

**Impact d'un stress thermique  
représentatif des milieux de travail  
sur l'absorption pulmonaire  
et la toxicocinétique  
de trois solvants organiques**

Axelle Marchand  
Pierre Brochu  
Jessie Ménard  
Sami Haddad

RAPPORTS  
SCIENTIFIQUES

R-1105

## NOS RECHERCHES travaillent pour vous !

**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.**

### **Mission**

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;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

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

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 des normes, de l'équité, 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](http://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 CNESST ([preventionautravail.com](http://preventionautravail.com))
- au bulletin électronique [InfoIRSST](#)

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
2021  
ISBN : 978-2-89797-129-8  
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications  
et de la valorisation de la recherche  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec)  
H3A 3C2  
Téléphone : 514 288-1551  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)  
© Institut de recherche Robert-Sauvé  
en santé et en sécurité du travail  
Février 2021

# Impact d'un stress thermique représentatif des milieux de travail sur l'absorption pulmonaire et la toxicocinétique de trois solvants organiques

Axelle Marchand, Pierre Brochu, Jessie Ménard, Sami Haddad

Département de santé environnementale et santé au travail  
École de santé publique de l'Université de Montréal

RAPPORTS  
SCIENTIFIQUES

R-1105



## 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.

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





ÉVALUATION PAR DES PAIRS

Conformément aux politiques de l'IRSST, les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

## **REMERCIEMENTS**

Les auteurs tiennent à remercier Sarah Piette pour son travail comme technicienne de laboratoire, Hassan Salame pour sa contribution au modèle toxicocinétique à base physiologique (TCBP), ainsi que l'ensemble des participants ayant pris part au projet.



## SOMMAIRE

Plusieurs des changements physiologiques associés à la thermorégulation peuvent influencer la cinétique des substances chimiques dans le corps humain, comme la ventilation alvéolaire et la redistribution du débit sanguin aux organes. Si certaines mesures préventives peuvent permettre de protéger les travailleurs contre les effets directs de la chaleur, elles ne permettent toutefois pas d'empêcher les processus de thermorégulation de prendre place. Une exposition concomitante à la chaleur et aux substances chimiques volatiles peut donc entraîner des variations dans l'absorption par inhalation et dans la cinétique de ces substances, biaisant ainsi l'évaluation des données de biosurveillance.

Dans cette étude, l'influence de la température sur différents paramètres physiologiques et sur la cinétique de trois solvants industriels volatils (toluène, acétone et dichlorométhane) a été évaluée chez des volontaires masculins exposés en salle d'inhalation à différentes températures, avec ou sans solvant. Dans un premier temps, les températures corporelles (TEMP) et plus d'une vingtaine de paramètres cardiopulmonaires (CARDP) ont été mesurés chez des sujets lors de séances d'exposition à 21, 25 et 30 °C du thermomètre du globe à boule humide (WBGT), pendant quatre heures. Dans le cadre d'une deuxième étape, des duplicatas de ces séances d'exposition ont été effectués en présence de chacun des solvants d'intérêt. Les sujets mâles étaient alors exposés conjointement à la chaleur et à des concentrations de solvants égales aux valeurs d'exposition moyenne pondérée (VEMP) en vigueur au Québec (45, 50 et 500 ppm respectivement pour le toluène, le dichlorométhane et l'acétone). Des échantillons d'air alvéolaire, de sang et d'urine ont alors été prélevés pour déterminer les concentrations de solvants ou de leurs métabolites. Les TEMP et les CARDP mesurés dans le cadre de la première étape et les taux de perfusion aux organes ont été utilisés pour développer un modèle toxicocinétique à base physiologique (TCBP) permettant de prédire les concentrations biologiques de solvant en fonction de la concentration d'exposition sous un stress thermique.

La température interne moyenne a très peu varié entre les différentes températures d'exposition (moins de 0,2 °C). Les taux de consommation d'oxygène ( $0,370 \pm 0,084$ ,  $0,393 \pm 0,098$ ,  $0,396 \pm 0,131$  L/min), les taux de dépense d'énergie ( $1,80 \pm 0,41$ ,  $1,91 \pm 0,48$ ,  $1,92 \pm 0,64$  kcal/min), la fréquence cardiaque ( $70,75 \pm 5,90$ ,  $77,22 \pm 5,70$ ,  $82,56 \pm 4,13$  battements/min) et les débits cardiaques ( $Q_c$ ;  $5,89 \pm 0,60$ ,  $6,05 \pm 0,69$ ,  $6,07 \pm 0,91$  L/min) ont augmenté en fonction des températures d'exposition respectives de 21, 25 et 30 °C du WBGT. Le taux de ventilation alvéolaire le plus élevé (VA;  $6,75 \pm 1,75$  L/min) et celui le plus faible ( $5,75 \pm 5,75$  L/min) ont été respectivement observés à 25 et à 30 °C du WBGT, par rapport au taux de  $6,24 \pm 1,64$  L/min à 21 °C du WBGT. Il en est de même pour les taux de ventilation minute classés dans le même ordre ( $9,98 \pm 2,23$  et  $8,44 \pm 2,67$  L/min par rapport à  $9,28 \pm 2,23$  L/min). Les ratios VA/ $Q_c$  individuels (de 0,91 à 1,16, de 0,98 à 1,20 et de 0,76 à 1,15) et moyens (1,05, 1,10 et 0,93) respectivement pour les températures d'exposition de 21, 25 et 30 °C du WBGT étaient normaux. La polypnée caractérisée par une augmentation des fréquences respiratoires avec des respirations superficielles (donc une réduction des volumes courants) a été observée chez la majorité des sujets (7 sujets sur 9) à 30 °C du WBGT.

Dans l'urine, une diminution des concentrations d'acétone a été observée à la fin de l'exposition, mais pas dans les échantillons prélevés 2 h plus tard. Les concentrations sanguines des 3 solvants inhalés ont augmenté de 4 à 85 % à la fin de la période d'exposition à 30 °C du WBGT comparativement aux concentrations mesurées à la fin de la période d'exposition à 21 °C du WBGT. Ces augmentations semblent être non seulement en lien avec la diminution du taux de perfusion au foie, mais aussi être directement influencées par les caractéristiques corporelles des participants. Selon nos observations, les individus obèses pourraient être plus à risque de présenter des élévations marquées des concentrations sanguines de substances mères en présence d'un stress thermique. De plus, les concentrations sanguines mesurées à la fin des expositions sont fortement corrélées à la température d'exposition. La diminution des valeurs de ventilation alvéolaire en présence de chaleur est en opposition avec l'augmentation des concentrations sanguines. Ces valeurs ont donc été réévaluées en ajustant les VA à l'aide du modèle TCBP sur les concentrations sanguines de l'acétone.

De manière générale, le modèle TCBP développé prédit bien les concentrations moyennes expérimentales mesurées dans les différentes matrices biologiques. Selon ce modèle, une exposition de 8 h à la VEMP à 30 °C WBGT pour le toluène, le dichlorométhane et l'acétone entraînerait des augmentations des concentrations sanguines entre 20 et 28 % comparativement à une exposition à 21 °C WBGT. Dans l'urine, une faible augmentation (5,09 %) de l'excrétion de l'o-crésol est attendue, ainsi qu'une augmentation de l'acétone (environ 20 %). Cependant, aucune augmentation n'a été observée expérimentalement pour l'acétone urinaire. Ces valeurs demeurent cependant largement inférieures aux valeurs de référence. Des simulations ont montré que la répartition du travail dans un cycle travail/repos de 75 %, comme recommandé par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) pour un individu acclimaté et effectuant un travail léger à 31 °C du WBGT, permet de contrer l'effet d'une coexposition à la chaleur et aux COV pour des substances faiblement accumulées dans l'organisme.

En résumé, l'interprétation des valeurs d'indices biologiques de l'exposition devrait tenir compte de la température d'exposition, plus particulièrement pour l'interprétation des concentrations sanguines. De futures études sont recommandées pour continuer d'approfondir l'impact du stress thermique chez des travailleurs, avec des cohortes de plus de trente volontaires, pour différentes catégories d'indice de masse corporelle, et ceci, afin d'obtenir des données statistiquement comparables. Ces études devraient être réalisées avec des COV faiblement solubles dans le sang afin de mieux apprécier l'impact d'un changement du débit cardiaque lors de stress thermique.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>i</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>iii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ÉTAT DES CONNAISSANCES</b> .....	<b>3</b>
2.1 Modification du système cardiovasculaire sous stress thermique.....	3
2.1.1 Débit cardiaque.....	3
2.1.2 Redistribution des débits sanguins aux organes .....	4
2.2 Réponse ventilatoire en présence d'un stress thermique.....	5
<b>3. OBJECTIFS DE RECHERCHE</b> .....	<b>7</b>
<b>4. MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>9</b>
4.1 Recrutement des participants.....	9
4.2 Scénarios d'exposition .....	10
4.3 Détermination des débits cardiaques et des taux de perfusion aux organes.....	11
4.3.1 Débit cardiaque.....	11
4.3.2 Poids des organes .....	12
4.3.3 Taux de perfusion des organes à 21 °C du WBGT.....	12
4.3.4 Taux de perfusion des organes à 25 °C et 30 °C du WBGT.....	15
4.4 Exposition des participants en chambre d'inhalation.....	17
4.4.1 Évaluation des paramètres respiratoires et cardiovasculaires.....	17
4.4.2 Collecte et analyse des données toxicocinétiques .....	19
4.5 Modélisation de l'influence de la température sur la toxicocinétique des solvants organiques .....	20
4.5.1 Structure du modèle .....	20
4.5.2 Paramètres physiologiques du modèle.....	21
4.5.3 Paramètres spécifiques aux solvants .....	22
4.5.4 Logiciel de modélisation.....	22
4.5.5 Évaluation du modèle TCBP.....	23
<b>5. RÉSULTATS</b> .....	<b>25</b>

---

5.1	Paramètres physiologiques .....	25
5.2	Concentrations de solvants dans les matrices biologiques .....	27
5.3	Prédiction de l'impact d'un stress thermique sur la cinétique de solvants organiques volatils.....	28
5.3.1	Toluène.....	29
5.3.2	Dichlorométhane.....	30
5.3.3	Acétone.....	31
<b>6.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>33</b>
6.1	Réponse physiologique du tractus respiratoire .....	33
6.2	Réponse cardiopulmonaire .....	34
6.3	Solvants et chaleur.....	36
6.3.1	Données expérimentales .....	36
6.3.2	Modèle TCBP générique .....	38
6.3.3	Chaleur et données de biosurveillance.....	38
<b>7.</b>	<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>41</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>43</b>
	<b>ANNEXE A .....</b>	<b>55</b>
	<b>ANNEXE B .....</b>	<b>61</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Données anthropométriques des neuf participants masculins .....	9
Tableau 2.	Températures et taux d'humidité moyens durant les expositions.....	10
Tableau 3.	Scénarios d'exposition des participants en chambre d'inhalation .....	11
Tableau 4.	Débits sanguins aux organes d'intérêt à 21 °C du thermomètre du globe à boule humide .....	14
Tableau 5.	Débits sanguins aux organes d'intérêt à 25 °C et à 30 °C du thermomètre du globe à boule humide .....	16
Tableau 6.	Paramètres physiologiques du modèle toxicocinétique à base physiologique .....	21
Tableau 7.	Paramètres métaboliques et physico-chimiques du modèle TCBP.....	22
Tableau 8.	Températures et données cardiopulmonaires des sujets, selon la température d'exposition .....	26
Tableau 9.	Concentration veineuse prédite à la fin d'une exposition de 8 h à la VEMP pour chacun des trois solvants étudiés .....	39
Tableau 10.	Paramètres physiologiques des participants en fonction de la température d'exposition.....	55
Tableau 11.	Paramètres respiratoires des participants en fonction de la température d'exposition.....	56
Tableau 12.	Paramètres respiratoires des participants en fonction de la température d'exposition (suite).....	57
Tableau 13.	Paramètres respiratoires des participants en fonction de la température d'exposition (suite) .....	58
Tableau 14.	Concentrations de solvants mesurées dans les différentes matrices.....	59
Tableau 15.	Liste des abréviations utilisées dans les équations du modèle TCBP dans Simbiology.....	61
Tableau 16.	Équations du modèle TCBP dans Simbiology.....	62



## LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Représentation schématique du modèle TCBP générique. ....	20
Figure 2.	Concentrations sanguines mesurées en fin d'exposition, en fonction de la température d'exposition : .....	28
Figure 3.	Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les concentrations sanguines mesurées expérimentalement pour A) le toluène, B) le dichlorométhane et C) l'acétone.....	29
Figure 4.	Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les valeurs expérimentales pour le toluène A) dans le sang et B) dans l'air expiré, et C) pour l'o-crésol dans l'urine. ....	30
Figure 5.	Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les valeurs expérimentales pour le dichlorométhane A) dans le sang et B) dans l'air expiré.....	31
Figure 6.	Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les valeurs expérimentales pour l'acétone dans le sang (A) et dans l'urine (B et C).....	32
Figure 7.	Relation entre l'augmentation des concentrations sanguines en fin d'exposition sous stress thermique et le ratio SC/PC.....	37



## LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACE :	Acétone
ACGIH :	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AUC :	Aire sous la courbe
AVOD :	Différence artérioveineuse en oxygène
CARDP :	Paramètres cardiopulmonaires
CO <sub>2</sub> :	Dioxyde de carbone
COV :	Composés organiques volatils
DCM :	Dichlorométhane
E :	Taux de dépense d'énergie postprandiale
FR :	Fréquence respiratoire
IBE :	Indice biologique de l'exposition
IMC :	Indice de masse corporelle
Km :	Constante d'affinité
PC :	Poids corporel
P <sub>Organe</sub> :	Poids de l'organe
Q <sub>c</sub> :	Débit cardiaque
SC :	Surface corporelle
SC/PC :	Ratio surface corporelle:poids corporel
TCBP :	Toxicocinétique à base physiologique
TEMP :	Température corporelle
TOL :	Toluène
VA :	Taux de ventilation alvéolaire
VCO <sub>2</sub> :	Taux de production de dioxyde de carbone

$VD_{\text{phys}}$ :	Espace mort physiologique
VE :	Taux de ventilation minute
VEMP :	Valeur d'exposition moyenne pondérée
$V_{\text{max}}$ :	Vitesse maximale du métabolisme
$VO_2$ :	Taux de consommation d'oxygène
VT :	Volume courant
WBGT :	Wet Bulb Globe Temperature (thermomètre du globe à boule humide) (°C)

## 1. INTRODUCTION

L'exposition à la chaleur peut entraîner des problèmes de santé allant du coup de soleil au coup de chaleur, ce dernier pouvant mener au décès. Au Québec, entre 1983 et 2003, la chaleur a entraîné le décès de neuf travailleurs associés à des activités comme le reboisement, l'abattage manuel d'arbres, la construction et les travaux agricoles (Charbonneau, Deshaies et Dessureault, 2004). Également, plusieurs milliers de travailleurs québécois peuvent être exposés de façon concomitante aux contraintes thermiques et aux substances chimiques (Bourbonnais *et al.*, 2013). Selon cette dernière étude, les travailleurs appartenant à 136 emplois et qui étaient répartis dans une vingtaine de secteurs d'activités, présentaient un potentiel important d'exposition simultanée à ces deux types d'agresseurs. Parmi les travailleurs les plus concernés par cette problématique au Québec, mentionnons ceux du secteur de la fabrication des produits minéraux non métalliques, première transformation des métaux et fabrication de produits métalliques. Dans ce secteur, plusieurs solvants sont utilisés pour le nettoyage et le dégraissage des pièces métalliques (acétone, solvants chlorés ou stoddard – toluène).

