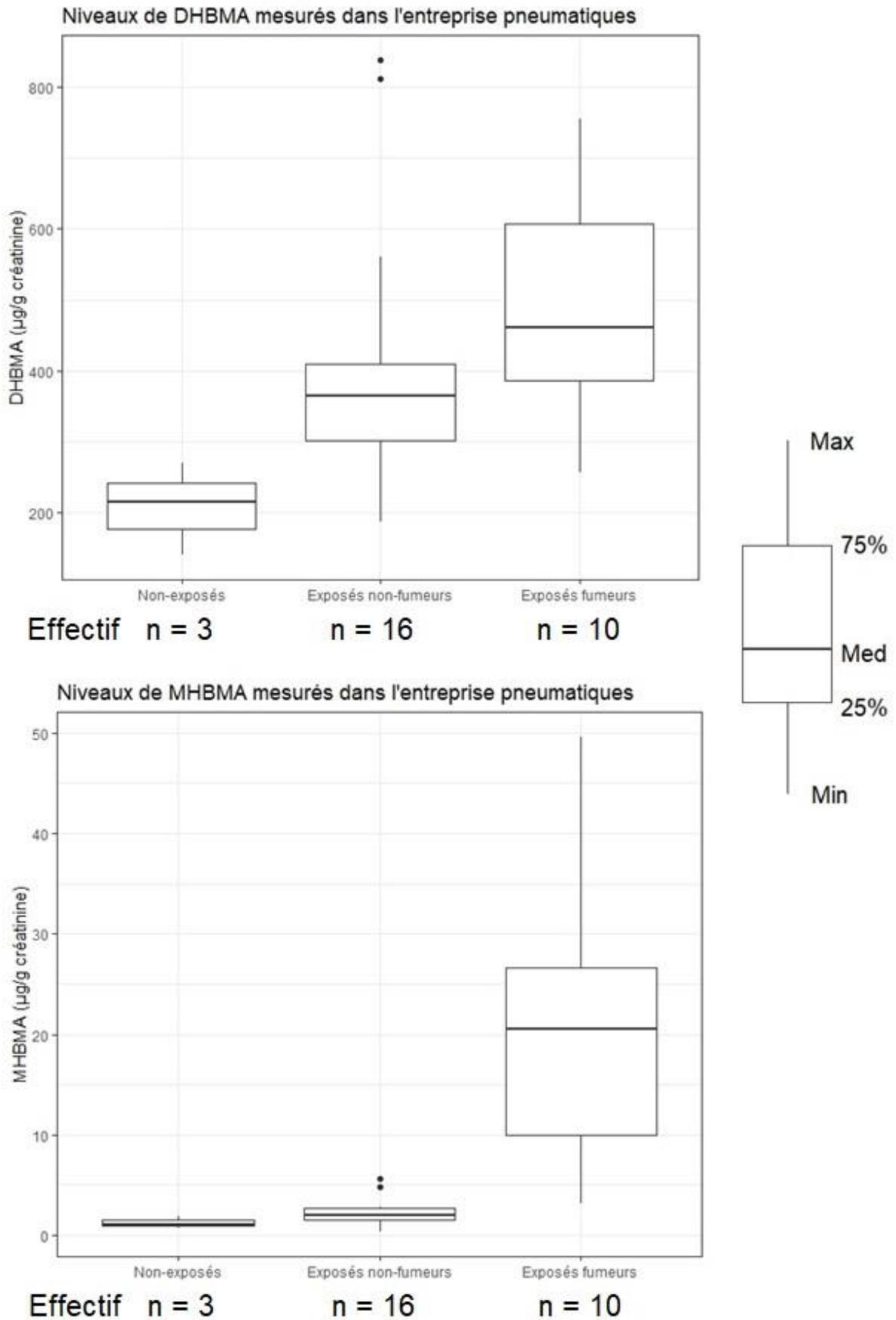


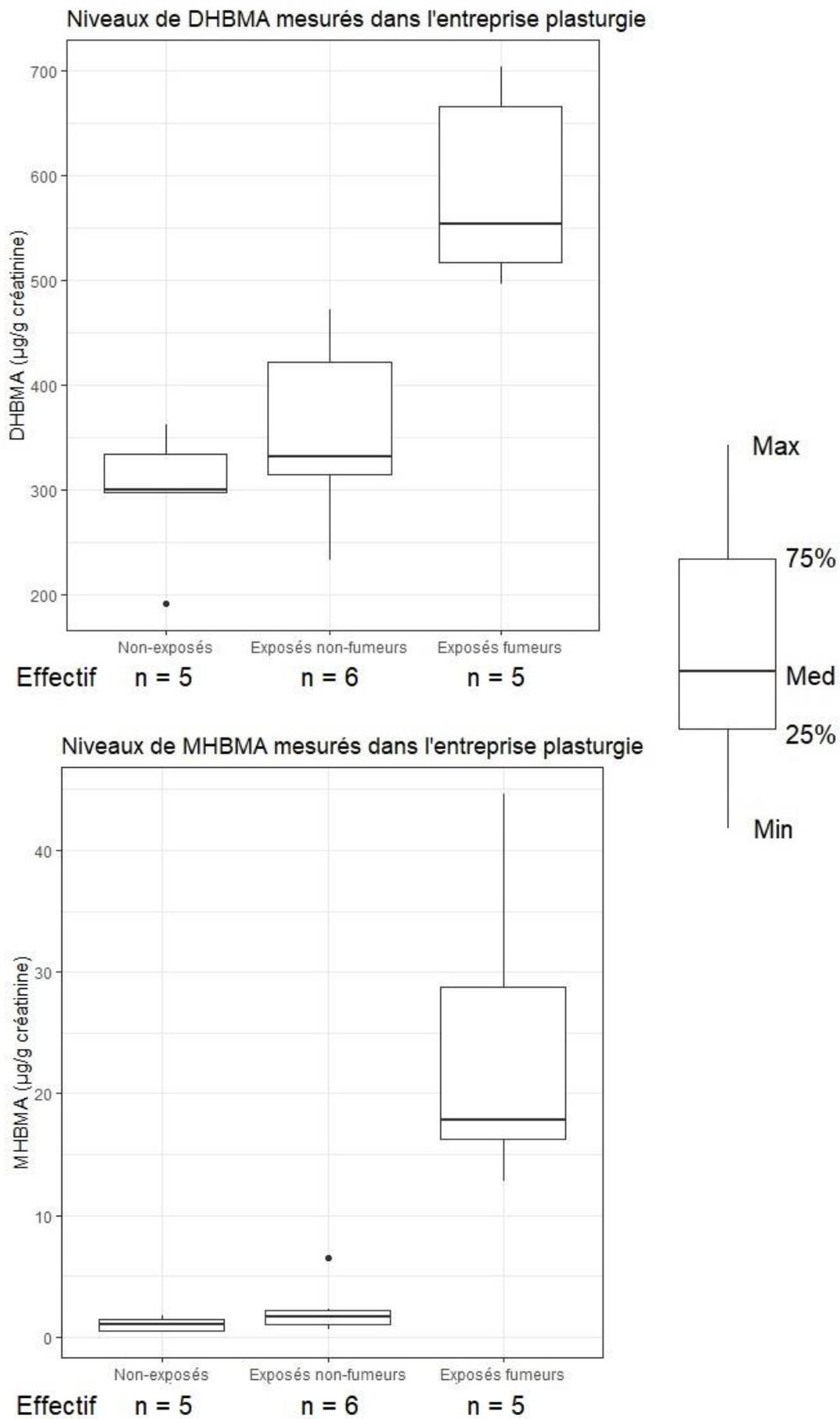
Figure 5. Résultats rapportés à la créatinine urinaire pour l'entreprise pneumatiques

## 2) Concernant l'entreprise de plasturgie

Dix-sept salariés ont participé aux analyses. Ces 17 résultats étaient tous interprétables. Les caractéristiques de ces 17 salariés et leur répartition dans l'entreprise sont décrites dans le tableau 2. Les résultats collectifs de l'entreprise plasturgie sont présentés pour chaque métabolite dosé dans la figure 6.

**Tableau 2. Principales caractéristiques des salariés de l'entreprise plasturgie**

<b>Caractéristiques</b>	<b>n = 17</b>
<b>Âge, années</b> (moyenne ; min, max)	42,5 [22 ; 57]
<b>Ancienneté, années</b> (moyenne ; min, max)	18 [<1 ; 33]
<b>Sexe</b>	
Hommes (n ; %)	13 (76,5%)
Femmes (n ; %)	4 (23,5%)
<b>Fumeurs</b> (n ; %)	6 (35,3%)
<b>Prise médicamenteuse</b> (n ; %)	5 (29,4%)
<b>Prise d'alcool</b> (n ; %)	1 (5,9%)
<b>Répartition dans l'entreprise</b>	
Administratif	6 (35,3%)
Opérateur centrale matière	1 (5,9%)
Technicien process injection	1 (5,9%)
Monteur-régleur	1 (5,9%)
Mouliste	4 (23,5%)
Opérateur presse	3 (17,6%)
Chef d'atelier	1 (5,9%)
<b>Port du masque dans l'entreprise</b>	0 (0%)



**Figure 6. Résultats rapportés à la créatinine urinaire pour l'entreprise plasturgie**

Le groupe témoin était constitué de six personnels administratifs, dont cinq non-fumeurs et une salariée fumeuse. Le résultat de cette salariée fumeuse n'apparaît pas dans le graphique ci-dessus. Ici encore, les niveaux d'exposition identifiés étaient similaires à ce que l'on retrouvait en population générale. Aucun de ces résultats n'était au-delà des VBR proposées par l'ANSES pour la population générale pour les deux métabolites. Tout comme dans l'entreprise pneumatiques, le tabagisme augmentait également les valeurs mesurées pour les deux métabolites.

### 3) Concernant l'entreprise pétrochimie

Trente-sept salariés de l'entreprise ont participé au recueil urinaire. Sur ces 37 résultats, 4 étaient ininterprétables en raison d'urines trop diluées ou trop concentrées. Les caractéristiques de ces 33 salariés et leur répartition dans l'entreprise sont décrites dans le tableau 3. Les résultats collectifs de l'entreprise pétrochimie sont présentés pour les 2 métabolites selon le tabagisme et le statut d'exposition (figure 7). Le groupe témoin était constitué de 18 salariés travaillant au laboratoire, au stockage, au four du vapocraqueur, au train chaud ou autre (pompier, electricien). Sur ces 18 salariés, 3 étaient fumeurs et 15 étaient non-fumeurs. Graphiquement, on notait que les concentrations pour les deux métabolites paraissent supérieures chez les salariés classés comme exposés par rapport aux non-exposés. Par ailleurs, les concentrations semblaient globalement supérieures chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Les concentrations les plus hautes concernant cette entreprise étaient observées pour les salariés non-fumeurs affectés à l'apportement lors du chargement de la coupe C4. Quatre salariés à l'apportement avaient des valeurs de DHBMA et de MHBMA qui dépassaient les VBR de l'ANSES. Quelques salariés non-fumeurs avaient un résultat qui paraissait

discordant avec un niveau de MHBMA supérieur à la VBR de l'ANSES et pourtant un niveau de DHBMA bas.

**Tableau 3. Caractéristiques des salariés de l'entreprise pétrochimie**

<b>Caractéristiques</b>	<b>n = 33</b>
<b>Âge, années</b> (moyenne ; min, max)	39,3 [20 ; 55]
<b>Ancienneté, années</b> (moyenne ; min, max)	5,8 [<1 ; 17]
<b>Sexe</b>	
Hommes (n ; %)	33 (100%)
Femmes (n ; %)	0 (0%)
<b>Fumeurs</b> (n ; %)	6 (18,2%)
<b>Prise médicamenteuse</b> (n ; %)	9 (27,3%)
<b>Prise d'alcool</b> (n ; %)	0 (0%)
<b>Répartition dans l'entreprise</b>	
Appontement	9 (27,2%)
Laboratoire	3 (9,1%)
Stockage	5 (15,2%)
Train chaud	6 (18,2%)
Train froid	6 (18,2%)
Autres	4 (12%)
<b>Port du masque dans l'entreprise</b>	17 (51,5%)
Appontement	8/9 (88,8%)
Laboratoire	3/3 (100%)
Stockage	1/5 (20%)
Train chaud	2/6 (33,3%)
Train froid	2/6 (33,3%)
Autres	1/4 (25%)

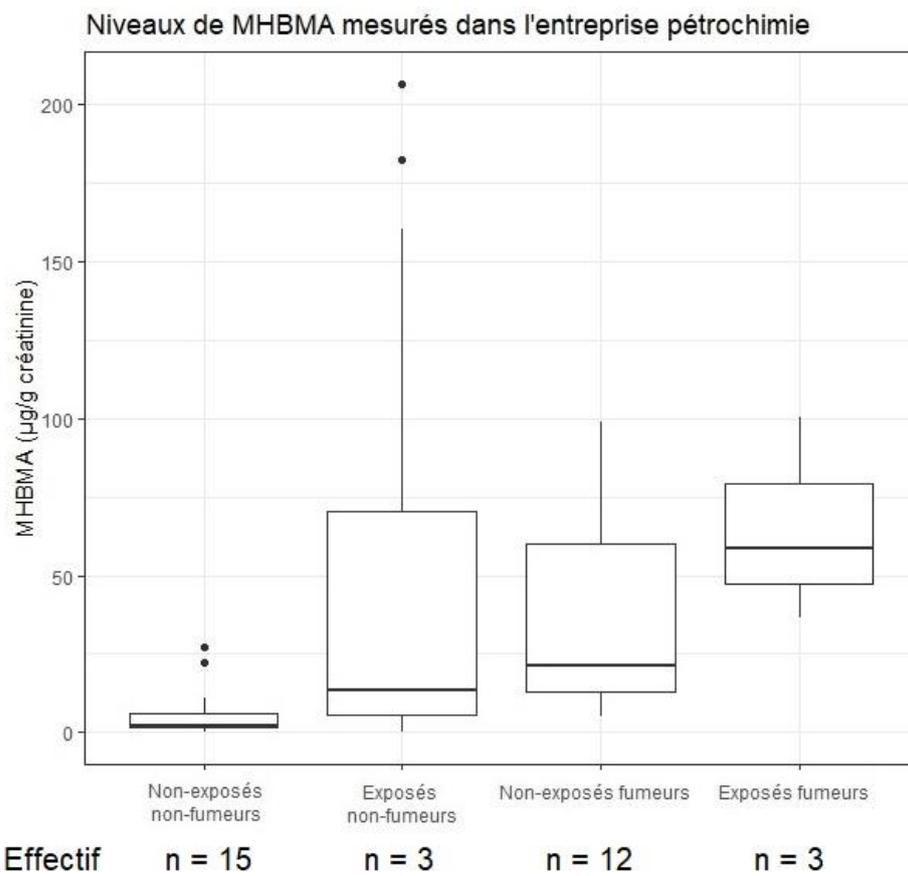
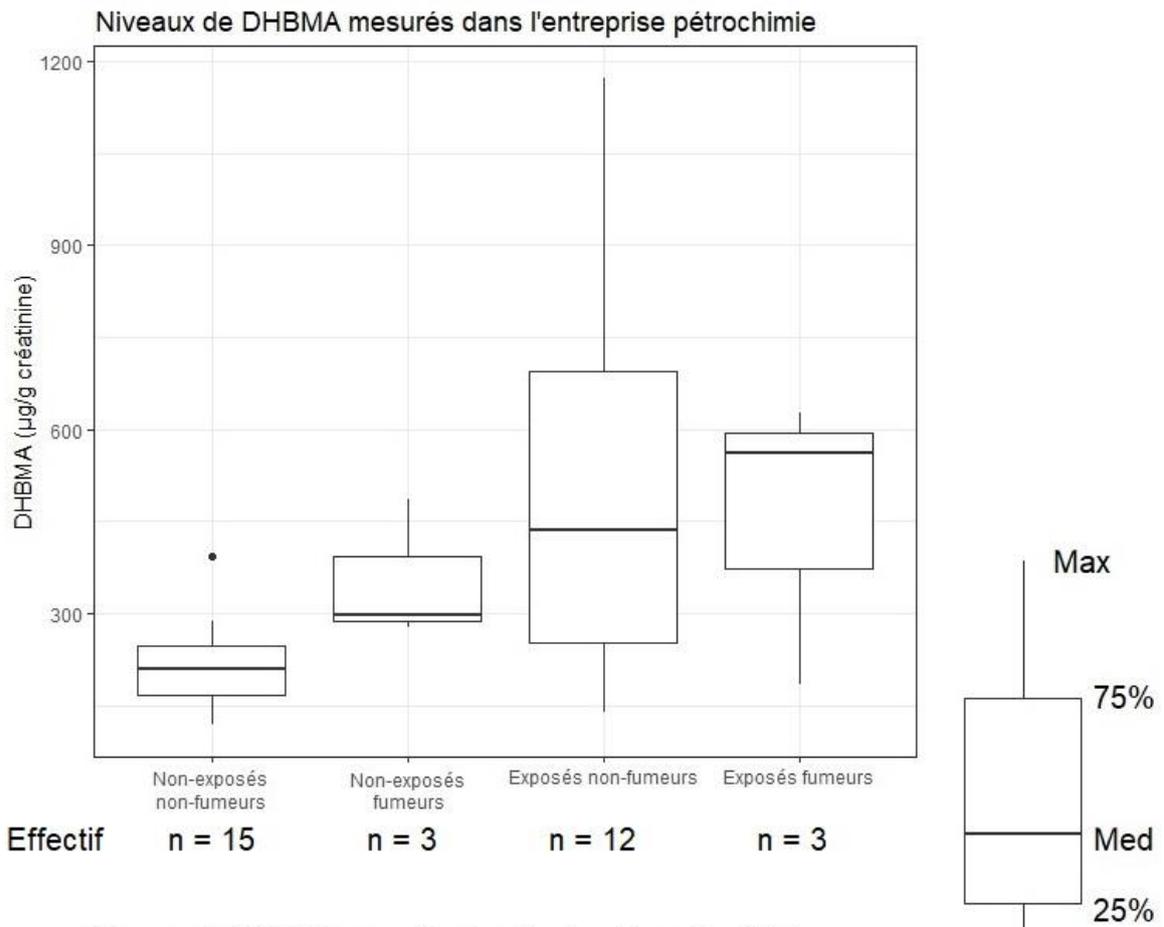


