

Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-561



Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants

*Robert Tardif
Ginette Charest-Tardif
Ginette Truchon
Martin Brochu*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

Mission *travaillent pour vous !*

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.

De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales
2008

ISBN : 978-2-89631-265-8 (version imprimée)

ISBN : 978-2-89631-266-5 (PDF)

ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mai 2008



Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

■ RAPPORT R-561

Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Robert Tardif et Ginette Charest-Tardif, Santé environnementale
et Santé au travail, Université de Montréal*

Ginette Truchon, Service de la recherche, IRSST

*Martin Brochu, Faculté d'éducation physique et sportive,
Université de Sherbrooke*

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSS

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iii
REMERCIEMENTS.....	v
1.0 INTRODUCTION ET RAPPEL DES OBJECTIFS	1
2.0 METHODOLOGIE	2
2.1 Exposition des volontaires en chambre d'inhalation	2
2.1.1 Caractérisation des sujets volontaires au laboratoire de physiologie de l'exercice.....	2
2.1.2 Évaluation des coefficients de partage sang:air des solvants chez les volontaires.....	2
2.1.3 Description des scénarios d'exposition.....	2
2.1.4 Prélèvements et mesures des indicateurs biologiques de l'exposition.....	3
2.2 Modélisation TCPB de l'influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition.....	3
2.2.1 Structure du modèle TCPB.....	3
2.2.2 Paramètres physiologiques du modèle TCPB.....	3
2.2.3 Paramètres spécifiques aux substances	3
2.2.4 Estimation de la ventilation alvéolaire à partir des mesures physiologiques	4
2.2.5 Logiciel de modélisation.....	4
2.3 Analyses statistiques.....	5
3.0 RESULTATS.....	5
3.1 Données expérimentales recueillies chez les volontaires	5
3.1.1 Données physiologiques et anthropométriques	5
3.1.2 Mesures des indicateurs biologiques d'exposition.....	6
3.1.3 Corrélations entre paramètres physiologiques mesurés et indicateurs biologiques.....	8
3.2 Prédiction de l'impact de la charge de travail sur des indicateurs biologiques d'exposition à l'aide de la modélisation TCPB.	9
3.2.1 Toluène.....	9
3.2.2 n-Hexane	10
3.2.3 Acétone.....	10
3.2.4 Styène	11
3.2.5 Trichloroéthylène	12
4.0 DISCUSSION ET CONCLUSION.....	13
5.0 BIBLIOGRAPHIE.....	15
ANNEXE I	43

Équations mathématiques du modèle TCBP	43
ANNEXE II.....	45
Paramètres physico-chimiques, métaboliques et d'excrétion des composés	45

SOMMAIRE

Plusieurs facteurs qui sont susceptibles d'exercer un impact majeur sur le comportement des contaminants dans l'organisme des individus exposés. À cet égard, la ventilation alvéolaire joue un rôle particulièrement important puisqu'elle est directement influencée par l'intensité de l'activité physique ou de la charge de travail. Or toute augmentation de cette charge de travail se traduit par une augmentation de la ventilation alvéolaire laquelle dépend de la fréquence respiratoire et du volume courant. Selon les produits en cause, ces modifications physiologiques peuvent avoir des répercussions importantes sur les quantités de contaminants absorbées et sur leur élimination, et par conséquent, sur leurs indicateurs biologiques d'exposition (IBE).

Dans cette étude nous avons caractérisé l'influence exercée par une augmentation de la charge de travail sur la cinétique de cinq solvants industriels [toluène (TOL), n-hexane (HEX), styrène (STY), trichloréthylène (TRI), acétone (ACE)] par le biais d'une étude en laboratoire chez des volontaires qui ont été exposés à des concentrations correspondant à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP/Québec) pour ces solvants. Durant les expositions, les volontaires ont été soumis à un régime d'exercices de type aérobie (AERO) et/ou musculaire (MUSC) à l'aide d'ergomètres.

Nos travaux ont permis de démontrer/confirmer l'influence exercée par le travail mécanique (aérobie ou musculaire) sur la ventilation pulmonaire (VE_{pulm}) et la demande en oxygène (VO_2). Pour un même niveau d'effort, la demande en O_2 et la fréquence respiratoire sur une bicyclette ergométrique est supérieure à celle d'un travail musculaire à l'aide d'une poulie, et ce, pour une même VE_{pulm} . À partir de données physiologiques obtenues auprès des volontaires, nous avons développé des équations allométriques qui éventuellement pourront être utilisées pour fixer les valeurs de certains paramètres physiologiques afin de prédire, pour d'autres substances, l'impact de la charge de travail par une approche basée sur la modélisation toxicocinétique à base physiologique (TCBP).

Sauf pour l'HEX, les résultats de cette étude démontrent clairement qu'une augmentation de la charge de travail se traduit par une absorption accrue des solvants. Cette augmentation de la dose absorbée est cependant variable d'un solvant à l'autre et a comme conséquence de modifier de façon significative - à la hausse - la valeur des IBE (ex, niveau de solvant dans l'air alvéolaire, quantité de solvant/métabolite dans l'urine). Parmi les cinq solvants étudiés, le toluène est celui dont la cinétique est la plus sensible à une augmentation de la charge de travail. L'HEX, au contraire, est un solvant dont les IBE sont pratiquement insensibles.

Le principal avantage de cette étude est lié au fait que la caractérisation de l'impact de la charge de travail sur les IBE de cinq solvants a été réalisée expérimentalement dans des conditions semblables à celles qui prévalent en milieu de travail. Cela devrait selon nous faciliter l'interprétation et l'applicabilité des résultats aux conditions d'exposition qui sont normalement rencontrées en milieu de travail.

Nous avons développé, pour chacun des solvants à l'étude, un modèle TCBP qui a permis de décrire/prédire la cinétique des solvants et les valeurs de leurs IBE urinaires pour différents niveaux de charge de travail, de même que l'impact sur les IBE dans l'air alvéolaire. La modélisation TCBP a confirmé les observations faites en laboratoire à l'effet que, 1) pour les solvants qui sont particulièrement solubles dans le sang (TOL, ACE, STY), la charge de travail a un impact significatif sur la valeur des indicateurs d'exposition et, 2) que le type d'activité

physique (ex, AERO vs MUSC) comparativement à l'intensité (ex, repos vs 50W), a relativement peu d'impact.

Enfin, nos travaux suggèrent également que la valeur de référence des IBE de certains solvants (ex, TOL) devrait être réinterprétée en tenant compte le niveau de charge de travail plus représentatif d'un travailleur-type ou, à tout le moins, être adaptée à la réalité des postes de travail de l'industrie en terme de charge de travail.

En conclusion, cette étude montre que l'intensité de la charge de travail exerce un impact significatif sur les IBE de certains solvants. En conséquence, il est important de prendre en considération le niveau de la charge de travail dans l'interprétation des données de surveillance biologique et dans la détermination des valeurs de références des IBE. Les résultats de la modélisation suggèrent que cette approche peut et devrait être exploitée pour prédire l'impact de la charge de travail sur la cinétique des contaminants en général.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier pour leur importante contribution les personnes, étudiant(e)s et techniciennes ou agents de recherche, qui ont participé à cette étude : Véronique Nadeau, Pierre St-Jean, Nadia Coiteux, Claude Emond, Mylène Beaudoin, Véronique Perrault, Suzanne Paradis et Lucille Richard. Les auteurs tiennent également à remercier le Dr. Irène Sari-Minodier pour ses commentaires lors de la lecture de ce document

1.0 Introduction et rappel des objectifs

La composition de l'organisme, la capacité métabolique innée ou acquise des individus, le genre, l'âge, la maladie, les habitudes alimentaires et la prise de médicaments sont autant de facteurs qui peuvent influencer la cinétique des contaminants dans l'organisme (Truchon et Tardif, 2002). À cet égard, nous avons dans une récente recherche (IRSST #097-99) - basée essentiellement sur une approche faisant appel à des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) et à base compartimentale, couplés à la simulation Monte-Carlo - montré que la charge de travail représente un facteur très important pouvant influencer la cinétique des solvants organiques, et que lorsqu'elle est augmentée, elle favorise leur absorption au niveau pulmonaire. Une des conclusions de cette étude était à l'effet que le niveau d'activité physique [exprimé par la charge de travail en watts (W)], principalement de par son influence sur la ventilation alvéolaire et sur l'absorption pulmonaire des contaminants, pouvait contribuer de façon importante à expliquer la variabilité biologique affectant la mesure des indicateurs d'exposition (Truchon et coll., 2003). Transposé en milieu de travail, cela signifie que la ventilation alvéolaire varie avec la charge de travail et que toute augmentation de cette charge de travail se traduit par une augmentation de la ventilation alvéolaire laquelle est pour sa part influencée par la fréquence respiratoire et le volume courant. Selon les produits en cause, ces modifications physiologiques peuvent avoir des répercussions importantes sur les quantités de contaminants absorbées et sur leur élimination.

Ces observations nous ont amenés à poser la question de recherche suivante : Comment doit-on tenir compte de l'impact exercé par la charge de travail sur les indicateurs biologique d'exposition (IBE) notamment dans le développement et l'application de modèles TCBP pour proposer et interpréter les valeurs des IBE ?

L'**objectif général** de la présente étude était de caractériser l'influence exercée par la charge de travail sur la cinétique de cinq solvants dans une étude en laboratoire chez des volontaires humains. Nous nous sommes particulièrement penchés sur l'impact exercé par la charge de travail sur les IBE de ces solvants.

Les **objectifs spécifiques** visaient à :

- 1) Caractériser en laboratoire l'influence de la charge de travail sur la cinétique de cinq solvants [toluène (TOL), n-hexane (HEX), styrène (STY), trichloréthylène (TRI), acétone (ACE)] ayant des propriétés physico-chimiques et des profils cinétiques variables, sous des conditions réelles d'exposition représentant divers types (exercices : musculaires, aérobies et combinés) et intensités d'activité physique (ex, repos, 50 W et 100 W) ;
- 2) Produire, en faisant appel, aux principes et techniques de la physiologie de l'exercice, des données physiologiques qui permettent de décrire les différents niveaux et types de charge de travail ainsi que leur impact réel sur la cinétique des contaminants et sur celle de leurs IBE respectifs ;
- 3) Développer un modèle TCBP pour chacun des solvants dans le but de reproduire les expositions des volontaires. Cette approche de modélisation devrait servir éventuellement à prédire l'impact de la charge de travail sur la cinétique des solvants en général.

2.0 Méthodologie

2.1 Exposition des volontaires en chambre d'inhalation

2.1.1 Caractérisation des sujets volontaires au laboratoire de physiologie de l'exercice

Pour chacun des solvants étudiées, l'effectif était de quatre volontaires (hommes ou femmes) (Tableau 11). Les données anthropométriques des sujets (taille, poids corporel, pourcentage de masse grasse) ont été recueillies au laboratoire de physiologie de l'exercice du Département de kinésiologie (Université de Montréal). Chacun des sujets a été soumis à un protocole visant à évaluer sa consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}), sur un tapis roulant. Parallèlement, des mesures de paramètres physiologiques comme la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (F_{resp}), la ventilation pulmonaire (VE_{pulm}) et la consommation d'oxygène (VO_2) ont été faites à divers niveaux d'effort ciblés (repos, 50W et 100W). Les ergomètres et conditions utilisés visaient à mimer les types d'activité physique utilisés lors des expositions en chambre d'inhalation : 1) tapis roulant, 2) bicyclette ergométrique, 3) poulie 4) pédalier manuel et, 5) poids libres (Nadeau et coll., 2006 ; Tardif et coll., 2007).

2.1.2 Évaluation des coefficients de partage sang:air des solvants chez les volontaires

Avant les expositions, chaque sujet a fourni un échantillon de sang qui a servi à déterminer le coefficient de partage sang: air pour le solvant auquel il a été exposé. Cette mesure a été réalisée selon une méthode adaptée de Sato & Nakajima (1979) et de Fiserova-Bergerova & Diaz (1986).

2.1.3 Description des scénarios d'exposition

Les concentrations d'exposition sont demeurées constantes durant les différentes séances d'exposition et égales à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) en vigueur au Québec : 50 ppm (TOL), 50 ppm (HEX), 500 ppm (ACE), 20 ppm (STY) et 50 ppm (TRI). Chaque groupe de volontaires ($n=4$) a été exposé à un solvant à la fois, durant plusieurs séances d'exposition tenues au laboratoire d'inhalation du département de Santé Environnementale et Santé au Travail de l'Université de Montréal (Tardif et coll., 1997). La variation quotidienne du niveau de solvant est demeurée inférieure à 4%. Deux systèmes indépendants ont été utilisés pour vérifier le niveau d'exposition durant les séances : un chromatographe en phase gazeuse (Chrompack CP-3800 (Varian, Canada) et un spectrophotomètre à infra-rouge (Miran 1A ou SapphIRe, (Foxboro). Pour chaque exposition, divers niveaux d'activité physique ont été testés (repos, 50 W, 75 W et/ou 100 W) pour des périodes variables, exigeant soit un effort de type aérobie (AÉRO), musculaire (MUSC) ou mixte impliquant les deux types d'effort en alternance (AÉRO/MUSC). Le Tableau 1 récapitule les conditions d'exposition qui ont prévalu lors des diverses séances d'exposition pour le TOL. L'intensité totale de l'effort quotidien a été calculée en pondérant l'effort en fonction du temps, au repos (12,5 W) et à l'exercice (50 W, 75 W et 100 W), durant la période d'exposition. Nous utilisons cette valeur pondérée (IWA_{effort}) exprimée en watts dans le présent rapport. En règle générale, la durée de l'exposition variait entre 3 h et 7 h, incluant une période de repos (1 h) sans exposition pour les durées de 7 h (Nadeau et coll., 2006). Le protocole présenté au Tableau 1 a parfois été modifié en cours de projet pour tenir compte de la résistance physique de certains sujets et de leur capacité à effectuer les exercices.

2.1.4 Prélèvements et mesures des indicateurs biologiques d'exposition

Des échantillons d'air alvéolaire ont été prélevés à divers temps durant et après chaque séance d'exposition pour la mesure des solvants inchangés (Nadeau et coll., 2006 ; Tardif et coll., 2007). Afin de respecter le nombre de pages alloué à ce rapport, nous ne présentons ici que les résultats et analyses statistiques pour les prélèvements faits à 165 min et 405 min, soit après les dernières périodes d'exercice du matin et de l'après-midi. Enfin des échantillons d'urine ont été prélevés avant chacune des séances d'exposition et, à la fin de la première (0-3h) et de la dernière période (3-7h) d'exposition (cette dernière incluant la période de repos sans exposition) pour la mesure des solvants inchangés ou de métabolites. Le Tableau 2 dresse la liste des indicateurs biologiques urinaires, de même que des références aux méthodes analytiques utilisées.

2.2 Modélisation TCPB de l'influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition

2.2.1 Structure du modèle TCPB

Le modèle TCPB générique qui a été utilisé dans le cadre de ce projet est constitué de six compartiments (Figure 1), tel que décrit par Tardif et coll. (1997), et Ramsey & Andersen (1984). Il a été adapté pour tenir compte du niveau d'activité physique (charge de travail) selon Johanson & Naslund (1988) (Tableau 3). Dans certains cas, des compartiments supplémentaires [rénal (ACE) ; pulmonaire (ACE, STY)] ont été ajoutés.

2.2.2 Paramètres physiologiques du modèle TCPB

Le modèle tient compte des modifications de la ventilation alvéolaire (Q_{alv}) et de la variation de la consommation d'oxygène (ΔVO_2), qui varient à l'effort (Tableau 4). Le débit sanguin est ajusté à chacun des compartiments, à partir de la ΔVO_2 et la somme des débits aux compartiments correspond au débit cardiaque total (Q_c). Les équations (Annexe I) sont tirées de Jonsson et coll. (2001). Les constantes ont été modifiées afin de reproduire les débits sanguins de référence proposés par Åstrand en 1983. Le Tableau 5 résume les constantes et les débits utilisés pour diverses charges de travail. Le Tableau 6 présente les débits sanguins qui ont été estimés par modélisation pour une charge de 50W. Le taux d'excrétion de la créatinine a été calculé à partir d'équations qui tiennent compte de l'âge, du genre et du poids corporel des individus (Walser, 1987). Certaines des données anthropomorphiques spécifiques aux volontaires ont été incluses dans les modèles individualisés : poids, pourcentage de masse grasse, coefficient de partage sang:air.

2.2.3 Paramètres spécifiques aux substances

Les valeurs des coefficients de partage, des constantes métaboliques et d'excrétion ont été tirées de la littérature et/ou correspondent aux mesures expérimentales faites chez les sujets (Annexe II). À partir de relations allométriques, nous avons calculé les débits alvéolaires, les vitesses de biotransformation et les constantes d'excrétion urinaire en fonction du poids corporel (PC) des volontaires.