L'exposition à la chaleur déclenche une série de réponses physiologiques compensatoires qui permettent à l'organisme humain de maintenir sa température interne malgré un stress thermique. Ces mécanismes de thermorégulation sont bien documentés et les changements physiologiques qu'ils impliquent, notamment dans la redistribution des débits sanguins, peuvent modifier la fonction de plusieurs organes impliqués dans l'absorption et dans le métabolisme des substances chimiques (Mairiaux et Malchaire, 1990, p. 23-45). Une activité de recherche subventionnée par l'IRSST (Truchon *et al.*, 2013) a permis de conclure, à la suite d'une revue des données de la littérature, que l'exposition à la chaleur peut entraîner une augmentation de l'absorption pulmonaire et cutanée des xénobiotiques, ce qui se traduit alors par une augmentation de leur concentration dans les différents fluides biologiques et de leur toxicité. Dans le cadre de cette revue, aucune donnée quantitative n'a pu être recensée relativement à l'effet de l'exposition à la chaleur sur l'absorption pulmonaire des médicaments ou des substances chimiques. Cependant, puisque l'exposition à la chaleur entraîne, tout comme l'exercice physique, une augmentation de la ventilation pulmonaire, certains auteurs font l'hypothèse que l'absorption des substances chimiques serait augmentée chez les individus exposés à la chaleur (Mautz, 2003). L'importance de cette augmentation peut toutefois varier en fonction des caractéristiques physico-chimiques des différentes substances (Astrand, 1983). Ainsi, des études réalisées dans des conditions d'exposition susceptibles de se rencontrer en milieu de travail permettraient de quantifier l'impact réel d'une exposition à la chaleur sur le risque associé à l'exposition aux substances chimiques.

En résumé, puisque l'impact quantitatif d'une exposition à la chaleur sur l'absorption pulmonaire des substances chimiques rencontrées en milieu de travail n'a pas encore été évalué et étant donné que plusieurs travailleurs peuvent être potentiellement exposés simultanément à la chaleur et aux substances chimiques, il apparaît important de mieux caractériser le risque associé à ce profil d'exposition. La présente étude vise donc à examiner l'influence d'une exposition à la chaleur sur l'absorption pulmonaire et la cinétique de solvants industriels en recourant à une démarche originale qui conjugue deux outils puissants et complémentaires : l'exposition expérimentale de volontaires par inhalation sous des conditions rigoureusement contrôlées en laboratoire et la modélisation toxicocinétique à base physiologique (TCBP). Cette approche permettra de mieux baliser le risque professionnel associé à l'exposition concomitante à la chaleur et aux solvants organiques.



## 2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

Un premier survol des conclusions de l'effet de la chaleur sur les paramètres physiologiques a été réalisé par Truchon *et al.* (2013). Une seconde revue de littérature, plus approfondie, a été réalisée au cours de la présente étude dans le but de mieux comprendre les changements observés dans la fonction cardiorespiratoire et au niveau des taux de perfusion aux organes afin d'optimiser les paramètres de la modélisation et de simuler la cinétique de différents solvants lorsqu'un individu est exposé à la chaleur.

### 2.1 Modification du système cardiovasculaire sous stress thermique

D'après les informations recensées dans la littérature, un changement de la température de la peau serait à l'origine du déclenchement des mécanismes de thermorégulation observés chez des individus au repos soumis à un stress thermique (Rowell, 1986; Schlader, Stannard et Mündel, 2010; Schlader *et al.*, 2016). Lors d'une exposition à la chaleur, le premier mécanisme de dissipation de la chaleur serait une augmentation du débit sanguin à la peau (Schlader *et al.*, 2016; Schlader, Sackett, Sarker et Jonhson, 2018; Vargas et Schlader, 2018). Il a toutefois été rapporté qu'une production de sueur peut précéder cette augmentation, mais l'effet rapporté est local et non applicable à l'ensemble du corps (Love et Shanks, 1962; Ravanelli, Jay et Gagnon, 2017). Ravanelli *et al.* (2017) avance l'hypothèse que l'augmentation du débit sanguin à la peau seconderait à une production de sueur à la suite d'un apport externe de chaleur, ce qui permettrait de supporter l'activité sudomotrice.

La vasodilatation observée au niveau cutané, lors d'une exposition à la chaleur, accroît le débit sanguin à la peau. Cet afflux de sang en périphérie du corps provoquerait une baisse de la pression artérielle, ce qui enclencherait les réponses compensatoires, telles qu'une augmentation du débit cardiaque (Rowell *et al.*, 1969; Minson, Wladkowski, Cardell, Pawelczyk et Kenney, 1998; Yamazaki, Monji, Sogabe et Sone, 2000; Stöhr *et al.*, 2011; Wilson et Crandall, 2011; Ogoh *et al.*, 2013) et une redistribution des débits sanguins aux organes internes (Rowell, Brengelmann, Blackmon et Murray, 1970; Crandall *et al.*, 2008; Crandall et González-Alonso, 2010).

#### 2.1.1 Débit cardiaque

Une hausse de la température ambiante a pour effet d'augmenter le débit cardiaque chez des sujets au repos (Rowell, Brengelmann et Murray, 1969; Damato *et al.*, 1968; Kenney et Ho, 1995; Minson *et al.*, 1998; Yamazaki *et al.*, 2000; Pearson *et al.*, 2011; Ganio *et al.*, 2012; Ogoh *et al.*, 2013; Pranskunas *et al.*, 2015). L'étude de Rowell *et al.* (1969) démontre que le corps déclenche ses mécanismes de thermorégulation dès que la température de la peau s'élève. Certains paramètres d'exposition ont un impact sur la vitesse à laquelle le débit cardiaque augmente, tel que l'intensité de la chaleur, la durée d'exposition, l'hydratation, la condition physique, la tenue vestimentaire et l'âge. Une température d'exposition plus élevée aura pour effet de rendre inefficaces les mécanismes de thermorégulation plus rapidement qu'une exposition à des valeurs avoisinant la température interne du corps. La durée de l'exposition, dépendamment qu'elle soit courte ou longue, affectera différemment le débit cardiaque. Les effets sur le débit cardiaque découlant d'une exposition prolongée à une température modérément chaude pourraient s'apparenter à ceux observés lors d'une courte exposition à

une chaleur intense (Minson *et al.*, 1998; Ogoh *et al.*, 2013). La déshydratation est un facteur affectant à la hausse le débit cardiaque (González-Alonso, Mora-Rodriguez et Coyle, 2000), alors qu'une excellente condition physique permet à un individu de soutenir plus longtemps des activités physiques dans des conditions extrêmes (Shvartz *et al.*, 1977). La tenue vestimentaire est également un élément à considérer dans l'augmentation du débit cardiaque puisqu'un individu légèrement vêtu évacuera plus efficacement la chaleur hors de son corps (Zhang, Gong, Yanai et Tokura, 2002). Quant à l'effet de l'âge sur l'augmentation du débit cardiaque sous condition de chaleur, il a été observé que les jeunes adultes ont une augmentation du débit cardiaque plus marquée que les personnes âgées (Minson, Wladowsky, Pawelczyk et Kenney, 1999).

Plusieurs auteurs affirment que l'augmentation du débit cardiaque serait occasionnée par une hausse de la fréquence cardiaque (Minson *et al.*, 1998; Yamazaki *et al.*, 2000; Keller, Cui, Davis, Low et Crandall, 2006; Crandall *et al.*, 2008; Wilson et Crandall, 2011; Ogoh *et al.*, 2013). Des études portant sur l'exercice permettent de soutenir cette dernière affirmation selon laquelle, lors d'efforts, la fréquence cardiaque augmente ainsi que le débit cardiaque (Newman, Smalley et Thomson, 1962; Jones, Robertson et Kane, 1979). Toutefois, il a été rapporté que la fréquence cardiaque est un paramètre physiologique sensible à tout changement, par exemple à la déshydratation ou au stress psychologique (González-Alonso *et al.*, 2000; Kirschbaum, Pirke et Hellhammer, 1993), ce qui ne permet pas d'évaluer les changements du débit cardiaque sur la base de la fréquence cardiaque uniquement. De plus, Damato *et al.* (1968) a observé une hausse de la fréquence cardiaque chez des sujets exposés passivement à la chaleur (37,8 °C) sans que leur débit cardiaque soit affecté. Dans cette même étude, lorsque la température ambiante atteignait 46 °C, le débit cardiaque ainsi que la fréquence cardiaque augmentaient, ce qui pourrait laisser présager l'existence d'un seuil activant l'augmentation du débit cardiaque.

### **2.1.2 Redistribution des débits sanguins aux organes**

La redistribution des débits sanguins aux organes du corps consisterait en une baisse de la circulation sanguine des viscères et une hausse de la circulation en périphérie (Rowell *et al.*, 1967; Crandall *et al.*, 2008). Ce phénomène s'explique par un besoin en sang plus important à la surface du corps pour soutenir les mécanismes essentiels à la thermorégulation (Crandall *et al.*, 2008). D'ailleurs, l'utilisation de rayons X chez des sujets soumis à une chaleur passive suggère une réduction du volume sanguin dans la partie centrale du corps humain (Glaser, 1949; Glaser, Berridge et Prior, 1950; Crandall *et al.*, 2008). Les mécanismes de thermorégulation sont enclenchés dès qu'un changement de température survient à la surface de la peau (Rowell, 1986; Schlader *et al.*, 2010; Schlader *et al.*, 2016). Une certaine quantité de sang est ainsi déviée de la partie centrale pour être diffusée en périphérie du corps. Une corrélation a été observée entre la diminution de la circulation sanguine, au niveau des systèmes splanchnique et rénal, et l'augmentation de la température de la peau, et ce, lorsque la température interne reste relativement stable. Cette corrélation disparaît toutefois lorsque la température interne commence à augmenter (Rowell *et al.*, 1970; Rowell *et al.*, 1971; Minson *et al.*, 1999). Une hausse de la température interne se définit par l'inefficacité des mécanismes de thermorégulation face à l'apport de chaleur provenant de l'extérieur. Pour compenser cette déficience, l'organisme réduit de plus en plus la circulation sanguine centrale, principalement au foie et aux reins, et augmente le débit sanguin au niveau de la peau (Rowell *et al.*, 1970; Rowell, Detry, Profant et Wyss, 1971; Kenney et Ho, 1995; Minson *et al.*, 1999). Cette

diminution sanguine aux niveaux splanchnique et rénal pourrait également servir à réduire l'apport de chaleur dans les organes et ainsi mieux les protéger.

Beaucoup d'études ont été conduites avec des sujets exposés à la chaleur pendant que ceux-ci effectuaient des exercices d'intensités variées soit sur un vélo stationnaire ou avec d'autres appareils d'exercice (Hasan et Niemi, 1954; Peterson et Vejby-Christensen, 1973; Smolander, Kolari, Korhonen et Ilmarinen, 1987; Savard, Nielsen, Lasczynska, Larsen et Saltin, 1988; Nielsen, Savard, Richter, Hargreaves et Satin., 1990; Hayashi, Honda, Ogawa, Kondo et Nishiyasu, 2006; Pearson *et al.*, 2011; Tsuji, Honda, Fujii, Kondo et Nishiyasu, 2012), mais peu d'études abordent exclusivement l'effet de la chaleur sur la circulation sanguine aux organes chez les humains. Ce manque dans les données physiologiques actuelles complique l'évaluation de l'impact de la chaleur sur la redistribution des débits sanguins, surtout pour les débits sanguins cutané et musculaire, pour lesquels les données sont les plus manquantes. Selon les quelques données disponibles portant sur les effets de la chaleur sur la circulation du sang en périphérie du corps, une hausse du débit sanguin y est observée et il semble que cette augmentation soit confinée essentiellement à la peau. Il a été rapporté que lorsque le corps est soumis à une chaleur ambiante, il n'y aurait pas d'augmentation du débit sanguin pour des muscles au repos (Edholm, Fox et Macpherson, 1956). Il est également difficile d'apposer un pourcentage d'augmentation du débit sanguin au niveau cutané puisque ce débit est modulé par les paramètres mentionnés précédemment, tels que l'intensité de la chaleur, la durée d'exposition ou l'hydratation de l'individu. L'étude d'Ogoh *et al.* (2013) portant sur le débit sanguin au cerveau conclut qu'il y a une augmentation du débit sanguin extracrânien et une légère diminution du débit sanguin intracrânien lors d'une exposition passive à la chaleur, ce qui soutient l'hypothèse d'une dérivation du flux sanguin en périphérie du corps dans de telles conditions.