Figure 7. Résultats rapportés à la créatinine urinaire pour l'entreprise pétrochimie

## II. Distribution des résultats globaux

Le DHBMA était quantifiable pour l'ensemble des échantillons (tableau 4), ce qui n'était pas le cas du MHBMA dont la fréquence de quantification dépendait du tabagisme (tableau 5). Pour les deux métabolites, les travailleurs fumeurs semblaient en moyenne plus exposés que leurs collègues qui ne fumaient pas.

**Tableau 4. Répartition du DHBMA ( $\mu\text{g/g}$  créatinine) de l'ensemble des résultats**

	<b>N</b>	<b>% &gt; LDQ</b>	<b>Min</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>	<b>90%</b>	<b>95%</b>	<b>Max</b>	<b>Moyenne Géométrique</b>
<b>Total</b>	79	100	119	244.5	335	482	668.2	761.5	1172	343.5
<b>Non-fumeurs</b>	57	100	119	234	300	394	607.4	816.4	1172	307.1
<b>Fumeurs</b>	22	100	185	387	491.5	608	664.7	702.1	756	459.2
<b>Non-exposés</b>	27	100	119	173.5	244	298	375.4	408	486	236.5
<b>Exposés Ets pneumatiques</b>	26	100	187	313.2	376	540.2	704.5	797.25	838	405.8
<b>Exposés Ets plasturgie</b>	11	100	234	332	472	536	666	685	704	438.2
<b>Exposés Ets pétrochimie</b>	15	100	139	250.5	441	652	853.8	999.1	1172	421.4

**Tableau 5. Répartition du MHBMA ( $\mu\text{g/g}$  créatinine) de l'ensemble des résultats**

	N	% > LDQ	Min	25%	50%	75%	90%	95%	Max	Moyenne Géométrique
<b>Total</b>	79	86.1	0.24	1.75	3.20	18.05	41.32	98.77	206.20	5.16
<b>Non-fumeurs</b>	57	80.7	0.24	1.60	2	5.60	19.98	64.44	206.20	3.03
<b>Fumeurs</b>	22	100	3.20	13.68	22.10	36.08	57.61	96.60	100.30	20.45
<b>Non-exposés</b>	27	77.8	0.24	1.525	2	5.25	21.84	25.86	98.60	2.92
<b>Exposés Ets pneumatiques</b>	26	92.3	0.37	2	2.80	15.25	26.25	32.60	49.60	4.26
<b>Exposés Ets plasturgie</b>	11	90.9	0.62	1.70	6.50	17.05	28.80	36.70	44.60	5.35
<b>Exposés Ets pétrochimie</b>	15	86.7	0.43	6.45	18.30	79.40	173.28	189.26	206.20	19.46

### **III. Analyse des facteurs influençant la concentration en métabolites urinaires du 1,3-butadiène**

#### **1) Visualisation graphique**

La répartition des niveaux observés est reprise selon l'exposition et selon le tabagisme pour chaque métabolite (figure 8) et pour le ratio métabolique DHBMA / (MHBMA + DHBMA) (figure 9). Pour le DHBMA, les niveaux d'exposition semblaient plus élevés chez les salariés exposés dans les 3 entreprises comparativement aux salariés classés comme non-exposés. Le tabagisme augmentait également les concentrations mesurées. Concernant le MHBMA, les salariés exposés de l'entreprise pétrochimie présentaient graphiquement des valeurs supérieures aux non-exposés et aux salariés considérés comme exposés dans les 2 autres entreprises. Le tabagisme apparaissait augmenter les concentrations mesurées en MHBMA.

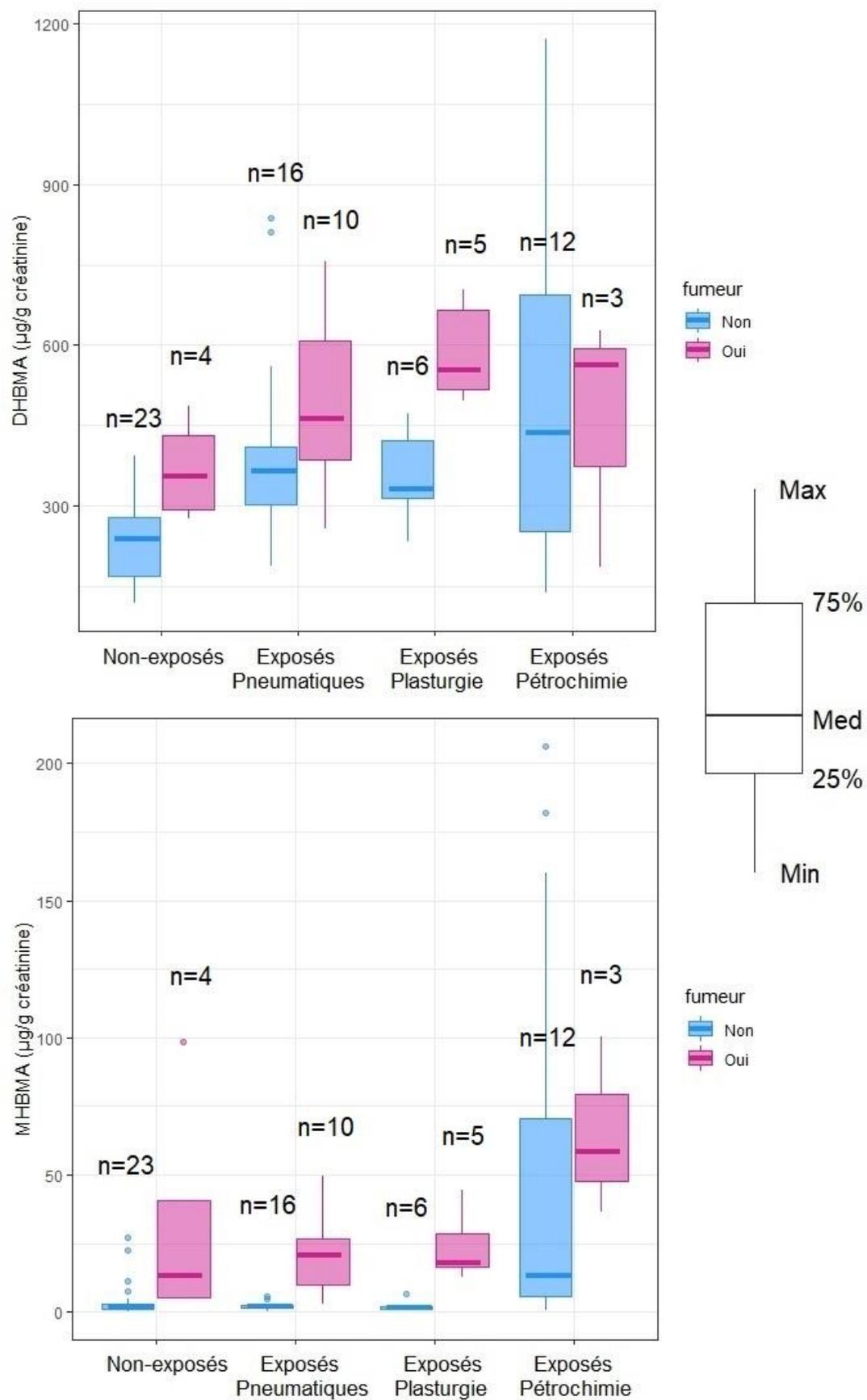
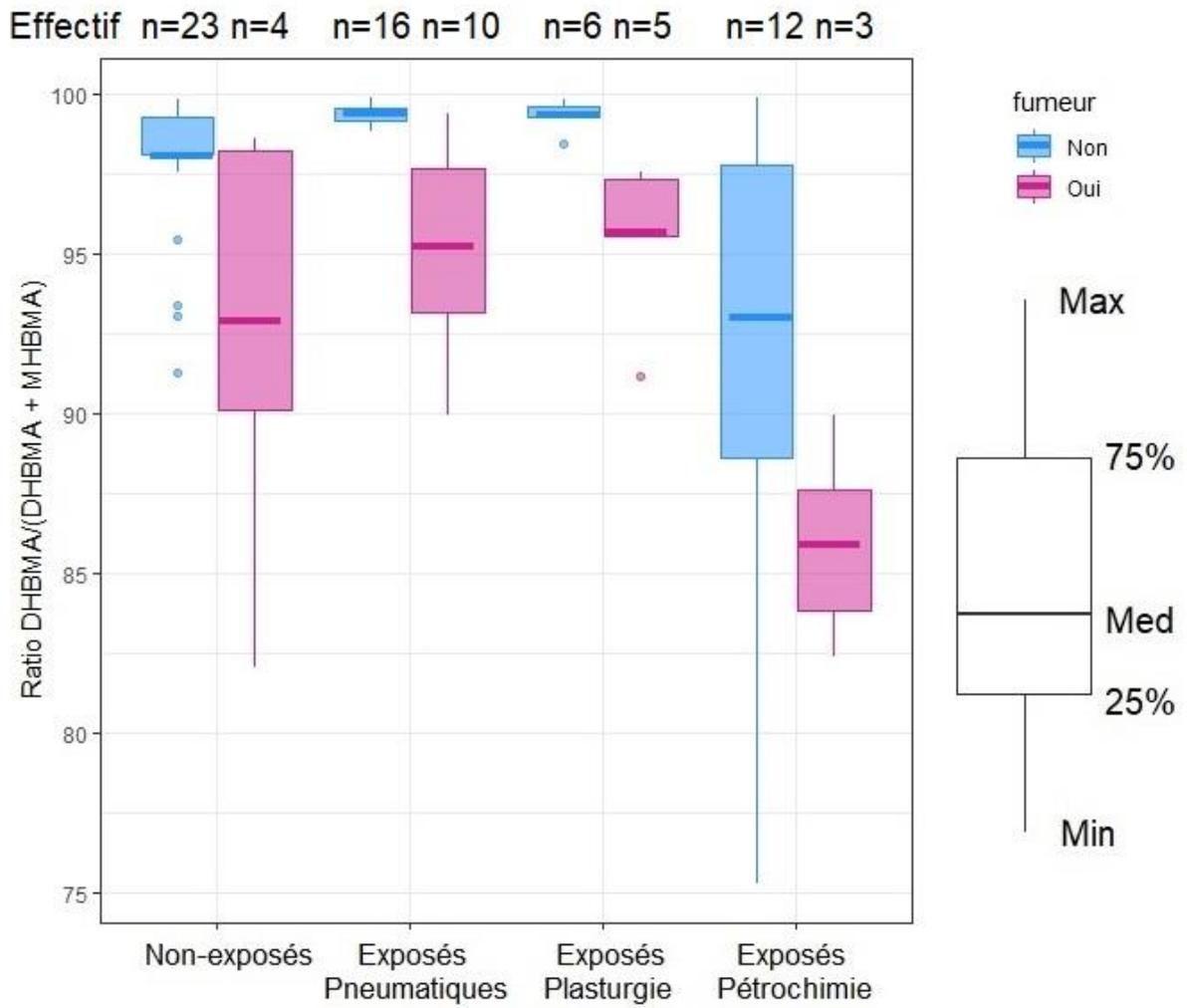


Figure 8. Répartition des valeurs de DHBMA (en haut) et MHBMA (en bas) selon l'exposition et le tabagisme



**Figure 9. Ratio métabolique selon l'exposition et le tabagisme**

Concernant le ratio métabolique, des valeurs graphiquement plus basses étaient observées chez les salariés fumeurs et chez les salariés exposés en pétrochimie.

## 2) Analyses bivariées

Le tabagisme augmentait les concentrations mesurées pour les deux métabolites (tableau 6). Les salariés exposés des trois entreprises avaient des concentrations en DHBMA significativement supérieures aux non-exposés. Les salariés exposés de l'entreprise pétrochimie avaient des niveaux de MHBMA significativement supérieurs aux non-exposés, mais pas les salariés exposés des deux autres entreprises. Une ancienneté au poste supérieure ou égale à 15 ans était associée à une concentration plus élevée en DHBMA comparativement aux salariés dont l'ancienneté est moindre. Pour le MHBMA, les salariés qui portaient leur masque durant leur poste avaient une concentration significativement plus élevée que ceux qui ne portaient pas de masque. L'âge, le sexe, la prise de médicaments et la prise d'alcool n'étaient pas associés aux concentrations en métabolites urinaires.