2.2.4 Estimation de la ventilation alvéolaire à partir des mesures physiologiques

La ventilation alvéolaire (Q_{alv}) des sujets a été estimée à partir des mesures de VE_{pulm} faites au laboratoire de physiologie de l'exercice pour les intensités de travail suivantes : repos, 25 W, 50 W, 75 W et 100 W, pour tous les appareils. Il existe diverses approches pour estimer les valeurs de Q_{alv} . L'une d'elles consiste à utiliser une équation mathématique qui définit la Q_{alv} par l'intermédiaire d'une relation entre la VE_{pulm} , la F_{resp} et l'espace mort anatomique (volume d'air présent dans le système pulmonaire ne participant pas aux échanges gazeux) (Åstrand, 1983) :

$$Q_{alv} = VE_{pulm} - (F_{resp} \times \text{Espace mort})$$

Où,

$$\begin{aligned} Q_{alv} &= \text{Ventilation alvéolaire (L/min)} \\ VE_{pulm} &= \text{Ventilation pulmonaire (L/min)} \\ F_{resp} &= \text{Fréquence respiratoire (respiration/min)} \\ \text{Espace mort} &= 0,15 \text{ (L/respiration), pour un homme moyen} \end{aligned}$$

Or, nous n'avons pas mesuré cet espace mort anatomique chez les sujets. En outre, il est connu que ce volume peut varier avec un effort physique (Sun et coll., 2002, Brooks et coll., 2005). Nous avons donc plutôt opté pour une deuxième approche proposée par Malmberg et coll., (1987). Ces auteurs ont étudié la relation entre la Q_{alv} et la VE_{pulm} , à différents niveaux d'activité et ont proposé des valeurs de référence pour un grand nombre de sujets. À partir de ces données, nous avons généré une équation qui nous a permis de calculer la valeur de Q_{alv} à partir de la VE_{pulm} des sujets, et ce, pour divers niveaux d'activité physique qui figurent dans le tableau suivant:

$$Q_{alv} = 0,876 VE_{pulm} - 0,1655 \quad (R^2 = 0,99)$$

Travail	VE_{pulm} ¹	Q_{alv} ¹
Watts	L/min/kg	L/min/kg
0	0,466	0,291
12,5	0,582	0,320
50	1,222	0,873
100	1,863	1,455
150	2,794	2,299

1 Malmberg et coll, 1987

2.2.5 Logiciel de modélisation

Les équations différentielles utilisées pour décrire la cinétique des solvants dans le modèle TCBP, ont été résolues à l'aide du logiciel AcslXtreme® (Aegis Technologies Group Inc.) L'algorithme utilisé pour la résolution des équations est basé sur la méthode de Gear. Les débits et autres événements discrets ont été vérifiés et recalculés à des intervalles d'une minute, de manière à reproduire le plus précisément possible chaque scénario d'activité physique, auquel étaient soumis les volontaires durant les séances.

2.3 Comparaison des valeurs simulées par modélisation TCBP avec les valeurs expérimentales.

Nous avons comparé les valeurs expérimentales, obtenues chez les volontaires, aux valeurs prédites par modélisation TCBP. Le choix des paramètres spécifiquement reliés à la charge de travail s'est fait selon deux approches différentes :

1) La première approche a impliqué l'utilisation des valeurs des paramètres physiologiques (repos et activité sur bicyclette ergonomique) proposées par Åstrand (1983) par le biais d'un modèle générique (TCBP générique) en adaptant toutefois les modèles pour tenir compte des valeurs moyennes des 4 sujets pour le poids, le % de masse grasse et le coefficient de partage sang:air du solvant.

2) La deuxième approche a consisté à adapter le modèle pour refléter le mieux possible la physiologie de chacun des 4 sujets (4 modèles individualisés) en tenant compte du poids, du % de masse grasse, du coefficient de partage sang:air, des valeurs estimées de Q_{alv} et du QC chez chacun d'eux (TCBP volontaires). Ces modèles individualisés prennent donc en considération en plus de l'intensité de l'effort et du type de travail effectué par les volontaires, leurs caractéristiques et la condition physique des sujets. Les simulations ont reproduit les conditions réelles d'exposition auxquelles les volontaires ont été soumis durant les exposition en chambre d'inhalation et qui sont décrites au Tableau 1.

2.4 Analyses statistiques

L'impact des différents scénarios d'exercice sur la valeur des IBE a été analysé par le test de « t » de « Student », par le biais d'une comparaison de valeurs appariées. Le niveau minimal de différence statistique a été établi à $P < 0,05$.

3.0 Résultats

3.1 Données expérimentales recueillies chez les volontaires

3.1.1 Données physiologiques et anthropométriques

3.1.1.1 Effet de la charge de travail sur la ventilation alvéolaire et la consommation d'oxygène

Les mesures faites au laboratoire de kinésiologie ont montré que le type de travail mécanique, selon qu'il est aérobie ou musculaire, exerce une influence distincte sur la VE_{pulm} et la VO_2 . La Figure 2 et le Tableau 7 décrivent la relation entre différents niveaux d'activité et la VE_{pulm} ou la VO_2 pour différents appareils d'exercice. On distingue clairement que l'activité de type aérobie est plus exigeante au niveau de la VE_{pulm} et de la VO_2 comparativement aux exercices de type musculaire.

3.1.1.2 Suivi de la fréquence cardiaque des volontaires.

Initialement nous avons prévu faire un suivi de la fréquence cardiaque (FC) durant les expositions en chambre d'inhalation. En effet, cette mesure permet d'estimer dans certaines situations le niveau d'effort physique fourni par les sujets par le biais d'une relation mathématique décrivant les valeurs de VE_{pulm} et/ou de ΔVO_2 en fonction de la FC. Malheureusement, les données recueillies se sont avérées difficiles à exploiter pour faire ce suivi, le principal problème étant relié au manque de

reproductibilité des mesures de FC, particulièrement au repos, notamment au laboratoire de physiologie et au laboratoire d'inhalation. En effet, nous avons noté que la FC est influencée par les conditions ambiantes, l'état de fatigue ou de stress des sujets. Par exemple, 50% des sujets évalués au repos ont montré des valeurs plus faibles de FC lors des séances d'exposition en chambre d'inhalation comparativement aux valeurs mesurées lors de l'évaluation au laboratoire de physiologie. Plusieurs sujets ont eu de la difficulté à porter l'appareil « buccal » au cours de ces séances et à contrôler leur respiration. Certains sujets évalués à deux reprises, ont montré des différences pouvant aller jusqu'à 40%, dans les mesures de leur FC, et ce, même au repos.

3.1.1.3 Ventilation alvéolaire des sujets

Pour les besoins de la modélisation TCBP, nous avons estimé le débit alvéolaire de chaque sujet à l'aide des deux approches mentionnées précédemment. Le Tableau 8 présente les valeurs de Q_{alv} calculées chez les volontaires, en fonction de l'effort et pour les divers appareils. Une comparaison avec les données de la littérature qui sont utilisées généralement en modélisation TCBP, a révélé que l'équation dérivée selon Malmberg et coll., permet une estimation adéquate de la ventilation alvéolaire. Nous avons obtenu des valeurs moyennes de Q_{alv} chez les hommes ($n=14$) évaluées au repos de 0,32 L/min/kg et sur la bicyclette ergonomique, de 0,99 à L/min/kg à 50 W et 1,57 L/min/kg à 100 W, comparativement aux données de la littérature qui varient respectivement de 0,258 à 0,359 L/min/kg au repos, de 0,87 à 1,14 L/min/kg à 50 W, et de 1,45 à 1,94 à L/min/kg à 100 W.

3.1.2 Mesures des indicateurs biologiques d'exposition

Le Tableau 9 présente les concentrations des solvants inchangés mesurées dans l'air expiré (air alvéolaire) à la fin de la dernière période d'exercice, **1**) le matin ($t=165\text{min}$) et **2**) l'après midi ($t=405\text{min}$). Les concentrations des métabolites urinaires pour chacune des périodes d'exposition, **1**) 0-3h et **2**) 3-7h sont présentées au Tableau 10, en fonction du scénario (AÉRO, MUSC, AÉRO/MUSC) et de la charge de travail moyenne pondérée en fonction du temps (TWA_{effort}).

3.1.2.1 Toluène (50 ppm)

Tous les scénarios avec effort ont produit des concentrations de TOL inchangé dans l'air expiré (TOL-A) significativement plus élevées qu'au repos (environ 1,4 à 2,2 fois) (Tableau 9). Les niveaux les plus élevés (0-3h) ont été mesurés pour les exercices de type AÉRO [16,3 ppm ($TWA_{\text{effort}} = 46 \text{ W}$) et 18,5 ppm ($TWA_{\text{effort}} = 71 \text{ W}$)], comparativement aux exercices de type MUSC [11,5 ppm ($TWA_{\text{effort}} = 29 \text{ W}$)], et au repos [8,3 ppm].

Parallèlement, tous les scénarios d'exposition avec exercice ont produit des augmentations significatives du niveau d'*o*-crésol urinaire (*o*-CR). Les concentrations sont approximativement de 1,9 à 3,1 fois plus élevées que celles au repos. La Figure 3 présente les résultats obtenus au repos et à l'effort pour des exercices de type AÉRO. À noter, les concentrations d'*o*-CR, à la fin de la dernière période d'exposition pour les trois séances avec effort (ex, 50W AÉRO/MUSC : $0,91 \pm 0,31$ mmol/mol créat ; 50W AÉRO : $1,32 \pm 0,50$ mmol/mol créat ; 100W AÉRO : $1,25 \pm 0,22$ mmol/mol créat) sont supérieures à la valeur de référence recommandée dans le Guide de surveillance de l'IRSST, soit 0,72 mmol/mol de créatinine pour une exposition de 8h à 50 ppm

(Tableau 10). Les détails concernant ces résultats sont présentés dans un article qui a été publié récemment (Nadeau et coll, 2006).

3.1.2.2 n-Hexane (50 ppm)

Les concentrations de n-hexane dans l'air expiré (HEX-A), se situent entre 34,9 ppm (repos) et 41,8 ppm ($TWA_{\text{effort}} = 71 \text{ W}$). Pour la première période d'exposition (0-3h), nous avons obtenu une augmentation significative de HEX-A après la dernière période de 30 min d'exercice ($t=165\text{min}$), comparativement à la séance au repos (Tableau 9). Durant la deuxième période d'exercice (4-7h), à 100 W AÉRO ($TWA_{\text{effort}} = 71 \text{ W}$), il y a eu une augmentation significative de l'HEX-A pour tous les prélèvements (résultats non présentés) comparativement aux valeurs au repos.

Cependant, aucune modification de la concentration urinaire de 2,5 hexanedione libre (2,5 HD) n'a été notée suite aux scénarios d'exercice ($TWA_{\text{effort}} = 31\text{W} ; 34\text{W} ; 38 \text{ W} ; 63\text{W}$) et ce quel que soit le type d'effort, à l'exception de la première période (0-3h) de collecte pour le scénario impliquant un exercice de type AÉRO ($TWA_{\text{effort}} = 71 \text{ W}$), dont la valeur moyenne est de $1,15 \pm 0,43 \mu\text{mol/L}$, comparativement à $1,94 \pm 0,65 \mu\text{mol/L}$ au repos (Tableau 10 et Figure 4). À noter, qu'après une seule journée d'exposition, la concentration moyenne chez certains volontaires pour la période de 3h à 7h était supérieure à la valeur recommandée par le Guide de surveillance de l'IRSST ($3,5 \mu\text{mol/L}$, fin de la semaine de travail). Les détails concernant ces résultats sont présentés dans un article publié récemment (Tardif et coll, 2007).

3.1.2.3 Acétone (500 ppm)

Toutes les séances avec effort ont produit des augmentations significatives des concentrations d'acétone dans l'air alvéolaire (ACE-A), à l'exception du scénario de plus faible intensité ($TWA_{\text{effort}} = 22 \text{ W}$). À la fin de la première période d'exposition ($t=165\text{min}$), la concentration maximale moyenne a été observée lorsque la charge de travail était la plus intense ($TWA_{\text{effort}} = 54 \text{ W}$), soit de $169,3 \pm 18,3 \text{ ppm}$ comparativement à $121,2 \pm 9,4 \text{ ppm}$, au repos (Tableau 9). Pour les trois scénarios d'une durée de 7 h, nous avons observé une nette tendance à l'augmentation des concentrations d'ACE-A en après-midi ($t=405\text{min}$). La concentration maximale ($210,4 \pm 29,2 \text{ ppm}$) a été observée à la fin de la séance à 50 W AÉRO ($TWA_{\text{effort}}=38 \text{ W}$). Par ailleurs, aucune différence n'a été notée entre les scénarios à 50 W et à 75 W ($TWA_{\text{effort}} = 38 \text{ W}$ et 54 W) (Tableau 9).

Des augmentations significatives des concentrations urinaires d'ACE allant de 110% à 220% pour la première période d'exposition ont aussi été observées. Le scénario 50 W AÉRO ($TWA_{\text{effort}} = 38 \text{ W}$) a causé une augmentation progressive de l'ordre de 190% (0-3h) à 220% (3-7h) (Tableau 10). La Figure 5 présente les résultats des concentrations urinaires obtenues pour des expositions au repos, et pour un effort de type AÉRO. Les droites de corrélation entre le niveau d'activité pondéré (TWA_{effort}) et l'ACE urinaire, indiquent des augmentations proportionnelles à la charge pour les deux périodes de collectes des urines [$R = 0,85$ (0-3h) ; $R = 0,87$ (3-7h)] (données non présentées).

L'ACGIH (2006) propose actuellement une valeur de $0,86 \text{ mmol/L}$ (50 mg/L) pour une exposition à la TLV-TWA qui est de 500 ppm. En comparaison, les valeurs obtenues dans le présent projet (500 ppm) sont respectivement de $0,68 \pm 0,02 \text{ mmol/L}$, $1,01 \pm 0,18 \text{ mmol/L}$ (+17%) et $1,50 \pm 0,33 \text{ mmol/L}$ (+75%), pour les scénarios d'exposition au repos, et avec effort TWA_{effort} à 34W (AÉRO/MUSC) et 38W (AÉRO).

3.1.2.4 Styène (20 ppm)

Tous les scénarios avec effort ont produit des concentrations de STY inchangé dans l'air expiré (STY-A) significativement supérieures aux valeurs observées au repos (Tableau 9).

Nous avons également observé une tendance à une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide mandélique (AML) pour tous les scénarios d'exposition au STY avec exercice, sauf pour un effort MUSC de faible intensité ($TWA_{\text{effort}} = 22 \text{ W}$) (Tableau 10). Pour la première période d'exposition (0-3h), seule la charge la plus intense de 75 W AÉRO ($TWA_{\text{effort}} = 54 \text{ W}$) a causé une augmentation significative (+450%) comparativement au repos. Pour la deuxième période d'exposition (3-7h), les augmentations (+180%) de l'excrétion d'AML à l'effort ($TWA_{\text{effort}} = 38 \text{ W}$ et $TWA_{\text{effort}} = 49 \text{ W}$) sont significativement plus élevées (Figure 6). Par ailleurs, l'excrétion urinaire d'acide phénylglyoxylique (AP) a également augmenté significativement à $TWA_{\text{effort}} = 38 \text{ W}$ (0-3h) et pour tous les scénarios à l'effort (3-7h) (résultats non présentés).

3.1.2.5 Trichloroéthylène (50 ppm)

Les deux scénarios de type AÉRO ($TWA_{\text{effort}} = 38 \text{ W}$ et 54 W) se distinguent par des augmentations très nettes, et ce, pour tous les prélèvements durant la dernière période d'exposition (4-7h) (Tableau 9). La plus forte augmentation a été notée pour le scénario $TWA_{\text{effort}} = 54 \text{ W}$ AÉRO à la fin de la deuxième période d'exposition où la valeur mesurée s'est située à $21,3 \pm 2,4 \text{ ppm}$ comparativement à $10,8 \pm 1,8 \text{ ppm}$, au repos.

Pour des considérations pratiques, les séances d'exposition au TRI ont eu lieu à des intervalles d'une durée maximale de 1 à 2 semaines. Contrairement aux autres produits, cet intervalle s'est avéré insuffisant pour assurer l'élimination complète de l'acide trichloroacétique (TCA) urinaire de l'organisme chez les sujets, un des 2 métabolites du TRI. Comme l'excrétion urinaire des métabolites du TRI est relativement lente avec des demi-vies de 3-4 jours pour le TCA et de 12-26 h pour le trichloroéthanol (TCOH), il aurait fallu espacer les séances d'exposition d'environ 15-20 jours pour assurer une élimination complète du TCA. Nous présentons donc dans ce rapport uniquement les concentrations de TCOH urinaire. À noter que les concentrations urinaires de TCOH sont beaucoup plus pertinentes dans le contexte de cette étude puisqu'elles sont nettement plus élevées comparativement au TCA (30-100 fois selon le temps de prélèvement).

L'exercice n'a pas modifié l'excrétion urinaire du TCOH, durant la première période d'exposition (0-3h) à l'exception d'un scénario (75W AÉRO). En revanche, les niveaux ont significativement augmenté, à la fin de la deuxième période (3-7h). L'augmentation maximale (1,53 fois) a été observée dans le cas de l'exposition à 75 W AÉRO ($TWA_{\text{effort}} = 54 \text{ W}$) (Tableau 10, Figure 7).