## 2.2 Réponse ventilatoire en présence d'un stress thermique

La fréquence respiratoire (FR) est présumée augmenter lors d'une exposition à la chaleur, ce qui signifie que la respiration est davantage superficielle que profonde. Selon l'étude de Geladas et Banister (1988), l'inhalation d'air chaud n'affecte pas le taux de ventilation minute (VE) de même que l'inhalation d'air froid chez des personnes lors d'exercice. Il pourrait être valable d'émettre l'hypothèse que pour des personnes au repos, la température de l'air inspiré ne devrait pas être un facteur affectant le VE. Il est toutefois attendu qu'à la suite d'une exposition passive à la chaleur, une augmentation du taux de ventilation minute (VE) s'ensuive (Haldane, 1905; Saxton, 1975; Cabanac et White, 1995; Ogoh *et al.*, 2013; Pearson, Ganjo, Lucas, Babb et Crandall, 2013; Hayashi, 2015). Peu d'études portant sur le taux de ventilation alvéolaire (VA) sont présentement disponibles dans la littérature. Selon les études recensées, le VA semble suivre les fluctuations du VE, ce qui signifie que lorsque VE augmente, VA augmente également, et il en va de même pour le taux de consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) (Newman *et al.*, 1962; Raine et Bishop, 1963; Murphy, Clark, Buckingham et Young, 1969; Furuike, Sue, Hansen et Wasserman, 1982; Hansen, Sue et Wasserman, 1984). L'étude de Consolazio, Matoush, Nelson, Torres et Isaac (1963) conclut que le taux métabolique augmente chez des individus soumis à un environnement où la température est plus élevée.

Lors d'une exposition passive à la chaleur, le VE ne suit pas de manière linéaire l'augmentation de la température de la peau. Des études ont montré l'existence d'un seuil déclenchant l'hyperventilation chez un individu soumis à une chaleur élevée (Barltrop, 1954; Petersen et Vejby-Christensen, 1973; Saxton, 1975; Cabanac et White, 1995; White et Cabanac, 1996). Avant ce seuil, le VE est considérée comme étant stable malgré l'augmentation de la température ambiante et celle de la peau. L'hyperventilation serait déclenchée lorsque la température interne augmente de 1,5 à 2,0 °C (Barltrop, 1954; Saxton 1975) ou qu'elle atteint 38,5 °C (Petersen et Vejby-Christensen, 1973; Cabanac et White, 1995). Bien qu'aucune étude mettant en relation l'hyperventilation et le VA n'ait été répertoriée dans la littérature, il est possible d'émettre l'hypothèse que ce qui est observé pour le VE serait également observé pour le VA puisque ces deux paramètres sont interreliés selon certaines études (Newman *et al.*, 1962; Raine et Bishop, 1963; Murphy *et al.*, 1969; Furuike *et al.*, 1982; Hansen *et al.*, 1984).

### 3. OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif général de cette étude était de caractériser l'influence d'un stress thermique sur la cinétique de 3 solvants chez des volontaires exposés en laboratoire.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- 1) Évaluer, en laboratoire, une série de paramètres cardio-respiratoires chez 5 volontaires en l'absence ou en présence d'une exposition à la chaleur.
- 2) Évaluer l'absorption pulmonaire et la toxicocinétique des 3 solvants organiques chez ces mêmes volontaires, en l'absence ou en présence de cette contrainte thermique.
- 3) Développer, en utilisant les données recueillies au point 1, un modèle TCBP permettant de prédire la cinétique des trois solvants organiques lors d'une exposition concomitante à la chaleur.
- 4) Calibrer et valider le modèle TCBP en utilisant les données expérimentales recueillies chez les volontaires.
- 5) Évaluer l'impact quantitatif d'une exposition concomitante à la chaleur sur l'absorption pulmonaire de ces 3 solvants organiques et proposer des balises afin de mieux évaluer le risque découlant d'une telle exposition.



## 4. MÉTHODOLOGIE

### 4.1 Recrutement des participants

Les participants à l'étude ont été recrutés par affichage au sein de l'Université de Montréal. Les sujets mâles devaient être en bonne santé, non-fumeurs, caucasiens, et présenter un indice de masse corporelle (IMC) normal, c'est-à-dire inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (NHLBI/NIDDK, 1998). Cependant, comme le nombre de participants répondant à l'ensemble de ces critères était insuffisant, deux sujets ont été enrôlés dans l'étude malgré un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>.

Neuf volontaires âgés de 22 à 34 ans ont été retenus dans le cadre de cette étude. Dans un premier temps, il était souhaité qu'un même participant prenne part aux différentes expositions. Comme les expositions ont été étalées sur plusieurs mois, il a été impossible pour certains participants d'être présents à l'ensemble des expositions pour diverses raisons (p. ex. : raison personnelle, conflit d'horaire), ce qui a nécessité une deuxième vague de recrutement de participants. Le Comité d'éthique de la recherche en santé (CÉRES) a examiné ce projet de recherche impliquant des volontaires et a conclu qu'il respectait les règles d'éthique énoncées dans la Politique sur la recherche avec des êtres humains de l'Université de Montréal (certificat # 14-140-CERES-P). Un formulaire de consentement a été signé par chaque volontaire.

Les données anthropométriques des participants sont présentées au Tableau 1.

**Tableau 1. Données anthropométriques des neuf participants masculins**

Identification des participants	Âge (années)	PC <sup>1</sup> (kg)	Grandeur (cm)	SC <sup>2</sup> (m <sup>2</sup> )	IMC <sup>3</sup> (kg/m <sup>2</sup> )
A	30	71,0	174	1,85	23,45
B	25	81,7	184	2,04	24,13
C	23	72,6	185	1,93	21,21
D	31	83,5	170	1,99	28,89
E	34	78,5	173	1,94	26,23
F	22	68,5	180	1,85	21,14
G	29	73,0	186	1,94	21,10
H	23	66,6	175	1,80	21,75
I	23	65,0	176	1,78	20,98

<sup>1</sup>PC = poids corporel. <sup>2</sup>SC = surface corporelle. <sup>3</sup>IMC = indice de masse corporelle.

La surface corporelle (SC, en m<sup>2</sup>) a été calculée avec la formule de Mosteller (1987) en considérant le poids corporel (PC, en kg) et la grandeur (en cm) :

$$SC = \left[ \frac{Grandeur \times PC}{3600} \right]^{0,5} \quad (1)$$

Cette équation a été déterminée par Verbraecken, Van de Heyning, De Backer et Van Gaal (2006) comme étant la plus précise pour calculer la surface corporelle des adultes, comparativement à d'autres algorithmes (Du Bois et Du Bois, 1989; Gehan et George, 1970; Haycock, Schwartz et Wisotsky, 1978).

## 4.2 Scénarios d'exposition

Les volontaires ont participé à deux types de séances de mesures dans la chambre d'inhalation. Les températures corporelles ainsi que les paramètres respiratoires et cardiovasculaires d'intérêt ont été mesurés dans un premier temps chez les volontaires avant et durant le stress thermique, mais sans exposition aux solvants. Ces derniers étaient exposés à des températures du thermomètre du globe à boule humide (appelé ci-après WBGT) de 21 °C (sans contrainte thermique), de 25 et 30 °C (lors de stress thermique). Des taux d'humidité relative de 46, 44 et 42 % avec des températures respectives de l'ordre de 24, 29 et 36 °C ont été maintenus dans la chambre d'inhalation afin d'obtenir des indices de 21, 25 et 30 °C du WBGT (Tableau 2). La variation de ces valeurs en fonction du temps a été mesurée en utilisant un indicateur de stress thermique WBGT.

**Tableau 2. Températures et taux d'humidité moyens durant les expositions**

Température et taux d'humidité relative de la pièce	n	Températures d'exposition du thermomètre du globe à boule humide <sup>1</sup>		
		21 °C	25 °C	30 °C
Températures de la pièce (°C)	9	24,34	29,92	36,18
Taux d'humidité relative de la pièce (%)	9	46,04	44,32	41,87

<sup>1</sup>Durant les séances d'exposition avec ou sans solvant dans la chambre d'inhalation.  
n = nombre de participants.

Les participants ont par la suite été exposés aux mêmes températures d'exposition, en présence de concentrations de 45, 50 et 500 ppm respectivement de toluène, de dichlorométhane et d'acétone. Ces concentrations étaient égales à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) en vigueur au Québec (Tableau 3). Des échantillons d'air alvéolaire, de sang et d'urine ont alors été prélevés pour déterminer les concentrations des solvants ou de leurs métabolites.

Les températures et les concentrations d'exposition sont demeurées relativement stables durant les différentes séances de mesures (Tableaux 2 et 3). Les périodes d'exposition de 4 heures en salle d'inhalation (salle vitrée de 18 m<sup>3</sup>) étaient suivies d'une période de 2 heures dans une salle régulière à la température ambiante. Les mesures ont été effectuées chez les mêmes participants assis en position droite et au repos au centre de la chambre d'inhalation : les activités étant notamment limitées à la lecture ou à la rédaction sur un ordinateur portable. Il n'était pas permis aux participants de quitter la chambre d'inhalation, à moins que ce dernier mentionne un inconfort durant l'expérience. Des expositions ont également été effectuées afin d'évaluer l'impact potentiel de la chaleur sur l'absorption cutanée du toluène. En plus des conditions mentionnées précédemment, les participants ont dû porter des masques alimentés en air exempt de toluène à l'aide de pompes. Un intervalle d'une semaine au minimum était

requis entre deux expositions pour un même participant. Les participants ont été présents entre 6 et 15 expositions selon leurs disponibilités. Toutes les expositions ont été effectuées dans la chambre d'inhalation de l'Unité d'inhalation de l'Université de Montréal.

**Tableau 3. Scénarios d'exposition des participants en chambre d'inhalation**

Type de mesures		Solvant et concentration d'exposition (ppm)	Température d'exposition <sup>1</sup>					
			21 °C		25 °C		30 °C	
			Moy. ±	É.t	Moy. ±	É.t	Moy. ±	É.t
Physiologique <sup>2</sup>	Avec stress thermique	Aucun	-	-	-	-	-	-
		Toluène	45,94 ± 1,03	44,52 ± 0,75	45,56 ± 0,39			
Toxicocinétique et chimique	Avec stress thermique	Dichlorométhane	48,83 ± 1,14	48,67 ± 1,38	48,19 ± 2,20			
		Acétone	494,21 ± 6,35	495,02 ± 7,56	494,88 ± 8,04			

<sup>1</sup>Du thermomètre du globe à boule humide.

<sup>2</sup>Températures corporelles, paramètres respiratoires et cardiovasculaires. Moy = moyenne, É.t = écart-type.

### 4.3 Détermination des débits cardiaques et des taux de perfusion aux organes

#### 4.3.1 Débit cardiaque

Une large revue de la littérature a été effectuée par Brochu, Brodeur et Krishnan (2012) pour compiler toutes les valeurs individuelles de débit cardiaque ( $Q_c$ ) et de taux de consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) qui ont été simultanément mesurés chez des enfants ou adultes en santé ( $n = 8\ 850$ ) et publiées entre 1939 et 2006. Les données complémentaires en rapport aux sujets concernés ont également été répertoriées (p.ex. : sexe, âge, poids corporel, grandeur, taux de ventilation minute, différence artérioveineuse en contenu d'oxygène). Des données supplémentaires mesurées chez des adultes et publiées entre 2006 et 2016 ont été compilées par Ménard (2016). Ces débits cardiaques ont été obtenus par des techniques de mesure scientifiquement reconnues, qu'elles soient invasives (Cumming, 1978; Eriksson, Grimby et Saltin, 1971; Hermansen, Ekblom et Saltin, 1970; Hopkins *et al.*, 1998; Hossack et Bruce, 1982; Kanstrup et Ekblom, 1982; McDonough et Danielson, 1974) ou non invasives (Barker *et al.*, 1999; Hopkins *et al.*, 1998; Miyamura et Honda, 1972; Rowland, Popowski et Ferrone, 1997; Rowland, Wehnert et Miller, 2000; Turley et Wilmore, 1997). Les valeurs de  $VO_2$  étaient mesurées lors de ces études par calorimétrie indirecte, en soustrayant les mesures d'apport inhalées en oxygène par celles exhalées.

L'analyse critique de milliers de mesures simultanées de  $Q_c$  et de  $VO_2$  a permis à Ménard (2016) de conclure que les valeurs de  $Q_c$  varient proportionnellement en fonction de celles de  $VO_2$  pour des adultes sédentaires dans une même position. L'équation 2, exprimant les valeurs de  $Q_c$  (en L de sang/min) en fonction de celles du  $VO_2$  (en L d' $O_2$ /min) déterminée par Ménard (2016) chez des adultes en position droite ( $n = 2388$ ,  $R^2 = 0,89$ ), est utilisée dans la présente étude :

$$Q_c = 0,1135(VO_2)^3 - 1,1229(VO_2)^2 + 7,8972(VO_2) + 3,1233 \quad (2)$$

### 4.3.2 Poids des organes

Le poids des organes ( $P_{\text{Organe}}$ ) a été mesuré par résonance magnétique et absorptiométrie aux rayons X, par Bosity-Westphal *et al.* (2004), chez des adultes regroupés selon trois catégories d'IMC : inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> (n = 14), de 19 à 28 kg/m<sup>2</sup> (n = 25) et supérieurs à 30 kg/m<sup>2</sup> (n = 18). Le poids des organes (moyenne avec écart-type) des adultes ayant des IMC de 19 à 28 kg/m<sup>2</sup> a été retenu dans notre étude. Les IMC et l'âge (25,4 ± 2,4 ans) des adultes concernés étaient du même ordre que ceux des volontaires de la présente étude. Par exemple, le poids du cerveau était de 1,51 ± 0,2 kg, celui de la rate de 0,23 ± 0,1 kg, tandis que celui des muscles et des tissus adipeux était respectivement de 22,9 ± 8,3 kg et 27,6 ± 7,0 kg (Bosity-Westphal *et al.* 2004).

