

1,3-Butadiène

Famille	Hydrocarbures aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	241
Fiche(s) Metropol	177 ; 424
Numéro CAS principal	106-99-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">Synonymes : Buta-1,3-diène ; Divinyle ; Vinyléthylène

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 2-hydroxy-3-butényl mercapturique (MHBMA) urinaire
- Acide 3,4-dihydroxybutyl mercapturique (DHBMA) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1]

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation de façon rapide (entre 40 et 60 %). L'absorption par voies cutanée et digestive reste très peu documentée.

Il n'existe pas de donnée concernant la distribution du 1,3-butadiène chez l'homme à ce jour. Chez les rongeurs, il se distribue largement dans les tissus dès le début de l'exposition, avec les concentrations les plus fortes retrouvées dans le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas.

Le 1,3-butadiène semble principalement oxydé en 1,2-époxy-3-butène (EB) sous l'action des cytochromes P450 ; l'EB est lui-même, soit oxydé en 1,2,3,4-diépoxybutane (DEB) via les cytochromes P450 (voie minoritaire), soit principalement hydrolysé en 1,2-dihydroxy-3-butène (3-butène-1,2-diol ou butènediol) via l'époxyde hydrolase (EH). L'hydrolyse du diépoxybutane par l'EH et l'oxydation du butènediol par le cytochrome P450 aboutissent à la formation de 1,2-dihydroxy-3,4-époxybutane (ou 3,4-époxy-1,2-butanediol ou EBdiol). Les différents époxydes (EB, DEB, butènediol, puis EBdiol) ainsi obtenus peuvent alors :

- soit être inactivés par hydrolyse ;

- soit former des acides mercapturiques par conjugaison avec le glutathion. L'époxybutène forme ainsi l'acide 2-hydroxy-3-buténylmercapturique (MHBMA), mélange des isomères N-acétyl-S-(1-hydroxyméthyl-2-propényl)-L-cystéine (1-MHBMA), N-acétyl-S-(2-hydroxyméthyl-3-propényl)-L-cystéine (2-MHBMA) et N-acétyl-S-(4-hydroxy-2-butén-1-yl)-L-cystéine (3-MHBMA), isomère majoritaire. Le butènediol peut également être conjugué pour former l'acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA ou N-acétyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cystéine), mais aussi l'acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique (THBMA) ;

- soit former des liaisons covalentes (adduits) :

- avec l'hémoglobine : N-(1- et N-(2-hydroxy-3- butényl)valine (MHBVal), N,N-(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine (pyrVal), N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine (THBVal), produits de réaction respectivement de l'époxybutène, le diépoxybutane et l'époxybutanediol avec la valine N-terminale de l'hémoglobine. Le THBVal est majoritaire (> 99 % des adduits formés).
- ou avec l'ADN : le N-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adénine (N1-THB-Ade), le N-7-(2,3,4-trihydroxybut-1yl)guanine (N7-THB-Gua), le N-7-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)guanine (N7-HB-Gua).

Le 1,3-butadiène est éliminé essentiellement par l'air expiré, sous forme de CO₂, et dans les urines et fèces, sous forme de deux métabolites majoritaires (DHBMA et MHBMA). Des taux d'excrétion urinaire de plus de 97% pour le DHBMA et de moins de 3% pour le MHBMA ont été rapportés mais la fraction de la dose inhalée n'est pas connue. Leurs cinétiques d'élimination ne sont pas précisément connues mais des études de terrain indiquent une accumulation sur des jours d'exposition consécutifs.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les acides mercapturiques, **acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA) et acide 2-hydroxy-3-buténylmercapturique (MHBMA) urinaires** en fin de poste et fin de semaine, sont proposés pour la surveillance biologique de l'exposition au 1,3-butadiène. Ces indicateurs sont bien corrélés avec l'exposition de la journée **2-4**.

L'Anses a considéré qu'aucune valeur limite biologique (VLB) ne pouvait être proposée pour ces indicateurs. En effet, les valeurs calculées à partir des corrélations avec les concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³)* associées aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie (10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶) seraient extrapolées pour des concentrations atmosphériques très basses par rapport à celles ayant permis d'établir ces corrélations. De plus, elles sont très proches voire inférieures aux valeurs retrouvées en population générale **1**.