3.1.3 Corrélation entre paramètres physiologiques mesurés et indicateurs biologiques

Les valeurs des paramètres comme les coefficients de partage sang: air, les pourcentage de masse grasse et les valeurs de $VO_{2\text{max}}$ des sujets qui sont présentés au tableau 11 sont semblables aux valeurs moyennes rapportées dans la littérature (Sato & Nakajima, 1979; Perbellini et coll., 1985; Fiserova-Bergerova & Diaz, 1986; Gargas et coll., 1989; Dills et coll., 1993; Fisher et coll., 1997; Clewell et coll., 2000, Wilmore & Costill, 2004). Par ailleurs, on observe pour tous les solvants, à l'exception du styrène, une bonne relation entre la Q_{alv} des sujets et la concentration de solvant inchangé dans l'air alvéolaire (Figure 8). Cependant, nos résultats ne permettent pas de démontrer

l'existence d'un lien entre les valeurs de Q_{alv} et de ΔVO_2 chez l'ensemble des sujets (données non présentées).

3.2 Prédictions de l'impact de la charge de travail sur des indicateurs biologiques d'exposition à l'aide de la modélisation TCBP.

Pour les IBE urinaires, nous avons comparé les valeurs moyennes mesurées expérimentalement chez les 4 sujets exposés (4-7h) 1) aux prédictions générées par le modèle générique et 2) aux valeurs moyennes des prédictions des IBE faites à partir des 4 modèles individualisés (Figures 9, 11, 12 et 13). Pour ce qui concerne l'air expiré, nous avons ajusté ou ajouté certains paramètres aux modèles de l'ACE et du STY afin de décrire correctement le processus d'absorption pulmonaire.

De façon globale les valeurs prédites par les modèles s'accordent bien avec celles observées lors des séances d'exposition au repos alors que les concentrations prédites pour les séances avec exercices sont légèrement surestimées et ce en particulier pour le STY. De telle sorte que nous avons évalué la capacité des modèles à prédire de l'impact de la charge de travail à partir d'une comparaison des rapports entre la concentration de chaque solvant dans l'air alvéolaire à l'exercice et la concentration au repos ($R_{exercice/repos}$), qui ont été soit mesurées expérimentalement ou prédites par modélisation TCBP. Par exemple dans le cas du TOL, les rapports sont les suivants:

[TOL-A_{EXERCICE}/ TOL-A_{REPOS}] EXPÉRIMENTAL vs [TOL-A_{EXERCICE}/ TOL-A_{REPOS}] TCBP

Les résultats de ces comparaisons qui sont présentés au Tableau 12 seront décrits plus en détails à la section suivante pour chacun des solvants étudiés. Cependant, globalement la modélisation permet de prédire de façon satisfaisante l'ampleur des changements relatifs qui sont attribuables à une augmentation de la charge de travail.

3.2.1 Toluène

3.2.1.1 Caractéristiques du modèle du TOL

Le modèle TCBP générique permet de bien décrire les données expérimentales de TOL-A obtenues dans une étude antérieure (Tardif et coll. 1998) chez 4 sujets exposés à différentes concentrations de TOL, au repos (non présentées). À partir des mesures faites sur 3 périodes de prélèvement urinaire, s'échelonnant jusqu'à 24h après le début de l'exposition, nous avons estimé à $0,018 \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ la valeur de la constante d'excrétion urinaire d'o-CR (KKEO) et à 0,0012 la fraction de métabolites transformée en o-CR (F). Cependant, afin de reproduire fidèlement les concentrations d'o-CR au repos obtenues dans la présente étude nous avons ajusté la valeur de F à 0,0018 en nous basant sur les concentrations d'o-CR mesurées chez nos quatre sujets.

3.2.1.2 Prédictions des IBE du TOL en fonction de la charge de travail

Comme l'indiquent les données présentées au Tableau 12, le modèle TCBP prédit une augmentation de la valeur de TOL-A du même ordre que ce qui a été observé expérimentalement chez les 4 sujets. Par ailleurs, les concentrations expérimentales d'o-CR (mmol/mol créatinine) sont très semblables aux prédictions faites à partir du modèle TCPB générique et à la moyenne des valeurs provenant des modèles TCPB individualisés (TCPB volontaires) (Figure 9). Au repos les concentrations d'o-CR sont

légèrement surestimées (mmol/mol créat). Cependant, cette différence s'atténue pour les scénarios avec activité.

3.2.1.3 Prédiction théorique en fonction du type d'effort.

Nous avons évalué, à partir des équations définissant la VE_{pulm} et la VO_2 (Tableau 7), l'impact de différents types et niveaux d'effort (AERO, MUSC) sur les concentrations d' σ -CR urinaires. Les valeurs d' σ -CR qui sont rapportées à la Figure 10, pour un homme de 70kg (A) et une femme de 55kg (B) correspondent aux valeurs prédites par le modèle pour des mesures faites à la fin d'une exposition à 50ppm, durant 8h consécutives. On remarque que l'augmentation de l'excrétion résulte plus de l'accroissement de l'intensité de la charge que du type d'effort demandé. En outre, chez la femme l'augmentation de l' σ -CR est plus importante comparativement à ce qui est prédit pour un homme, suite à un effort de même intensité. Ceci peut être expliqué par une plus grande capacité aérobie chez l'homme, et par conséquent, une plus faible ventilation alvéolaire lors des différents scénarios d'exposition (pour une même charge de travail) comparativement à la femme.

3.2.2 n-Hexane

3.2.2.1 Caractéristiques du modèle du HEX

Le modèle TCPB générique décrit de façon satisfaisante les données expérimentales de HEX-A et les concentrations urinaires de 2,5 HD libre qui ont été rapportées par Hamelin et coll. (2004) pour des expositions au repos (données non présentées). Les valeurs des paramètres physico-chimiques, des constantes métaboliques et d'excrétion urinaire utilisées sont celle proposées par Hamelin et coll. (2005). Seuls les débits alvéolaires et cardiaques ont été modifiés. La concentration moyenne mesurée expérimentalement lors d'une étude antérieure pour une exposition à 50 ppm d'HEX après une journée d'exposition de 8h était de $5,2 \pm 0,9 \mu\text{mol/L}$ et $6,2 \pm 0,9 \mu\text{mol/L}$ après 5 journées consécutives d'exposition (Hamelin et coll., 2004). Comparativement, le modèle générique proposé dans la présente étude prédit une concentration de $6,38 \mu\text{mol/L}$ pour un scénario de 5 jours.

3.2.2.2 Prédiction des IBE de l'HE en fonction de la charge de travail

Les concentrations d'HEX-A prédites pour des scénarios avec exercice, sont généralement surestimées par rapport aux données expérimentales (données non présentées). Cependant comme l'indiquent les données présentées au Tableau 12, la modélisation prédit de façon adéquate l'impact relatif de la charge de travail chez les sujets exposés confirmant que ce paramètre est assez peu sensible à une augmentation de la charge de travail. Par ailleurs, le modèle générique et les modèles individualisés prédisent des concentrations de 2,5 HD très semblables à celles qui ont été mesurées expérimentalement chez nos sujets (Figure 11).

3.2.3 Acétone

3.2.3.1 Caractéristiques du modèle de l'ACE

Le modèle TCBP comprend un compartiment pulmonaire supplémentaire qui permet de décrire les phénomènes d'adsorption et de désorption (wash-in/wash-out), puisque l'ACE est un solvant très hydrosoluble qui peut s'adsorber temporairement sur la paroi des muqueuses pulmonaires (Kumagai & Matsunaga, 1995). Jonsson & Johanson (2002) rapportent que les concentrations d'ACE-A

représentent un mélange d'air alvéolaire et d'air inhalé, et que celles-ci sont sous l'influence du phénomène d'absorption et de désorption au niveau des muqueuses pulmonaires. Le taux d'absorption par inhalation a été ajusté en fonction de l'exercice en modifiant le débit sanguin attribué à la muqueuse du tractus respiratoire (Q_{mu}). Ce débit tient compte du volume des muqueuses respiratoires (VAT) et de la fréquence respiratoire (F_{resp}) au repos (14 min^{-1}) et à l'effort (18 min^{-1}) (Annexe I). Pour les modèles individualisés, nous avons utilisé les F_{resp} mesurées au laboratoire de kinésiologie pour les différents ergomètres. L'excrétion urinaire de l'ACE a été décrite à l'aide d'un compartiment identifié aux reins, en tenant compte de la concentration d'ACE dans les reins, du coefficient de partage rein:urine et du taux d'excrétion urinaire de l'ACE (Truchon et coll., 2003 ; http://www.irsst.qc.ca/fr/publicationirsst_880.html). Le taux de production endogène d'ACE a été fixé à $0,00283 \text{ mg/min/kg}$. À l'équilibre, cette constante génère des concentrations sanguines et urinaires similaires à celles qui sont rapportées dans la littérature au repos (Wigaeus et coll., 1981; Wang et coll., 1994 ; Kumagai et coll., 1998 ; Laparé et coll., 1997). De cette façon nous avons été en mesure de prédire correctement les valeurs obtenues dans l'air alvéolaire ($3,6 \pm 2,9 \text{ ppm}$) et dans l'urine ($0,031 \pm 0,017 \text{ mmol/L}$) des volontaires, avant exposition.

Le modèle TCBP générique prédit adéquatement les concentrations obtenues dans le sang, l'urine et dans l'air expiré mixte : alvéolaire + espace mort), chez des sujets soumis à deux scénarios d'exposition (300 ppm et 552 ppm) incluant des périodes de repos et d'exercice (Wigaeus et coll. (1981) (données non présentées). En outre, les valeurs expérimentales d'ACE (sang et urine) de Laparé et coll. (1997) sont également bien décrites par le modèle TCBP, pour des expositions de 7 h durant 3 jours consécutifs à 100 ppm et 300 ppm.

3.2.3.2 Prédications des IBE de l'ACE, lors des expositions avec effort variable

Les résultats présentés au Tableau 12 montrent que la modélisation prédit correctement l'impact de la charge de travail sur les concentrations d'ACE-A chez les sujets exposés même si à première vue, la modélisation prédit une augmentation légèrement plus forte (AERO) comparativement à ce qui a été observée chez les sujets. En fait, bien que les rapports soient légèrement supérieurs les différences ne sont pas significatives. La Figure 12 permet de comparer les résultats expérimentaux d'ACE urinaire aux prédictions faites à partir des modèles TCBP. Les moyennes prédites à partir des modèles individualisés montrent une variation relativement importante entre les différents types d'exercice.

3.2.4 Styène

Le modèle TCBP du STY développé dans un projet antérieur (Truchon et coll., 2003 ; http://www.irsst.qc.ca/fr/publicationirsst_880.html) a été modifié d'après Jonsson & Johanson (2002), afin de tenir compte des phénomènes d'absorption et de désorption au niveau des muqueuses pulmonaires. En effet, selon ces auteurs, le rapport entre l'air expiré (C_{exp}) et la concentration sanguine (C_a) serait différent au repos et à l'exercice et ne peut donc pas être décrit correctement à partir des équations qui sont utilisées (équilibre instantané au niveau pulmonaire) dans les modèles TCBP traditionnels. En fait ces derniers surestiment les taux d'échange au niveau alvéolaire. Cela nécessite donc l'ajout des facteurs de correction (EC et VEC) (voir 3.2.4.2) afin 1) de mieux décrire le processus d'absorption pulmonaire au repos et à l'effort et, 2) d'estimer plus précisément les concentrations de STY-A (Annexe I).

3.2.4.1 Caractéristiques du modèle du STY

Les prédictions faites à partir du modèle générique se comparent très bien aux données expérimentales rapportées dans la littérature (Ramsey & Andersen, 1984 ; Lof & Johanson, 1993 ; Engstrom et coll., 1978) (données non présentées).

3.2.4.2 Prédications des IBE du STY, lors des expositions avec effort variable

Le modèle modifié prédit des concentrations de STY-A qui demeurent surestimées (sauf pour le scénario 50W MUSC pour lequel la valeur prédites est plus faible)) malgré l'utilisation de facteurs de correction pour les valeurs de Q_{alv} et de la fraction d'air expiré, au repos et à l'exercice. De telle sorte que les valeurs de $R_{exercice/repos}$ calculées à partir des simulations avec le modèle TCBP sont significativement supérieures aux valeurs de $R_{exercice/repos}$ basées sur les valeurs expérimentales mesurées chez les volontaires (Tableau 12). Pour les deux modèles (générique et individualisé) les fractions d'air expiré sont semblables ($EC_{repos} = 0,95$ et $EC_{effort} = 0,975$). Cela signifie que 95% et 97,5% de la concentration dans l'air alvéolaire est déterminée par la concentration sanguine, la différence étant attribuable à la concentration dans l'air inhalé. À notre avis les débits alvéolaires mesurés au laboratoire représentent mieux la réalité et par conséquent le facteur d'ajustement (VEC) du Q_{alv} est moindre dans le modèle individualisé, comparativement au modèle générique. Certaines constantes d'excrétion urinaires ont été ajustées, afin de décrire plus précisément les concentrations urinaires d'AML (Figure 13).

3.2.5 Trichloroéthylène

Les processus de biotransformation et d'excrétion des métabolites urinaires du TRI sont complexes et difficiles à décrire/modéliser chez l'animal et l'humain. En effet, au-delà de cinquante paramètres sont nécessaires pour y arriver, dont environ 25 seulement pour décrire la synthèse, la distribution et l'élimination des métabolites (Clewell et coll., 2000 ; Covington et coll., 2006 ; Hack et coll. 2006), et ce, sans compter l'impact de l'activité physique qui est en fonction de l'intensité de l'effort et du type d'effort.

3.2.5.1 Caractéristiques du modèle du TRI

Nous avons, à partir des modèles déjà existants développé un modèle qui dans un premier temps a permis de reproduire de façon adéquate les résultats expérimentaux de Muller et coll. (1974); Monster et coll., (1979), Fisher et coll., (1998), chez des sujets au repos (données non présentées).

3.2.5.2 Prédications des IBE du TRI, lors des expositions avec effort variable

Le modèle générique de Covington et coll. (2006), est le plus récent et celui qui offre la meilleure description du métabolisme du TRI. Or, ce modèle surestime les concentrations de TRI-A (110 à 150% au repos ; jusqu'à 180% en activité) qui ont été observées dans la présente étude. Les résultats montrent également que les valeurs de TCOH total sont également surestimées, et ce, particulièrement pour la deuxième période d'exposition (3-7h).

La complexité des processus qui gouvernent la cinétique du TRI fait en sorte que les valeurs expérimentales que nous avons recueillies ne permettent pas de faire les ajustements nécessaires aux

divers paramètres du modèle TCBP, afin de prédire l'impact de la charge de travail par modélisation. Des travaux supplémentaires devront être réalisés à cet égard.

4.0 Discussion et conclusion

Données expérimentales

Cette étude a permis de caractériser l'impact de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition (IBE) de cinq solvants dans des conditions semblables à celles qui prévalent en milieu de travail. Ainsi, les données produites faciliteront l'interprétation et l'applicabilité des résultats aux conditions d'exposition normalement rencontrées en milieu de travail. Les relations observées entre l'effort, estimé en travail mécanique (W), la VE_{pulm} et la VO_2 montrent des différences marquées entre les différents types de travail. Ainsi, pour un même niveau d'effort, la demande en O_2 et la fréquence respiratoire sur une bicyclette ergométrique est supérieure à celle d'un travail musculaire à l'aide d'une poulie, et ce, malgré une VE_{pulm} semblable. À cet égard, les équations que nous avons développées pourront être utilisées pour la modélisation TCBP et permettront de raffiner les prédictions des modèles, pour d'autres substances, en tenant compte de l'intensité de l'effort et du type de travail effectué.

Cette étude a clairement démontré l'impact de la charge de travail sur les IBE des solvants étudiés qui s'est traduit par une absorption accrue des solvants sauf pour l'HEX. Ces augmentations sont la conséquence directe de l'augmentation de la ventilation pulmonaire avec l'intensité du travail.

Nous avons montré dans le cas du TOL qu'il existe une relation linéaire entre le TWA_{effort} et les concentrations d' θ -CR urinaire (Nadeau et coll. 2006). Les résultats d' θ -CR suggèrent aussi que 1) l'impact de l'augmentation de la charge de travail est davantage relié à l'effort moyen durant l'exposition (TWA_{effort}) plutôt qu'au type d'exercice physique (AÉRO ou MUSC) et 2) qu'une exposition à la VEMP (50ppm) conjuguée à un niveau d'effort physique moyen de 46 W (TWA_{effort}) se traduit par une concentration moyenne urinaire d' θ -CR nettement supérieure (1,32 mmol/mol créat) à la valeur de référence indiquée dans le Guide de surveillance biologique de l'IRSST (0,72 mmol/mol créat).

Dans le cas de l'HEX l'activité physique **1**) a causé une légère augmentation d'HEX-A (+7 à +20%), et **2**) n'a eu pratiquement aucun effet sur l'excrétion urinaire de 2,5 HD. (Tardif et coll. 2007). Une telle influence mixte de l'exercice pour un composé ayant un faible coefficient de partage sang:air (0,84) résulte vraisemblablement d'une saturation rapide du sang en cours d'exposition qui en limite l'absorption et la rétention pulmonaire. Cependant, comme nous n'avons pas mesuré les concentrations de 2,5 HD, dans les heures suivant l'exposition, nous ne pouvons pas éliminer complètement la possibilité que l'exercice se soit soldé par un léger délai dans l'excrétion urinaire du 2,5 HD. Quoiqu'il en soit, nos résultats montrent que la surveillance biologique de l'exposition à l'HEX est peu influencée par la variation de la charge de travail.