Les valeurs minimales et maximales du poids des organes ne sont pas publiées dans Bosity-Westphal *et al.* (2004). La distribution du poids de chacun des organes ciblés (avec moyenne, écart-type, minimum, maximum) a été obtenue en ajoutant aux valeurs de Bosity-Westphal *et al.* (2004) les valeurs minimales et maximales du poids de ces mêmes organes, publiées dans De la Grandmaison, Clairand et Durigon (2001). Pour chaque organe, la distribution du poids de l'organe a été divisée par celle du poids corporel (PC) des 25 participants de Bosity-Westphal *et al.* (2004), afin d'obtenir la distribution du pourcentage de poids en fonction du poids corporel ( $P_{\text{Organe}}/PC$ , en %). La distribution du poids des organes (en kg) des participants de la présente étude (Sujet I exclu du calcul) a été obtenue en multipliant la distribution du poids corporel de ces derniers (en kg) par chacune des distributions des  $P_{\text{Organe}}/PC$ . Des simulations Monte-Carlo (itérations de 10 000) ont été nécessaires pour effectuer ces calculs.

### 4.3.3 Taux de perfusion des organes à 21 °C du WBGT

Les taux de perfusion de plusieurs organes chez des volontaires au repos sans stress thermique (21 °C du WBGT) ont été déterminés à partir d'une revue exhaustive de la littérature dans le cadre des travaux de Ménard (2016). Les taux de perfusion au foie (373,96 ± 339,93 mL/min; n = 229) et aux reins (1 067,61 ± 201,31 mL/min; n = 343), publiés dans Ménard (2016) avec les valeurs minimales et maximales, sont exprimés en mL/min, comparativement aux taux moyens avec écarts-types de la peau, du cerveau, des muscles, des tissus adipeux, exprimés en mL/min/100 g de tissu (Alexander, Smith, Strobel, Stephen et Wollman, 1968; Alsop et Detre, 1996; Amery, Bossaert et Verstraete, 1969; Bulow et Madsen, 1976; Chimoskey, Holloway et Flanagan, 1975; Cohen, Alexander, Smith, Reivich et Wollman, 1967; Dewar et Davidson, 1958; Elia et Kurpad, 1993; Haggendal, Steen et Svanborg, 1967; Heinonen *et al.*, 2011; Holzman, Wagner, Iio, Rabinowitz et Zierler, 1964; Kety et Schmidt, 1946, 1948; Lassen et Munck, 1955; Lesser et Deutsch, 1967; Linde, Hjemdahl, Freyschuss et Juhlin-Dannfelt, 1989; Mangold *et al.*, 1955; Matthew *et al.*, 1993; McHenry, 1964; Obrist, Thompson, King et Wang, 1967; Scheinberg et Stead, 1949; Sejrnsen, 1969; Slosman *et al.*, 2001; Sokoloff, Mangold, Wechsler, Kenney et Kety, 1955; Strandell et Shepherd, 1967; Tsuchida, Fukuda et Kamata, 1995; Zelis, Mason et Braunwald, 1969).

La procédure de Brochu, Ducre-Robitaille et Brodeur (2006), basée sur la loi normale, a été utilisée pour estimer les valeurs minimales et maximales des taux de perfusion de la peau, du

cerveau, des muscles et des tissus adipeux. Les 1<sup>er</sup> et 99<sup>e</sup> percentiles de ces taux ont été calculés en utilisant les équations suivantes :

$$1^{\text{e}} \text{ centile} = \text{moyenne} - (2,326347 \times \text{écart-type}) \quad (3)$$

$$99^{\text{e}} \text{ centile} = \text{moyenne} + (2,326347 \times \text{écart-type}) \quad (4)$$

Les valeurs des 1<sup>er</sup> et 99<sup>e</sup> percentiles ont été retenues respectivement en tant que valeurs minimales et maximales de ces taux de perfusion. Une moyenne pondérée des différents taux moyens de perfusion pour chaque organe (avec écarts-types, minimums et maximums) a été calculée à l'aide de simulations Monte-Carlo. Les taux de perfusion moyens ainsi calculés (en mL/min/100 g de tissu) pour la peau (n = 102), le cerveau (n = 187), les muscles (n = 81), les tissus adipeux (n = 81) et la rate (n = 61) ont été multipliés par le poids des organes des participants afin d'obtenir des valeurs exprimées en mL/min.

Dans la majorité des articles recensés, les valeurs de débits sanguins aux organes ont été mesurées chez des individus en position couchée. Il est bien connu que l'effet de la gravité sur la circulation sanguine fait en sorte que le débit cardiaque d'un individu couché diminue lorsque ce dernier se relève en position droite (Brochu *et al.*, 2012; Ménard, 2016). Les pourcentages du taux de perfusion aux différents organes ont été calculés en divisant le taux de perfusion de chaque organe (en mL/min), selon le cas, par le débit cardiaque au repos de 6,859 L/min pour des sujets couchés ou de 5,342 L/min pour des sujets en position droite, et ce, selon un VO<sub>2</sub> de 0,300 L/min, spécifique à un adulte en phase postprandiale au repos (Brochu *et al.* 2012; Ménard, 2016).

Les débits sanguins aux organes varient proportionnellement en fonction de la variation du débit cardiaque qui lui, change selon le changement de position (Ménard, 2016). Ainsi, les débits sanguins aux organes diminuent au même titre que les valeurs de Q<sub>c</sub> lorsqu'un sujet couché se relève en position droite (Ménard, 2016). Par ailleurs, les pourcentages de débit sanguin aux organes sont les mêmes, peu importe la position (couchée ou droite). Ainsi, la valeur du taux de perfusion aux organes en position droite découle de la multiplication du pourcentage obtenu en position couchée par le débit cardiaque en position droite. Le pourcentage du débit sanguin résiduel a été calculé en soustrayant la somme des pourcentages des organes de la valeur de 100. Ces valeurs sont présentées dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Débits sanguins aux organes d'intérêt à 21 °C du thermomètre du globe à boule humide**

Organe d'intérêt	n	Débit sanguin (ml/min)					Pourcentage (%)				
		Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.	Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.
Débit cardiaque	-	5791,37	±	196,54	5099,46	6647,15	100	---	---	---	---
Foie	229	1373,96	±	339,93	560,95	2992,80	23,72	±	5,80	10,14	49,39
Reins	243	1067,61	±	201,34	565,37	1925,78	18,43	±	3,41	9,95	32,53
Cerveau	187	677,64	±	119,37	357,22	1219,43	11,70	±	2,02	6,27	19,67
Peau	102	305,37	±	91,48	130,77	703,88	5,27	±	1,57	2,30	11,63
Muscle	81	527,16	±	135,02	180,61	1094,04	9,10	±	2,31	3,16	18,42
Tissus adipeux	81	701,85	±	244,25	84,69	1674,06	12,12	±	4,19	1,48	28,72
Rate	61	195,64	±	91,43	14,91	781,41	3,38	±	1,57	0,27	13,78
Autres	-	942,13	±	534,37	257,30	2185,26	16,27	±	9,21	4,33	37,69

Les débits sanguins aux organes proviennent des articles suivants : Goldring *et al.* (1940); Friedman *et al.* (1941); Foa et Foa (1942); Lauson *et al.* (1944); Kety et Schmidt (1946); Brun *et al.* (1947); Munnell et Taylor (1947); Myers (1947); Kety et Schmidt (1948); Mokotoff *et al.* (1948); Aas et Blegen (1949); Bolomey *et al.* (1949); Bucht (1949); Scheinberg et Stead (1949); Davies et Shock (1950); Heller et Jacobson (1950); Sherlock *et al.* (1950); Bucht (1951); Culbertson *et al.* (1951); Bradley *et al.* (1952); Miles *et al.* (1952); Smythe *et al.* (1952); Shackman *et al.* (1953); Kessler *et al.* (1954); Mendeloff (1954); Nickel *et al.* (1954); Lassen et Munck (1955); Mangold *et al.* (1955); Sokoloff *et al.* (1955); Ikkos *et al.* (1956); Wade *et al.* (1956); Culbertson *et al.* (1957); Thomasson (1957); Dewar et Davidson (1958); Larsen (1959); Reemtsma *et al.* (1960); Wiegand *et al.* (1960); Winkler et Tygstrup (1960); Leevy *et al.* (1962); Tygstrup *et al.* (1962); Feruglio *et al.* (1964); Holzman *et al.* (1964); McHenry (1964); Wesson (1964); Grimby (1965); Winkler *et al.* (1965); Aurell *et al.* (1966); Cohen *et al.* (1967); Häggendal *et al.* (1967); Ladefoged et Pedersen (1967); Lesser et Deutsch (1967); Obrist *et al.* (1967); Strandell et Shepherd (1967); Alexander *et al.* (1968); Amery *et al.* (1969); Sejrnsen (1969); Zelis *et al.* (1969); Chimoskey *et al.* (1975); Bülow et Madsen (1976); Abboud *et al.* (1979); Linde *et al.* (1989); Bombelli *et al.* (1991); Elia et Kurpad (1993); Matthew *et al.* (1993); Tsuchida *et al.* (1995); Alsop et Detre (1996); Slosman *et al.* (2001); Heinonen *et al.* (2011).

Moy. = moyenne, É.-t. = écart-type, Min. = minimum, Max. = maximum. n = nombre de participants.

#### **4.3.4 Taux de perfusion des organes à 25 °C et 30 °C du WBGT**

Au même titre que pour le calcul des moyennes pondérées à température ambiante (21 °C du WBGT), une revue de littérature a été réalisée pour cibler des études présentant des données sur les taux de perfusion aux organes lors de stress thermique. Seules les études présentant des données pour des hommes en santé, en position droite et âgés entre 18 et 40 ans ont été retenues. Une variation est observée chez des hommes âgés de 50 ans ou plus, ce qui explique l'exclusion de cette catégorie d'individus.

Les taux de perfusion aux organes sous stress thermique sont basés sur sept études : deux pour le foie (Kenney et Ho, 1995; Minson *et al.*, 1999; n = 13), deux pour les reins (Kenney et Ho, 1995; Minson *et al.*, 1999; n = 13), une pour le cerveau (Sato, Oue, Yoneya, Sadamoto et Ogoh, 2016; n = 9) et deux pour la peau (Kenney et Ho, 1995; Minson *et al.*, 1999; n = 13). Nous avons présumé, selon des données de la littérature, que le débit sanguin aux muscles n'est pas affecté par une exposition à la chaleur dans la mesure où les muscles restent au repos (Detry, Brengelmann, Rowell et Wyss, 1972; Edholm, Fox et Macpherson, 1956). Les valeurs de taux de perfusion aux organes ont été rapportées en termes de pourcentage de réduction ou d'augmentation, comme défini dans les études retenues. Afin de déterminer les valeurs exprimées en mL/min pour les taux de perfusion des organes sous la chaleur, un pourcentage de réduction ou d'augmentation a été appliqué aux valeurs déterminées à la température ambiante de 21 °C du WBGT (Tableau 5).

**Tableau 5. Débits sanguins aux organes d'intérêt à 25 °C et à 30 °C du thermomètre du globe à boule humide**

Organe d'intérêt	n	Débit sanguin (mL/min)					Pourcentage (%)				
		Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.	Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.
Débit cardiaque	-	6046,46	±	229,10	5290,38	6988,85	100		---	---	---
Foie	13	1147,66	±	308,16	428,76	2628,14	18,98	±	5,04	7,37	43,85
Reins	13	967,18	±	196,62	475,64	2006,13	16,00	±	3,20	8,02	32,06
Cerveau	9	723,49	±	172,20	294,48	1679,58	11,97	±	2,81	4,94	25,06
Peau	13	650,48	±	249,86	172,71	2207,07	10,76	±	4,10	3,05	37,63
Muscle	-	533,39	±	139,19	178,74	1127,00	8,82	±	2,28	3,02	18,52
Tissus adipeux	-	---	±	---	---	---	---	±	---	---	---
Rate	-	---	±	---	---	---	---	±	---	---	---
Autres	-	2024,25	±	538,78	1333,77	3620,49	33,48	±	8,81	26,83	59,13

Les débits sanguins aux organes proviennent des articles suivants : Kenney et Ho (1995); Minson *et al.* (1999); Sato *et al.* (2016).  
Moy. = moyenne, É.-t. = écart-type, Min. = minimum, Max. = maximum. n = nombre de participants.

## 4.4 Exposition des participants en chambre d'inhalation

### 4.4.1 Évaluation des paramètres respiratoires et cardiovasculaires

Les participants devaient se présenter seuls au moins 30 minutes avant le début de chaque séance de mesures. Dès leur arrivée, ils devaient avaler un biocapteur connecté à l'appareil de mesures *VitalSense* (Philips Respironics, Bend OR) pour mesurer la variation de leur température interne. Un moniteur de pouls était attaché autour de leur poitrine et les fréquences cardiaques étaient captées par un appareil mobile. Les températures au mollet ( $T_M$ ), à l'avant-bras ( $T_{Av-B}$ ), au visage ( $T_V$ ), à l'abdomen ( $T_{Abd}$ ) et au bas du dos ( $T_D$ ), mesurées chez le volontaire avec des capteurs thermocouples à ces endroits (en °C), ont été utilisées pour calculer la température moyenne de la peau ( $T_{peau}$ ), selon l'équation suivante (Houdas, 1982, p. 81-82) :

$$T_{peau} = T_M(0,39) + T_{Av-B}(0,19) + T_V(0,07) + T_{Abd}(0,175) + T_D(0,175) \quad (5)$$

Plusieurs paramètres respiratoires ont été obtenus lors de chaque respiration chez les 9 volontaires (Tableaux 10 à 13 de l'Annexe A) en utilisant un appareil de mesures par calorimétrie indirecte et le logiciel Logger Pro 3.9 (Qubit Systems Inc., Kingston, Ontario). Une révision exhaustive des mesures a été effectuée pour éliminer des données erronées pouvant biaiser l'ensemble des résultats. De telles valeurs pouvaient être générées, par moment, si un volontaire toussait, riait ou tentait de parler durant les séances de mesures dans la chambre d'inhalation.

Les appareils calorimétriques classiques mesurent les échanges gazeux d'oxygène ( $O_2$ ) et de dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) lors du processus respiratoire : notamment les taux d'oxygène inhalés et exhalés, et par différence de ces derniers, le  $VO_2$  (en L/min). Par le même principe, le taux de bioxyde de carbone produit ( $VCO_2$ ) est mesuré. Les taux d' $O_2$  et de  $CO_2$  ont été respectivement mesurés par absorption optique à l'aide d'un laser diode et par absorption spectrométrique infrarouge.