**Tableau 6. Association entre caractéristiques personnelles et professionnelles et valeurs de DHBMA et MHBMA (exprimées en µg/L et log-transformées)**

	Effectif	DHBMA		MHBMA	
		β	p-value	β	p-value
<b>Âge</b>					
< 40 ans (ref.)	34	-		-	
≥ 40 ans	45	0.03	0.53	-0.07	0.65
<b>Sexe</b>					
Femme (ref.)	6	-		-	
Homme	73	-0.07	0.485	0.53	0.12
<b>Tabagisme</b>					
Non (ref.)	57	-		-	
Oui	22	0.18	<b>&lt; 0.001</b>	0.84	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Prise médicamenteuse</b>					
Non (ref.)	53	-		-	
Oui	26	0.04	0.50	-0.05	0.75
<b>Prise d'alcool</b>					
Non (ref.)	71	-		-	
Oui	8	0.11	0.16	0.09	0.71
<b>Port du masque</b>					
Non (ref.)	58	-		-	
Oui	21	0.02	0.75	0.38	<b>0.03</b>
<b>Ancienneté au poste</b>					
< 15 ans (ref.)	57	-		-	
≥ 15 ans	22	0.16	<b>0.003</b>	-0.05	0.79
<b>Exposition</b>					
Non-exposés (Ref.)	27	-		-	
Expo Ets pneumatiques	26	0.23	<b>&lt; 0.001</b>	0.14	0.43
Expo Ets plasturgie	11	0.27	<b>&lt; 0.001</b>	0.24	0.29
Expo Ets pétrochimie	15	0.25	<b>&lt; 0.001</b>	0.83	<b>0.002</b>

β : Pente de la droite de régression ; Ref. : Modalité de référence ; p-value : Degré de significativité

Modèles de régression linéaire ajustés sur la créatinine urinaire (exprimée en g/L et log-transformée)

### 3) Analyse multivariée

Le tableau de régression linéaire multiple est présenté dans le tableau 7. Pour les deux régressions réalisées, il n'y avait pas d'auto-corrélation entre les résidus ( $p > 0.05$ ), les résidus étaient normalement distribués ( $p > 0.05$ ) et les variances étaient homogènes ( $p > 0.05$ ). Les salariés exposés des trois entreprises avaient des concentrations en DHBMA significativement supérieures aux non-exposés. Les salariés exposés de l'entreprise pétrochimie avaient des niveaux de MHBMA significativement supérieurs aux non-exposés, mais pas les salariés exposés des deux autres entreprises. Le tabagisme augmentait significativement les concentrations mesurées pour les deux métabolites. Les salariés ayant une ancienneté de quinze ans ou plus avaient des taux de DHBMA significativement supérieurs aux salariés ayant une ancienneté moindre. Après ajustement sur les covariables, il n'y avait plus de lien statistique entre le port du masque et le taux de MHBMA.

**Tableau 7. Modèles de régression linéaire multiple montrant l'effet du tabagisme, de l'exposition, de l'ancienneté et du port du masque sur les concentrations des métabolites urinaires du 1,3-butadiène (exprimées en µg/L et log-transformées)**

Variables	DHBMA			MHBMA		
	β	IC 95%	p-value	β	IC 95%	p-value
<b>Tabagisme</b>						
Non (Ref.)	-			-		
Oui	0.14	0.05 ; 0.23	<b>0.002</b>	0.94	0.68 ; 1.19	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Exposition</b>						
Non-exposés (Ref.)	-			-		
Exposés Pneumatiques	0.16	0.06 ; 0.27	<b>0.002</b>	-0.10	-0.40 ; 0.19	0.49
Exposés Plasturgie	0.16	0.02 ; 0.30	<b>0.02</b>	-0.04	-0.44 ; 0.35	0.80
Exposés Pétrochimie	0.22	0.10 ; 0.34	<b>&lt; 0.001</b>	0.70	0.36 ; 1.03	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ancienneté</b>						
< 15 ans (Ref.)	-			-		
≥ 15 ans	0.12	0.03 ; 0.22	<b>0.01</b>	0.08	-0.19 ; 0.35	0.56
<b>Port du masque</b>						
Non	-			-		
Oui	0.04	-0.06 ; 0.14	0.43	0.20	-0.09 ; 0.35	0.18

β : pente de la droite de régression ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% de β ; p-value : degré de significativité ;  
Modèle ajusté sur la créatinine urinaire (exprimée en g/L et log-transformée)

## DISCUSSION

Ce travail a permis de décrire les niveaux d'exposition au 1,3-butadiène des salariés de trois secteurs d'activité différents et d'identifier les facteurs influençant les concentrations urinaires des indicateurs d'exposition.

Parmi les salariés ayant participé à ce travail, un groupe de salariés considérés comme non-exposés professionnellement a été constitué. Dans ce groupe, la répartition des concentrations mesurées pour les deux métabolites paraît très en deçà des VBR que propose l'ANSES. Il n'existe à ce jour en France aucune étude évaluant l'exposition au 1,3-butadiène de la population générale par biométrie. Les valeurs proposées par l'ANSES dans son rapport de 2020 sont élaborées à partir du 95<sup>e</sup> percentile des résultats d'une large étude réalisée en population générale aux Etats-Unis. Ces données ne reflètent donc pas forcément l'imprégnation de la population française.

Dans les trois entreprises participantes les niveaux de DHBMA mesurés sont significativement plus élevés par rapport aux salariés non-exposés. Les niveaux de MHBMA sont significativement plus élevés chez les salariés de l'usine pétrochimique par rapport aux salariés non-exposés. Cette étude semble donc confirmer la réalité d'une exposition au 1,3-butadiène dans ces trois différents secteurs d'activité.

L'INRS dans son état des lieux réalisé en 2015 (5), suggérait que les niveaux d'exposition sont potentiellement plus hauts dans la pétrochimie, et moindres dans les secteurs de la fabrication des pneumatiques et de la plasturgie.

Dans l'industrie de fabrication de pneumatiques, trois salariés non-fumeurs et un salarié fumeur (soit 14% des salariés participants pour cette entreprise) présentent des valeurs de DHBMA supérieures à la VBR proposée par l'ANSES (respectivement 550 et 750  $\mu\text{g/g}$  créatinine pour les non-fumeurs et les fumeurs). Ces salariés présentent cependant des valeurs de MHBMA discordantes avec ce constat puisqu'elles sont très en dessous de la VBR proposée pour le 3-MHBMA (respectivement 15 et 110  $\mu\text{g/g}$  créatinine pour les non-fumeurs et les fumeurs).

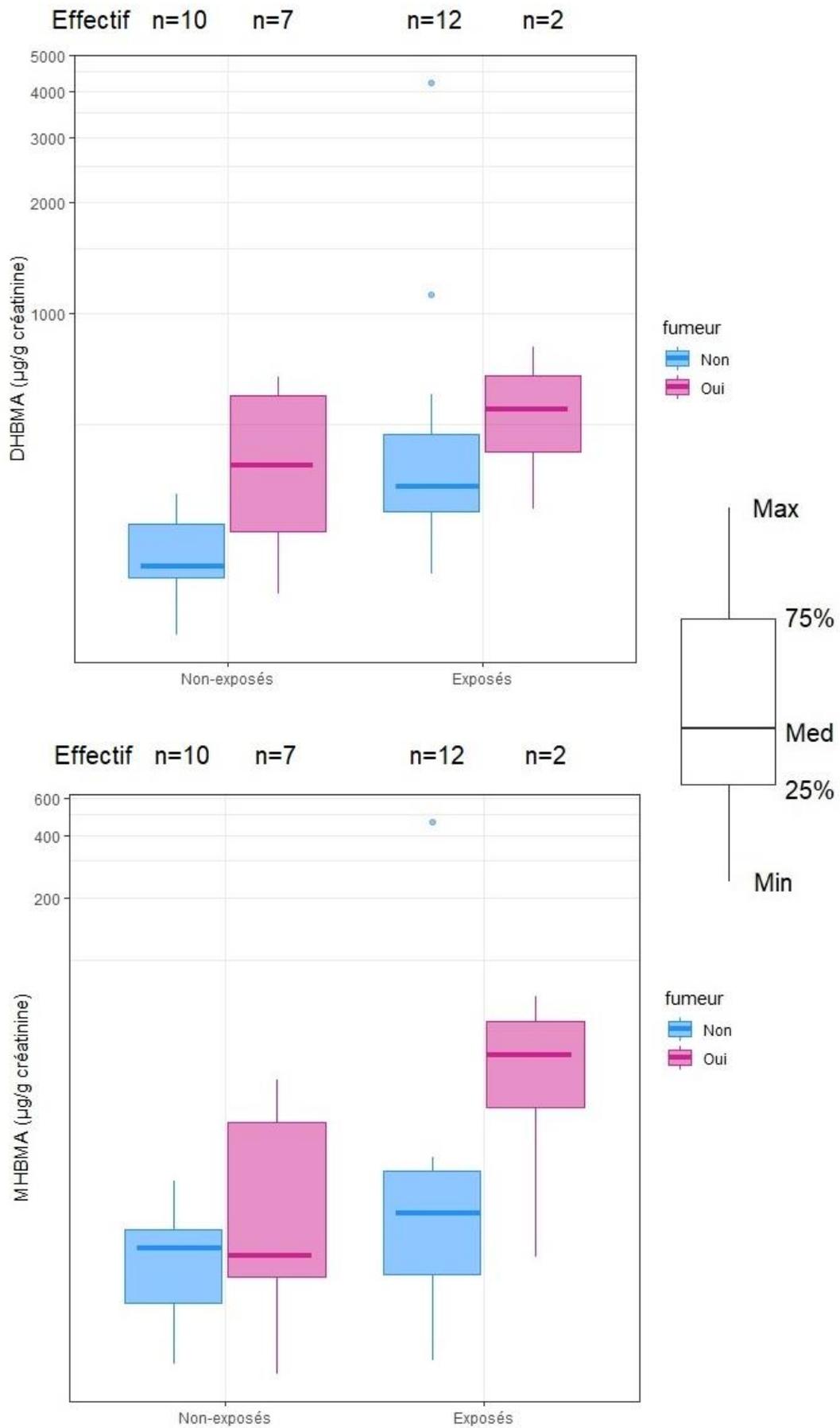
Dans l'entreprise de plasturgie, aucun salarié ne présentait de valeur de DHBMA ou de MHBMA dépassant les VBR proposées par l'ANSES.

Dans l'entreprise de pétrochimie, quatre salariés non-fumeurs (soit 12% des salariés participants de cette entreprise) dont les tâches consistaient à charger des navires en coupes pétrolières (coupe C4 contenant 45% de 1,3-butadiène) présentent des taux de DHBMA et de MHBMA dépassant les VBR proposées par l'ANSES. Les valeurs de DHBMA sont jusqu'à deux fois plus hautes que la VBR de 550  $\mu\text{g/g}$  de créatinine pour les non-fumeurs, celles de MHBMA sont jusqu'à 15 fois plus hautes que la VBR de 15  $\mu\text{g/g}$  de créatinine. Elles montrent une surexposition au 1,3-butadiène par rapport à la population générale le jour de ces prélèvements.

Dans cette dernière entreprise, une surveillance biologique de l'exposition est mise en place par le médecin du travail depuis plusieurs années. Afin d'illustrer et de confirmer les résultats obtenus lors de ce travail, nous avons pu récupérer, avec l'aimable autorisation du médecin du travail, de façon agrégée et anonymisée, les résultats obtenus entre 2016 et 2019. Ces résultats sont présentés graphiquement ci-après dans la figure 10. La distribution de ces valeurs est reprise par métabolites dans les tableaux 9 et 10. Ces résultats sont volontairement présentés séparément

du travail principal car le laboratoire ayant réalisé les analyses possède des paramètres analytiques différents de notre laboratoire. Pour ces résultats, la limite de quantification (LDQ) du DHBMA était de 5 µg/L, celle du MHBMA était également de 5 µg/L. La valeur de la limite de détection (LDD) pour ces deux paramètres n'a pas été portée à notre connaissance car elle n'a pas été calculée par le laboratoire. La formule  $LDQ / 2$  a été utilisée pour attribuer une valeur aux résultats non quantifiables par le laboratoire.

Tout comme dans notre étude, le DHBMA était quantifiable pour l'ensemble des échantillons. Le MHBMA n'était en revanche quantifiable que pour environ la moitié des échantillons (tableau 10), ce paramètre paraît donc en moyenne inférieur à ce que l'on a observé dans notre travail. Deux salariés apponteurs, non-fumeurs, avaient des valeurs de DHBMA et de MHBMA dépassant les VBR de l'ANSES, ce qui confirme que ce poste est le plus exposant.



**Figure 10. Niveaux de DHBMA (en haut) et de MHBMA (en bas) identifiés dans l'entreprise pétrochimie entre 2016 et 2019**

**Tableau 9. Répartition du DHBMA ( $\mu\text{g/g}$  créatinine) dans l'entreprise pétrochimie de 2016 à 2019**

	<b>N</b>	<b>% &gt; LDQ</b>	<b>Min</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>	<b>90%</b>	<b>95%</b>	<b>Max</b>	<b>Moyenne Géométrique</b>
<b>Total</b>	31	100	134.1	202.2	314.5	412.1	673.1	963.3	4212.8	337.1
<b>Non-fumeurs</b>	22	100	134.1	202.1	296.6	342.1	584.99	1094.81	4212.8	316.6
<b>Fumeurs</b>	9	100	173.7	294.0	386.4	628.4	699.66	752.78	805.9	392.9
<b>Non-exposés</b>	17	100	134.1	190.4	212.4	330.2	588.32	637.34	673.1	267.8
<b>Exposés</b>	14	100	196.3	297.2	338.8	558.1	1026.3	2202.9	4212.8	445.7

**Tableau 10. Répartition du MHBMA ( $\mu\text{g/g}$  créatinine) dans l'entreprise pétrochimie de 2016 à 2019**

	<b>N</b>	<b>% &gt; LDQ</b>	<b>Min</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>	<b>90%</b>	<b>95%</b>	<b>Max</b>	<b>Moyenne Géométrique</b>
<b>Total</b>	31	51.6	1	2.625	5.00	8.95	21.8	46.2	463.5	5.55
<b>Non-fumeurs</b>	22	50	1.11	2.473	5.00	7.55	9.85	11.04	463.5	5.01
<b>Fumeurs</b>	9	55.6	1	3.42	3.73	21.8	34.26	50.18	66.10	7.1
<b>Non-exposés</b>	17	52.9	1	2.38	3.73	7.9	15.2	22.7	26.3	4.25
<b>Exposés</b>	14	50	1.16	3.268	5.94	9.775	49.6	205.19	463.5	7.7

Akerstrom (51) a réalisé un travail d'évaluation de l'exposition atmosphérique au benzène et au 1,3-butadiène dans une raffinerie pétrolière en Suède. L'exposition moyenne au 1,3-butadiène sur un poste de 8 heures en raffinerie était de 14 µg/m<sup>3</sup>. Il soulignait déjà que les travailleurs à l'appontement sont à risque de haute exposition au 1,3-butadiène lors des opérations de chargement / déchargement des navires en coupes pétrolières. D'autres tâches étaient également identifiées comme potentiellement exposantes, notamment les opérations de maintenance du vapocraqueur dans le cadre des arrêts programmés réglementairement. Enfin, Akerstrom indique dans son travail que le suivi des salariés des entreprises extérieures ne doit pas être négligé, ces salariés étant potentiellement moins bien formés et moins conscients des risques.

Widner (88) a effectué un travail d'évaluation de l'exposition au benzène chez les apponteurs d'une raffinerie pétrolière aux Etats-Unis. Même si la substance mesurée n'était pas le 1,3-butadiène, les situations exposantes étaient les mêmes que dans notre travail. Les tâches identifiées comme en moyenne les plus exposantes chez les apponteurs, et avec des pics d'exposition dépassant les 100 ppm de benzène, étaient le débranchement des tuyaux et la vérification du niveau du réservoir des navires.