L'ACE est un composé ayant un coefficient de partage sang : air très élevé (245) qui facilite son absorption et sa distribution rapide dans l'ensemble de l'organisme. L'absorption par inhalation de ce composé est plus complexe, puisqu'elle est influencée par le phénomène de « wash-in et wash-out » évoqué précédemment (adsorption sur les parois). Ainsi nous avons observé une augmentation progressive des niveaux d'ACE-A au cours d'une même session d'exposition à 500 ppm d'ACE. Wigaeus et coll. (1981) avaient aussi observé une telle augmentation continue d'ACE dans le sang

après une exposition de courte durée, sans que l'équilibre ne soit toutefois atteint entre les concentrations d'air expiré et sanguine. Dans notre cas, l'augmentation de l'ACE-A semble plafonner à partir d'un niveau d'intensité de 38 W (TWA_{effort}) suggérant qu'à ce niveau d'effort l'absorption serait maximale. Cependant, la concentration d'ACE-A demeure significativement plus élevée à l'effort comparativement au repos, même 30 min après la fin de l'exposition. Par extrapolation, les résultats de cette étude permettent également de conclure qu'une exposition à la VEMP (750 ppm) en vigueur au Québec conjuguée à un effort de type aérobie équivalent à 38W (TWA_{effort}) produirait des niveaux d'ACE urinaire supérieurs à la valeur de référence actuelle indiquée dans le Guide de surveillance biologique publié par l'IRSST (2,25 vs 1,7mmol/L).

Le STY est un composé ayant un coefficient de partage sang : air moyennement élevé (48-52). La description du phénomène d'absorption pulmonaire est relativement complexe (Jonsson & Johanson, 2002). Le STY, est métabolisé en acide mantélique (AML) dont une partie est ensuite transformée en acide phénylglyoxylique (AP). Cette étude a montré que l'exposition au STY (20 ppm) conjuguée à une charge de travail (TWA_{effort} : 38W) modifie, **1**) de façon importante la concentration de STY-A et **2**) de manière plus nuancée l'excrétion urinaire d'AML et d'AP. En règle générale, pour les deux périodes d'exposition la mesure du STY-A s'est avérée significativement différente à l'effort comparativement au repos. La mesure de STY-A représente donc un bon indicateur de l'augmentation de l'absorption de STY par les sujets.

La charge de travail modifie également les valeurs de TRI-A. La concentration de TRI-A demeure significativement élevée même après l'exposition. Ce résultat n'est pas surprenant étant donné la demi-vie du TRI dans le sang qui est relativement longue (approx. 9-12h), et c'est vraisemblablement aussi ce qui peut expliquer le faible impact de la charge de travail sur l'excrétion de TCOH (+160% à 50W AERO) qui est moins important comparativement à certains métabolites associés à d'autres solvant (ex, TOL), comme l'*o*-crésol (+235% à 50 W AERO) dont la demi-vie est cependant beaucoup plus courte (3,5h). À noter, le TRI et le TOL possèdent des valeurs de coefficient de partage sang:air qui sont assez proches (10,5 vs 14,0, Tableau 11).

Modélisation TCBP

Les modèles TCBP qui ont été développés dans le cadre de ce projet ont été validés en comparant les données prédites par les modèles (concentration dans l'air alvéolaire, métabolites urinaires...) à des données expérimentales disponibles dans la littérature. Une fois adaptés pour refléter divers niveaux de charge de travail, ces modèles ont permis de prédire de manière relativement satisfaisante les concentrations des IBE urinaires, et ce, pour différents niveaux d'activité physique. En outre, la modélisation TCPB a confirmé les observations faites en laboratoire à l'effet que, **1**) pour les solvants qui sont particulièrement solubles dans le sang (TOL, ACE, STY), la charge de travail a un impact significatif sur la valeur de indicateurs d'exposition et, **2**) que le type d'activité physique (ex, AERO vs MUSC) comparativement à l'intensité (ex, repos vs 50W), a relativement peu d'impact. À noter que l'utilisation d'un modèle générique a permis de décrire adéquatement les données expérimentales qui ont été obtenues chez les sujets volontaires lesquels diffèrent d'un solvant à l'autre. Cela suggère, **1**) que le recours à un nombre plus élevé de sujets n'aurait vraisemblablement pas modifié les résultats et conclusions de cette étude et que, **2**) la modélisation est une approche qui demeure intéressante et relativement fiable pour prédire l'impact de la charge de travail sur la cinétique d'un solvant dans le cas où nous ne disposons pas de données expérimentales obtenues en laboratoire ou de données obtenues auprès d'une population de travailleurs sur la question.

Recommandations

Même si l'influence de la charge de travail a été évalué sur un petit nombre de sujets, les résultats de nos travaux suggèrent que la valeur de référence des IBE de certains solvants (ex, TOL) devrait être réinterprétée en fonction du niveau de charge de travail d'un travailleur-type ou à tout le moins être adaptée à la réalité des divers postes de travail que l'on rencontre dans l'industrie qui se caractérise par des charges de travail d'intensité variable.

Nous envisageons d'ores et déjà de mettre à profit dans un futur projet les résultats de cette étude afin, et par le biais de la modélisation, **1)** d'étudier l'impact de la charge de travail sur les indicateurs d'exposition à d'autres contaminants industriels, **2)** d'identifier les contaminants les plus susceptibles d'être affectés, et **3)** au besoin de réévaluer les valeurs de référence de certains indicateurs biologiques d'exposition en prenant en compte de l'impact du niveau de charge de travail qui caractérise certains types de postes ou de milieux de travail .

Cette étude montre que l'intensité de la charge de travail est susceptible d'avoir un impact significatif sur les IBE de certains solvants. En conséquence, il est important de prendre en considération le niveau de la charge de travail dans l'interprétation des données de surveillance biologique et également dans la détermination des valeurs de références des IBE. La prise en compte de la charge de travail implique le développement et l'application d'une approche peu exploitée dans le cadre de la SBE. Des travaux devraient être entrepris en ce sens. Finalement, les résultats de la modélisation suggèrent que cette approche mérite d'être étudiée de façon plus systématique en vue d'une application éventuelle pour prédire l'impact de la charge de travail sur la cinétique des contaminants en général.

5.0 Bibliographie

Ástrand I. (1983) Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake distribution and elimination. (V Fiserova-Bergerova Ed.) Press Boca Raton Raton FL Vol II p107-130

Ástrand I, Ovrum P, Carlsson A (1975) Exposure to methylene chloride. I Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. Scand J Work Environ Health. 1(2):78-94.

Brooks GA, Fahey TD, Baldwin KM. (2005) Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. (4th ed) McGraw-Hill p 262 .

Clewell HJ 3rd, Gentry PR, Covington TR, Gearhart JM. (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment. Environ Health Perspect. 108 Suppl. 2:283-305.

Corley RA, Gordon SM, Wallace LA (2000) Physiologically based pharmacokinetic modeling of the temperature-dependent dermal absorption of chloroform by humans following bath water exposures. Toxicol. Sci. 53(1):13-23.

Covington TR, Clewell HJ, Fisher JW (2006) Development of a physiologically-based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment. Human Effectiveness Directorate, Biosciences and Protection Division, Wright-Patterson AFB, OH, AFRL-HE-WP-TR-2006-0049. Disponible :<http://stinet.dtic.mil/>

Dills RL, Ackerlund WS, Kalman DA, Morgan MS. (1993) Blood/air partition coefficient determinations: automation and improvement of the equilibrium partitioning in closed systems method. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 3(4):471-89.

Fiserova-Bergerova V and Diaz ML (1986) Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients *Int. Arch. Occ. Environ Health* 58:75-87

Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R, Gearhart J. (1997) Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. *Am Ind Hyg Assoc J.* 58(6):425-31

Fisher JW, Mahle D, Abbas R. (1998) A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicol Appl Pharmacol.* 152(2):339-59.

Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, Cason GH, Andersen ME (1989) Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol.* 98(1):87-99.

Hack CE, Chiu WA, Jay Zhao Q, Clewell HJ (2006) Bayesian population analysis of a harmonized physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006 Oct;46(1):63-83.

Hamelin G, Truchon G, Tardif R. (2004) Comparison of unchanged n-hexane in alveolar air and 2,5-hexanedione in urine for the biological monitoring of n-hexane exposure in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 77(4):264-70

Hamelin G, Charest-Tardif G, Truchon G, Tardif R (2005) Physiologically based modeling of n-hexane kinetics in humans following inhalation exposure at rest and under physical exertion: impact on free 2,5-hexanedione in urine and on n-hexane in alveolar air. *J Occ. Env. Hyg.* 2:86-97

IRSST. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec. (1990) Détermination de l'acide mandélique urinaire. Méthode analytique no 106, Détermination de l'acide phénylglyoxylique urinaire. Méthode analytique no 108, IRSST, Montréal.

Johanson G, Naslund PH (1988) Spreadsheet programming- a new approach in physiologically based of solvent toxicokinetics. *Toxicol. Lett.* 41:115-127.

Johanson G (1986) Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man. *Toxicol. Lett.* 34:23-31

Jonsson F, Bois F, Johanson G (2001) Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise *Toxicol Sci.* 59:209-218

Jonsson F and Johanson G (2002) Physiologically based modeling of the inhalation kinetics of styrene in humans using a bayesian population approach. *Toxicol Appl Pharmacol.* 179(1):35-49

Kumagai S, Matsunaga I (1995) Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occup Environ Med.* 52(5):344-52.

Laparé S, Tardif R, Brodeur J (1995) Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air II. 1-1-1-trichloroethane and trichloroethylene. *Int. Arch. Occ. Env. Health.* 67:375-394

Laparé S (1997) Validation d'une approche permettant d'utiliser l'air expiré en vue de la surveillance biologique de l'exposition aux solvants industriels en milieu de travail. Thèse de doctorat. Université de Montréal.

Malmberg P, Hedenström H, Fridriksson HV (1987) Reference values for gas exchange during exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *Bull. Eur Phys Resp.* 23:131-138

Monster AC, Boersma G, Duba WC (1979) Kinetics of trichloroethylene in repeated exposure of volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 42(3-4):283-92

Muller G, Spassovski M, Henschler D (1974) Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch Toxicol.* 1974;32(4):283-95

Muralidhara S, Bruckner JV (1999) Simple method for rapid measurement of trichloroethylene and its major metabolites in biological samples. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 732(1):145-153

Nadeau V, Truchon G, Brochu M, Tardif R (2006) Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure of various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: I. Toluene. *J Occup Environ Hyg.* 3(9):481-489.

Perbellini L, Brugnone F, Caretta D, Maranelli G (1985) Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons (C5-C7) in blood and human tissues. *Br J Ind Med.* 42(3):162-167.

Ramsey JC, Andersen ME (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73:59-175.

Engstrom J, Astrand I, Wigaeus E (1978) Exposure to styrene in a polymerization plant. Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health*. 4(4):324-329.

Löf A and Johanson G (1993) Dose-dependent kinetics of inhaled styrene in man. *IARC Sci Publ*. 127:89-99.

Sato A and Nakajima T (1979) Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil *Brit. J of Ind. Med.* 36:231-234

Sun XG, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K (2002) Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 166(11):1443-1448.

Tardif R, Nadeau V, Truchon G, Brochu M (2007) Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: II. n-Hexane. *J Occup Environ Hyg*. 4(7):502-508.

Tardif R, Droz PO, Charest-Tardif G, Pierrehumbert G, Truchon G (2002) Impact of human variability on the monitoring of exposure to toluene: I. Physiologically based toxicokinetic modeling. *Tox Letters* 134:155-163

Tardif R, Truchon G, Brodeur J (1998) Comparison of hippuric acid and o-cresol in urine and toluene in alveolar air for the biological monitoring of exposure to toluene in human. *Appl. Occup. Environ. Hyg*. 13(2):1-5

Tardif R, Charest-Tardif G, Brodeur J, Krishnan K (1997) Physiologically Based Pharmacokinetic modeling of a ternary mixture alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 144(1):120-134.

Thomas RS, Bigelow PL, Keefe TJ, Yang RS (1996) Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Am Ind Hyg. Assoc J*. 57(1):23-32.

Truchon G, Tardif R, Droz PO, Charest-Tardif G, Pierrehumbert G, Drolet D. (2003) Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation – Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition Études et recherches / Rapport R-337, Montréal, IRSST, 275 pages. (http://www.irsst.qc.ca/fr/publicationirsst_880.html).

Truchon G et Tardif R (2002) Une dose, plusieurs réponses. *Travail et Santé*, vol 18. No. 4 : 37- 40.

Truchon G, Tardif R, Brodeur J (1996) Gas chromatographic determination of urinary o-cresol for the monitoring of toluene exposure. *J Anal Toxicol*. 20(5):309-12.

Walser M (1987) Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age, J. Parent. Enter. Nut 11(5): 73S-78S.

Wang G, Maranelli G, Perbellini L, Raineri E, Brugnone F(1994) Blood acetone concentration in "normal people" and in exposed workers 16 h after the end of the workshift. Int Arch Occup Environ Health. 65(5):285-9.

Wigaeus E, Holm S, Åstrand I (1981) Exposure to acetone: uptake and elimination in man. Scand J Work Environ Health 7:84-94

Wilmore JH and Costill DL (2004) Physiology of Sport and Exercise. 3e Édition , Champaign, IT: Human Kinetics, 744 pages.

Tableau 1 : Intensités de travail et types d'exercice effectués lors des expositions au toluène.

Scénarios ¹	Durée ² (Heures)	Intensité de travail ³ (Watts)	Intensité de travail (TWA _{effort}) ⁴ (Watts)	Ergomètre
Repos	7	Repos	12,5	Aucun
50 W AÉRO	7	50-75	46	Vélo/Tapis
50 W AÉRO/MUSC	7	50-75	38	Vélo/Tapis/Poulie
50 W MUSC	3	50-75	29	Poulie
100 W AÉRO	7	100	71	Vélo/Tapis/
100 W MUSC	2h 15 min	100	42	Poulie

1. AÉRO : exercices d'aérobie ; MUSC exercices musculaires
2. Le protocole expérimental stipule une exposition de 3h suivie de 1h sans exposition et de 3h d'exposition, à 50 ppm de TOL
3. Le niveau d'activité est maintenu durant 30min (50 et 75 W alternativement) et est suivi d'une période de repos de 15min, durant 4 périodes consécutives, pour un total de 3h le matin. L'heure qui suit représente une période de repos (dîner), suivi par le même scénario d'exercice de 3h en après-midi.
4. Niveau d'activité moyen calculé en pondérant les périodes de repos et d'activité, durant la période d'exposition seulement (excluant la période de repos=1h)

Tableau 2: Liste des indicateurs biologiques urinaires mesurés pour chacun des solvants.

Solvant	Indicateurs biologiques d'exposition urinaire ¹	Méthode analytique	Références
Toluène	<i>o</i> -Crésol	IR SST # 290-1	Truchon et coll., 1996
n-Hexane	2,5 Hexanedione	IR SST # 305-1	Hamelin et coll., 2004
Acétone	Acétone	IR SST # 270-1	-----
Styrène	Acide mandélique	IR SST # 106	IR SST, 1990.Méthode analytique no106 et no 108
	Acide phénylglyoxylique	IR SST # 108	
Trichloroéthylène	Trichloroéthanol	Head Space/ hydrolyse acide	Muralidhara et Bruckner, 1999
	Acide trichloroacétique		

Tableau 3: Paramètres physiologiques du modèle TCBP générique

Paramètre	Abréviation	Valeur	Valeur ³
Poids corporel (kg)	BW	70	70
<i>Fraction du volume corporel pour chacun des compartiments</i>			
Tissus adipeux	KVg	0,190 ¹	0,190
Foie	KVf	0,026 ¹	0,026
Tissus richement perfusé	KVr	0,05 ¹	0,046
Tissus pauvrement perfusés	KVpp	Différence	Différence
Muscles en activité	KVma	0,236 ²	0,236
Muscles au repos	KVmr	0,236 ²	0,236
Poumons	KVpo	-----	0,029 ⁴
Reins	KVre	-----	0,004 ⁴
<i>Volume total</i>		<i>0,886¹</i>	<i>0,915</i>

- 1 Tardif et coll., 1997
- 2 Johanson & Naslund, 1988
- 3 Modèle TCBP de l'acétone.
- 4 Kumagai & Matsunaga, 1995

Tableau 4: Débits alvéolaires (Q_{alv}) et variations de l'absorption en oxygène ($\Delta V O_2$) pour différentes charges de travail, estimées sur une bicyclette stationnaire et utilisés dans le modèle TCBP générique, pour un individu de 70 kg.

Activité ¹ (Watts)	KQ _{alv} ³ (L/min/kg)	$\Delta V O_2$ (L/min)
Repos (12,5)	0,358	0,0
25 ²	0,627	0,23
50	1,145	0,67
75 ²	1,402	0,94
100	1,727	1,28
150	2,56	1,98

- 1 Données selon Åstrand (1983)
- 2 Les valeurs à 25 et 75 watts ont été extrapolées à partir de données au repos, 50, 100 et 150 watts.
- 3 $Q_{alv} = KQ_{alv} \times PC^{0,70}$ où (PC : poids corporel)

Tableau 5 : Constantes et débits sanguins des compartiments du modèle TCBP [repos (R) et activité (W)].