Les mesures par calorimétrie indirecte ont une précision variant de 0,6 à 0,7 % (Turell et Alexander, 1964). Les taux de dépenses d'énergie par minute (référé ici par E en kcal/min) ont été calculés en convertissant les  $VO_2$  moyens en tenant compte du coefficient énergétique de  $0,2059 \pm 0,0019$  L d' $O_2$ /kcal/min pour des sujets en phase postprandiale (Brochu, Brodeur et Krishnan, 2011).

Les valeurs du volume courant (VT en L d'air inhalé), de la fréquence respiratoire (FR, en nombre de respirations/min), du taux de ventilation minute (VE en L d'air inhalé/min), du ratio d'échange respiratoire (RER ou  $VCO_2/VO_2$ , sans unité) et des équivalents ventilatoires ( $VE/VO_2$  et  $VE/VCO_2$ , sans unité) ont notamment été mesurées par spirométrie.

Les volumes courants ( $VT_{\text{masque}}$ ) et les VE mesurés par spirométrie incluaient les volumes de l'espace mort des masques ( $VD_{\text{masque}}$  de 80 ou 130 mL selon le sujet). Les valeurs du volume courant et du VE sans les volumes de l'espace mort des masques (respectivement VT et VE) ont été calculées grâce aux équations 6 et 7 :

$$VT = VT_{\text{avec masque}} - VD_{\text{Masque}} \quad (6)$$

$$VE = FR \times VT \quad (7)$$

Les ratios de l'espace mort physiologique ( $VD_{\text{phys}}$  en L d'air exhalé/min) sur le volume courant diminuent graduellement en fonction de l'augmentation de l'effort des individus, donc selon la croissance de leur  $VO_2$ . Les ratios  $VD_{\text{phys}}/VT$  (sans unité) ont donc été déterminés à chaque respiration des participants en fonction des mesures de leur  $VO_2$  selon l'équation suivante ( $R^2 = 0,74$ ) :

$$\frac{VD_{\text{phys}}}{VT} = 0,045 \times VO_2^2 - (0,2413 \times VO_2) + 0,4136 \quad (8)$$

Cette équation a été obtenue en compilant toutes les valeurs du ratio  $VD_{\text{phys}}/VT$  et du  $VO_2$  de la littérature qui ont été mesurées conjointement chez des mêmes sujets ( $n = 333$ ), et cela, au repos et lors d'effort avec des  $VO_2$  variant entre 0,2 et moins de 2 L/min pour des conditions de température normales (Allen, Jones et Killian, 1984; Backlund et Tammivaara-Hilty, 1972; Cohn, Carroll, Armstrong, Shepard et Riley, 1954; Craig, Wahba, Don, Couture et Becklake, 1971; Froeb, 1962; Frostell, Pande et Hedenstierna, 1983; Malmberg, 1966; Mellemggaard, 1966; Olfert *et al.*, 2004; Riley *et al.*, 1959; Wagner, Laravuso, Uhl et West, 1974; Whipp et Wasserman, 1969). Afin d'éviter les biais au-dessus du seuil anaérobie, occasionnés par le métabolisme de l'acide lactique, l'analyse des données a été effectuée sur des  $VO_2$  inférieurs à 2 L/min.

Les valeurs du  $VD_{\text{phys}}$  et du taux de ventilation alvéolaire (VA en L d'air alvéolaire/min) ont été calculées selon les ratios  $VD_{\text{phys}}/VT$ , en utilisant les équations suivantes (Brochu *et al.*, 2012) :

$$VD_{\text{phys}} = VT \times \left[ \frac{VD_{\text{phys}}}{VT} \right] \quad (9)$$

$$VA = VE \times \left[ 1 - \frac{VD_{\text{phys}}}{VT} \right] \quad (20)$$

Les valeurs de  $Q_c$  (en L de sang/min) ont été calculées en utilisant les mesures de  $VO_2$  obtenues et selon l'équation 2 de Ménard (2016) préalablement citée à la section 4.3.1.

Chaque séance dans la chambre d'inhalation était d'une durée de 4 heures. Toutefois, chaque période de mesures par calorimétrie indirecte se limitait à une durée de 15 minutes, suivie d'une pause de 45 minutes. Cette manière de faire permettait de minimiser la surcharge de données à traiter avec le logiciel Logger Pro 3.9 et de réduire l'inconfort pouvant être généré par le port du masque chez des participants.

#### **4.4.2 Collecte et analyse des données toxicocinétiques**

Lors des expositions en présence d'un solvant, les participants ont été exposés en groupe de cinq dans la chambre d'inhalation. Les concentrations étaient mesurées en continu, à la fois par un chromatographe en phase gazeuse 7890A (Agilent Technologies, Santa Clara CA) et par un spectromètre à infrarouge portable (Miran 205B series SaphIRe, Thermo Scientifics, Waltham MA). Les concentrations moyennes de ces solvants sont présentées au Tableau 3.

Des échantillons d'air alvéolaire ont été prélevés avant l'exposition aux solvants, 1,5 et 3 heures après le début de l'exposition, et également, 30 minutes et 2 heures après la fin de l'exposition. Un système à valve a été utilisé afin de récolter le dernier litre d'air expiré dans des sacs Tedlar de 3 L. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant l'exposition, à la moitié et à la fin de l'exposition ainsi que 30 minutes suivant la fin de l'exposition à l'aide d'un cathéter, dans des tubes en verre contenant de l'héparine. L'urine des participants a également été collectée avant et immédiatement après l'exposition, puis deux heures plus tard, dans des collecteurs et transférée immédiatement dans des bouteilles Nalgen. Dans le cas des expositions cutanées, seuls les prélèvements sanguins ont été effectués pour des considérations méthodologiques et en fonction des faibles concentrations attendues dans l'urine.

Les échantillons d'air alvéolaire ont été analysés immédiatement après leur collecte de la même manière que la mesure des concentrations dans la chambre d'inhalation (Tardif, Laparé, Plaa et Brodeur, 1991). Une pompe reliée à un système a permis d'acheminer l'air contenu dans les sacs fixés à différents ports dans la chambre vers le chromatographe gazeux et de quantifier chacun des solvants.

Pour les analyses sanguines, 2 mL de sang ont été transférés dans un vial de 20 mL et ont été chauffés avec agitation à 60 °C pendant 15 minutes (Tardif *et al.* 1992). Un mL de l'espace de tête du vial a ensuite été injecté dans le chromatographe pour analyse des solvants. Les échantillons de toluène et de dichlorométhane ont été analysés le jour même des expositions. Les échantillons d'acétone ont été congelés à -10 °C avant d'être analysés à cause d'un problème technique le jour de la première exposition. Par souci de comparaison méthodologique, les échantillons des expositions subséquentes à l'acétone ont aussi été congelés.

Les échantillons urinaires et les échantillons sanguins issus des expositions cutanées ont été analysés par chromatographie gazeuse selon la méthode décrite par Poli, Manini, Andreoli, Franchini et Mutti (2005), puisque les concentrations attendues étaient potentiellement plus faibles que la limite de détection de la méthode précédente. Pour le toluène, la substance mère, de même que l'o-crésol ont été mesurés dans l'urine. L'o-crésol a été choisi parce qu'il permet une meilleure évaluation du métabolisme du toluène (Truchon *et al.* 1999). De plus, il n'est pas volatile et permet donc une évaluation adéquate de l'exposition grâce aux échantillons d'urine congelés et conservés sur une longue période.

### 4.5 Modélisation de l'influence de la température sur la toxicocinétique des solvants organiques

#### 4.5.1 Structure du modèle

Le modèle TCBP générique utilisé est représenté à la Figure 1. Il s'agit du modèle présenté par Tardif, Charest-Tardif, Brodeur et Krishnan (1997), auquel un compartiment rénal et un compartiment cutané ont été ajoutés. Dans le cas de l'acétone, un compartiment pulmonaire a également été ajouté afin de tenir compte de l'effet *wash-in wash-out* de ce composé, comme suggéré par Kumagai et Matsunaga (1995) et repris par Truchon *et al.* (2003).

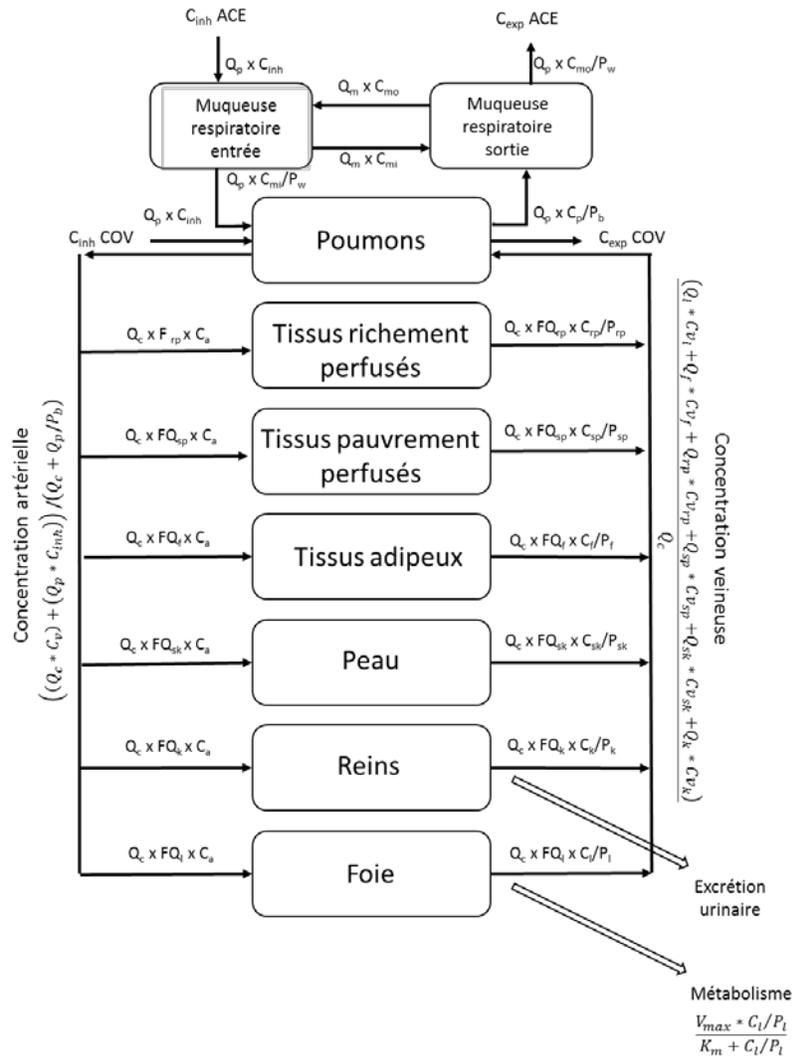


Figure 1. Représentation schématique du modèle TCBP générique.

$C_{inh} ACE$  : concentration inhalée d'acétone,  $C_{exp} ACE$  : concentration expirée d'acétone,  $C_{inh} COV$  : concentration inhalée pour les autres composés organiques volatils,  $C_{exp} COV$  : concentration expirée pour les autres composés organiques volatils.

### 4.5.2 Paramètres physiologiques du modèle

Le Tableau 6 présente les paramètres physiologiques utilisés dans le modèle TCBP pour décrire les compartiments. Les valeurs des fractions du débit sanguin aux organes sont issues des données rapportées dans les Tableaux 4 et 5. Certaines données spécifiques aux sujets humains recrutés dans la présente étude ont été utilisées pour ajuster le modèle TCBP, soit le poids, le coefficient de partage sang:air et les valeurs de  $Q_c$  et de VA.

**Tableau 6. Paramètres physiologiques du modèle toxicocinétique à base physiologique**

Volume et débit sanguin des organes d'intérêt		Sans stress thermique	Lors du stress thermique
Fraction du volume des organes d'intérêt	Gras <sup>1</sup>	0,19	
	Foie <sup>1</sup>	0,026	
	Reins <sup>2</sup>	0,004	
	Peau <sup>3</sup>	0,0371	
	Tissus pauvrement perfusés <sup>1</sup>	0,583	
	Tissus richement perfusés <sup>1</sup>	0,046	
	Poumons <sup>2</sup>	0,029	
	Volume de la muqueuse respiratoire <sup>2</sup> (L)	0,002	
Fraction du débit sanguin aux organes d'intérêt	Gras <sup>4</sup>	0,1212	0,1212
	Foie <sup>4</sup>	0,2372	0,1898
	Reins <sup>4</sup>	0,1843	0,16
	Peau <sup>4</sup>	0,0576	0,1076
	Tissus pauvrement perfusés	1-∑ autres tissus <sup>5</sup>	
	Tissus richement perfusés <sup>4</sup>	0,2797	0,2797

<sup>1</sup>Tardif *et al.* (1997), <sup>2</sup>Truchon *et al.* (2003), <sup>3</sup>Brown *et al.* (1997), <sup>4</sup>Cette étude.

<sup>5</sup>Somme des débits sanguins aux autres tissues en termes de fraction du débit cardiaque.

Dans le modèle TCBP générique de Tardif *et al.* (1991), la valeur du  $Q_c$  est extrapolée à partir d'une valeur ( $K_{Qc}$ ) qui varie en fonction du poids corporel (PC) selon l'équation allométrique suivante (Kaneko, 1991 ; Wade et Bishop, 1962) :

$$Q_c = K_{Qc} * PC^{0,7} \tag{3}$$

Les valeurs des  $Q_c$  expérimentaux individuels ont donc été divisées par le  $PC^{0,7}$  de manière à obtenir les valeurs de  $K_{Qc}$ . Ce calcul a pour but de vérifier l'existence d'une relation entre les valeurs de  $K_{Qc}$  et les températures d'exposition de 21, 25 et 30 °C du WBGT. La même démarche s'applique pour les valeurs de VA.

### 4.5.3 Paramètres spécifiques aux solvants

Les coefficients de partage sang:air ont été mesurés expérimentalement chez les volontaires selon la méthode de Gargas, Burgess, Voisard, Cason et Anderson (1989). Les autres coefficients de partage ont été tirés de la littérature. Les coefficients de partage pour la peau ont été supposés comme étant égaux à ceux des tissus pauvrement perfusés. Les paramètres du métabolisme, les constantes d'excrétion urinaire et la constante de formation endogène de l'acétone ont été calculés à partir de relations allométriques en fonction du poids corporel (Tableau 7).