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles ont été établies par d'autres organismes, sur la base de la relation avec l'exposition externe :

- des valeurs EKA ont été proposées par la Commission allemande DFG pour le DHBMA et le MHBMA urinaires en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours : 600-1000-1600 µg/g de créatinine pour le DHBMA et 10-20-40 µg/g de créatinine le MHBMA urinaires, correspondant à une exposition à des concentrations atmosphériques de 1,3-butadiène de 0,45-1,1-2,3 mg/m³ respectivement (valeurs EKA, DFG, 2012) [5].

- la valeur BEI établie par l'ACGIH (2006) pour le DHBMA urinaire correspond à une exposition au 1,3-butadiène de 4,5 mg/m³ (valeur TLV-TWA). Elle est accompagnée des notations SQ "semi quantitative" puisque l'association avec l'exposition externe n'est pas toujours significative dans les études de terrain et B « bruit de fond » puisque le DHBMA est présent dans les urines de sujets non professionnellement exposés (voir "Questions-réponses" en page d'accueil). Le dosage du MHBMA n'a pas été retenu par l'ACGIH comme BEI, en partie en raison de son élimination urinaire très variable en fonction du phénotype de la glutathion-S-transférase 6.

Le DHBMA et le MHBMA (notamment le 3-MHBMA, isomère quantitativement le plus important) sont présents dans les urines de sujets non professionnellement exposés. Des valeurs biologiques d'interprétation issues de la population générale sont proposées :

- des valeurs biologiques de référence (VBR) selon le statut tabagique sont recommandées par l'Anses pour le DHBMA et le 3-MHBMA, isomère majoritaire du MHBMA 1, correspondant au 95^{ème} percentile arrondi des valeurs retrouvées en population générale adulte dans l'étude américaine NHANES 2013-2014 :

- DHBMA urinaire : 750 µg/L (550 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs et 1100 µg/L (750 µg/g de créatinine) chez les fumeurs ;
- 3-MHBMA urinaire : 20 µg/L (15 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs et 120 µg/L (110 µg/g de créatinine) chez les fumeurs.

- des valeurs BAR sont proposées par la Commission allemande Goëh sur la base d'études d'imprégnation en population générale en Allemagne 7, 8 :

- DHBMA urinaire : 400 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs, correspondant au 95^{ème} percentiles des valeurs observées ;
- MHBMA urinaire : < 2 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs (95^{ème} percentile < 2 µg/L (LOQ) [8]).

Le dosage de l'acide mercapturique THBMA urinaire a également pu être proposé mais peu de données sont disponibles.

Les adduits à l'hémoglobine (N-(1- et N-(2-(hydro-3-butényl)valine ou MHBVal) et N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine) (THBVal), indicateurs spécifiques, reflètent l'exposition des 4 mois précédents. Ils ont été corrélés avec l'exposition au 1,3-butadiène moyennée sur une période de 2-4 mois dans certaines études 2, 4, 9-10

L'Anses a considéré qu'aucune VLB ne pouvait être proposée pour ces indicateurs, pour les mêmes raisons que celles évoquées pour le dosage des acides mercapturiques. Par ailleurs, les données disponibles sont insuffisantes pour proposer des VBR (absence de données en population générale, études de terrain rapportant des valeurs chez des sujets non-exposés de faible effectif).

L'ACGIH a établi un BEI pour le MHBVal à 2,5 pmol/g Hb après au moins 4 mois d'exposition, correspondant à une exposition atmosphérique à 2 ppm (4,4 mg/m³) de 1,3-butadiène (TLV-TWA du 1,3-butadiène) ; cette valeur est accompagnée d'une notation SQ "semi quantitative" puisqu'elle est basée sur la relation entre les concentrations des adduits et les mesures atmosphériques de 1,3-butadiène rapportée dans une seule étude [2, 9] (voir "Questions-réponses" en page d'accueil).

Le 1,3-butadiène mesuré dans l'air expiré, le sang et/ou les urines est spécifique de l'exposition, mais les corrélations avec les concentrations atmosphériques ne sont pas toujours bonnes.

* VLEP-8h en France : 1 ppm (2,2 mg/m³)

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte du tabagisme qui augmente les concentrations urinaires de DHBMA et, de manière plus importante, de MHBMA.