Compartiment	Abbrev	Valeur		
<i>Constantes de débits sanguins aux compartiments (L/min/kg tissus)</i>				
Tissus adipeux	QcgR	0,022		
Foie	QcfR	0,88		
Tissus richement perfusé	QcrpR	0,645		
Tissus pauvrement perfusés	QcppR	0,031		
Muscles en activité	QcmaR	0,03		
Muscles au repos	QcmrR	0,03		
<i>Facteurs de modification des constantes de débits cardiaques pour les compartiments en activité (L/min)/(kg tissus/L O₂/min)</i>				
Tissus adipeux	QcgW	0,035		
Foie ^{1,2}	QcfW	0,0 ou 0,1		
Tissus richement perfusés	QcrpW	0,1		
Muscles en activité	QcmaW	0,36		
<i>Fraction du débit cardiaque total pour chacun des compartiments (L/min)³</i>				
		Repos	50 watts	100 watts
Tissus adipeux	Qg	0,29	0,60	0,89
Foie	Qf	1,60	1,60	1,40
Tissus richement perfusés	Qr	2,26	2,49	2,71
Tissus pauvrement perfusés	Qpp	0,32	0,32	0,32
Muscles en activité	Qma	0,50	4,48	8,11
Muscles au repos	Qmr	0,50	0,50	0,50
Total	Qc	5,47	10,0	13,93
ΔVO_2 (L O ₂ /min)		0	0,67	1,28

- 1 Le débit au foie demeure constant entre le repos et 50W d'activité ($\Delta VO_2, \leq 0,67$) et diminue lorsque l'activité physique est supérieure à 50W ($\Delta VO_2, > 0,67$).
- 2 Unités de la constante au foie (L/min)/L O₂/min)
- 3 Les débits sanguins sont estimés pour un homme moyen de 70 kg ayant une masse adipeuse de 19% (13,3kg), et en fonction des ΔVO_2 de la littérature (Åstrand, 1983).

Tableau 6 : Tableau comparatif des débits alvéolaires et cardiaques selon différents auteurs pour un homme moyen de 70kg (charge de travail de 50 W).

<i>Sources</i>	1	2	3	4	5
Paramètres					
Débit alvéolaire (L/min/kg)	1,14	1,13	1,05	0,57 à 1,25	1,14
Débit cardiaque (L/min/kg)	0,51	0,51	0,49	0,51	0,52
Débit cardiaque à chacun des compartiments (L/min)					
Tissus adipeux	0,60	0,60	0,35	0,65	0,6 *
Foie	1,60	1,61	1,56	1,6	1,6
Tissus richement perfusés	2,49	2,71	2,15	2,7	2,7
Tissus pauvrement perfusés	0,32	5,12	-----	0,1	5,2
Muscles en activité	4,48	-----	5,78	4,5	-----
Muscles au repos	0,50	-----	0,57	0,5	-----
Total	10,0	10,05	10,41	10,05	10,1
Différence de VO₂	0,67	-----	0,69	-----	0,67

1 La présente étude.

2 Tardif et coll., 2002

3 Jonsson et coll., 2001. Moyenne de 4 sujets. (Poids corporel : 79,4 kg)

4 Johanson & Naslund., 1988

5 Åstrand, 1983

* Débit estimé pour un volume de 19% de tissus adipeux

Tableau 7 : Équations de prédiction pour divers ergomètres à partir de la relation entre VE_{pulm}, le VO₂ et la charge de travail.

Sexe	Appareils	Équations	Corrélation (R ²)
Relations entre la VE_{pulm} (L/min/kg)¹ et le travail (Watts)			
M	Tapis	VE _{pulm} = 0,0218 W + 0,2921	0,996
F	Tapis	VE _{pulm} = 0,0437 W + 0,0159	0,9962
M	Vélo	VE _{pulm} = 0,0155 W + 0,3983	0,9726
F	Vélo	VE _{pulm} = 0,0285 W + 0,2685	0,9961
M	Poulie	VE _{pulm} = 0,0078 W + 0,5417	0,9181
F	Poulie	VE _{pulm} = 0,0125 W + 0,3858	0,9832
Relations entre la VO₂ (ml/min/kg)² et la charge de travail (Watts)			
M	Tapis	VO ₂ = 0,2816 W + 1,7492	0,9772
F	Tapis	VO ₂ = 0,3856 W + 1,9402	0,9721
M	Vélo	VO ₂ = 0,192 W + 2,8633	0,9616
F	Vélo	VO ₂ = 0,2702 W + 2,5916	0,9801

M	Poulie	$VO_2 = 0,0751 W + 4,2723$	0,9432
F	Poulie	$VO_2 = 0,1169 W + 3,1991$	0,9982

Extrapolation en fonction : 1) du $PC^{0.7}$; 2) du PC

Tableau 8 : Débits alvéolaires (Qalv) (14 hommes; 6 femmes) des volontaires estimés selon deux approches mathématiques. Les valeurs sont comparées à celles rapportées dans la littérature par différents auteurs.

Genre	Ergomètres	Travail (Watts)	Qalv ¹ (L/min/kg)		Qalv ² (L/min/kg)		Qalv ³ (L/min/kg)
			Moyenne	Écart- type	Moyenne	Écart- type	
F	Repos	12,5	0,45	0,09	0,34	0,09	0,258 à 0,359
M			0,47	0,09	0,32	0,08	
F	Vélo	50	1,55	0,53	1,40	0,53	
M			1,19	0,21	0,99	0,20	
F	Tapis	50	1,79	0,23	1,61	0,24	0,873 à 1,14
M			1,33	0,18	1,11	0,16	
F	Poulie	50	0,81	0,26	0,69	0,25	
M			0,78	0,20	0,62	0,17	
F	Vélo	100	2,80	0,96	2,56	0,95	
M			1,83	0,49	1,57	0,45	
F	Tapis	100	3,97	0,96	3,64	0,93	1,45 à 1,94
M			2,39	0,37	2,06	0,34	
F	Poulie	100	1,36	0,34	1,19	0,32	
M			1,33	0,42	1,13	0,39	

- 1 Équation mathématique décrivant la relation entre la VE_{pulm} , la F_{resp} et l'espace mort anatomique, selon Åstrand (1983)
- 2 Équation mathématique décrivant la relation entre la Qalv et la VE_{pulm} , selon Malmberg et coll. (1987).
- 3 Étendue des valeurs rapportées par divers auteurs : Johanson (1986); Jonsson et coll. (2001); Thomas et coll. (1996); Laparé et coll. (1995); Corley et coll. (2000); Åstrand (1983); Malmberg (1987); Åstrand et coll (1975).

Tableau 9 : Impact de la charge de travail sur les concentrations de solvant inchangé dans l'air expiré

Toluène : Exposition à 50 ppm						
Scénario	TWA _{effort} (Watts)	Air expiré (ppm) 165 min		Air expiré (ppm) 405 min		
		Moyenne	ET	Moyenne	ET	
Repos	12,5	8,3	1,7	8,8	2,4	
50 W MUSC	29	11,5	2,0	---	---	
50 W AÉRO/MUSC	38	15,4	2,2	14,7	1,8	**
50 W AÉRO	46	16,3	0,6	14,6	1,5	**
100 W AÉRO	71	18,5	4,4	16,5	2,9	**

n-Hexane : Exposition à 50 ppm						
	TWA _{effort} (Watts)	Air expiré (ppm) 165 min		Air expiré (ppm) 405 min		
		Moyenne	ET	Moyenne	ET	
Repos	12,5	34,9	0,94	35,5	1,94	
50 W MUSC	31	38,2	1,63	---	---	
50 W AÉRO/MUSC	34	39,6	2,47	38,0	0,09	
50 W AÉRO	38	40,0	0,76	40,6	2,16	*
100 W AÉRO/MUSC	63	41,4	3,62	40,0	2,57	**
100 W AÉRO	71	41,8	1,78	40,5	1,61	*

Acétone : Exposition à 500 ppm						
	TWA _{effort} (Watts)	Air expiré (ppm) 165 min		Air expiré (ppm) 405 min		
		Moyenne	ET	Moyenne	ET	
Repos	12,5	121,2	9,4	138,3	22,2	
50 W MUSC	22	134,8	22,6	---	---	
50 W AÉRO/MUSC	34	146,3	16,8	188,3	12,8	*
50 W AÉRO	38	163,2	24,8	210,4	29,2	***
75 W AÉRO/MUSC	49	156,9	32,4	---	---	
75 W AÉRO	54	169,3	18,3	---	---	

Tableau 9 (suite)

Styrène : Exposition à 20 ppm						
Scénario	TWA _{effort} (Watts)	Air expiré 165 min			Air expiré 405 min	
		Moyenne	ET		Moyenne	ET
Repos	12,5	1,90	0,35		2,08	0,31
50 W MUSC	22	2,52	0,39	**	----	----
50 W AÉRO/MUSC	34	2,24	0,62	*	2,20	0,89
50 W AÉRO	38	2,75	0,35	***	2,86	0,17 **
75 W AÉRO/MUSC	49	3,15	0,75	**	3,08	0,58 **
75W AÉRO	54	3,26	0,64	**	----	----

Trichloroéthylène : Exposition à 50 ppm						
Scénario	TWA _{effort} (Watts)	Air expiré 165 min			Air expiré 405 min	
		Moyenne	ET		Moyenne	ET
Repos	12,5	11,85	2,08		10,82	1,78
50 W MUSC	22	14,06	1,52	**	----	----
50 W AÉRO/MUSC	34	18,54	2,41	*	17,80	1,59 **
50 W AÉRO	38	19,26	2,17	***	18,00	1,56 **
75 W AÉRO/MUSC	49	22,46	3,19	**	19,77	2,34 **
75W AÉRO	54	21,52	4,31	*	21,28	2,35 **

ET : écart-type

Différence significative par rapport aux valeurs au repos : *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

Tableau 10 : Impact de la charge de travail sur les indicateurs urinaires d'exposition des solvants.

Toluène : Exposition à 50ppm						
Scénario	TWA _{effort} (Watts)	o-Crésol (mmol/mol créat.) (0-3h)			o-Crésol (mmol/mol créat.) (3-7h)	
		Moyenne	ET		Moyenne	ET
		Repos	12,5		0,21	0,11
50 W MUSC	29	0,39	0,12	**	----	----
50 W AÉRO/MUSC	38	0,48	0,15	**	0,91	0,31 *
50 W AÉRO	46	0,63	0,19	**	1,32	0,50 *
100 W AÉRO	71	0,64	0,17	**	1,25	0,22 **
100 W MUSC ¹	42	0,34	0,13	--	----	----

1) Durée de l'exposition 2h15min

n-Hexane : Exposition à 50ppm						
Scénario	TWA _{effort} (Watts)	2,5 HD (µmol/L) 0-3h			2,5 HD (µmol/L) 3-7h	
		Moyenne	ET		Moyenne	ET
		Repos	12,5		1,94	0,65
50 W MUSC	31	1,64	0,50		---	---
50 W AÉRO/MUSC	34	1,30	0,34		4,02	1,52
50 W AÉRO	38	1,62	0,90		4,25	1,53
100 W AÉRO/MUSC	63	1,89	0,77		3,73	2,09
100 W AÉRO	71	1,15	0,43	*	3,60	1,34

Acétone : Exposition à 500ppm						
Scénario	TWA _{effort} (Watts)	ACE (mmol/L) 0-3h			ACE (mmol/L) 3-7h	
		Moyenne	ET		Moyenne	SD
		Repos	12,5		0,39	0,06
50 W MUSC	21,9	0,43	0,05	*	----	----
50 W AÉRO/MUSC	34,4	0,58	0,10	**	1,01	0,18 *
50 W AÉRO	37,5	0,73	0,22	*	1,50	0,33 *
75 W AÉRO/MUSC	49,0	0,57	0,11	*	----	----
75 W AÉRO	54,2	0,87	0,19	**	----	----

Tableau 10 (suite)

Styrène : Exposition à 20 ppm					
Scénarios	TWA _{effort} (Watts)	AML (mol/mol créat.) 0-3h		AML (mol/mol créat.) 3-7h	
		Moyenne	ET	Moyenne	ET
		Repos	12,5	0,020	0,003
50 W MUSC	22	0,016	0,006	----	----
50 W AÉRO/MUSC	34	0,024	0,014	0,077	0,029
50 W AÉRO	38	0,046	0,023	0,125	0,019 **
75 W AÉRO/MUSC	49	0,037	0,016	0,119	0,035 *
75W AÉRO	54	0,090	0,033 *	----	----

Trichloroéthylène : Exposition à 50 ppm					
Scénarios	TWA _{effort} (Watts)	TCOH total (mmol/mol créat.) 0-3h		TCOH total (mmol/mol créat.) 3-7h	
		Moyenne	ET	Moyenne	ET
		Repos	12,5	28,28	1,86
50 W MUSC	25	33,09	5,23	----	----
50 W AÉRO/MUSC	34	33,23	6,01	73,70	12,45
50 W AÉRO	38	31,09	5,30	71,56	24,48 **
75 W AÉRO/MUSC	49	38,81	11,24	84,62	20,78 *
75W AÉRO	54	38,06	8,54 *	94,40	22,78 ***

ET : écart-type

Différence significative par rapport aux valeurs au repos : *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

Tableau 11 : Valeurs des coefficients de partage, de la masse grasse et de la capacité maximale d'absorption d'oxygène (VO₂max) mesurées au cours de cette étude chez les volontaires.

Solvant	Sexe	Coefficient de partage Sang:air		% masse grasse	VO ₂ max (ml/min/kg)
		Valeur	Moyenne (ET)		
Toluène	F	13,5	14,0 (0,8)	25,8	47,8
	M	14,2		13,5	58,2
	M	15,1		16,8	43,4
	M	13,3		11,3	49,0
n-Hexane	F	0,83	0,84 (0,14)	21,0	55,7
	F	0,66		24,8	37,8
	M	1,00		16,8	53,7
	M	0,86		21,0	42,8
Acétone	F	240,1	238,7 (5,1)	20,5	42,7
	F	240,7		20,5	51,5
	F	242,7		21,8	41,4
	M	231,2		11,5	64,2
Styrène	M	42,2	46,7 (4,1)	12,0	56,7
	M	44,9		13,5	55,1
	M	51,7		14,9	54,4
	M	48,2		19,0	41,4
Trichloroéthylène	M	9,9	10,5 (0,8)	18,0	49,2
	M	10,2		13,1	45,8
	M	10,1		16,3	41,8
	M	11,6		25,4	36,0
Moyenne (ET)	M	----	----	15,9 (4,0)	49,4 (7,9)
Moyenne (ET)	F	----	----	22,4 (2,3)	46,2 (6,7)

ET : écart-type

Tableau 12: Rapports entre les concentrations de chaque solvant dans l'air alvéolaire, à l'exercice et au repos ($R_{\text{exercice/repos}}$), mesurées expérimentalement ou prédites par modélisation TCBP.

Toluène					
	T (min)	Résultats Expérimentaux		Modélisation TCBP	
		Moyenne	ET	Moyenne	ET
50 W MUSC	165	1,41 ¹	0,14	1,33 ²	0,17
	----	----	----	---	---
50 W AÉRO/MUSC	165	1,90	0,31	2,17	0,80
	405	1,72	0,37	2,25	0,90
50 W AERO	165	2,04	0,49	2,34	1,07
	405	1,91	0,22	2,29	1,04
100 W AERO	165	2,25	0,44	2,44	0,96
	405	1,91	0,32	2,39	0,95
Hexane					
	T (min)	Résultats Expérimentaux		Modélisation TCBP	
		Moyenne	ET	Moyenne	ET
50 W MUSC	165	1,09	0,03	1,18	0,11
	----	----	----	---	---
50 W AERO/MUSC	165	1,14	0,09	1,17	0,10
	405	1,07	0,06	1,16	0,10
50 W AERO	165	1,15	0,04	1,19	0,08
	405	1,12	0,05	1,17	0,09
100 W AERO/MUSC	165	1,19	0,11	1,23	0,10
	405	1,16	0,03	1,23	0,10
100 W AERO	165	1,20	0,04	1,23	0,11
	405	1,14	0,06	1,23	0,08
Acétone					
	T (min)	Résultats Expérimentaux		Modélisation TCBP	
		Moyenne	ET	Moyenne	ET
50 Watts MUSC	165	1,11	0,11	1,04	0,02
	----	----	----	---	---
50 Watts AERO/MUSC	165	1,23	0,05	1,30	0,10
	405	1,50	0,27	1,41	0,14
50 Watts AERO	165	1,35	0,18	1,59	0,18
	405	1,53	0,05	1,76	0,21
75 Watts AERO/MUSC	165	1,29	0,19	1,38	0,27
	----	---	---	---	---
75 Watts AERO	165	1,39	0,06	1,66	0,28
	----	---	---	---	---

Tableau 12 (suite)

Styrène					
	T (min)	Résultats Expérimentaux		Modélisation TCBP	
		Moyenne	ET	Moyenne	ET
50 Watts MUSC	165	1,33	0,07	1,15*	0,06
	-----	----	----	---	---
50 Watts AERO/MUSC	165	1,17	0,13	1,66*	0,06
	405	1,18	0,07	1,59*	0,10
50 Watts AERO	165	1,46	0,11	1,83*	0,17
	405	1,46	0,13	1,90*	0,18
75 Watts AERO/MUSC	165	1,65	0,11	1,88*	0,11
	405	1,48	0,10	1,90*	0,03
75 Watts AERO	165	1,71	0,11	2,20*	0,15
	-----	---	---	---	---