**Tableau 7. Paramètres métaboliques et physico-chimiques du modèle TCBP**

Paramètre métabolique et physico-chimique	Formule d'extrapolation	Modèle retenu par solvant		
		TOL <sup>1</sup>	DCM <sup>2</sup>	ACE <sup>3</sup>
<i>Coefficient de partage</i>				
Sang:air		14,3 <sup>4</sup>	12,24 <sup>4</sup>	260
Gras:air		1021	111	114
Foie:air		83,6	13,1	151
Reins:air		83,6 <sup>5</sup>	13,1 <sup>5</sup>	151 <sup>5</sup>
Peau:air		27,8	7,3	182
Pauvrement perfusés:air		27,8	7,3	182
Richement perfusés:air		83,6	13,1	179
Urine:air				325
Eau:air				395
Km (mg/L)		0,134	0,75	10
Vmax (mg/h)	PC <sup>0,75</sup>	3,45	6,25	3,5
Taux excrétion urinaire ACE (L/h/kg)	PC <sup>0,82</sup>			0,001848 <sup>6</sup>
Taux excrétion urinaire o-crésol (h <sup>-1</sup> /kg)	PC <sup>-0,3</sup>	0,715		
Taux excrétion urinaire créatinine (mmol/h/kg)	PC <sup>0,9</sup>	0,01206		
o-crésol - fraction du métabolisme		0,00059		
Taux production endogène ACE (mg/h/kg)				0,207
Métabolisme premier ordre DCM (h <sup>-1</sup> /kg <sup>-1</sup> )	PC <sup>-0,3</sup>		2	

<sup>1</sup>Marchand *et al.* (2016) pour le toluène (TOL). <sup>2</sup>Haddad *et al.* (2001) pour le dichlorométhane (DCM). <sup>3</sup>Clewell *et al.* (2001) pour l'acétone (ACE). <sup>4</sup>Cette étude. <sup>5</sup>Considéré égal au foie. <sup>6</sup>Truchon *et al.* (2003). Km = constante d'affinité. Vmax = vitesse maximale du métabolisme. PC = Poids corporel.

### 4.5.4 Logiciel de modélisation

Le modèle TCBP a été créé et testé à l'aide de la plateforme Simbiology de MATLAB (The Mathworks®, Inc., Natick, MA, États-Unis). L'algorithme ODE15s (stiff/NDF) a été utilisé pour effectuer les simulations. Les équations employées dans Simbiology sont présentées dans l'Annexe B.

#### **4.5.5 Évaluation du modèle TCBP**

Dans un premier temps, les valeurs expérimentales obtenues pour le toluène ont été comparées aux simulations du modèle TCBP. Des changements dans les paramètres du modèle (débits alvéolaire et cardiaque) ont été apportés au besoin. La capacité du modèle ainsi ajusté à prédire les valeurs expérimentales pour le dichlorométhane et l'acétone a ensuite été évaluée. Dans le cas où le modèle ne pouvait prédire adéquatement les concentrations biologiques en fonction de la température, une optimisation des paramètres sensibles (débits sanguins et alvéolaire, et coefficient de partage rein:urine) a été réalisée en ajustant les simulations sur les concentrations sanguines.



## 5. RÉSULTATS

### 5.1 Paramètres physiologiques

Durant l'exposition graduelle à la chaleur, la température de la pièce a augmenté, passant de 24,34 à 36,18 °C, tandis que le taux d'humidité relative diminuait de 46,04 à 41,87 %, et cela, afin de correspondre aux températures ciblées de 21, 25 et 30 °C du WBGT spécifique à un taux d'humidité de 100 % (voir Tableau 2). Les concentrations ciblées des solvants ont été relativement stables en fonction des différentes températures du WBGT. Les concentrations d'exposition du toluène, du dichlorométhane et de l'acétone à 21 °C ont respectivement fluctué de 0,8 à 3,1 %, de 0,3 à 1,3 % et de 0,1 à 0,2 % lorsque la température augmentait pour atteindre 25 et 30 °C (voir Tableau 3).

Les taux de perfusion du tissu adipeux, du foie, des reins, du cerveau, rate, des muscles et de la peau sont présentés aux Tableaux 4 et 5, tandis que les mesures des températures corporelles, de même que des paramètres respiratoires et cardiovasculaires des volontaires avant et durant le stress thermique apparaissent au Tableau 8. À ce chapitre, on constate que la température moyenne de la peau de 32,98 °C, avant le stress thermique, était de 8,64 °C plus élevée que celle de la pièce (24,34 °C pour 21 °C du WBGT). Cette différence entre la température de la peau et celle de la pièce est réduite de 1,15 °C lorsque la température de la pièce est de 25 °C du WBGT et devient négative lorsque la température de la pièce est de 30 °C du WBGT. La température moyenne de la peau de 35,38 °C était alors plus faible de 1 % que la température de la pièce, qui était de 36,18 °C. La fluctuation de la température interne moyenne (37,00, 36,97 et 37,17 °C respectivement pour 21, 25 et 30 °C du WBGT) était très faible.

Les dépenses additionnelles d'énergie à 25 °C et à 30 °C du WBGT comparativement au taux moyen de dépense d'énergie par minute de  $1,80 \pm 0,41$  kcal/min à 21 °C du WBGT, sont respectivement de 6,21 % ( $1,91 \pm 0,48$  kcal/min) et 7,06 % ( $1,92 \pm 0,64$  kcal/min). Le  $VO_2$  a augmenté proportionnellement pour les températures de 25 et 30 °C, passant respectivement à  $0,393 \pm 0,098$  et  $0,396 \pm 0,131$  L/min, comparativement à la valeur de  $0,370 \pm 0,084$  L/min observée à 21 °C du WBGT. Une augmentation de la fréquence cardiaque ( $70,75 \pm 5,90$ ,  $77,22 \pm 5,70$ ,  $82,56 \pm 4,13$  battements/min, respectivement) et du  $Q_c$  ( $5,89 \pm 0,60$ ,  $6,05 \pm 0,69$ ,  $6,07 \pm 0,91$  L/min, respectivement) a également été observée aux températures croissantes d'exposition de 21, 25 et 30 °C du WBGT ( $n = 45\ 345$ ;  $n =$  nombre de mesures).

**Tableau 8. Températures et données cardiopulmonaires des sujets, selon la température d'exposition**

Paramètre	Unité	Température d'exposition du thermomètre du globe à boule humide														
		21 °C (n = 14 265) <sup>19</sup>				25 °C (n = 15 364) <sup>19</sup>				30 °C (n = 15 716) <sup>20</sup>						
		Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.	Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.	Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.
T <sub>peau</sub> <sup>1</sup>	(°C)	32,98	±	0,52	31,94	33,78	34,35	±	0,43	33,61	34,87	35,38	±	0,35	34,69	35,87
T <sub>estomac</sub> <sup>1</sup>	(°C)	37,00	±	0,25	36,65	37,38	36,97	±	0,24	36,51	37,28	37,17	±	0,13	36,94	37,28
Ch.Inh. O <sub>2</sub> <sup>2</sup>	(%)	17,49	±	2,71	11,44	21,13	17,54	±	2,47	12,89	21,27	16,86	±	2,56	12,27	21,18
Ch.Inh.CO <sub>2</sub> <sup>2</sup>	(%)	2,64	±	2,08	0,00	5,97	2,58	±	2,00	0,02	5,90	2,72	±	2,06	0,06	6,19
VO <sub>2</sub> <sup>3</sup>	(L de O <sub>2</sub> /min)	0,370	±	0,084	0,143	0,740	0,393	±	0,1	0,109	0,866	0,396	±	0,13	0,086	1,074
VO <sub>2</sub> /Pc <sup>4</sup>	(mL d'O <sub>2</sub> /kg-min)	5,05	±	1,18	1,96	10,42	5,37	±	1,46	1,49	12,77	5,44	±	2,05	1,21	16,52
VCO <sub>2</sub> <sup>5</sup>	(L de CO <sub>2</sub> /min)	0,268	±	0,061	0,116	0,538	0,272	±	0,06	0,090	0,561	0,237	±	0,07	0,052	0,576
ETO <sub>2</sub> <sup>6</sup>	(%)	14,85	±	0,63	12,20	17,10	14,81	±	0,67	12,60	18,70	14,30	±	0,65	11,60	18,80
ETCO <sub>2</sub> <sup>7</sup>	(%)	4,87	±	0,46	3,20	5,90	4,85	±	0,50	1,80	6,00	4,92	±	0,91	1,70	6,10
E <sup>8</sup>	(kcal/min)	1,80	±	0,41	0,69	3,59	1,91	±	0,48	0,53	4,21	1,92	±	0,64	0,42	5,22
E/Pc	(cal/kg-min)	24,51	±	5,75	9,51	50,58	26,10	±	7,11	7,25	62,02	26,41	±	9,96	5,89	80,25
RER <sup>9</sup>	RER	0,73	±	0,06	0,56	1,05	0,70	±	0,09	0,51	1,20	0,61	±	0,10	0,41	0,97
FR <sup>10</sup>	(respirations/min)	17,90	±	4,17	4,30	30,50	18,57	±	4,19	6,00	32,00	18,86	±	4,65	3,80	35,10
VT <sup>11</sup>	(L d'air)	0,538	±	0,159	0,222	2,956	0,557	±	0,16	0,171	2,519	0,471	±	0,212	0,195	3,643
VE <sup>12</sup>	(L d'air/min)	9,28	±	2,23	3,81	19,77	9,98	±	2,32	3,73	23,39	8,44	±	2,67	2,55	23,59
VE/Pc	(mL/kg-min)	149,35	±	33,70	60,60	312,31	159,35	±	35,5	60,60	305,69	139,84	±	46,79	41,00	358,62
VE/VO <sub>2</sub>	(sans unité)	30,03	±	4,70	17,45	68,10	30,35	±	4,82	20,20	64,80	26,59	±	5,82	17,20	67,90
VE/VCO <sub>2</sub>	(sans unité)	41,34	±	5,72	28,49	68,20	43,51	±	5,76	30,40	84,00	43,79	±	8,80	29,60	99,90
VD <sub>phys</sub> <sup>13</sup>	(L d'air)	0,177	±	0,051	0,078	1,095	0,181	±	0,05	0,060	0,761	0,152	±	0,070	0,075	1,257
VD <sub>phys</sub> /VT <sup>14</sup>	(sans unité)	0,331	±	0,017	0,260	0,380	0,326	±	0,020	0,238	0,388	0,326	±	0,03	0,206	0,393
VA <sup>15</sup>	(L d'air/min)	6,24	±	1,64	2,39	14,23	6,76	±	1,75	2,41	16,83	5,75	±	2,03	1,61	18,72
VA/Pc	(mL/kg-min)	85,02	±	22,34	30,12	218,39	79,05	±	34,3	3,76	231,89	78,81	±	30,98	19,70	288,05
FC <sup>16</sup>	(battements/min)	70,75	±	5,90	64,00	80,00	77,22	±	5,70	69,00	85,00	82,56	±	4,13	75,00	89,00
Q <sub>c</sub> <sup>17</sup>	(L de sang/min)	5,89	±	0,60	4,23	8,40	6,05	±	0,69	3,97	9,19	6,07	±	0,91	3,79	10,45
AVOD <sup>18</sup>	(mL d'O <sub>2</sub> /mL de sang)	0,062	±	0,008	0,034	0,088	0,064	±	0,01	0,027	0,094	0,064	±	0,011	0,023	0,103
VA/Qc	(sans unité)	1,05	±	0,19	0,54	2,10	1,10	±	0,19	0,47	2,30	0,93	±	0,22	0,35	2,07
VA/VO <sub>2</sub>	(sans unité)	16,93	±	2,51	10,14	49,80	17,38	±	2,64	7,89	38,77	14,71	±	3,27	8,01	41,60

<sup>1</sup>T = température corporelle. <sup>2</sup>Pourcentage d'oxygène ou bioxyde de carbone dans la salle d'inhalation. <sup>3</sup>VO<sub>2</sub>=taux de consommation d'oxygène. <sup>4</sup>Pc=poids corporel. <sup>5</sup>VCO<sub>2</sub>=taux de production de bioxyde de carbone. <sup>6</sup>ETO<sub>2</sub> = pourcentage d'oxygène à la fin de l'exhalation. <sup>7</sup>ETCO<sub>2</sub> = pourcentage du bioxyde de carbone à la fin de l'exhalation. <sup>8</sup>E = taux de dépense d'énergie postprandiale. E = VO<sub>2</sub>/H<sub>p</sub>; H<sub>p</sub> = 0.2059 ± 0.0019 L d'O<sub>2</sub>/kcal (Brochu *et al.* 2011). <sup>9</sup>RER = ratio d'échange respiratoire; RER = VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>. <sup>10</sup>FR = Fréquence respiratoire.

<sup>11</sup>VT = volume courant. <sup>12</sup>VE = taux de ventilation minute, VE = FRxVT. <sup>13</sup>VD<sub>phys</sub> = l'espace mort physiologique. <sup>14</sup>Vd<sub>phys</sub>/VT = 0,045 x VO<sub>2</sub><sup>2</sup> - 0,2413 x VO<sub>2</sub> + 0,4136.

<sup>15</sup>VA = taux de ventilation alvéolaire, VA = VE-(1- VD<sub>phys</sub>/VT). <sup>16</sup>FC = Fréquence cardiaque. <sup>17</sup>Q<sub>c</sub> = débit cardiaque, Q<sub>c</sub> = 0,1135(VO<sub>2</sub>)<sup>3</sup>-1,1229(VO<sub>2</sub>)<sup>2</sup> + 7,8972(VO<sub>2</sub>) + 3,1233 (Ménard 2016).