Pour le DHBMA, présent en quantité plus importante que le MHBMA dans les urines de sujets non professionnellement exposés, des sources endogènes possibles sont évoquées (catabolisme des glucides générant du 3-butène-1,2-diol, responsable de la formation de DHBMA) 11.

L'exposition au chloroprène (dérivé chloré du butadiène) entraîne également la formation de MHBMA et de DHBMA [12].

Dans une étude expérimentale chez l'animal, une inhibition compétitive du métabolisme du 1,3-butadiène par une exposition au styrène jusqu'à une dose de 90 ppm a été observée [13].

La quantification du 3-MHBMA requiert une technique d'analyse spécifique. Pour les adduits à l'hémoglobine, la méthode de dosage est assez complexe et devra être suffisamment sensible.

Bibliographie spécifique

1. Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Le 1,3-butadiène. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2020 : 93 p (<https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-referance>).
2. van Sittert NJ, Megens HJ, Watson WP, Boogaard PJ. Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer risk assessment. Toxicol Sci.

2000 ; 56(1) : 189-202.

3. Kotapati S, Esades A, Matter B, Le C et al. High throughput HPLC-ESI(-)-MS/MS methodology for mercapturic acid metabolites of 1,3-butadiene: Biomarkers of exposure and bioactivation. *Chem Biol Interact.* 2015 ; 241 : 23-31.
4. Albertini RJ, Srám RJ, Vacek PM, Lynch et al. Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3-butadiene: a transitional epidemiologic study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2003 ; (116) : 1-141 ; discussion 143-62.
5. Göen T. 1,3-butadiène. Addendum for re-evaluation of EKA and evaluation of BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2013. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 : Doc914 (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
6. 1,3-butadiene. Update 2006. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021 (<https://www.acgih.org/publications/acgih-signature-publications/>)
7. Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K et al. - Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health.* 2011 ; 214 (3) : 196-204.
8. Schettgen T, Musiol A, Alt A, E Ochsmann E et al. A method for the quantification of biomarkers of exposure to acrylonitrile and 1,3-butadiene in human urine by column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2009 ; 393(3) : 969-81.
9. Boogaard PJ. Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 ; 778(1-2) : 309-22.
10. Vacek PM, Albertini RJ, Sram RJ, Upton P et al. Hemoglobin adducts in 1,3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chem Biol Interact.* 2010 ; 188(3) : 668-76.
11. Fustinoni S, Soleo L, Warholm M, Begemann P et al. Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 ; 11(10 Pt 1) : 1082-90.
12. Eckert E, Leng G, Gries W, Göen T. Excretion of mercapturic acids in human urine after occupational exposure to 2-chloroprene. *Arch Toxicol.* 2013 ; 87(6) : 1095-102.
13. Laib RJ, M Tucholski M, J G Filser JG, G A Csanády A. Pharmacokinetic interaction between 1,3-butadiene and styrene in Sprague-Dawley rats. *Arch Toxicol.* 1992 ; 66(5) : 310-4.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Renseignements utiles pour le dosage de Acide 2-hydroxy-3-butényl mercapturique (MHBMA) urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	MHBMA urinaire en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours < 2 µg/g de créatinine pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG 2012) [G1]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Voir "Indicateurs biologiques d'exposition" (valeurs EKA, DFG 2012) [G1]
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 233 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 60.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 35.0 € à 59.5 €, prix moyen 47.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 3,4-dihydroxybutyl mercapturique (DHBMA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

DHBMA urinaire : 550 µg/g de créatinine (750 µg/L) chez les non-fumeurs et 750 µg/g de créatinine (100 µg/L) chez les fumeurs (VBR Anses, 2020) [1]

DHBMA urinaire : 510 µg/g de créatinine (832 µg/L) chez les non-fumeurs et 721 µg/g de créatinine (1260 µg/L) chez les fumeurs (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 18 ans), NHANES 2015-2016 [G2]

DHBMA urinaire : 400 µg/g de créatinine pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2012) [G1]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

DHBMA urinaire : 2,5 mg/L en fin de poste (ACGIH, 2006) [G3]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

DHBMA urinaire : voir "Indicateurs biologiques d'exposition" (valeurs EKA, DFG, 2012) [G1]

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 mmol/L = 251 mg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 60.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 35.0 € à 59.5 €, prix moyen 47.25 €

Historique

Création de la fiche	2013
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s) ▪ Bibliographie 	