Plusieurs inconnues demeurent concernant le métabolisme du 1,3-butadiène. La demi-vie exacte de ses métabolites urinaires n'est pour l'instant pas connue précisément même si leur dosage en fin de poste est recommandé par l'ANSES. Le DHBMA est un métabolite présent à un taux de base chez les personnes non-exposées au 1,3-butadiène, tel un « bruit de fond », et dont l'origine reste pour l'heure indéterminée. Le MHBMA semble être un marqueur plus sensible que le

DHBMA. Dans la littérature, le ratio métabolique DHBMA / (DHBMA + MHBMA) diminue chez les fumeurs et chez les salariés potentiellement exposés (70). Cela suggère que l'époxybutène est d'autant plus conjugué au glutathion pour former le MHBMA que l'exposition au 1,3-butadiène augmente. Dans ce travail, le ratio métabolique est moindre chez les fumeurs et chez les salariés exposés professionnellement dans le secteur de la pétrochimie.

Dans notre étude, le tabagisme augmente les concentrations mesurées pour les deux métabolites. L'ANSES tient compte de ce paramètre en proposant des valeurs biologiques d'interprétation différentes en fonction que l'on soit fumeur ou non (63). Le tabagisme est donc un paramètre indispensable à recueillir dans la FRMP afin d'interpréter correctement les résultats de la biométrie.

Les niveaux de DHBMA sont significativement plus élevés chez les salariés dont l'ancienneté est supérieure ou égale à 15 ans. Compte-tenu de la demi-vie supposée d'environ 8h de ce métabolite urinaire, l'hypothèse d'un effet cumulatif est peu probable. Les salariés non-exposés ont pour une large majorité (92.5%) peu d'ancienneté, mais cela n'explique pas pourquoi l'ancienneté reste significative dans le modèle multivarié. Il n'y avait pas d'association entre tabagisme et ancienneté au poste.

Dans les analyses bivariées, le port du masque était associé à des niveaux de MHBMA significativement plus élevés. Cette association n'était plus significative dans l'analyse multivariée, montrant probablement que les salariés les plus exposés sont également ceux qui se protègent.

Ce travail présente plusieurs points forts. Premièrement, le 1,3-butadiène est un polluant encore peu étudié et il n'existe à notre connaissance aucune étude dans la littérature évaluant l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie chez les travailleurs en France. Deuxièmement, la démarche d'évaluation de l'exposition a été réalisée dans trois secteurs d'activité différents, permettant une comparaison des niveaux d'exposition mesurés. Troisièmement, ce travail de thèse est étroitement intriqué avec les missions du médecin du travail et possède des intérêts en matière de prévention primaire. A l'appontement dans la pétrochimie, les niveaux d'exposition dépassent les valeurs de la population générale, indiquant que des efforts de prévention sont donc nécessaires afin de réduire l'exposition aussi bas que raisonnablement possible chez les apponteurs. Ces mesures de prévention devront d'abord être collectives par des changements organisationnels et techniques. Un masque à cartouches ABEK est habituellement fourni par l'entreprise aux salariés de l'appontement. Ce type de masque protège les salariés d'hydrocarbures lourds (dont le point d'ébullition est supérieur à 65°C). Le 1,3-butadiène étant un hydrocarbure léger (point d'ébullition inférieur à 65°C), le port d'un masque à cartouche AX plutôt qu'un masque à cartouches ABEK pour les opérations de chargement des navires en coupe C4 peut-être une autre piste de prévention pour diminuer l'exposition au 1,3-butadiène.

Ce travail présente également plusieurs limites. Premièrement, nous n'avons pas pu réaliser de métrologie d'atmosphère et les salariés ont été définis comme exposés ou non à priori selon les constats des études de postes réalisées dans les entreprises participantes. Certains salariés ont donc peut-être été considérés comme exposés à tort et vis-versa. Deuxièmement, ce travail inclus un nombre de salariés

assez restreint. Certains secteurs d'activité potentiellement exposants au 1,3-butadiène n'ont pas été approchés, comme par exemple l'industrie de fabrication du caoutchouc synthétique. Troisièmement, le dosage du MHBMA comprenait la somme des trois isomères sans distinguer la part du 3-MHBMA, rendant l'interprétation des résultats de ce métabolite plus difficile pour les valeurs se situant aux alentours des VBR de l'ANSES.

La surveillance biologique de l'exposition au 1,3-butadiène apparaît d'un grand intérêt par bien des aspects. Elle est complémentaire de la métrologie d'atmosphère. Pour le médecin du travail, c'est un outil didactique qui permet de sensibiliser le salarié sur son exposition réelle à la substance, sur les risques encourus et les mesures de prévention à mettre en œuvre afin de préserver sa santé (61). Elle permet d'identifier au sein d'une entreprise les secteurs et tâches exposants. Dans ce travail, elle aura permis de confirmer que le poste à l'appontement est exposant au 1,3-butadiène. Enfin, par la répétition des mesures et la comparaison entre eux des niveaux d'exposition mesurés au fil du temps, la biométrie permet de contrôler que les mesures de prévention mises en place sont réellement efficaces.

## CONCLUSION

La biométrie occupe une place de choix dans l'évaluation des risques. Elle a permis de montrer, dans la pétrochimie, une surexposition des salariés chargés du chargement / déchargement de coupes pétrolières contenant du 1,3-butadiène. A l'échelle nationale, un travail d'évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie et métrologie d'atmosphère est en cours dans plusieurs secteurs d'activité différents. Ce travail doit permettre de documenter les niveaux d'exposition en milieu professionnel de ce polluant et d'améliorer les mesures de prévention en vue de diminuer l'exposition.

# RÉFÉRENCES

1. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 F, chemical agents and related occupations: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 20 - 27 October 2009. Lyon: IARC; 2012. 599 p.
2. International Agency for Research on Cancer, éditeur. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 97, 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide): this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 5 - 12 June 2007. Lyon: WHO; 2008. 510 p.
3. INRS. Inventaire CMR 2005 [Internet]. INRS. 2005 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/cmr.html>
4. Dares. Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) : édition 1994 [Internet]. Ministère du Travail. 2013 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/dares-etudes-et-statistiques/enquetes/article/surveillance-medicale-des-expositions-aux-risques-professionnels-sumer-edition-115983>
5. Burzoni S. Le 1,3-butadiène : mise à jour des connaissances et évaluation de l'exposition en milieu de travail. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. juin 2016;77(3):501.
6. Sangaraju D, Goggin M, Walker V, Swenberg J, Tretyakova N. NanoHPLC-nanoESI<sup>+</sup>-MS/MS Quantitation of *Bis*-N7-Guanine DNA-DNA Cross-Links in Tissues of B6C3F1 Mice Exposed to subppm Levels of 1,3-Butadiene. Anal Chem. 7 févr 2012;84(3):1732-9.
7. NTP. TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF 1,3-BUTADIENE (CAS NO. 106-99-0) IN B6C3F1 MICE (INHALATION STUDIES). 1984 août p. 111. Report No.: 288.
8. Huff JE, Melnick RL, Solleveld HA, Haseman JK, Powers M. Multiple Organ Carcinogenicity of 1,3-Butadiene in B6C3F1 Mice After 60 Weeks of Inhalation Exposure. Science. févr 1985;227:548-9.
9. Melnick RL, Huff J, Chou BJ, Miller RA. Carcinogenicity of 1,3-Butadiene in C57BL/6 x C3H F<sub>1</sub> Mice at Low Exposure Concentrations. 1990;9.
10. NTP. TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF 1,3-BUTADIENE (CAS NO. 106-99-0) IN B6C3F1 MICE (INHALATION STUDIES). 1993 mai p. 389. Report No.: 434.
11. Irons RD, Oshimura M, Barrett JC. Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following *in vivo* exposure to 1,3-butadiene. Carcinogenesis. 1987;8(11):1711-4.
12. Irons RD, Cathro HP, Stillman WS, Steinhagen WH, Shah RS. Susceptibility to 1,3-butadiene-induced leukemogenesis correlates with endogenous ecotropic retroviral background in the mouse. Toxicology and Applied Pharmacology. oct 1989;101(1):170-6.
13. Irons RD. Studies on the Mechanism of 1,3-Butadiene-induced Leukemogenesis: The Potential Role of Endogenous Murine Leukemia Virus. 1990;7.

14. Bucher JR, Melnick RL, Hildebrandt PK. Lack of Carcinogenicity in Mice Exposed Once to High Concentrations of 1,3-Butadiene. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 17 nov 1993;85(22):1866-7.
15. Owen PE, Glaister JR, Gaunt IF, Pullinger DH. Inhalation Toxicity Studies With 1,3-Butadiene 3 Two Year Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*. mai 1987;48(5):407-13.
16. Glaistert JR. Inhalation Toxicity and Carcinogenicity of 1,3-Butadiene in Sprague-Dawley Rats. 1990;7.
17. Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE, Fessler-Flesch CA. Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a large chemical workers cohort. *Toxicology*. oct 1996;113(1-3):157-68.
18. Divine BJ, Hartman CM. A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:535-53.
19. Tsai SP, Wendt JK, Ransdell JD. A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:555-67.
20. Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand J Work Environ Health*. déc 1982;8(4):250-9.
21. Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Macaluso M, Julian J, Larson R, et al. A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*. oct 1996;113(1-3):182-9.
22. Macaluso M, Larson R, Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Julian J, et al. Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology*. oct 1996;113(1-3):190-202.
23. Matanoski G, Elliott E, Tao X, Francis M, Correa-Villasenor A, Santos-Burgoa C. Lymphohematopoietic Cancers and Butadiene and Styrene Exposure in Synthetic Rubber Manufacturea. *Annals of the New York Academy of Sciences*. déc 1997;837(1):157-69.
24. Sathiakumar N, Delzell E, Hovinga M, Macaluso M, Julian JA, Larson R, et al. Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 avr 1998;55(4):230-5.
25. Delzell E, Macaluso M, Sathiakumar N, Matthews R. Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:515-34.
26. Sathiakumar N. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 déc 2005;62(12):822-9.
27. Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: Exposure–response relationships. *Chemico-Biological Interactions*. mars 2007;166(1-3):15-24.

28. Sathiakumar N, Brill I, Leader M, Delzell E. 1,3-Butadiene, styrene and lymphohematopoietic cancer among male synthetic rubber industry workers – Preliminary exposure-response analyses. *Chemico-Biological Interactions*. nov 2015;241:40-9.
29. Sathiakumar N, Tipre M, Leader M, Brill I, Delzell E. Mortality Among Men and Women in the North American Synthetic Rubber Industry, 1943 to 2009: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. nov 2019;61(11):887-97.
30. Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. Chemical Exposures in the Synthetic Rubber Industry and Lymphohematopoietic Cancer Mortality: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. sept 2005;47(9):916-32.
31. Sathiakumar N, Brill I, Delzell E. 1,3-Butadiene, Styrene and Lung Cancer Among Synthetic Rubber Industry Workers: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. nov 2009;51(11):1326-32.
32. Dollard GJ, Dumitrean P, Telling S, Dixon J, Derwent RG. Observed trends in ambient concentrations of C2–C8 hydrocarbons in the United Kingdom over the period from 1993 to 2004. *Atmospheric Environment*. avr 2007;41(12):2559-69.
33. Higashino H, Mita K, Yoshikado H, Iwata M, Nakanishi J. Exposure and risk assessment of 1,3-butadiene in Japan. *Chemico-Biological Interactions*. mars 2007;166(1-3):52-62.
34. Yazar M, Bellander T, Merritt A-S. Personal exposure to carcinogenic and toxic air pollutants in Stockholm, Sweden: A comparison over time. *Atmospheric Environment*. juin 2011;45(17):2999-3004.
35. Kim YM, Harrad S, Harrison RM. Concentrations and Sources of VOCs in Urban Domestic and Public Microenvironments. *Environ Sci Technol*. mars 2001;35(6):997-1004.
36. Huang Y, Su T, Wang L, Wang N, Xue Y, Dai W, et al. Evaluation and characterization of volatile air toxics indoors in a heavy polluted city of northwestern China in wintertime. *Science of The Total Environment*. avr 2019;662:470-80.
37. Lin C-C, Yen G-W, Cheng Y-H, Shie R-H. Exposure levels of volatile organic compounds and potential health risks for passengers and workers at an intercity bus terminal. *Atmospheric Pollution Research*. juill 2020;S1309104220302154.
38. Nazaroff WW, Singer BC. Inhalation of hazardous air pollutants from environmental tobacco smoke in US residences. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. avr 2004;14(S1):S71-7.
39. Mcnabola A, Broderick B, Johnston P, Gill L. Effects of the Smoking Ban on Benzene and 1,3-Butadiene Levels in Pubs in Dublin. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*. juin 2006;41(5):799-810.
40. Gustafson P, Barregard L, Strandberg B, Sällsten G. The impact of domestic wood burning on personal, indoor and outdoor levels of 1,3-butadiene, benzene, formaldehyde and acetaldehyde. *J Environ Monit*. 2007;9(1):23-32.
41. ANSES. Polluants « émergents » dans l'air ambiant Identification, catégorisation et hiérarchisation de polluants actuellement non réglementés pour la surveillance de la qualité de l'air. 2018 juin.

42. Air Paris. Bilan de la qualité de l'air. Année 2018. Surveillance et information en île-de-France. 2019 avr p. 92.
43. Air PACA. Plan de surveillance du 1,3-butadiène dans l'air ambiant. Mise en œuvre dans la zone de l'ouest des Bouches-du-Rhône. 2016 nov p. 15.
44. Air Normand. Suivi du 1,3-butadiène sous les vents d'OMNOVA Solutions. 2015 juin p. 22. Report No.: 1202-019-2.
45. Air Rhones-Alpes. Suivi des niveaux de polluants atmosphériques dans le Sud Lyonnais en 2013. 2014 oct p. 54.
46. ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 1,3-butadiène. ANSES; 2011 avr p. 90.
47. Directive (UE) 2017/ du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 modifiant la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. :9.
48. Sjöström M, Julander A, Strandberg B, Lewné M, Bigert C. Airborne and Dermal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Volatile Organic Compounds, and Particles among Firefighters and Police Investigators. *Annals of Work Exposures and Health*. 21 mai 2019;63(5):533-45.
49. Almerud P, Akerstrom M, Andersson EM, Strandberg B, Sallsten G. Low personal exposure to benzene and 1,3-butadiene in the Swedish petroleum refinery industry. *Int Arch Occup Environ Health*. oct 2017;90(7):713-24.
50. Scarselli A, Corfiati M, Di Marzio D, Iavicoli S. Appraisal of levels and patterns of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Scand J Work Environ Health*. sept 2017;43(5):494-503.
51. Akerstrom M, Almerud P, Andersson EM, Strandberg B, Sallsten G. Personal exposure to benzene and 1,3-butadiene during petroleum refinery turnarounds and work in the oil harbour. *Int Arch Occup Environ Health*. nov 2016;89(8):1289-97.
52. Carrieri M, Bartolucci GB, Paci E, Sacco P, Pigni D, Zaratini L, et al. Validation of a radial diffusive sampler for measuring occupational exposure to 1,3-butadiene. *Journal of Chromatography A*. août 2014;1353:114-20.
53. Davis ME, Blicharz AP, Hart JE, Laden F, Garshick E. Occupational Exposure to Volatile Organic Compounds and Aldehydes in the U.S. Trucking Industry. 2008;15.
54. Sathiakumar N, Delzell E, Cheng H, Lynch J, Sparks W, Macaluso M. Validation of 1,3-butadiene exposure estimates for workers at a synthetic rubber plant. *Chemico-Biological Interactions*. mars 2007;166(1-3):29-43.
55. Anttinen-Klemetti T, Vaaranrinta R, Mutanen P, Peltonen K. Inhalation exposure to 1,3-butadiene and styrene in styrene-butadiene copolymer production. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. mars 2006;209(2):151-8.