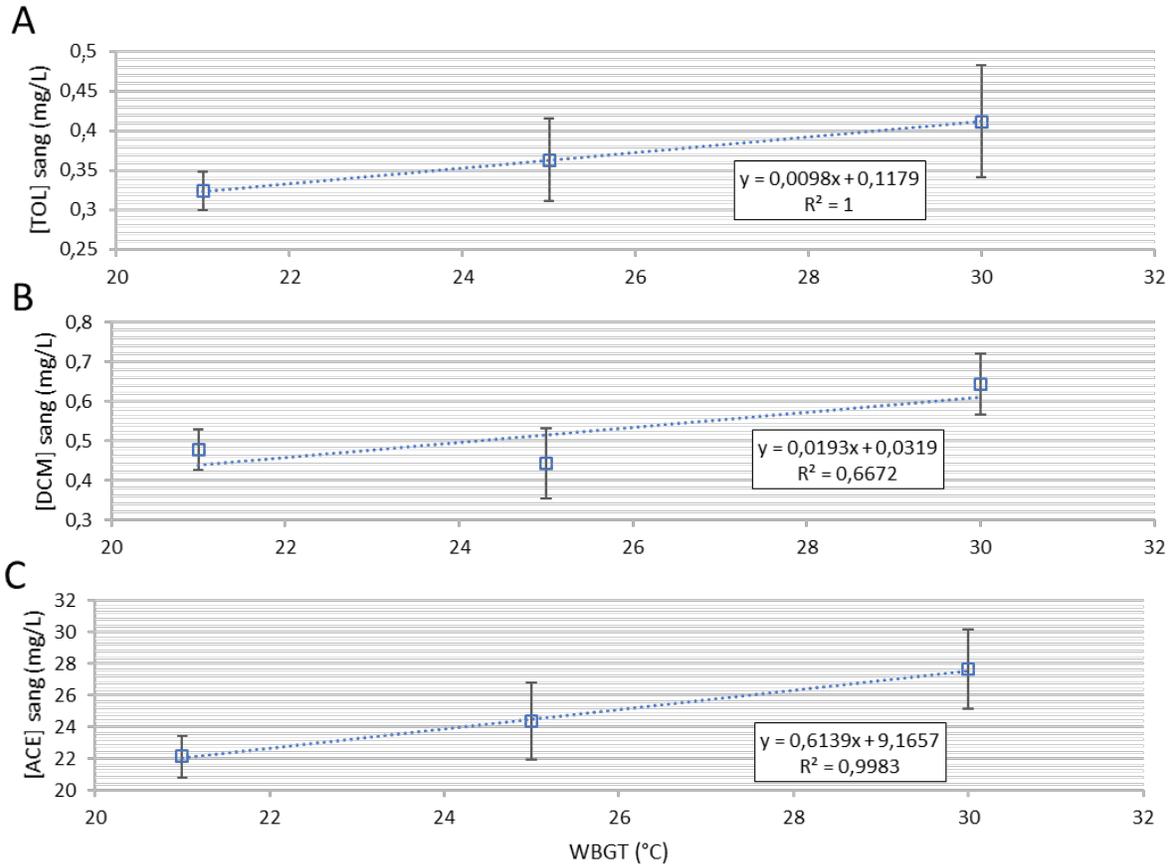
<sup>18</sup>AVOD = différence artérioveineuse en contenu d'oxygène; AVOD = Q<sub>c</sub>/VO<sub>2</sub> (Brochu *et al.* 2012). <sup>19</sup>Mesurés chez 8 sujets. <sup>20</sup>Mesurés chez 9 sujets. n = nombre de mesures pour chaque paramètre. Moy. = moyenne, É.-t. = écart-type, Min. = minimum, Max = maximum.

## 5.2 Concentrations de solvants dans les matrices biologiques

Les concentrations moyennes de solvants mesurées dans le sang, l'urine et l'air expiré lors des expositions sont rapportées dans le Tableau 14 de l'Annexe A. Pour les trois solvants à l'étude, une augmentation des concentrations sanguines est observée à la fin de la période d'exposition de 4 heures, variant entre 4 et 85 %, selon les participants. Il est possible d'observer une relation linéaire entre les concentrations moyennes obtenues à 4 h et la température d'exposition pour le toluène et l'acétone (Figure 2). Cette relation linéaire n'est pas aussi évidente dans le cas du dichlorométhane.

Pour le toluène et le dichlorométhane, des augmentations sont observées dans l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations sanguines entre les températures de 21 °C et 30 °C du WBGT et entre 25 °C et 30 °C du WBGT (valeurs calculées à partir des données sanguines présentées au Tableau 14 de l'Annexe A). Dans le cas de l'acétone, l'AUC varie beaucoup, mais différemment entre les participants et les températures. Aucun changement dans les concentrations sanguines pour les différentes températures n'a été mesuré dans les échantillons obtenus lors des expositions par voie cutanée aux vapeurs de toluène.

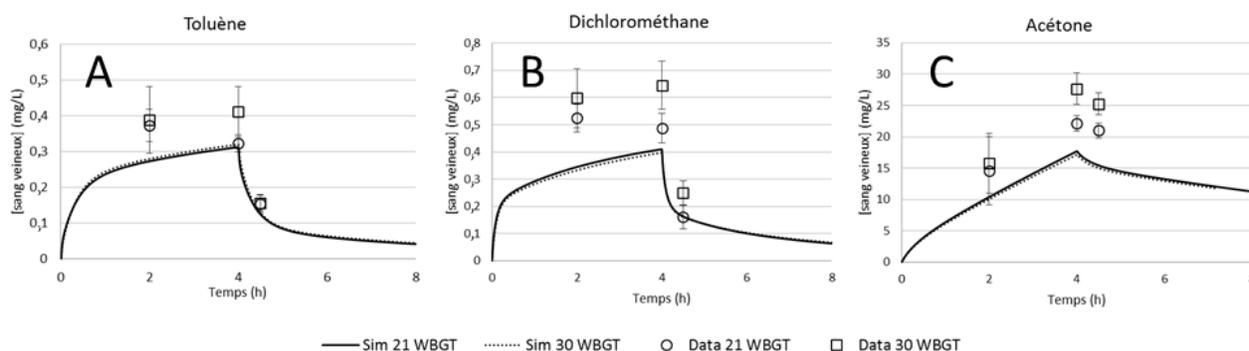
Pour les concentrations mesurées dans l'air expiré, aucun changement n'a été observé entre les températures d'exposition. Les concentrations de solvant mesurées dans les échantillons urinaires semblent avoir été affectées par la congélation prolongée des échantillons ou avoir été contaminées, sauf dans le cas de l'acétone. Les valeurs initiales de toluène et de dichlorométhane urinaires sont trop élevées en comparaison aux concentrations attendues et les concentrations de dichlorométhane obtenues à la fin de la période d'exposition sont semblables à celles obtenues avant l'exposition. Les concentrations urinaires d'o-crésol sont relativement peu affectées par une exposition à la chaleur. Une grande variabilité est observée dans les échantillons récoltés 2 h après la fin de l'exposition. Les concentrations d'acétone urinaire dans les échantillons récoltés à la sortie de la salle d'inhalation à 25 °C et à 30 °C sont légèrement inférieures à celles issues de l'exposition à 21 °C du WBGT. Les concentrations d'acétone dans les échantillons urinaires récoltés 2 h après la fin de l'exposition ne diffèrent pas d'une température à l'autre.



**Figure 2.** Concentrations sanguines mesurées en fin d'exposition, en fonction de la température d'exposition : A) toluène [TOL], B) dichlorométhane [DCM] et C) acétone [ACE]. Chaque point représente la moyenne pour 5 participants ( $\pm$  écart-type).

### 5.3 Prédiction de l'impact d'un stress thermique sur la cinétique de solvants organiques volatils

Puisque les concentrations mesurées à 25 °C du WBGT sont très peu différentes de celles obtenues à 21 °C du WBGT et qu'une redistribution des débits sanguins aux compartiments, comme proposée au Tableau 5, surestimerait ces concentrations, une redistribution des débits n'a été considérée que pour l'exposition à 30 °C du WBGT. Dans la Figure 3, il est possible d'observer que l'utilisation des valeurs expérimentales de  $V_A$  et de  $Q_c$  dans le modèle suggère des concentrations sanguines semblables pour chacune des températures à la fin de la période d'exposition avec des variations inférieures à 4 %. Les prédictions obtenues sous-estiment la majorité des données expérimentales.



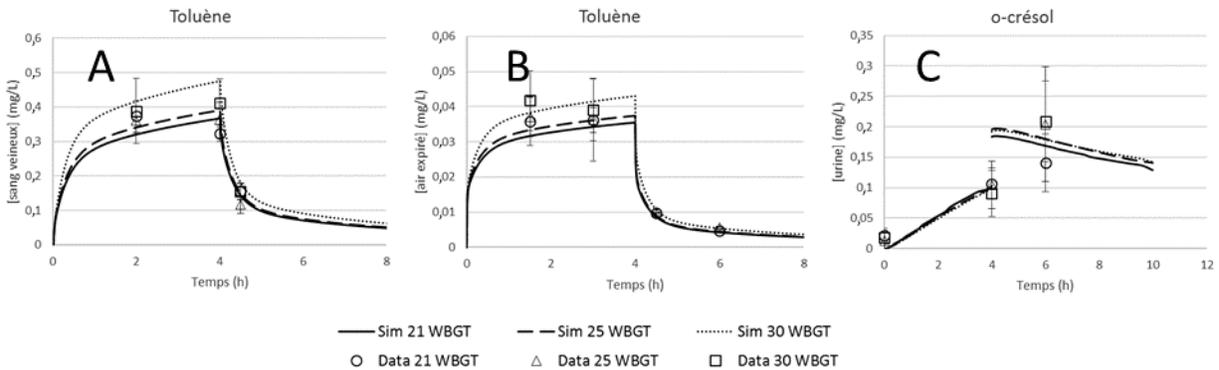
**Figure 3. Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les concentrations sanguines mesurées expérimentalement pour A) le toluène, B) le dichlorométhane et C) l'acétone. Chaque point représente la moyenne pour 5 participants ( $\pm$  écart-type) et les lignes représentent les simulations pour les différentes températures.**

Comme les concentrations sanguines de l'acétone sont peu sensibles aux changements de débits sanguins et qu'elles sont très fortement influencées par la ventilation alvéolaire, de nouvelles valeurs de VA ont été optimisées à l'aide de ces données. Les valeurs obtenues ont permis d'obtenir une équation pour déterminer le VA (L/h) en fonction de la température ( $^{\circ}\text{C}$  WBGT) et du poids corporel (PC en kg) :

$$VA = (0,465 \times WBGT + 12,4) \times PC^{0,7} \quad (42)$$

### 5.3.1 Toluène

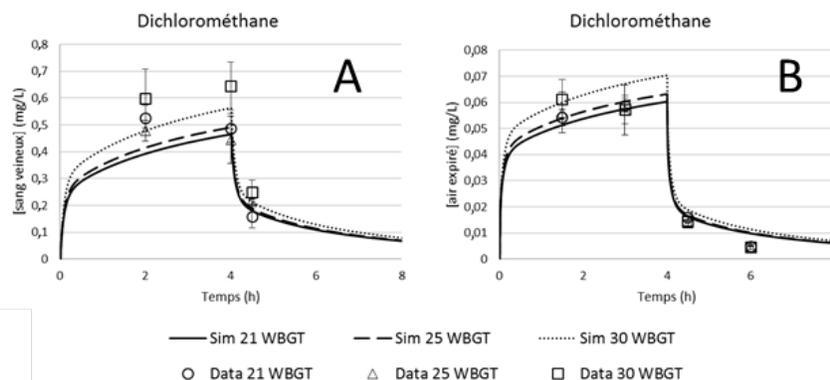
Le modèle ajusté permet de prédire adéquatement les données obtenues dans une étude précédente (Marchand, Aranda-Rodriguez, Tardif, Nong et Haddad, 2015) dans le sang, l'air expiré et l'urine (résultats non présentés). La Figure 4 permet d'apprécier la capacité du modèle à prédire les concentrations de toluène ou d'o-crésol dans les différentes matrices (toluène dans le sang, et l'air air, et o-crésol dans urine) en fonction du temps lors d'une exposition de 4 h à 45 ppm de toluène par inhalation.



**Figure 4.** Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les valeurs expérimentales pour le toluène A) dans le sang et B) dans l'air expiré, et C) pour l'o-crésol dans l'urine. Chaque point représente la moyenne pour 5 participants ( $\pm$  écart-type) et les lignes représentent les simulations pour chaque température.

### 5.3.2 Dichlorométhane

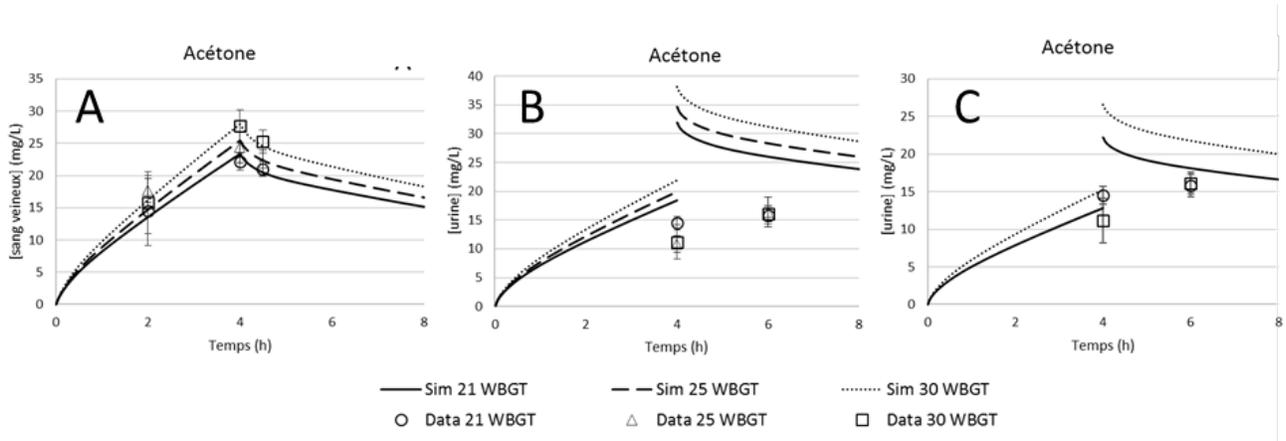
Les résultats pour le dichlorométhane sont similaires à ceux du toluène (Figure 5). Les nouvelles valeurs de VA optimisées permettent de prédire adéquatement les concentrations dans le sang et dans l'air expiré en fonction de la température d'exposition. Cependant, les données expérimentales, tout comme les concentrations sanguines prédites, sont parfois supérieures à la valeur plateau de 0,5 mg/L rapportée par Lauwerys et Hoet (2001). Cette valeur a été extrapolée à partir de la concentration dans l'air seulement. L'étude de Di Vincenzo et Kaplan (1981) rapporte également une concentration sanguine plus faible, mais les concentrations mesurées dans l'air correspondent aux prédictions du modèle. Lauwerys et Hoet (2001) rapportent également les données d'une autre étude où une concentration moyenne de 1,3 mg/L a été mesurée dans le sang suivant une exposition à une concentration moyenne de 31 ppm. En résumé, il y a peu de données sanguines expérimentales permettant de vérifier notre modèle, bien que celui-ci prédise relativement bien nos résultats.