1 [TOL-A_{EXERCICE}/ TOL-A_{REPOS}] EXPÉRIMENTAL

2 [TOL-A_{EXERCICE}/ TOL-A_{REPOS}] TCBP

* Significativement différent par rapport à la valeur expérimentale ($P \leq 0,05$)

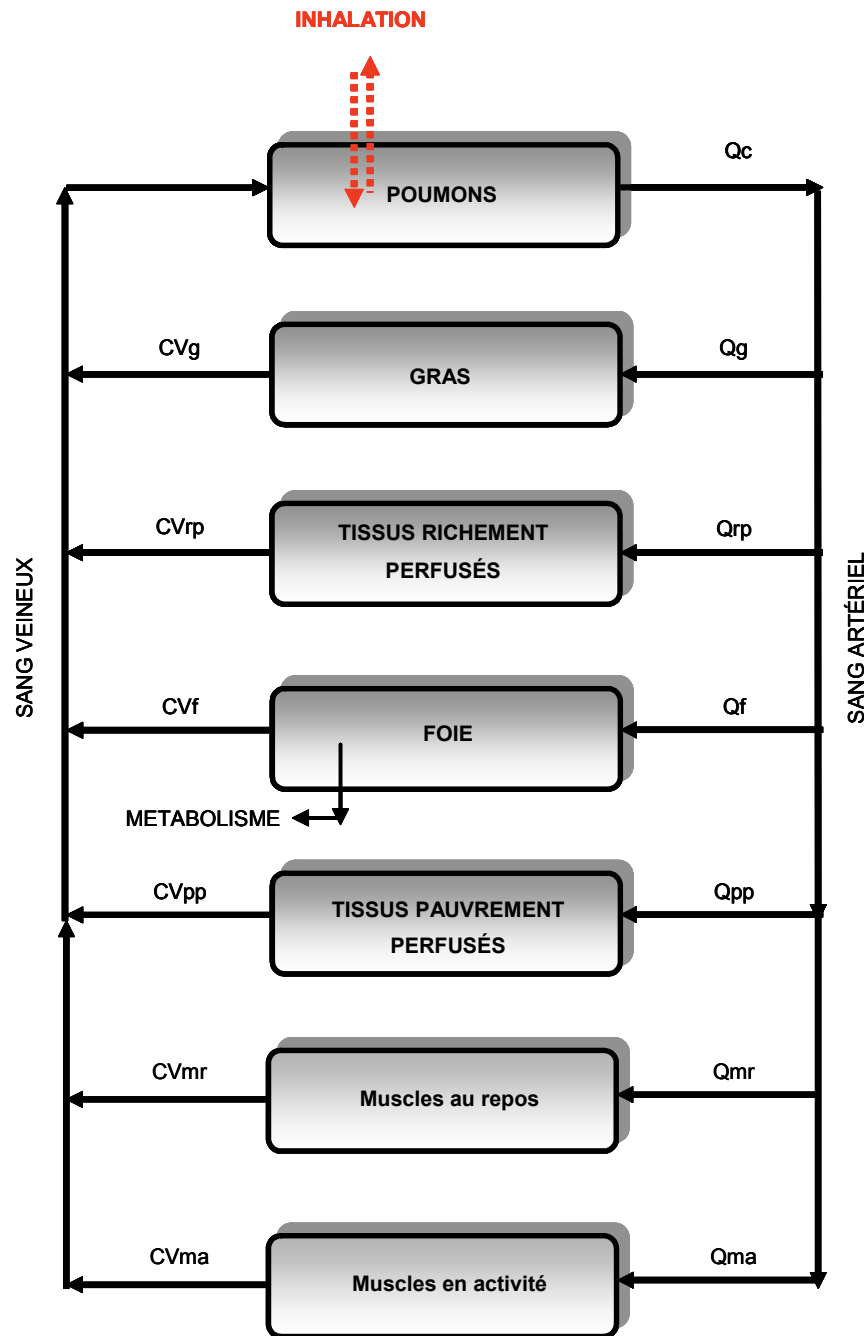
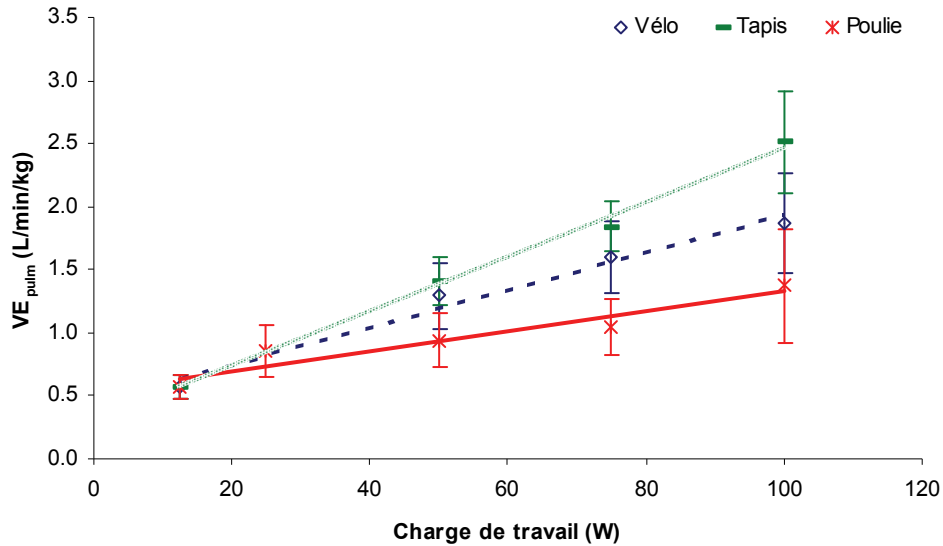


Figure 1 : Représentation schématique du modèle TCBP générique. (Q_i : débit aux compartiments ; CV_i : concentration sanguine à la sortie du compartiment.)

A



B

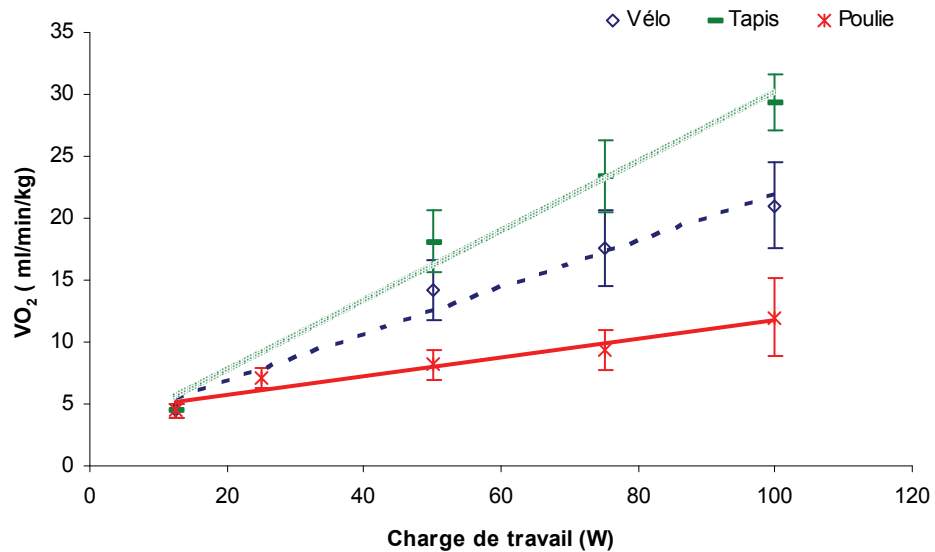


Figure 2: Relations entre la charge de travail (W), la ventilation pulmonaire (A) et la consommation d'oxygène (B) pour divers ergomètres et diverses charges de travail. Données obtenues chez des hommes (n=14). Les points représentent la moyenne \pm l'écart-type, les droites représentent les courbes de tendance.

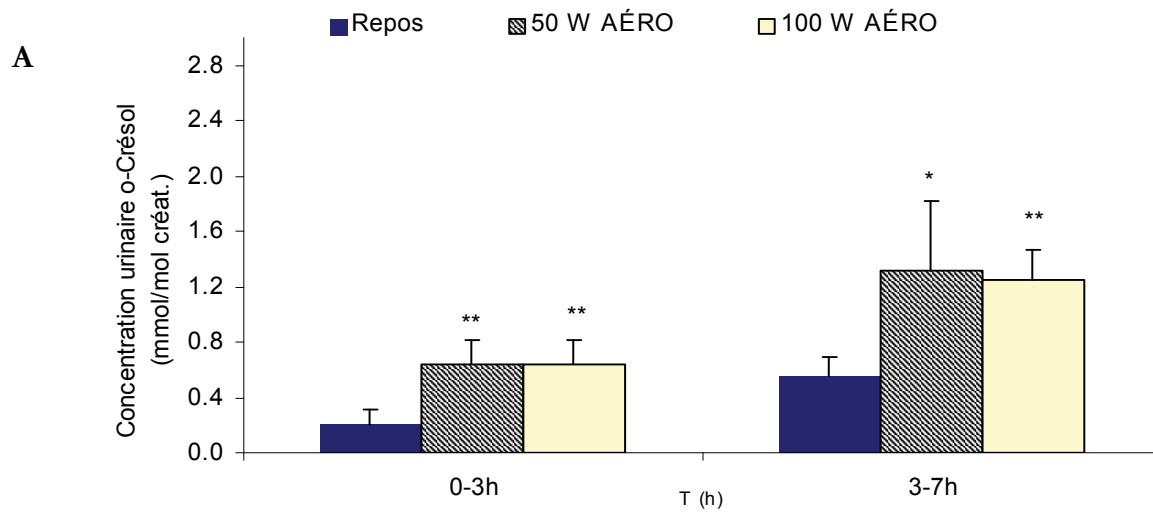


Figure 3: Concentrations urinaires d'*o*-crésol (moyenne et écart-type), mesurées dans les urines recueillies chez les volontaires (n=4) exposés au toluène (50 ppm) pendant 7h, selon les différents scénarios décrits au Tableau 10. (Différence significative comparativement au repos : *P<0,05 ** P<0,01).

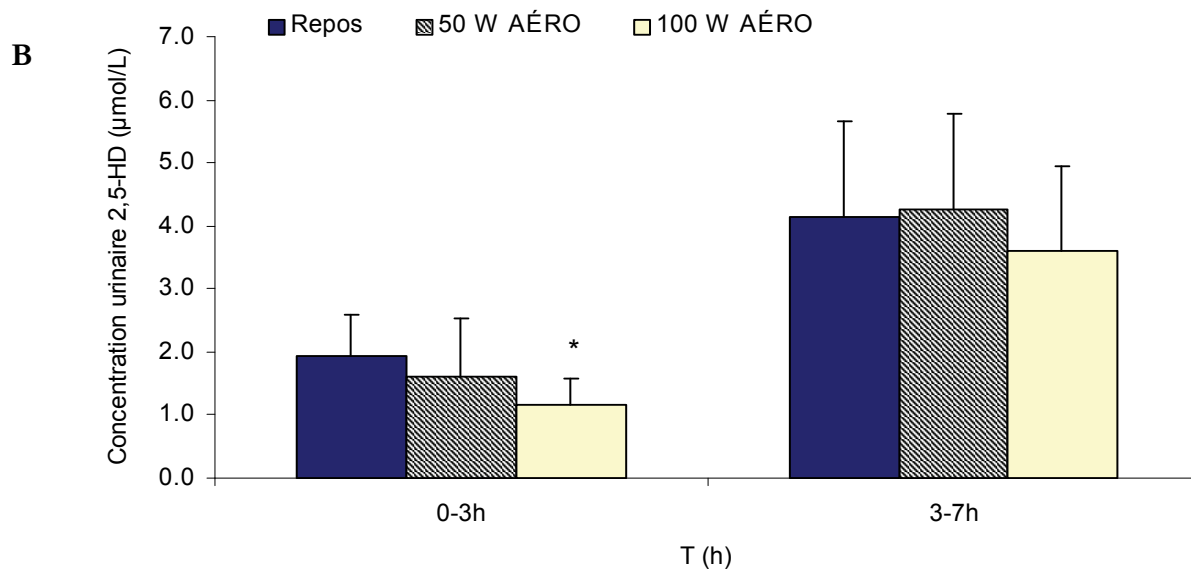


Figure 4: Concentrations urinaires de 2,5 hexanedione (moyenne et écart-type), mesurées dans les urines recueillies chez les volontaires (n=4) exposés au n-hexane (50 ppm) pendant 7h, selon les différents scénarios décrits au Tableau 10. (Différence significative comparativement au repos : *P<0,05).

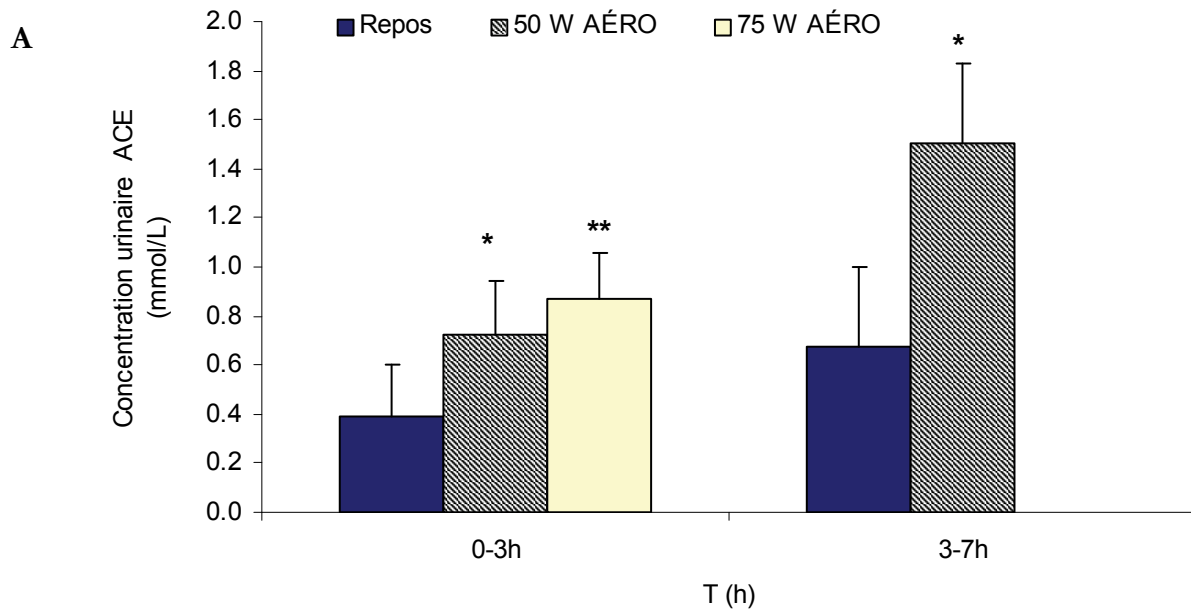


Figure 5: Concentrations urinaires d'acétone (moyenne et écart-type), mesurées dans les urines recueillies chez les volontaires (n=4) exposés à l'acétone (500 ppm) pendant 3 h ou 7 h (75W AÉRO), selon les différents scénarios décrits au tableau 10. (Différence significative comparativement au repos : *P<0,05 **P<0,01).

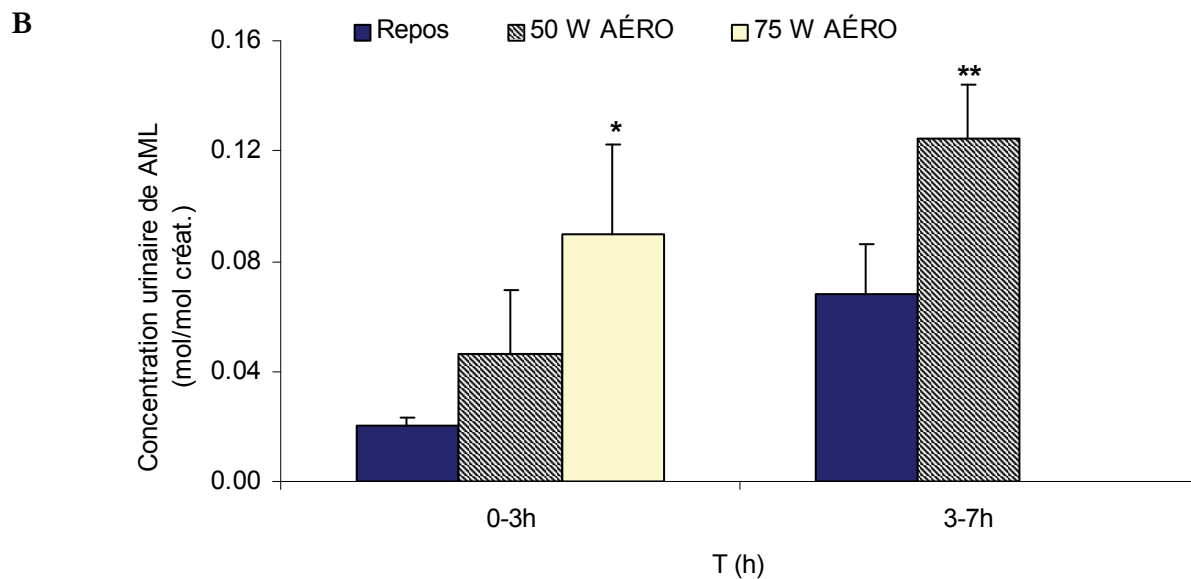


Figure 6: Concentrations urinaires d'acide mandélique (moyenne et écart-type), mesurées dans les urines recueillies chez les volontaires (n=4) exposés au styrène (20 ppm) pendant 3 h ou 7 h (75W AÉRO), selon les différents scénarios décrits au Tableau 10 (Différence significative comparativement au repos : *P<0,05 **P<0,01).