56. Lovreglio P, Bukvic N, Fustinoni S, Ballini A, Drago I, Foà V, et al. Lack of genotoxic effect in workers exposed to very low doses of 1,3-butadiene. *Archives of Toxicology*. juin 2006;80(6):378-81.
57. Ward JB, Abdel-Rahman SZ, Henderson RF, Stock TH, Morandi M, Rosenblatt JI, et al. Assessment of butadiene exposure in synthetic rubber manufacturing workers in Texas using frequencies of hprt mutant lymphocytes as a biomarker. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:465-83.
58. Hayes RB, Zhang L, Swenberg JA, Yin S-N, Xi L, Wiencke J, et al. Markers for carcinogenicity among butadiene-polymer workers in China. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:455-64.
59. Begemann P, Upton PB, Ranasinghe A, Swenberg JA, Soleo L, Vimercati L, et al. Hemoglobin adducts as biomarkers of 1,3-butadiene in occupationally low exposed Italian workers and a few diesel-exposed miners. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:675-8.
60. Fajen JM, Roberts DR. Occupational Exposure of Workers to 1,3-Butadiene. :8.
61. Nisse C. Surveillance biologique de l'exposition : des principes à la pratique. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. juin 2012;73(3):447-50.
62. Carmella SG, Chen M, Han S, Briggs A, Jensen J, Hatsukami DK, et al. Effects of Smoking Cessation on Eight Urinary Tobacco Carcinogen and Toxicant Biomarkers. *Chemical Research in Toxicology*. 20 avr 2009;22(4):734-41.
63. ANSES. 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. ANSES; 2020 janv p. 104.
64. Leavens TL, Moss OR, Turner MJ, Janszen DB, Bond JA. Metabolic Interactions of 1,3-Butadiene and Styrene in Male B6C3F1 Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. déc 1996;141(2):628-36.
65. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, January 2019, Volume Two. 994 p.
66. Pluym N, Gilch G, Scherer G, Scherer M. Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. juill 2015;407(18):5463-76.
67. Park SL, Kotapati S, Wilkens LR, Tiirikainen M, Murphy SE, Tretyakova N, et al. 1,3-Butadiene Exposure and Metabolism among Japanese American, Native Hawaiian, and White Smokers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1 nov 2014;23(11):2240-9.
68. Alwis KU, Blount BC, Britt AS, Patel D, Ashley DL. Simultaneous analysis of 28 urinary VOC metabolites using ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (UPLC-ESI/MSMS). *Analytica Chimica Acta*. oct 2012;750:152-60.

69. Boogaard PJ, van Sittert NJ, Megens HJJ. Urinary metabolites and haemoglobin adducts as biomarkers of exposure to 1,3-butadiene: a basis for 1,3-butadiene cancer risk assessment. *Chemico-Biological Interactions*. juin 2001;135-136:695-701.
70. Bechtold, William, Strunk, Michael, I-Yiin Chang, Jonathan, Ward, Jr., Henderson, Rogene. Species Differences in Urinary Butadiene Metabolites : Comparisons of Metabolite Ratios between Mice, Rats and Humans. *Toxicology and applied pharmacology*. (127):44-9.
71. Urban M, Gilch G, Schepers G, Miert E van, Scherer G. Determination of the major mercapturic acids of 1,3-butadiene in human and rat urine using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. oct 2003;796(1):131-40.
72. Frigerio G, Campo L, Mercadante R, Mielżyńska-Švach D, Pavanello S, Fustinoni S. Urinary Mercapturic Acids to Assess Exposure to Benzene and Other Volatile Organic Compounds in Coke Oven Workers. *IJERPH*. 10 mars 2020;17(5):1801.
73. Frigerio G, Mercadante R, Polledri E, Missineo P, Campo L, Fustinoni S. An LC-MS/MS method to profile urinary mercapturic acids, metabolites of electrophilic intermediates of occupational and environmental toxicants. *Journal of Chromatography B*. juin 2019;1117:66-76.
74. Boyle E, Viet S, Wright D, Merrill L, Alwis K, Blount B, et al. Assessment of Exposure to VOCs among Pregnant Women in the National Children's Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 29 mars 2016;13(4):376.
75. Chiang W-C, Chen C-Y, Lee T-C, Lee H-L, Lin Y-W. Fast and simple screening for the simultaneous analysis of seven metabolites derived from five volatile organic compounds in human urine using on-line solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*. janv 2015;132:469-78.
76. Kotapati S, Esades A, Matter B, Le C, Tretyakova N. High throughput HPLC-ESI-MS/MS methodology for mercapturic acid metabolites of 1,3-butadiene: Biomarkers of exposure and bioactivation. *Chemico-Biological Interactions*. nov 2015;241:23-31.
77. Borgie M, Garat A, Cazier F, Delbende A, Allorge D, Ledoux F, et al. Traffic-related air pollution. A pilot exposure assessment in Beirut, Lebanon. *Chemosphere*. févr 2014;96:122-8.
78. Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T. Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. juin 2011;214(3):196-204.
79. Roethig HJ, Munjal S, Feng S, Liang Q, Sarkar M, Walk R-A, et al. Population estimates for biomarkers of exposure to cigarette smoke in adult U.S. cigarette smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. août 2009;11(10):1216-25.
80. Ding YS, Blount BC, Valentin-Blasini L, Applewhite HS, Xia Y, Watson CH, et al. Simultaneous Determination of Six Mercapturic Acid Metabolites of Volatile Organic Compounds in Human Urine. *Chemical Research in Toxicology*. 15 juin 2009;22(6):1018-25.
81. Schettgen T, Musiol A, Alt A, Ochsmann E, Kraus T. 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. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. févr 2009;393(3):969-81.

82. Fustinoni S. Biological monitoring in occupational exposure to low levels of 1,3-butadiene. *Toxicology Letters*. 1 avr 2004;149(1-3):353-60.
83. Sapkota A, Halden RU, Dominici F, Groopman JD, Buckley TJ. Urinary biomarkers of 1,3-butadiene in environmental settings using liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry. *Chemico-Biological Interactions*. mars 2006;160(1):70-9.
84. Sterz K, Scherer G, Krumsiek J, Theis FJ, Ecker J. 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*. 20 août 2012;25(8):1565-7.
85. Sarkar M, Kapur S, Frost-Pineda K, Feng S, Wang J, Liang Q, et al. 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 & Tobacco Research*. 1 déc 2008;10(12):1761-72.
86. Arayasiri M, Mahidol C, Navasumrit P, Autrup H, Ruchirawat M. Biomonitoring of benzene and 1,3-butadiene exposure and early biological effects in traffic policemen. *Science of The Total Environment*. sept 2010;408(20):4855-62.
87. Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP) : recommandations de la Société française de médecine du travail, associée à la Société française de toxicologie analytique et à la Société de toxicologie clinique. *Toxicologie Analytique et Clinique*. déc 2017;29(4):351-76.
88. Widner TE, Gaffney SH, Panko JM, Unice KM, Burns AM, Kreider M, et al. Airborne concentrations of benzene for dock workers at the ExxonMobil refinery and chemical plant, Baton Rouge, Louisiana, USA (1977–2005). *Scand J Work Environ Health*. mars 2011;37(2):147-58.

## ANNEXE

### Annexe 1. Principales études en expérimentation animale. Adapté après une première synthèse réalisée par CIRC 2008 (2)

Souris				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Tumeurs identifiées	
<b>NTP (1984) Huff et al. (1985) (7,8)</b>	Exposition par inhalation de souris B6C3F1 (50 mâles, 50 femelles) à des niveaux d'exposition de 0 ppm (groupe contrôle), 625 ppm et 1250 ppm pendant 60 semaines	Souris mâles et femelles	Par rapport aux témoins, excès d'hémangiosarcomes du cœur, de LNH, de carcinomes bronchopulmonaires et gastriques	Gliomes cérébraux observés chez 3 souris mâles, excès de carcinomes hépatocellulaires, de carcinomes de la glande mammaire et de carcinomes ovariens chez les femelles
<b>Melnick et al. (1990) NTP (1993) (9,10)</b>	Plusieurs groupes de 70 à 90 souris B6C3F1 mâles et femelles exposées à 0, 6.25, 20, 62.5, 200 et 625 ppm de 1,3-butadiene  Plusieurs groupes de 50 souris B6C3F1 exposées à 200 ppm pendant 40 semaines, 312 ppm pendant 52 semaines, 625 ppm pendant 13 semaines et 625 ppm pendant 26 semaines puis étude de la survie sur 104 semaines après début étude	Souris mâles et femelles	Excès significatif de tumeurs chez les souris exposées à des concentrations supérieures à 200 ppm  Hémangiosarcomes du cœur, LNH, carcinomes bronchopulmonaires, gastriques et hépatocellulaires Survie réduite chez toutes les souris exposées  Hémangiosarcomes du cœur, LNH, carcinomes bronchopulmonaires, gastriques et hépatocellulaires, adénocarcinomes de la glande de Harder	Lymphomes principale cause de décès. Excès de carcinomes glande mammaire et tumeurs ovaire chez les femelles  Tumeurs du prépuce identifiées chez les souris mâles. Incidence des lymphomes associés aux pics d'exposition

<b>Souris</b>				
<b>Référence</b>	<b>Etude</b>	<b>Résultats</b>		<b>Commentaires et biais</b>
		<b>Catégorie</b>	<b>Tumeurs identifiées</b>	
<b>Irons et al. (1987, 1989, 1990) (11–13)</b>	Deux groupes de 60 souris B6C3F1 et NIH-Swiss exposées à 0 ppm ou 1250 ppm pendant 52 semaines + un groupe de 50 souris exposées pendant 12 semaines	Souris B6C3F1	Excès de lymphomes du thymus et d'hémangiosarcomes du cœur	Augmentation en quantité d'un retrovirus chez les souris B6C3F1 exposées mais pas chez les souris NIH-Swiss
		Souris NIH-Swiss	Moindre nombre de tumeurs	
<b>Bucher et al. (1993) (14)</b>	Plusieurs groupes de 60 souris mâles et femelles B6C3F1 exposées pendant 2h à 0 ppm, 1000 ppm, 5000 ppm et 10000 ppm puis tuées et disséquées avec étude anatomopathologique deux ans après	<b>Catégorie</b>	<b>Tumeurs identifiées</b>	
		Toutes les souris	Pas de différence entre souris exposées et non-exposées en termes de survie ou d'incidence de tumeurs	

Rat				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Tumeurs identifiées	
<b>Owen et al. (1987)</b> <b>Owen &amp; Glaister (1990)</b> (15,16)	Groupes de 100 rats Sprague-Dawley (mâles et femelles) exposés à 0 ppm, 1000 ppm ou 8000 ppm pendant 111 semaines	Mâles	Survie réduite chez les sujets hautement exposés Tumeurs testiculaires et pancréatiques	
		Femelles	Survie réduite chez tous les sujets exposés Adénomes de la thyroïde, sarcomes utérins, adénocarcinomes mammaires, carcinomes de la glande de Zymbal	

**Annexe 2. Principales études épidémiologiques concernant la mortalité par hémopathie maligne dans l'industrie de production du 1,3-butadiène monomère. Adapté après une première synthèse réalisée par CIRC 2008 (2)**

<b>Industrie du butadiène monomère</b>				
<b>Référence</b>	<b>Etude</b>	<b>Résultats</b>		<b>Commentaires et biais</b>
<b>Ward et al. (1996)</b> États-Unis (17)	Etude rétrospective chez 364 travailleurs employés à la production de 1,3-butadiène monomère entre 1940 et 1979 dans trois usines distinctes. Causes de la mort identifiées par certificat de décès en Décembre 1990	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	Multiples co-expositions chez les travailleurs décédés d'un LNH ou réticulosarcome : acétaldéhyde, isopropanol, acétone, autres hydrocarbures pétroliers
		Tous cancers confondus Lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) et réticulosarcomes	<b>SMR ; IC95%</b>  1.05 [0.78 ; 1.40]  5.77 [1.57 ; 14.8]	
<b>Divine et Hartman (2001)</b> États-Unis (18)	Etude de cohorte chez 2800 travailleurs embauchés au moins 6 mois entre 1943 et 1996 Extension d'une précédente étude avec mortalité jusqu'à Avril 1999	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	Elévations de risque observées uniquement pour salariés embauchés avant 1950, pour les salariés avec fortes expositions et pour ceux dont la durée d'embauche était inférieure à 5 ans
		Toutes hémopathies malignes Leucémies Lymphomes non-Hodgkiniens (LNH)	<b>SMR ; IC95%</b>  1.41 [1.05 ; 1.86] 1.29 [0.77 ; 2.04]  1.48 [0.89 ; 2.31]	
<b>Tsaï et al. (2001)</b> États-Unis (19)	Cohorte de 614 travailleurs embauchés au moins 5 ans dans une usine de fabrication de 1,3-butadiène monomère Extension d'une étude précédente jusque 1998	Toutes hémopathies malignes SMR = 1.06 ; IC95% [0.22 ; 3.11]		

**Annexe 3. Principales études épidémiologiques concernant la mortalité par hémopathie maligne dans l'industrie de production du caoutchouc synthétique. Adapté après une première synthèse réalisée par CIRC 2008 (2)**

<b>Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène</b>				
<b>Référence</b>	<b>Etude</b>	<b>Résultats</b>		<b>Commentaires et biais</b>
<b>Meinhardt et al. (1982)</b> Etats-Unis (20)	Cohorte rétrospective de 2756 salariés embauchés pendant au moins six mois de 1943 à 1976 dans deux usines A et B de fabrication de caoutchouc synthétique	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	
		Toutes hémopathies malignes, usine A	SMR = 1.55 ; Non significatif	
		LNH et réticulosarcomes, usine A	SMR = 1.81 ; Non significatif	
		LNH et réticulosarcomes, usine B	SMR = 1.32 ; Non significatif	
Leucémies Usine A	SMR = 2.03 ; Non significatif			
Leucémies Usine B	SMR = 1.01 ; Non significatif			
<b>Delzell et al. (1996)</b> Etats-Unis Canada (21)	15 649 salariés embauchés au moins 1 an dans 8 usines de production de caoutchouc synthétique suivis de 1943 à 1991	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	Co-exposition au styrène
			<b>SMR ; IC95%</b>	
		Leucémies cohorte entière	1.31 [0.97 ; 1.74]	
		Maintenance	2.65 [1.41 ; 4.53]	
		Polymérisation	2.51 [1.40 ; 4.14]	
Laboratoire	4.31 [2.07 ; 7.93]			
Salariés de plus de 20 ans d'ancienneté ayant travaillé plus de 10 ans	2.24 [1.49 ; 3.23]			

Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
<b>Macaluso et al. (1996)</b> Etats-Unis Canada (22)	12412 salariés embauchés au moins 1 an entre 1943 et 1991 dans 8 usines de production de caoutchouc synthétique Calcul de l'exposition cumulée au 1,3-butadiène, au styrène et au benzène	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	Risque relatif ajusté selon âge, race et exposition cumulée au styrène
		<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>	<b>SMR</b>	
		0	0.76	
		< 1	0.41	
		1 – 19	1.33	
		20 – 79	1.66	
		80 +	2.64	
		<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>	<b>RR ajusté de Mantel-Henszel</b>	
		0 (ref.)	1	
		< 1	2	
		1 – 19	2.1	
		20 – 79	2.4	
		80 +	4.5	
			p = 0.01	
<b>Matanoski et al. (1997)</b> Etats-Unis Canada (23)	Etude cas-témoins nichée à partir de l'étude de Delzell et al. (1996)	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	Modèle de régression logistique ajusté sur date de naissance, âge à l'embauche, date d'embauche avant 1950 ou non, race, ancienneté, co-exposition au styrène
			<b>OR ; IC95%</b>	
		Toutes leucémies exposition 1 ppm vs 0 ppm	1.5 [1.07 ; 2.10]	
		LLC	1.69 [1.02 ; 2.80]	
		LMC	3.70 [1.33 ; 10.29]	

Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
Sathiakumar et al. (1998) Etats-Unis Canada (24)	15649 travailleurs ayant travaillé au moins 1 an Cohorte rétrospective 8 usines de fabrication de caoutchouc synthétique Suivi de 1943 à 1991	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	
		Travailleurs embauchés depuis plus de 20 ans Leucémies LHN	SMR ; IC95% 2.24 [1.49 ; 3.23] 1.37 [0.77 ; 2.26]	
Delzell et al. (2001) Etats-Unis Canada (25)	13130 salariés employés au moins un an entre 1943 et 1991 dans 6 usines de production de caoutchouc synthétique Modèle de régression de poisson	<b>Catégorie</b>	<b>Excès de risque</b>	Modèle ajusté sur âge et date d'embauche
		<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>	<b>RR ; IC95%</b>	
		0 (ref.)	1.0	
		0 – 86.3	1.2 [0.5 ; 3.0]	
		86.3 – 362.2	2.0 [0.8 ; 4.8]	
		362.2	3.8 [1.6 ; 9.1]	
<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>	<b>RR ajusté</b>	Modèle ajusté sur âge, date d'embauche et co-exposition au styrène et au dimethyldithiocarbamate		
0 (ref.)	1.0			
0 – 86.3	1.3 [0.4 ; 4.3]			
86.3 – 362.2	1.3 [0.4 ; 4.6]			
362.2	2.3 [0.6 ; 8.3]			
<b>Exposition cumulée expositions &gt; 100 ppm (ppm-années)</b>	<b>RR ; IC95%</b>		Modèle ajusté sur âge et date d'embauche	
0 (ref.)	1.0			
0 – 426.2	2.4 [1.0 ; 5.7]			
426.2 – 2893.0	2.5 [1.1 ; 6.1]			
2893.0 +	5.8 [2.4 ; 14.1]			

Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Excès de risque	
<b>Graff et al. (2005)</b> Etats-Unis Canada (30)	16579 travailleurs dans 6 usines de production de caoutchouc synthétique, ayant travaillé au moins un an, suivis de 1943 à 1998	<b>Toutes leucémies</b>	<b>RR ; IC95%</b>	Modèle ajusté sur âge et nombre d'années d'ancienneté
		<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>	<b>Régression de poisson</b>	
		0 (ref.)	1.0	
		0 – 33.7	1.4 [0.7 ; 3.1]	
		33.7 – 184.7	1.2 [0.6 ; 2.7]	
		184.7 – 425.0	2.9 [1.4 ; 6.4]	
		> 425	3.7 [1.7 ; 8.0]	
		<b>Toutes leucémies</b>		Modèle ajusté sur âge, nombre d'années d'ancienneté, co-exposition au styrène et au dimethyldithiocarbamate
		<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>		
		0 (ref.)	1.0	
		0 – 33.7	1.4 [0.5 ; 3.9]	
		33.7 – 184.7	0.9 [0.3 ; 2.6]	
184.7 – 425.0	2.1 [0.7 ; 6.2]			
> 425	3.0 [1.0 ; 9.2]			
<b>LLC</b>		Modèle ajusté sur âge et nombre d'années d'ancienneté		
<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>				
< 33.7 (ref.)	1.0			
33.7 – 425.0	1.5 [0.6 ; 4.0]	Modèle ajusté sur âge et nombre d'années d'ancienneté		
> 425	3.9 [1.3 ; 11.0]			
<b>LMC</b>				
<b>Exposition cumulée (ppm-années)</b>		Modèle ajusté sur âge et nombre d'années d'ancienneté		
< 33.7 (ref.)	1.0			
33.7 – 425.0	2.7 [0.7 ; 10.4]			
> 425	7.2 [1.7 ; 30.5]			

Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Excès de risque	
<b>Sathiakumar et al. (2005)</b> Etats-Unis Canada (26)	17924 travailleurs Extension de l'étude de Sathiakumar et al. (1998) avec étude des causes de mortalité jusqu'en 1998		<b>SMR ; IC95%</b> [0.75 ; 1.30]	Excès de mortalité par LLC observés en production (polymérisation, coagulation, maintenance), excès de mortalité par LMC observés au laboratoire
		LNH Lymphome de Hodgkin	1.11 [0.58 ; 1.95]	
		Myelome multiple	0.95 [0.62 ; 1.40]	
		Leucémies (Tous travailleurs)	1.16 [0.91 ; 1.47]	
		Leucémies, travailleurs embauchés il y a 20 ans	2.58 [1.56 ; 4.03]	
		Leucémies Laboratoire	3.26 [1.78 ; 5.46]	
		Maintenance	2.03 [1.14 ; 3.35]	
Polymérisation	2.04 [1.21 ; 3.22]			
Coagulation	2.31 [1.11 ; 4.25]			

Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Excès de risque Modèle de Cox Coefficient $\beta$ et p-value	
<b>Cheng et al. (2007)</b> Etats-Unis Canada (27)	Cohorte de Sathiakumar et al. (2005) Calcul d'exposition cumulée au 1,3-BD	<b>Leucémies Exposition cumulée au BD (ppm-années)</b>	$\times 10^{-4}$ 0.04	Modèles ajustés sur âge, race, année de naissance, ancienneté, localisation de l'usine et co-exposition au dimethyldithiocarbamate  Leucémies lymphoïdes associées à l'exposition cumulée au 1,3-BD, leucémies myeloïdes associées au nombre de pics d'exposition
		<b>Leucémies Effets du nombre total de pics d'exposition</b>	$5.6 \times 10^{-5}$ 0.02	

Industrie de production du caoutchouc styrène – butadiène				
Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Excès de risque	
<b>Sathiakumar et al. (2015)</b> Etats-Unis Canada (28)	Mise à jour de Sathiakumar et al. (2005) avec étude des causes de mortalité jusqu'en 2009	<b>Leucémies Exposition cumulée au BD (ppm-années)</b>	<b>Modèle de Cox Coefficient <math>\beta</math> et p-value</b>  x 10 <sup>-4</sup> < 0.01	Modèles ajustés sur âge, race, année de naissance, localisation de l'usine  Co-exposition au styrène non prise en compte dans le modèle multivarié  Association positive entre exposition cumulée au 1,3-BD et risque de décès par leucémie
		<b>Lymphomes non-Hodgkiniens Exposition cumulée au BD (ppm-années)</b>	x 10 <sup>-4</sup> 0.14	
		<b>Myelome multiple Exposition cumulée au BD (ppm-années)</b>	-0.5 x 10 <sup>-4</sup> 0.83	
<b>Sathiakumar et al. (2019)</b> Etats-Unis Canada (29)	22785 travailleurs (17924 hommes, 4863 femmes) dans 8 usines de fabrication de caoutchouc synthétique Etude des causes de mortalité jusqu'en 2009	Catégorie	Excès de risque	
		Salariés ayant travaillé au moins 10 ans	<b>SMR ; IC95%</b>	
		Toutes leucémies	1.39 [1.07 ; 1.76]	
Leucémies lymphoïdes	1.44 [0.88 ; 2.22]			
Leucémies myéloïdes	1.26 [0.80 ; 1.89]			

#### Annexe 4. Synthèse de plusieurs études relatives aux sources extra-professionnelles d'exposition au 1,3-butadiène

Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
		Catégorie	Concentration moyenne ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
Lin et al. (2020) Taiwan (37)	Mesure des concentrations en 1,3-butadiène en plusieurs points d'une gare routière à Taïwan : CHSO (extérieur), CHS1 (proximité des bus), CHS2 (intérieur de la gare, retrait des tickets), CHS3 (proximité des bus)	Extérieur	0.08	Pour le 1,3-butadiène, excès de risque de cancer pour une exposition de 35 ans des travailleurs de $3.23 \times 10^{-6}$
		Proximité des bus « CHS1 »	0.36	
		Retrait tickets	0.19	
		Proximité des bus « CHS3 »	0.25	
Huang et al. (2019) Chine (36)	Mesure de plusieurs polluants dans l'air intérieur et en extérieur dans une ville au Nord-Ouest de la Chine	Air intérieur	3.36	
		Extérieur	3.89	
Yazar et al. (2011) Suède (34)	Mesure des concentrations atmosphériques en 1,3-BD à Stockholm, comparaison de mesures chez 39 participants, en milieu urbain et proche du trafic routier	Catégorie	Concentration moyenne ; Min - Max ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
		Participants	0.5 ; 0.08 – 2.3	
		Milieu urbain	0.09 ; 0.02 – 0.2	
		Trafic routier	0.2 ; 0.04 – 0.3	

Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
<b>Dollard et al. (2007)</b> Royaume-Uni (32)	Mesure des concentrations atmosphériques en 1,3-BD durant la période 1993 – 2004 au Royaume-Uni dans 4 milieux différents : 8 mesures en milieu urbain, 3 mesures près d'un site industriel, 1 mesure en milieu rural, 1 mesure sur un trottoir près du trafic routier	<b>Catégorie</b>	<b>Evolution de la concentration annuelle moyenne (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>	Concentrations plus faibles en milieu rural et plus importantes près du trafic routier
		Milieu rural	De 0.39 (1995) à 0.02 (2004)	
		Milieu urbain	De 0.64 (1993) à 0.15 (2004)	
		Milieu industriel	De 0.85 (1995) à 0.35 (2000)	
Trafic routier	De 3.3 (1997) à 0.57 (2004)			
<b>Gustafson et al. (2006)</b> Suède (40)	Mesure des concentrations en 1,3-butadiène dans les foyers utilisant le bois comme principal mode de chauffage. Onze foyers avec chaudière à bois, trois foyers avec cheminée et dix foyers utilisant un chauffage électrique comme références	Concentration médiane dans les foyers se chauffant au bois (n = 14) = 0.18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  Concentration médiane dans les foyers témoins avec chauffage électrique (n = 10) = 0.12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		Dégagement de 1,3-BD lors de la combustion incomplète du bois
<b>Higashino et al. (2006)</b> Japon (33)	Mesure des concentrations atmosphériques en 1,3-BD de 1998 à 2003 en plusieurs endroits différents : dans l'environnement général, près du trafic routier, près de sites industriels	<b>Catégorie</b>	<b>Evolution de la concentration annuelle moyenne (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>	Pollution par trafic routier première source d'émissions 1,3-butadiène
		Environnement général	De 0.28 (1998) à 0.22 (2003)	
		Milieu industriel	De 0.37 (1998) à 0.31 (2003)	
Trafic routier	De 0.56 (1998) à 0.42 (2003)			

Référence	Etude	Résultats		Commentaires et biais
<b>McNabola et al. (2006)</b> Irlande (39)	Mesure des concentrations en 1,3-butadiène de l'air intérieur dans les bars avant et après interdiction du tabac dans les lieux publics	Concentration moyenne avant interdiction = 4.15 µg/m <sup>3</sup> Concentration moyenne après interdiction = 0.22 µg/m <sup>3</sup>		Diminution significative des concentrations dans l'air intérieur après interdiction du tabac
<b>Nazaroff &amp; Singer (2004)</b> Etats-Unis (38)	Evaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par modélisation pour les non-fumeurs vivant avec des fumeurs	Concentration dans l'air intérieur estimée entre 1.4 et 3.1 µg/m <sup>3</sup>		
<b>Kim et al. (2001)</b> Royaume-Uni (35)	Mesure des concentrations en 1,3-BD dans différents endroits	Catégorie	Concentration moyenne (µg/m <sup>3</sup> )	Concentrations significativement plus élevées dans l'air intérieur que dans l'air extérieur, et significativement plus élevées dans l'air intérieur des fumeurs par rapport aux non-fumeurs
		Maisons	1.1	
		Bureaux	0.3	
		Laboratoires	0.2	
		Cinémas	0.6	
		Grands magasins	0.6	
		Parfumeries	0.9	
		Librairies	0.4	
		Bars	3.0	
		Restaurants	1.5	
		Gare ferroviaire	2.2	
		Gare routière	0.9	
		Bord de route (trafic routier)	1.8	
Intérieur d'une voiture	7.9			
Intérieur d'un train	1.0			
Intérieur d'un bus	1.7			

### Annexe 5. Résumé des principales études concernant la mesure atmosphérique du 1,3-butadiène en milieu professionnel

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Sjostrom et al. (2019)</b> (48)	Suède	Professionnels intervenant lors d'incendies	<p>Mesures sur 7 pompiers chefs d'équipe durant des entraînements en condition réelles</p> <p>Mesures sur 9 techniciens de police investiguant sur les causes d'incendies</p> <p>Mesures sur 8 pompiers lors d'interventions urgentes</p>	Prélèvements passifs sur un poste de travail	Exposition aux fumées et suies de combustion	?	?	?	<p>Min – Max (µg/m³)</p> <p>Pompiers en entraînement = 0.454 – 9.58</p> <p>Police scientifique = 1.13 – 100</p> <p>Pompiers en situation réelle = 3.94 - 226</p>	<p>Moyenne géométrique (µg/m³)</p> <p>Pompier en entraînement = 2.69</p> <p>Techniciens de police scientifique = 9.68</p> <p>Pompiers en situation réelle = 23.6</p>

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Almerud et al. (2017)</b> (49)	Suède	Deux raffineries pétrolières	348 échantillons raffinerie 1 157 échantillons raffinerie 2	Mesures durant un poste sur 8h ou 12h durant les opérations habituelles entre 2009 et 2011	Techniciens intervenant sur le circuit de production Vidange du parc de stockage Tâches de chargement du gaz de pétrole liquéfié (GPL) des wagons-citernes dans la raffinerie 2	1 µg/m <sup>3</sup>	34%	Attribution d'une valeur par logiciel statistique ou LDD / √2	< LDD – 975.8 µg/m <sup>3</sup>	Moyenne arithmétique (µg/m <sup>3</sup> )  Techniciens Raffinerie 1 = 5.4 ; IC95% [3.1 ; 9.5] Techniciens Raffinerie 2 = 1.8 ; IC95% [1.1 ; 2.9]  Chargement GPL = 15.6 ; IC95% [7.4 ; 33.1]
<b>Scarselli et al. (2017)</b> (50)	Italie	Production de 1,3-BD monomère, fabrication de polymères à partir de 1,3-BD, industrie produits chimiques...	23885 mesures effectuées dans différents secteurs d'activité	Mesures de 1996 à 2015, extraction d'une base de données	?	2 µg/m <sup>3</sup>	90%	LDD / 2	?	Moyenne arithmétique (µg/m <sup>3</sup> )  Fabrication produits chimiques = 90 Raffinage pétrole = 90 Fabrication polymères = 320