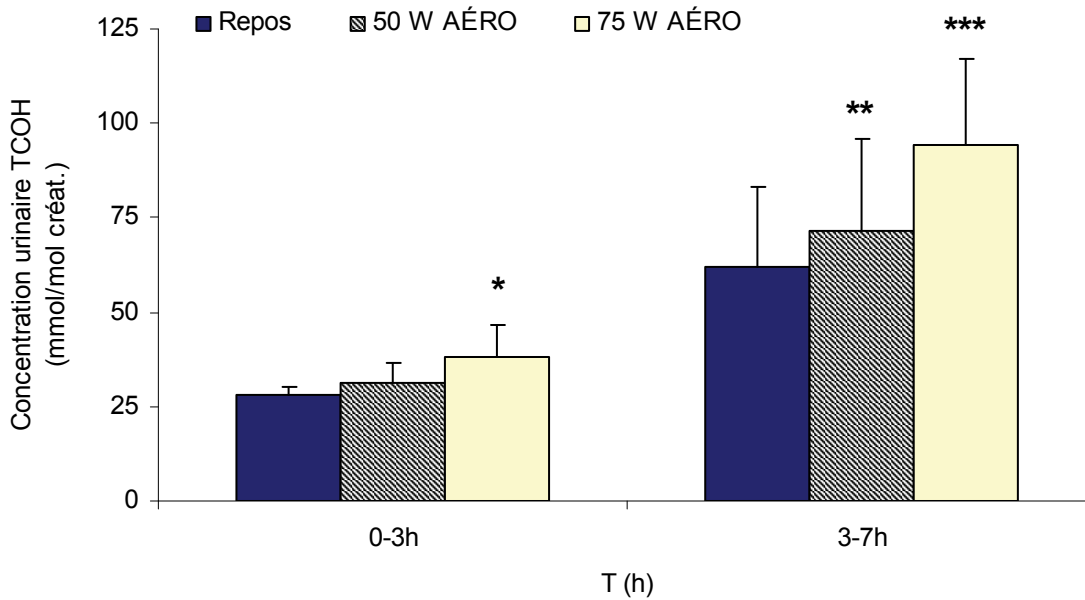


Figure 7: Concentrations urinaires de trichloroéthanol total (moyenne \pm E.T.), mesurées dans les urines recueillies chez les volontaires (n=4) exposés au trichloréthylène (50 ppm) pendant 7h, selon les différents scénarios décrits au tableau 10. (Différence significative comparativement au repos : *P<0,05 *** P<0,001).

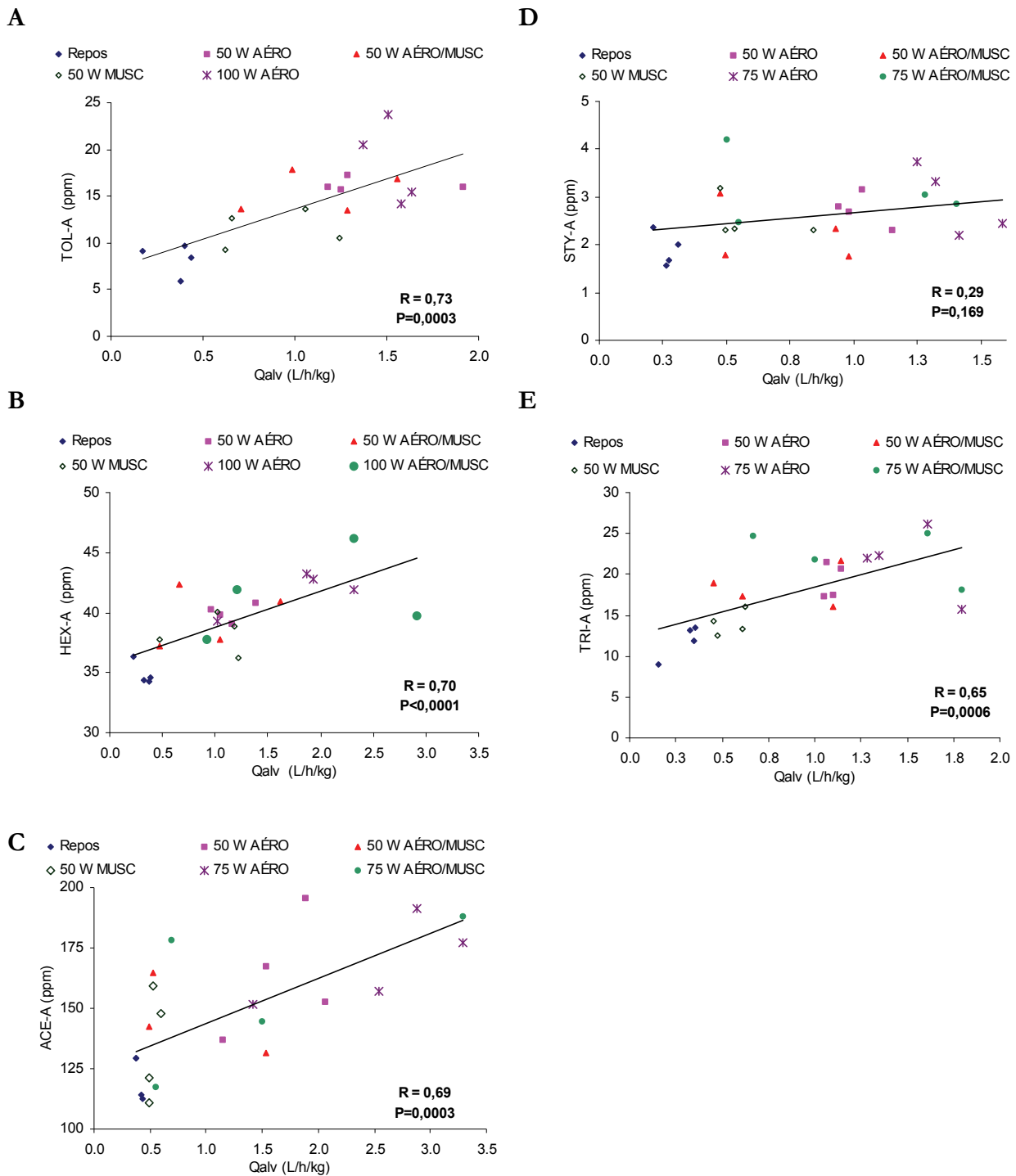


Figure 8: Relation entre les débits alvéolaires (Qalv) estimés individuellement et la concentration alvéolaire mesurée de TOL (A), d'HEX (B), d'ACE (C), de STY (D) et de TRI (E). Données recueillies à la fin de la période d'exercice, soit 165min après le début d'une exposition (R=Coefficient de corrélation).

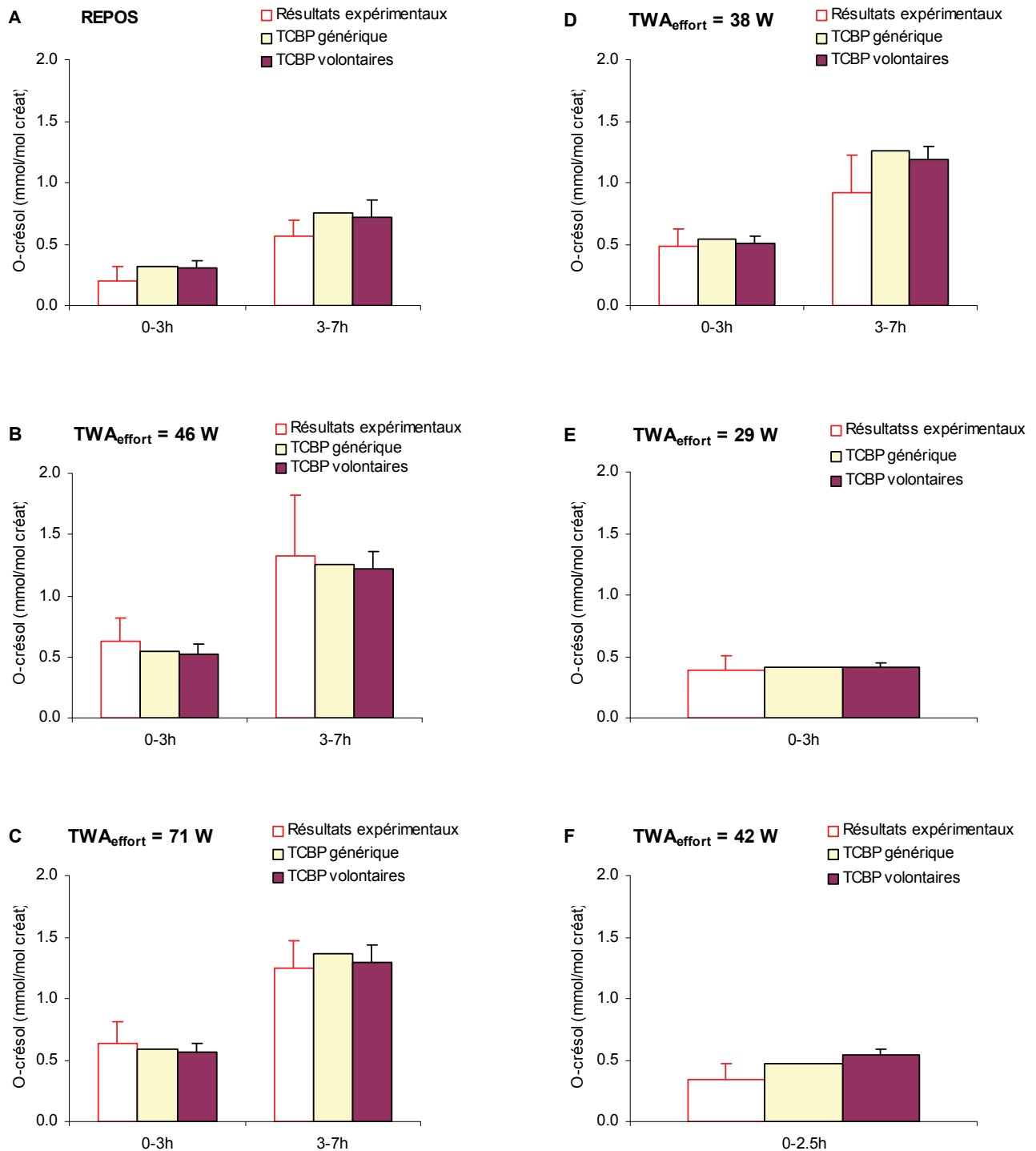
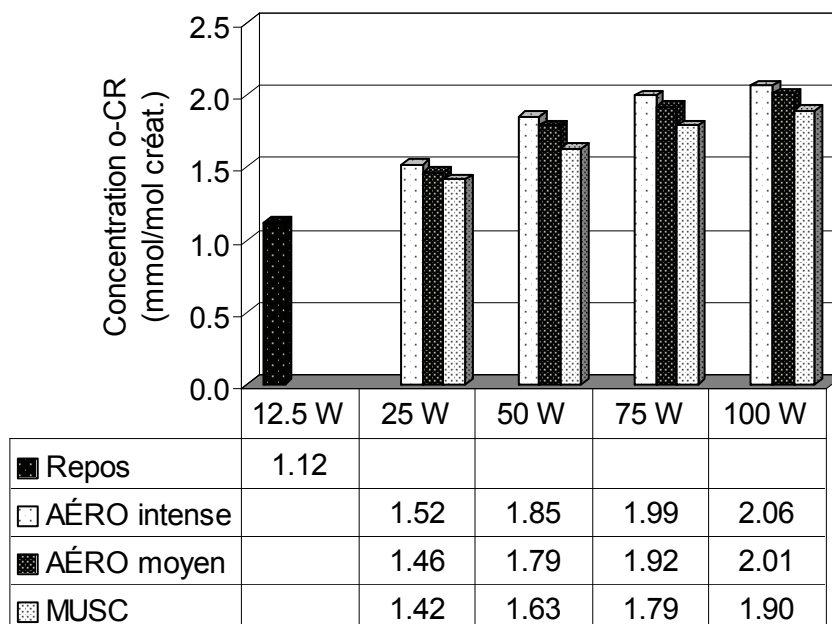


Figure 9 : Comparaison entre les résultats expérimentaux d'*o*-crésol urinaire (moyenne et écart-type) et les prédictions faites à partir de modèles TCBP pour les divers scénarios : 1) individu type (générique) 2) volontaires exposés. [A) repos, B) 50 W AÉRO, C) 100 W AÉRO, D) 50 W AÉRO/MUSC, E) 50 W MUSC, F) 100 W MUSC].

A



B

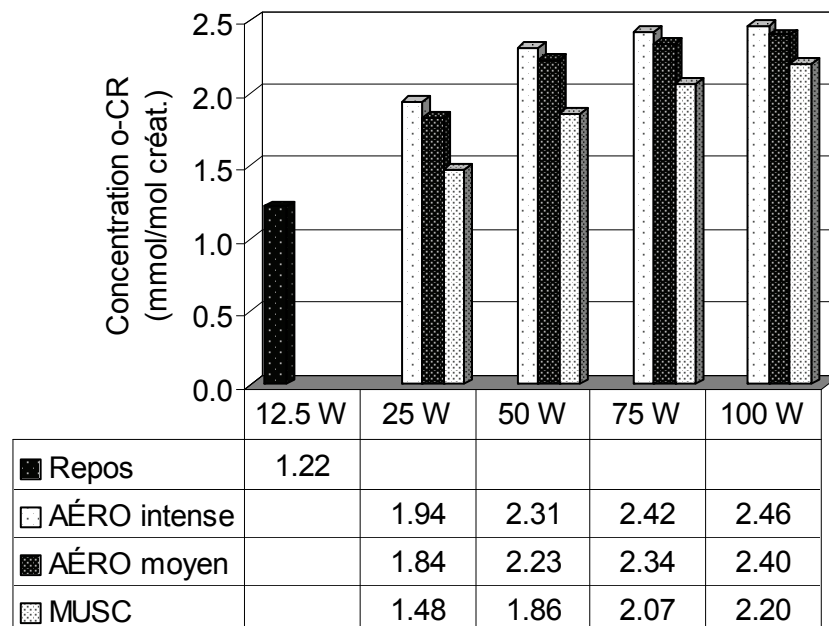


Figure 10 : Prédications faites à l'aide du modèle TCBP et des équations qui sont présentées au Tableau 7, des concentrations d'o-crésol urinaire (mmol/mol créat.) (fin de quart de travail) correspondant à une exposition à 50ppm durant 8h consécutives, pour plusieurs intensités et types de travail : A) homme de 70kg, B) femme de 55kg (AÉRO moyen : Bicyclette stationnaire ; AÉRO intense : Tapis).

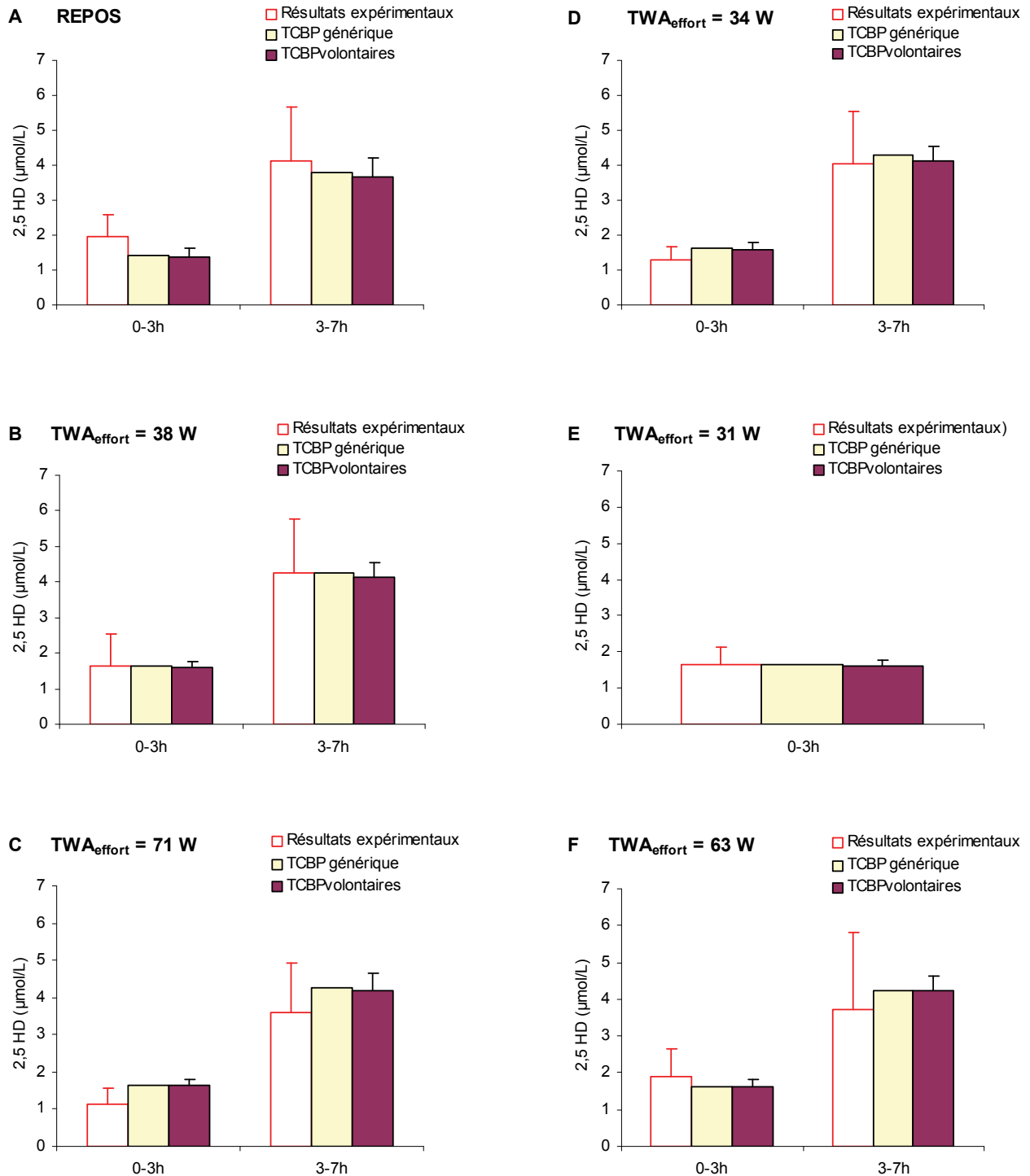


Figure 11 : Comparaison entre les résultats expérimentaux de 2,5 HD libre (moyenne et écart-type) et les prédictions faites à partir de modèles TCBP pour les divers scénarios :1) individu type (générique) 2) volontaires exposés. [A] repos, B) 50 W AÉRO, C) 100 W AÉRO, D) 50 W AÉRO/MUSC, E) 50 W MUSC, F) 100 W MUSC].