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Akerstrom et al. (2016)</b> (51)	Suède	Deux raffineries pétrolières	24 employés raffinerie 1, 26 employés raffinerie 2	Mesures sur 8h ou 12h Printemps 2011 et Eté 2013 durant des périodes d'arrêt programmé pour maintenance Eté 2012 chargement de navires en coupes pétrolières contenant du benzène	Périodes d'arrêt programmé pour maintenance des installations Chargement et déchargement des navires en coupes pétrolières Expositions courtes mais d'intensité élevée	1 µg/m <sup>3</sup>	Raffinerie 1 91% > LDD Raffinerie 2 81% > LDD	LDD / 2	< LDD – 36 µg/m <sup>3</sup> (Raffinerie 2)	Moyenne arithmétique (µg/m <sup>3</sup> ) Raffinerie 1 = 14 ; IC95% [8.4 ; 24] Raffinerie 2 = 10 Apponteurs = 2.9 ; IC95% [1.8 ; 4.7]
<b>Carrieri et al. (2014)</b> (52)	Italie	Raffinage de coupes pétrolières (production de 1,3-BD monomère)	40 salariés exposés et 20 salariés administratifs témoins	Deux méthodes : mesures par diffusion passive et par pompage actif	Aucune description de l'activité de travail	Diffusion passive : 0.2 µg/m <sup>3</sup> Pompage actif : 10 µg/m <sup>3</sup>	Diffusion passive : 90% > LDD Pompage actif : 33.3% > LDD	LDD / 2	Min – Max (µg/m <sup>3</sup> ) Exposés Diffusion = < 0.2 – 1231.8 Actif = < 10 – 1340 Non-exposés Diffusion = < 0.2 – 3.4 Actif = < 10 - < 10	Moyennes (µg/m <sup>3</sup> ) Exposés Diffusion = 56.9 Actif = 60 Non-exposés Diffusion = 1 Actif = < 10

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Davis et al. (2007)</b> (53)	États-Unis	Transport routier, exposition aux gaz échappement diesel	235 cabines (non-fumeurs) 62 cabines (fumeurs) 64 quais chargement 19 ateliers mécanique	432 mesures sur 12h entre 2004 et 2006	Quai de chargement Atelier mécanique Intérieur cabine des camions Cour extérieure de l'entreprise	?	Cour extérieure 65% > LDD Intérieur cabines 82% > LDD	LDD / 2	?	Moyennes (µg/m³) Cabines (non-fumeurs) = 0.34 Cabines (fumeurs) = 1.26 Quai chargement = 0.75 Atelier mécanique = 0.30
<b>Sathiakumar et al. (2007)</b> (54)	États-Unis et Canada	Synthèse 1,3-BD et styrène Production de caoutchouc styrène-butadiène et polybutadiène Production de plastique ABS	754 employés, 33 intitulés de poste différents	4978 mesures effectuées de 1977 à 1991 sur des durées d'environ 700 minutes	Tâches sur la chaîne de polymérisation Réaction, récupération, compression, emballage Opérations de maintenance Parc de stockage Laboratoire Production et extraction du 1,3-BD	?	?	?	0,08 ppm (opérateur production et extraction 1,3-BD) – 46,7 ppm (parc de stockage)	Moyennes (ppm) En 1977 = 24,8 En 1991 = 0,34 Sur toute la période = 5,2

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Anttinen-Klemetti et al. (2006)</b> (55)	Finlande	Production de latex styrène-butadiène	3 usines différentes (9, 10 et 9 exposés)	885 prélèvements sur un poste de 8h durant l'année 1997	Opérateurs dans la chaîne de polymérisation du latex	LDQ = 29 µg/m <sup>3</sup>	29,5%	LDQ / 2	< LDQ – 17,7 ppm	Moyennes (ppm) Usine 1 = 0,068 Usine 2 = 0,125 Usine 3 = 0,302
<b>Lovreglio et al. (2006)</b> (56)	Italie	Production de 1,3-BD Fabrication de matières plastiques et caoutchouc	27 exposés VS 26 non-exposés	3 à 4 prélèvements sur un poste de travail de 8h	?	LDD = 0,1 µg/m <sup>3</sup>	?	?	< 0,1 – 69 µg/m <sup>3</sup>	Moyennes (µg/m <sup>3</sup> ) Exposés = 6,4 Non-exposés = 0,8
<b>Ward et al. (2001)</b> (57)	États-Unis	Production de caoutchouc styrène-butadiène	22 Hautes expositions VS 15 faibles expositions	100 prélèvements au total, durant un poste de 12h	Hautes expositions : Aires de réaction et de récupération des polymères Parc de stockage Laboratoire Faibles expositions : Mélange, emballage, entrepôt et livraison	LDD = 2 ppb	78%	LDD / 2	?	Moyennes (ppm)  Haute exposition = 1,71  Faible exposition = 0,07

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Hayes et al. (2001)</b> (58)	Chine	Production de caoutchouc polybutadiène	39 exposés VS 14 non-exposés	Prélèvements sur un poste de travail de 6h	Techniciens d'analyse sur la chaîne de distillation et d'extraction du 1,3-BD Opérateurs sur la chaîne de polymérisation Opérations de maintenance sur la chaîne de polymérisation	?	?	?	0 – 45320 µg/m <sup>3</sup>	Médianes (µg/m <sup>3</sup> )  Exposés = 4400  Non-exposés = 0
<b>Tsai et al. (2001)</b> (19)	États-Unis	Raffinerie pétrolière Production de 1,3-BD monomère	?	296 prélèvements de 1979 à 1992 103 prélèvements 1993 à 1998 Sur un poste de 8h	Opérateurs de production 1,3-BD Personnel de maintenance Personnel de laboratoire Stockage et livraison (chargement des camions-citernes)	?	?	?	0 – 142,8 ppm	Moyennes géométriques (ppm)  Stockage et livraison = 2,6  Laboratoire = 1
<b>Begemann et al. (2001)</b> (59)	Italie	Production de 1,3-BD monomère et fabrication de polymères	30 salariés exposés	Prélèvements sur un poste de 8h	Production de 1,3-BD Polymérisation Co-polymérisation	?	?	?	4 – 201 µg/m <sup>3</sup>	Médiane = 31 µg/m <sup>3</sup>

Référence	Pays	Secteur d'activité	Effectif	Méthode	Situations et/ou tâches exposantes	LDD / LDQ	% > LDD / LDQ	Données censurées	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Fajen et Roberts (1990) (60)</b>	États-Unis	Quatre usines produisant du 1,3-BD monomère	?	88 prélèvements sur un poste de 8h	Maintenance des valves, pompes, chaudières Dégagement de 1,3-BD d'une pompe qui fuit	LDD = 0,3 µg / échantillon	?	?	0,006 – 374 ppm	Moyennes géométriques (ppm) Techniciens laboratoire = 7,46 Transport chargement / déchargement 1,3-BD = 1
		Cinq usines de production de polymères de 1,3-BD	?	437 prélèvements sur un poste de 8h	Techniciens de laboratoire au contrôle qualité (collecte, analyse et nettoyage des échantillons) Chargement / Déchargement du 1,3-BD lors du transport par camion-citerne, wagon-citerne ou bateau					Moyennes géométriques (ppm) Techniciens au déchargement = 4,69 Techniciens à la purification = 6,10
		Une usine de pneumatiques et une usine de tuyaux en caoutchouc (polymères styrène-butadiène, polyBD et acrylonitrile-butadiène)	?	124 prélèvements sur un poste de 8h						Tous prélèvements < LDD

## Annexe 6. Principales études relatives à la mesure de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie (DHBMA)

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Frigerio et al. (2020)</b> (72)	Pologne	Travailleurs (four à coke) et témoins en population générale	Fin de poste après au moins 3 postes	49 travailleurs et 49 témoins	LDQ = 1 µg/L	100%	LDQ / 2	LC – MS/MS	5 <sup>e</sup> et 95 <sup>e</sup> percentiles (µg/g créat) Témoins 109.7 – 345.4 Travailleurs 96.8 – 413.5	Médiane (µg/g créat) Témoins : 177.2 Travailleurs : 212.7
<b>Frigerio et al. (2019)</b> (73)	Italie	Employés de station-service et témoins non-exposés	Fin de poste	7 travailleurs et 7 témoins	LDQ = 1 µg/L	?	LDQ / 2	LC – MS/MS	Non-exposés 93 – 642.2 µg/L Exposés 272.4 – 719.8 µg/L	Médiane (µg/L) Non-exposés = 435.2 Exposés = 487.5
<b>CDC 2019 Vol. 2</b> (65)	États-Unis	Population générale	?	1374 non-fumeurs et 913 fumeurs	?	?	?	LC – MS/MS	?	Moyennes géométriques (IC 95%) [µg/g créat] Non-fumeurs = 267 (245 – 290) Fumeurs = 366 (332 – 403)
<b>Boyle et al. (2016)</b> (74)	États-Unis	Femmes enceintes	?	488 dont 33 fumeuses	?	100%	-	LC – MS/MS	maximum 1730 µg/L	Médiane 281 µg/L

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Pluym et al. (2015)</b> (66)	Allemagne	Population générale	Urines des 24h	25 non-fumeurs et 25 fumeurs séparés en fumeurs légers (< 10 cig/jour) et gros fumeurs (> 10 cig/jour)	LDD = 4.6 µg/L LDQ = 12.5 µg/L	?	?	LC – MS/MS	47,4 – 349 µg/g créat	Médianes (µg/g créat) Non-fumeurs = 76,2 Fumeurs légers = 112 Gros fumeurs = 122
<b>Chiang et al. (2015)</b> (75)	Taiïwan	Population générale non exposée	Urines du matin	55 fumeurs et 55 non-fumeurs	LDD = 0,033 µg/L	?	?	LC – MS/MS	?	Moyennes (µg/L) Fumeurs = 274,8 Non-fumeurs = 133,8
<b>Kotapati et al. (2015)</b> (76)	République Tchèque	Travailleurs exposés (butadiène monomère et caoutchouc styrène-butadiène) VS contrôle	Urines de fin de poste	40 Travailleurs exposés (550 µg/m <sup>3</sup> ) VS 32 Travailleurs non-exposés (7 µg/m <sup>3</sup> )	LDD = 5 µg/L LDQ = 10 µg/L	100%	-	LC – MS/MS	10 – 5000 µg/L	Moyennes (µg/L) Hommes exposés = 3136,1 Hommes non-exposés = 1480,6 Femmes exposées = 716,1 Femmes non-exposées = 561,2

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Park et al. (2014)</b> (67)	États-Unis	Population générale, fumeurs uniquement	Urines collectées durant 12 heures, à partir de 17h ~ 21h	584 participants : 196 d'origine japonaise 193 hawaïens 195 blancs	LDD = 2,5 µg/L  LDQ = 10 µg/L	99,6%	LDD / 2	LC – MS/MS	?	Moyennes géométriques (µg/g créatinine) - Américains d'origine japonaise = 506,8 - Hawaïens = 488,6 - Blancs = 553,0
<b>Borgie et al. (2014)</b> (77)	Liban	Travailleurs exposés au trafic routier	Lundi Avant et après poste	47 policiers (24 exposés au trafic, 23 non-exposés)	LDQ = 50 µg/L	?	?	LC – MS/MS	13,2 – 588,6 µg/g créatinine	Médianes (µg/g créatinine) Policiers exposés - Avant poste = 182,9 - Après poste = 188,6 Policiers non-exposés - Avant poste = 66,5 - Après poste = 67,4
<b>Carrieri et al. (2014)</b> (52)	Italie	Travailleurs Usine pétrochimique	Fin de poste	40 travailleurs exposés et 20 administratifs témoins	LDD = 3.7 µg/L	?	?	LC – MS/MS	Exposés 15.7 – 571.9 µg/L Non-exposés 36.7 – 602.3 µg/L	Moyenne (µg/L) Exposés = 236.8 Non-exposés = 204.9
<b>Alwis et al. (2012)</b> (68)	États-Unis	Population générale non exposée	?	347 fumeurs 1203 non-fumeurs	LDD = 5 µg/L	?	?	LC – MS/MS	?	Médianes (µg/L) Fumeurs = 385 Non-fumeurs = 273

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Eckert et al. (2010)</b> (78)	Allemagne	Travailleurs non exposés	Urines du matin	94 (40 fumeurs, 54 non-fumeurs)	LDD entre 2 et 5,5 µg/g créatinine	100%	LDD / $\sqrt{2}$	LC – MS/MS	60,2 – 797 µg/g créatinine	Médianes (µg/g créatinine) Fumeurs = 211 Non-fumeurs = 159
<b>Roethig et al. (2009)</b> (79)	États-Unis	Population générale	Urines des 24h	4662 (3585 fumeurs, 1077 non-fumeurs)	LDQ = 10,1 µg/L	?	LDQ / 2	LC – MS/MS	?	Moyennes (µg/24h) Fumeurs = 556 Non-fumeurs = 391
<b>Ding et al. (2009)</b> (80)	États-Unis	Population générale	?	120 (61 fumeurs, 59 non-fumeurs)	LDD = 0,14 µg/L	100% chez fumeurs 93% chez non-fumeurs	LDD / $\sqrt{2}$	LC – MS/MS	< LDD – 1092 µg/g créatinine	?
<b>Schettgen et al. (2009)</b> (81)	Allemagne	Population générale	?	81 fumeurs VS 73 non-fumeurs	LDD = 5 µg/L LDQ = 10 µg/L	100%	?	LC – MS/MS	15,4 – 2500 µg/L	Médianes (µg/L) Fumeurs = 398 Non-fumeurs = 289
<b>Sapkota et al. (2006)</b> (83)	États-Unis	Population générale Exposition Gaz Échappement	3 recueils : - Avant - Pendant - Après Exposition	9 péagers 7 expos urbaines 7 expos rurales	LDD = 3,7 µg/L	100%	LDD / 2	LC – MS/MS	42,8 – 770,1 µg/L	Médianes (µg/L) Péagers = 390,2 Urbaine = 244,1 Rurale = 254,8

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Fustinoni et al. (2004)</b> (82)	Italie	Travailleurs exposés travailleurs non-exposés	Fin de poste	18 exposés (1,5 µg/m³) 29 non-exposés (0,4 µg/m³)	LDD = 50 µg/L	100%	LDD / 2	LC – MS/MS	62 – 1643 µg/L	Médianes (µg/L) Exposés = 547 Non-exposés = 507
<b>Urban et al. (2003)</b> (71)	Allemagne	Population générale	Urines des 24h	10 fumeurs VS 10 non-fumeurs	LDD = 23 µg/L LDQ = 76 µg/L	100%	?	LC – MS/MS	106 – 1084 µg/24h	Moyennes (µg/24h) Fumeurs = 644 Non-fumeurs = 459
<b>Boogaard et al. (2001)</b> (69)	République Tchèque	Travailleurs exposés VS travailleurs non-exposés	Fin de poste	24 butadiène monomère (370 µg/m³) 34 caoutchouc styrène butadiène (1100 µg/m³) 25 administratifs (15 µg/m³)	?	?	?	GC – MS/MS	52 – 26207 µg/L	Médianes (µg/L) Butadiène monomère = 508 Caoutchouc styrène butadiène = 1479 Administratifs = 355
<b>Bechtold et al. (1994)</b> (70)	États-Unis	Travailleurs exposés Usine de production de 1,3-BD	Fin de poste	7 hautement exposés (4 ppm) 3 modérément exposés 10 non-exposés 9 témoins extérieurs	LDD = 100 µg/L	?	?	GC – MS	< 100 - > 10000 µg/L	Moyennes (µg/L) Hautement exposés = 3200 Modérément exposés = 1390 Non-exposés = 630 Témoins extérieurs = 320

### Annexe 7. Principales études relatives à la mesure de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie (MHBMA)

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Frigerio et al. (2020)</b> (72)	Pologne	Travailleurs (four à coke) et témoins en population générale	Fin de poste après au moins 3 postes	49 travailleurs et 49 témoins	LDQ = 0.04 µg/L  Dosage somme 1-MHBMA + 2-MHBMA	Témoins : 90% > LDQ  Travailleurs 96% > LDQ	LDQ / 2	LC – MS/MS	5 <sup>e</sup> et 95 <sup>e</sup> percentiles (µg/g créat) Témoins < LDQ – 2.47 Travailleurs 0.18 – 3.35	Médiane (µg/g créat) Témoins : 0.42 Travailleurs : 1.10
<b>Frigerio et al. (2019)</b> (73)	Italie	Employés de station-service et témoins non-exposés	Fin de poste	7 travailleurs et 7 témoins	LDQ = 0.04 µg/L  Dosage somme 1-MHBMA + 2-MHBMA	?	LDQ / 2	LC – MS/MS	Non-exposés 0.21 – 27.4 µg/L Exposés 0.47 – 17.79 µg/L	Médiane (µg/L) Non-exposés = 2.34 Exposés = 7.62
<b>CDC 2019 vol. 2</b> (65)	États-Unis	Population générale	?	1-MHBMA : 1352 non-fumeurs et 884 fumeurs 2-MHBMA : 1368 non-fumeurs et 904 fumeurs 3-MHBMA : 1296 non-fumeurs et 889 fumeurs	?	?	?	LC – MS/MS	?	Moyenne géométrique (IC 95%) [µg/g créat] 1-MHBMA : non calculée 2-MHBMA : non calculée 3-MHBMA : 4,96 (4,39 – 5,61)

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Boyle et al. (2016)</b> (74)	États-Unis	Femmes enceintes	?	488 dont 33 fumeuses	?	1-MHBMA et 2-MHBMA < 25%  3-MHBMA = 94%	?	LC – MS/MS	3-MHBMA maximum 597 µg/L	Médiane 3-MHBMA 6,90 µg/L
<b>Pluym et al. (2015)</b> (66)	Allemagne	Population générale	Urines des 24h	25 non-fumeurs et 25 fumeurs séparés en fumeurs légers (< 10 cig/jour) et gros fumeurs (> 10 cig/jour)	1-MHBMA LDD = 0,09 µg/L LDQ = 0,12 µg/L 2-MHBMA LDD = 0,03 µg/L LDQ = 0,13 µg/L	?	?	LC – MS/MS	1-MHBMA < LDD – 0,66 µg/g créat  2-MHBMA < LDD – 1,3 µg/g créat	Médianes (µg/g créat) 1-MHBMA Non-fumeurs < LDD Fumeurs légers < LDD Gros fumeurs = 0,53 2-MHBMA Non-fumeurs < LDD Fumeurs légers = 0,28 Gros fumeurs = 0,80
<b>Chiang et al. (2015)</b> (75)	Taiïwan	Population générale non exposée	Urines du matin	55 fumeurs et 55 non-fumeurs	LDD = 0,06 µg/L	?	?	LC – MS/MS	?	Moyennes (µg/L) Fumeurs = 129,2 Non-fumeurs = 52,3

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Kotapati et al. (2015)</b> (76)	République Tchèque	Travailleurs exposés (butadiène monomère et caoutchouc styrène-butadiène) VS contrôle	Urines de fin de poste	40 Travailleurs exposés (550µg/m³) VS 32 Travailleurs non-exposés (7µg/m³)	LDD = 0,2 µg/L LDQ = 0,5 µg/L	?	?	LC – MS/MS	0,5 – 200 µg/L	Moyennes (µg/L) Hommes exposés = 95,9 Hommes non-exposés = 9,9 Femmes exposées = 8,3 Femmes non-exposées = 3,1
<b>Park et al. (2014)</b> (67)	États-Unis	Population générale, fumeurs uniquement	Urines collectées durant 12 heures, à partir de 17h ~ 21h	584 participants : 196 d'origine japonaise 193 hawaïens 195 blancs	LDD = 0,1 µg/L LDQ = 0,5 µg/L	95,5%	LDD / 2	LC – MS/MS	?	Moyennes géométriques (µg/g créatinine) Origine japonaise = 4,4 Hawaïens = 5,3 Blancs = 6,7
<b>Borgie et al. (2014)</b> (77)	Liban	Travailleurs exposés au trafic routier	Le lundi Urines avant et après poste	47 policiers (24 exposés au trafic, 23 non-exposés)	LDQ = 5 µg/L	?	?	LC – MS/MS	0,2 – 147,6 µg/g créatinine	Médianes (µg/g créatinine) Policiers exposés - Avant poste = 20,1 - Après poste = 10,2 Policiers non-exposés - Avant poste = 3,1 - Après poste = 7,5

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Alwis et al. (2012)</b> (68)	États-Unis	Population générale non exposée	?	347 fumeurs 1203 non-fumeurs	LDD = 0,6 µg/L	99%	?	LC – MS/MS	?	Médianes (µg/L) Fumeurs = 26,6 Non-fumeurs = 4,53
<b>Sterz et al. (2012)</b> (84)	Allemagne	Population générale	?	142 fumeurs 41 non-fumeurs	1-MHBMA LDQ = 0.15 µg/L 2-MHBMA LDQ = 0.72 µg/L	1-MHBMA 69.4% > LDD 2-MHBMA non précisé	?	LC – MS/MS	1-MHBMA 0 – 5.82 µg/L 2-MHBMA 0 – 1.84 µg/L	Moyenne (µg/L) 1-MHBMA = 0.53 2-MHBMA = 0.52
<b>Eckert et al. (2010)</b> (78)	Allemagne	Travailleurs non exposés	Urines du matin	94 (40 fumeurs, 54 non-fumeurs)	LDD = 5 µg/g créatinine	10%	LDD / $\sqrt{2}$	LC – MS/MS	< 5 – 11,9 µg/g créatinine	Médianes (µg/g créatinine) Fumeurs = < 5 Non-fumeurs = < 5
<b>Arayasiri et al. (2010)</b> (86)	Thaïlande	Travailleurs exposés au trafic routier	Début et fin de poste	24 policiers exposés au trafic routier 24 policiers non-exposés Tous sont fumeurs	?	?	Exclues de l'analyse	LC – MS/MS	16,95 – 146,76 µg/g créat (début poste) 18,91 – 199,66 µg/g créat (fin poste)	Médianes (µg/g créat) Policier exposés - Avant poste = 68,41 - Après poste = 65,94 Policiers non-exposés - Avant poste = 52,53 - Après poste = 51,10

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Roethig et al (2009)</b> (79)	États-Unis	Population générale	Urines des 24h	4662 (3585 fumeurs, 1077 non-fumeurs)	LDQ = 0,1 µg/L	?	LDQ / 2	LC – MS/MS	?	Moyennes (µg/24h) Fumeurs = 3,61 Non-fumeurs = 0,30
<b>Ding et al. (2009)</b> (80)	États-Unis	Population générale	?	120 (61 fumeurs, 59 non-fumeurs)	LDD = 0,05 µg/L	87% chez fumeurs 78% chez non-fumeurs	LDD / √2	LC – MS/MS	< LDD – 122 µg/g créatinine	?
<b>Schettgen et al. (2009)</b> (81)	Allemagne	Population générale	?	81 fumeurs VS 73 non-fumeurs	LDD = 1 µg/L LDQ = 2 µg/L	21%	?	LC – MS/MS	< LDD – 17,5 µg/L	Médianes (µg/L) Fumeurs = < 2 Non-fumeurs = < 2
<b>Sarkar et al. (2008)</b> (85)	États-Unis	Population générale, diminution des biomarqueurs chez des fumeurs après arrêt du tabac	Urines des 24h, collectées de 7h du matin à 7h du matin le lendemain	Groupe 1 : 25 fumeurs (6 mg goudron) Groupe 2 : 20 fumeurs (11 mg goudron)	LDQ = 0,1 µg/L	?	?	LC – MS/MS	?	Moyennes (µg/g créatinine) Groupe 1 : Jour 0 = 2,70 Jour 1 = 0,48 Jour 8 = 0,09 Groupe 2 : Jour 0 = 3,64 Jour 1 = 0,57 Jour 8 = 0,06

Référence	Pays	Type de population	Moment de recueil	Effectif	LDD ou LDQ	% > LDD ou LDQ	Traitement des données censurées	Méthode de dosage	Valeurs Extrêmes	Valeur moyenne / médiane
<b>Sapkota et al. (2006)</b> (83)	États-Unis	Population générale Exposition Gaz Échappement	3 recueils : - Avant - Pendant - Après Exposition	9 péagers 7 expositions urbaines 7 expositions rurales	LDD = 0,4 µg/L	95%	LDD / 2	LC – MS/MS	0,75 – 35,6 µg/L	Médianes (µg/L) Péagers : 6,8 Urbaine : 4,7 Rurale : 6,1
<b>Fustinoni et al. (2004)</b> (82)	Italie	Travailleurs exposés VS travailleurs non-exposés	Fin de poste	18 exposés (1,5µg/m <sup>3</sup> ) VS 29 non-exposés (0,4µg/m <sup>3</sup> )	LDD = 1 µg/L	?	LDD / 2	LC – MS/MS	< LDD – 50,6 µg/L	Médianes (µg/L) Exposés = 5,0 Non-exposés = 5,6
<b>Urban et al. (2003)</b> (71)	Allemagne	Population générale	Urines des 24h	10 fumeurs VS 10 non-fumeurs	LDD = 0,9 µg/L LDQ = 2,7 µg/L	?	?	LC – MS/MS	7,0 – 145,1 µg/24h	Moyennes (µg/24h) Fumeurs = 86,4 Non-fumeurs = 12,5
<b>Boogaard et al. (2001)</b> (69)	République Tchèque	Travailleurs exposés VS travailleurs non-exposés	Fin de poste	24 butadiène monomère (370µg/m <sup>3</sup> ) 34 caoutchouc styrène butadiène (1100 µg/m <sup>3</sup> ) 25 administratifs (15 µg/m <sup>3</sup> )	?	?	?	GC – MS/MS	< 0,1 – 962 µg/L	Médianes (µg/L) Butadiène monomère = 3,6 Caoutchouc styrène butadiène = 20 Administratifs = 1,6

## Fiche de renseignements médicaux et professionnels accompagnant l'échantillon d'urine

A remplir par le salarié à la fin du poste de travail

### Renseignements individuels vous concernant

Nom : ..... Prénom : ..... Sexe :  Homme  Femme  
 Date de naissance : ...../...../..... Date du prélèvement : ...../...../..... À quelle heure avez-vous effectué le prélèvement d'urine ? .....h.....  
 À quelle heure avez-vous débuté votre poste aujourd'hui ? .....h..... À quelle heure avez-vous terminé votre poste ? .....h.....  
 Fumez-vous ?  Fumeur  Non-fumeur  
 Combien de cigarettes avez-vous fumé dans les 24 heures avant le prélèvement ? .....  
 Combien de cigarettes avez-vous fumé depuis votre prise de poste ? .....  
 Combien de cigarettes avez-vous fumé dans les 2 heures avant le prélèvement ? .....  
 Dans les 12 dernières heures avez-vous consommé de la bière, du vin ou une autre boisson alcoolisée ?  Non  1 à 2 verres  Plus de 2 verres  
 Avez-vous pris des médicaments dans les 24 dernières heures ?  Oui  Non Si oui, le ou lesquels ? .....

### Concernant votre activité de travail les jours précédant le prélèvement

	Quel était votre poste ?	Quels étaient vos horaires ?	Quelles étaient vos tâches ?	Quelle était le type de production ?
<b>Hier</b>				
<b>Avant-hier</b>				
<b>Il y a 3 jours</b>				

Si vous n'avez pas travaillé ces jours-là précisez « Non travaillé » dans le tableau

## Annexe 8. Fiche de renseignements médicaux et professionnels utilisée pour le recueil d'urines

### Concernant votre activité de travail le jour du prélèvement

Quel est l'intitulé de votre poste ce jour ? .....

Depuis combien de temps travaillez-vous ce poste de travail dans l'entreprise ? ..... (mois, années)

Pourriez-vous décrire les tâches de travail effectuées durant votre poste aujourd'hui ainsi que leur durée approximative ?

.....  
.....

Quel(s) produit(s) avez-vous utilisé ou manipulé durant votre poste ?

.....  
.....

Êtes-vous exposé à des fumées ou des poussières ?  Oui  Non  Je ne sais pas Si oui, précisez l'origine de ces émissions : .....

L'activité de ce jour était-elle :  Plus importante que d'habitude  Habituelle  Moins important que d'habitude

Y a-t-il eu ce jour un dysfonctionnement ou un fait inhabituel ?  Oui  Non Si oui, décrivez le dysfonctionnement : .....

### Concernant les moyens de protection utilisés le jour du prélèvement (A ne pas remplir si vous occupez un poste administratif)

Existe-t-il un système d'aspiration ou de ventilation dans les locaux ou à votre poste de travail ?  Oui  Non  Je ne sais pas

Y a-t-il eu une vérification récente de l'efficacité du système de ventilation ou d'aspiration ?  Oui  Non  Je ne sais pas

Portez-vous un masque respiratoire ?  Oui  Non Si oui, depuis combien de temps utilisez-vous le même masque ? .....

**A ne pas remplir si vous n'utilisez pas de protection respiratoire :**

Quel type de masque utilisez-vous ?  Ventilation libre  Ventilation assistée  Isolant (adduction d'air)  Je ne sais pas

Quel est le type du filtre anti-poussière ?  P1 ou FFP1  P2 ou FFP2  P3 ou FFP3  Je ne sais pas

Quel est le type de la cartouche ?  A (marron)  B (gris)  E (jaune)

K (vert)  Autre  Je ne sais pas

### Annexe 8. (suite)

**Symptômes, gênes et remarques particulières**

Avez-vous déjà présenté une gêne ou des symptômes particuliers au cours d'un poste de travail (irritation de la peau, de la gorge, picotements des yeux, vertiges, toux, maux de tête, autre...) ?  Oui  Non

Si oui, décrivez les circonstances et la fréquence des symptômes : .....

.....

.....

Avez-vous des commentaires ou remarques ? .....

.....

Merci de votre participation

**Annexe 8. (suite)**

**AUTEUR : Nom :** Launay

**Prénom :** Jérémy

**Date de Soutenance :** 25 Septembre 2020

**Titre de la Thèse :** Evaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** *Médecine du travail*

**DES + spécialité :** *Médecine du travail*

**Mots-clés :** 1,3-butadiène, biométrie, DHBMA, MHBMA, évaluation des risques, prévention

**Résumé :**

**Introduction :** Le 1,3-butadiène est un produit de l'industrie pétrochimique, utilisé pour la fabrication de matières plastiques, de caoutchoucs et de résines. C'est une substance cancérogène dont le niveau d'exposition doit être aussi bas que possible. Un descriptif de l'évaluation de l'exposition au 1,3-butadiène par biométrie dans plusieurs secteurs d'activités différents est proposé : industrie du pneumatique, plasturgie et pétrochimie.

**Matériel et méthode :** Les entreprises ont été approchées par le biais du médecin du travail assurant le suivi de santé des salariés. Pour chaque salarié participant, un échantillon d'urines a été recueilli en fin de poste de travail afin de doser deux métabolites du 1,3-butadiène.

**Résultats :** Dans l'industrie pétrochimique, les niveaux d'exposition identifiés montrent une surexposition, par rapport à la population générale, des salariés affectés au chargement et déchargement des navires de la coupe C4, contenant entre autres, 45% de 1,3-butadiène.

**Discussion et conclusion :** La surveillance biologique de l'exposition est un outil précieux. Elle permet d'identifier les secteurs exposants d'une entreprise et d'orienter les mesures de prévention. Des efforts en matière de prévention primaire demeurent nécessaires afin de réduire au plus bas les expositions dans l'industrie pétrochimique. Une campagne nationale de mesurages est en cours afin de préciser les niveaux d'exposition et d'orienter la prévention.

**Composition du Jury**

**Président :** Madame le Professeur Annie Sobaszek

**Assesseurs :** Madame le Professeur Delphine Allorge

Madame le Docteur Ariane Leroyer

Madame le Docteur Catherine Nisse