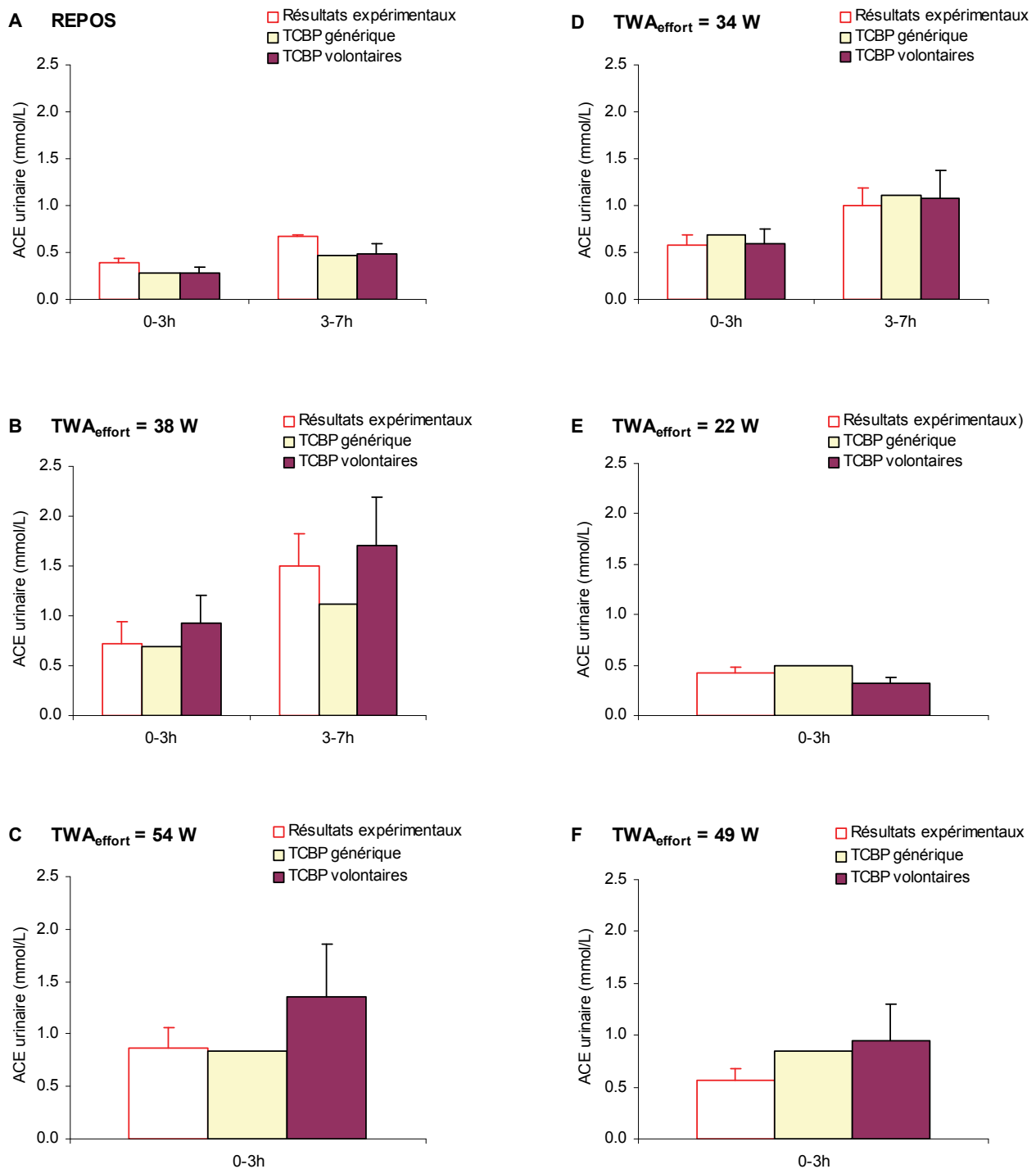


Figure 12 : Comparaison entre les résultats expérimentaux d'ACE urinaire (moyenne et écart-type) et les prédictions faites à partir de modèles TCBP pour les divers scénarios ;1) individu type (générique) 2) volontaires exposés. [A] repos, B) 50 W AÉRO, C) 75 W AÉRO, D) 50 W AÉRO/MUSC, E) 50 W MUSC, F) 75 W MUSC].

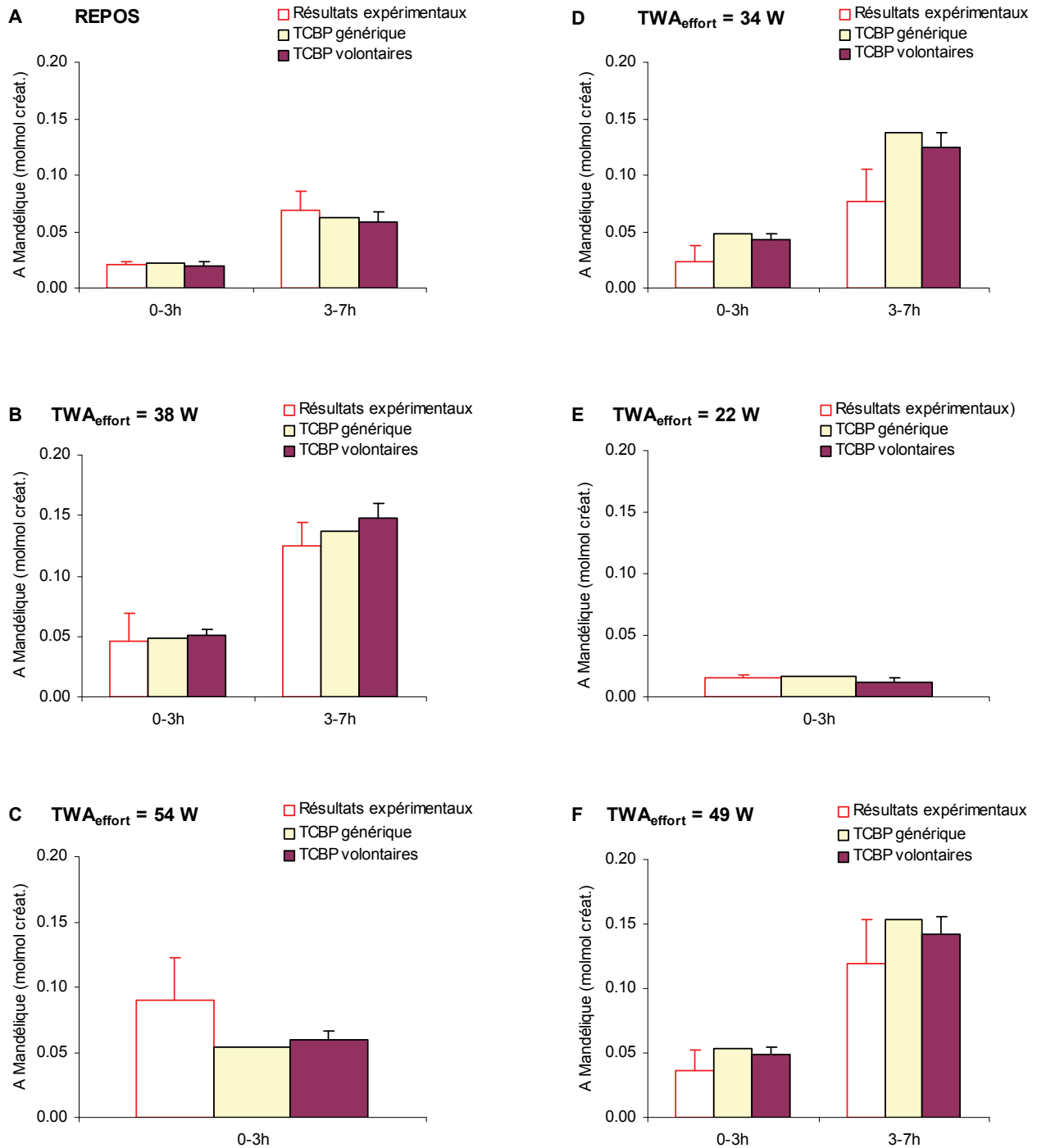


Figure 13 : Comparaison entre les résultats expérimentaux d'AML (moyenne et écart-type) et les prédictions faites à partir de modèles TCBP pour les divers scénarios :1) individu type (générique) 2) volontaires exposés. [A) repos, B) 50 W AÉRO, C) 75 W AÉRO, D) 50 W AÉRO/MUSC, E) 50 W MUSC, F) 75 W MUSC].

Annexe I
Équations mathématiques du modèle TCBP

Débits sanguins aux compartiments ^{1,2}

$Q_g = (Q_{cgR} * V_g) + (Q_{cgW} * V_g * \Delta VO_2)$	Débit sanguin au compartiment adipeux (L/min)
$Q_f = (Q_{cfR} * V_f) * (1 - Q_{cfW} * \Delta VO_2)$	Débit sanguin au foie (L/min)
$Q_{rp} = (Q_{crpR} * V_{rp}) + (Q_{crpW} * V_{rp} * \Delta VO_2)$	Débit sanguin aux tissus richement perfusés (L/min)
$Q_{pp} = (Q_{cppR} * V_{pp})$	Débit sanguin aux tissus pauvrement perfusés (L/min)
$Q_{ma} = (Q_{cmaR} * V_{ma}) + (Q_{cmaW} * V_{ma} * \Delta VO_2)$	Débit au compartiment des muscles en activité (L/min)
$Q_{mr} = (Q_{cmrR} * V_{mr})$	Débit au compartiment des muscles au repos (L/min)
$Q_c = Q_g + Q_f + Q_{rp} + Q_{pp} + Q_{ma} + Q_{mr}$	Débit cardiaque total (L/min)

- 1 Adaptées de Jonsson et coll. (2001), reproduisant les données physiologiques d'Åstrand (1983). L'équation aux tissus richement perfusés a été modifiée dans ce projet.
2 Les valeurs des constantes sont inscrites au tableau 5. V_i représentent le volume (kg) de chacun des compartiments (Tableau 3).

Description des voies respiratoires du modèle TCBP de l'Acétone ³

Acétone dans les muqueuses respiratoires: ENTRÉE

$TAMU_e = (Q_{alv} * C_i) - (Q_{alv} * C_{in}) + (Q_{mu} * CMU_s) - (Q_{mu} * CMU_e)$	Taux d'accumulation: Muqueuse ENTRÉE (mg/hr)
$AMU_e = \text{INTEG}(TAMU_e, 0)$	Quantité ACE : Muqueuse ENTRÉE (mg)
$C_{in} = (AMU_e / V_{AT}) / p_{rw}$	Concentration sortant des muqueuses ENTRÉE (mg/l)

Acétone dans les poumons

$T_{Apo} = (Q_c * C_V) + (Q_{alv} * C_{in}) - (Q_c * C_A) - (Q_{alv} * C_{out})$	Taux d'accumulation (mg/min)
$A_{po} = \text{INTEG}(T_{Apo}, 0)$	Quantité ACE (mg)
$C_A = A_{po} / V_{po}$	Concentration sang artériel (mg/l)
$C_{out} = C_A / p_{rb}$	Concentration dans air sortant du compartiment poumon (mg/l)
$CPPM_2 = (F * [(C_{out} * 24450) / 58,08]) + ((1 - F) * [(C_i * 24450) / 58,08])$	Concentration dans air expiré ALVÉOLAIRE (ppm)

Acétone dans les muqueuses respiratoires: SORTIE

$$TAMUs = (Q_{alv} * C_{out}) - (Q_{alv} * C_{EXP}) + (Q_{mu} * C_{MUc}) - (Q_{mu} * C_{MUs})$$

$$AMUs = \text{INTEG}(TAMUs, 0)$$

$$C_{EXP} = (AMUs / V_{AT}) / prw$$

$$CPPM = (C_{EXP} * 24450) / 58.08$$

3 Adapté de Kumagai et Matsunaga (1995)

Taux d'accumulation: Muqueuse SORTIE (mg/hr)

Quantité : Muqueuse SORTIE (mg)

Concentration dans air sortant des muqueuses SORTIE (mg/l)

Concentration dans air expiré Mixte (ppm)

Équations mathématiques décrivant les voies respiratoires du modèle TCBP du STY ⁴

$$TA_{po} = ((Q_c * C_V) - (Q_c * C_A)) + (VEC * Q_{alv} * C_i) - (VEC * Q_{alv} * C_{out})$$

$$A_{po} = \text{INTEG}(TA_{po}, 0)$$

$$C_{out} = C_A / prb$$

$$C_{EXP} = (EC * (C_A / prb)) + ((1 - EC) * C_i)$$

4 Adapté de Jonsson et Johanson (2002).

Où VEC représente les facteurs de correction de la ventilation alvéolaire : VEC (repos) = 0,68 et 0,84 ; VEC (activité) = 0,70 et 0,87 ;

Où EC représente la fraction de STY-A, provenant de la circulation sanguine : EC (repos) = 0,955 ; EC (activité) = 0,975. Ajusté pour ce projet.

Taux d'échange au niveau pulmonaire (L/min)

Quantité accumulée au niveau des poumons (mg)

Concentration dans air sortant du compartiment poumon (mg/l)

Concentration dans air expiré échantillonné (mg/L)

Annexe II
Paramètres physico-chimiques, métaboliques et d'excrétion des composés

<i>Coefficients de partage</i>	Toluène ¹	Hexane ²	Acétone ³	Styrène ³
Sang:air	15,6	2,13	245	52,0
Gras:air	1021,0	159,0	86	2600,0
Foie:air	83,6	5,2	146	140,0
Tissus richement perfusés:air	83,6	5,2	135	296,4
Tissus pauvrement perfusés:air ; Compartiment muscles:air	27,7	2,9	151	52,0
Reins:air	----	----	146	----
Eau:air	----	----	395	----
Urine:air	----	----	325	----
<i>Paramètres métaboliques et d'excrétion</i>				
Vitesse du métabolisme (mg/min/kg) PC ^{0,75}	0,080	0,0225	0,31	0,10675
Constante d'affinité (mg/L)	0,55	0,40	48,4	0,36
Fraction des métabolites transformée en o-crésol	0,0018 ⁴	----	----	----
Constante d'excrétion o-crésol (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	0,018 ⁴	----	----	----
Fraction des métabolites transformée en 2,5 HD libre	----	0,0083	----	----
Constante d'excrétion 2,5 HD libre (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	----	0,00417	----	----
Taux de production endogène d'ACE (mg/min/kg) PC ^{1,0}	----	----	0,00283	----
Fraction des métabolites transformée en AML	----	----	----	0,923
Taux transformation AML en AP (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	----	----	----	0,507
Taux de transfert AML dans eau (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	----	----	----	1,055
Taux de transfert AP dans eau (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	----	----	----	0,805
Taux d'excrétion urinaire AML (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	----	----	----	0,00822
Taux d'excrétion urinaire AP (min ⁻¹ x kg ⁻¹) PC ^(-0,3)	----	----	----	0,00822
Constante d'excrétion urinaire (ml/min/kg) PC ^{0,82}			0,0308	
Constante d'excrétion de la créatinine urinaire (mmol/h)			♂ = 0,594 ⁵	♀ = 0,476

1. Tardif et coll., 1997; 2002

2. Hamelin et coll., 1994

3. Truchon et coll., 2003

4. Cette étude.

5. Calculée à partir des équations suivantes $\delta = ((28.2 - (0.172 * AGE)) * PC) / (24 * 113,12)$ $\eta = ((21.9 - (0.115 * AGE)) * PC) / 24 * 113,12$; PC=70kg; Age=30ans