**Figure 5. Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les valeurs expérimentales pour le dichlorométhane A) dans le sang et B) dans l'air expiré. Chaque point représente la moyenne pour 5 participants ( $\pm$  écart-type) et les lignes représentent les simulations pour chaque température.**

### 5.3.3 Acétone

Le modèle de l'acétone a été validé en comparant les prédictions aux valeurs expérimentales de Wigaeus, Holm et Astrand (1981). Le modèle permet des prédictions adéquates des concentrations veineuses et urinaires après 2 h (résultats non montrés). Comme les données sanguines d'acétone ont servi à optimiser les nouvelles valeurs de VA, les prédictions dans le sang veineux représentent bien les valeurs expérimentales (Figure 6). Les données urinaires sont toutefois grandement surestimées par le modèle, particulièrement à 6 h. Une optimisation du coefficient de partage reins:urine a permis d'obtenir une valeur de 0,65 comparativement à la valeur antérieure de 0,45. La concentration urinaire d'acétone demeure néanmoins surestimée à 6 h. Les concentrations d'acétone dans l'air expiré ont peu varié entre les températures d'exposition; les résultats ne sont donc pas présentés à la Figure 6.



**Figure 6. Comparaison entre les prédictions du modèle TCBP et les valeurs expérimentales pour l'acétone dans le sang (A) et dans l'urine (B et C). Le graphique C présente les simulations obtenues avec la valeur du coefficient de partage reins:urine optimisée. Chaque point représente la moyenne pour 5 participants ( $\pm$  écart-type) et les lignes représentent les simulations pour chaque température.**

## 6. DISCUSSION

### 6.1 Réponse physiologique du tractus respiratoire

Lors d'un effort physique, par exemple lorsque des volontaires marchent sur un tapis roulant, on observe la tachypnée. La fréquence respiratoire (FR, en nombre de respirations par minute) augmente selon un volume courant normal (VT en litre) aboutissant à un taux de ventilation minute (VE en L/min) plus élevé (étant donné que :  $VE = FR \times VT$ ), générant du même coup, une augmentation du taux de ventilation alvéolaire (VA, selon l'équation 10). La tachypnée permet une augmentation du taux d'oxygène inhalé pour l'oxydation de combustibles nécessaire pour générer la demande d'énergie qui est exigée par l'effort physique concerné. Le débit cardiaque (Q en litre de sang/minute) augmente en fonction de l'augmentation du VE et du VA afin de véhiculer l'oxyhémoglobine dans le sang jusqu'aux tissus sollicitant une demande d'énergie (Brochu *et al.*, 2011, 2012). Cette énergie additionnelle peut être générée par l'oxydation de combustibles (McLean et Tobin 1987), aussi bien en phase postprandiale (carbohydate, lipide, protéine), qu'en phase de jeûne (glycogène, glucose, acide hydroxy-3 butyrique, acide acétoacétique et triacylglycérol). Les volontaires dans le cadre de cette étude étaient en phase postprandiale, avant et durant le stress thermique, subissant ainsi l'exigence énergétique de la thermogénèse.

Selon les mesures de la présente étude, la dépense d'énergie additionnelle résultant du stress thermique implique des réponses respiratoire et cardiovasculaire plus subtiles que celles résultant d'efforts physiques. Cette dépense d'énergie additionnelle est basée sur trois facteurs : 1) le processus de rafraîchissement de la température corporelle, 2) la nature de l'air inhalé et 3) le rôle double des voies respiratoires qui consiste en une alimentation en oxygène supplémentaire et en une contribution au rafraîchissement corporel par l'exhalation d'une partie de la chaleur corporelle. L'hyperpnée est une avenue parallèle au processus de la transpiration contribuant à la perte de chaleur corporelle durant un stress thermique (Mariak, White, Lewko, Lyson et Piekarski, 1999; White, Greiner et McDonald, 2011), se traduisant par une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires. D'ailleurs, les surfaces de la tête, du visage et des voies respiratoires sont connues comme étant des sources significatives de perte de chaleur durant un stress thermique (McFadden *et al.*, 1985; Rasch, Samson, Cote et Cabanac, 1991).

Comparativement aux  $VO_2$  moyens qui augmentent en fonction de l'augmentation des températures d'exposition (0,370, 0,393 et 0,396 L/min respectivement à 21, 25 et 30 °C du WBGT), le VA moyen le plus élevé ( $6,75 \pm 1,75$  L/min) et celui le plus faible ( $5,75 \pm 2,03$  L/min) ont respectivement été observés à 25 °C et à 30 °C du WBGT, par rapport au taux de départ de  $6,24 \pm 1,64$  L/min à 21 °C du WBGT. Le VA moyen le plus élevé à 25 °C du WBGT comble un besoin plus élevé en oxygénation de 6,2 %, pour le rafraîchissement corporel, sans limitation imposée sur le tractus respiratoire : la qualité de l'air n'étant pas suffisamment désagréable à inhaler (29,92 °C avec un taux d'humidité de 44,32 %). Les VE augmentent de 3 à 13 % chez 7 participants sur 9, soient par des FR plus élevées ou par des respirations plus profondes (VT plus élevés). Une diminution des FR a été observée uniquement chez 2 sujets (par 5,2 à 9,2 %) avec des augmentations des VT trop faibles (1,4 à 2,9 %) pour aboutir à des VE plus élevés (Tableaux 11 à 13 de l'Annexe A).

Un seul cas d'hyperpnée est observé à 30 °C du WBGT avec des augmentations de la FR de 6,7 % et du VT de 15,0 %. En fait, le VA moyen le plus faible à 30 °C du WBGT est attribuable au fait que 8 volontaires sur 9 ont diminué l'ampleur de leur VT par 6 et 56 %, compte tenu de la nature de l'air inhalé (air chaud de 36,18 °C et relativement sec avec un taux d'humidité de 41,87 %). De plus, 7 sujets sur 8 ont augmenté leur FR de 1 à 44 %. Ce processus respiratoire, affectant la majorité des participants exposés (7 sujets sur 9) et connu sous le nom de polypnée (augmentation de la FR avec des VT superficielles de 6 et 56 %), contribue à générer des VE et des VA plus faibles. La polypnée fait en sorte que les muscles respiratoires ont moins le temps de créer une pression négative sur les alvéoles (c'est-à-dire de tirer sur les poumons) pour générer un appel d'air, aboutissant ainsi à un volume alvéolaire plus faible (Guyton, 1991). La pression négative est constituée par le manque à combler lors de l'expansion des muscles respiratoires (notamment les muscles intercostaux et le diaphragme).

Les moyennes de E de 1,91 et 1,92 kcal/min et de 26,10 et 26,41 cal/kg-min, occasionnées par l'exposition respective à 25 et à 30 °C du WBGT constituent des besoins énergétiques faibles. Ils se situent entre les 2,5<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> centiles des dépenses d'énergie (1,77 à 2,17 kcal/min; 23,9 à 28,9 cal/kg-min) calculées pour l'ensemble des activités quotidiennes d'individus âgés de 16,5 à moins de 35 ans (Brochu *et al.*, 2012). Le besoin additionnel en énergie mesuré dans le cadre de la présente étude comble essentiellement le stress des sujets au repos et leurs réponses physiologiques au stress thermique. Ces besoins énergétiques étaient donc de 0,028 et 0,025 kcal/min/°C respectivement à 25 et à 30 °C du WBGT. La polypnée, avec la réduction des VT à 30 °C du WBGT, a contribué au rafraîchissement corporel, sollicitant peut-être légèrement moins le processus de transpiration et du même coup, diminuant le besoin en énergie qui y est associé.

## 6.2 Réponse cardiopulmonaire

Un VA de 4 L/min et un Q<sub>c</sub> de 5 L/min correspond à un ratio de la ventilation-perfusion (VA/Q<sub>c</sub>, sans unité) de 0,8, considéré comme étant une valeur normale pour un individu en santé, au repos et en position droite (Rhoades et Bell, 2013). Les valeurs moyennes et individuelles des ratios VA/Q<sub>c</sub> variant respectivement de 0,74 ± 0,09 à 0,87 ± 0,28 (n = 77) et de 0,58 à 1,13 (n = 20) ont été mesurées chez des adultes au repos et publiées dans la littérature (Ayres, Criscitiello et Grabovsky, 1964; Farhi et Rahn, 1955; Frostell *et al.*, 1983; Johnson et Miller, 1968; Lenfant, 1963; Rhodes *et al.*, 1989; West, 1962; West et Dollery, 1960; West, Wagner et Derks, 1974; Yem, Turner, Baker, Young et Crawford, 2006; Zwart, Seagrave et Van Dieren, 1976). D'ailleurs, un ratio VA/Q<sub>c</sub> de 1 correspond à une pression partielle en oxygène (PO<sub>2</sub> en mm de Hg) idéale de l'ordre de 100 mm Hg et un contenu en oxygène un peu plus faible que 20 mL d'O<sub>2</sub>/dL de sang (Rhoades et Bell, 2013; West, 1962). Un ratio VA/Q<sub>c</sub> très élevé, par exemple de 10, augmente la PO<sub>2</sub> jusqu'aux environs de 140 mm de Hg, sans diminuer significativement ce contenu de 20 mL d'O<sub>2</sub>/dL de sang. Cependant, un ratio VA/Q<sub>c</sub> très faible, par exemple de 0,1, est dramatique, pouvant générer une hypoventilation avec une PO<sub>2</sub> inférieure à 60 mm de Hg et un contenu en oxygène de moins de 16 mL d'O<sub>2</sub>/dL de sang. Ceci est la conséquence de la forme en « S » de la courbe de l'oxyhémoglobine exprimant le contenu en oxygène du sang en fonction de la PO<sub>2</sub> (Rhoades et Bell, 2013).

Les débits cardiaques des individus couchés diminuent lorsque ces derniers se relèvent en position droite (Brochu *et al.* 2012; Ménard, 2016). Au niveau pulmonaire, la gravité affecte aussi bien l'ordre de grandeur du VA que du Q<sub>c</sub> (West et Dollery, 1960). Les sujets en santé et

en position droite sont mieux ventilés et mieux perfusés à la base de leur poumon qu'à leur apex pulmonaire, avec des valeurs de VA et  $Q_c$  respectivement deux et cinq fois plus élevées. Le ratio VA/ $Q_c$  de 0,6 à la base du poumon augmente graduellement jusqu'à 3 ou jusqu'à une valeur supérieure à 3 lorsqu'il atteint l'apex du poumon (Rhoades et Bell, 2013; West, 1962). Par exemple, un ratio VA/ $Q_c$  de 0,6 (VA = 0,8 L/min; Q = 1,3 L/min) à la base du poumon génère une PO<sub>2</sub> de 88 mm de Hg avec une pression partielle en dioxyde de carbone (PCO<sub>2</sub>) de 42 mm de Hg. Dans ce cas, une fraction du sang circulant dans les capillaires alvéolaires n'est pas complètement oxygénée. Un ratio VA/ $Q_c$  de 3,6 (VA = 0,25 L/min; Q = 0,7 L/min) à l'apex du poumon génère une PO<sub>2</sub> de 130 mm de Hg avec une PCO<sub>2</sub> de 28 mm de Hg à l'apex. Néanmoins, dans la présente étude, la perfusion était trop faible pour une oxygénation à la hauteur de la ventilation qui est trop élevée. Durant des périodes d'exercice, la hausse des valeurs de  $Q_c$  augmente la perfusion dans l'apex optimisant remarquablement l'échange gazeux (Guyton, 1991). Par ailleurs, dans la présente étude les participants n'effectuaient pas d'effort physique et leurs dépenses d'énergies supplémentaires exigées par les conditions d'exposition ont précédemment été évaluées comme étant faibles.

Un seul sujet avait des ratios VA/ $Q_c$  incompatibles avec la présente physiologie cardiopulmonaire. Ses ratios VA/ $Q_c$  au repos à 21 et à 25 °C du WBGT étaient de 1,49 et 1,69, comparativement à celui de 1,12 observé 30 °C du WBGT, qui correspond à un ratio normal. Le caractère nouveau des modalités expérimentales et le désagrément du port du masque ont pu affecter ces réponses cardiopulmonaires. Les valeurs de ce sujet ont donc été exclues des calculs des moyennes des données cardiopulmonaires des expositions aux températures de 21 et de 25 °C du WBGT. Les données retenues dans cette étude concernent donc des volontaires ayant des ratios VA/ $Q_c$  normaux variant de 0,91 à 1,16, de 0,98 à 1,20 et de 0,76 à 1,15 (avec des moyennes de 1,05, 1,10 et 0,93) respectivement pour les températures de 21, 25 et 30 °C du WBGT.

Nos données sont cohérentes avec celles de Consolasio *et al.* (1962). Ainsi, comparativement aux valeurs moyennes, les VO<sub>2</sub> individuels (de chaque sujet) n'augmentent pas proportionnellement en fonction de l'augmentation des températures d'exposition. D'ailleurs, nos données individuelles (p. ex. : VO<sub>2</sub>, VE, VA, VD<sub>phys</sub>, VD<sub>phys</sub>/VT,  $Q_c$ , VA/ $Q_c$  et AVOD) suggèrent une variation interindividuelle de la réponse cardiopulmonaire au stress thermique. Cela est cohérent avec les observations de Ravanelli *et al.* (2017). La vasodilatation à la surface de la peau survient à la suite d'une production de sueur et une relation entre les activités sudomotrice et vasomotrice a été observée chez certains sujets (Ravanelli *et al.* 2017). Cette production de sueur ne s'effectue pas au même moment ni dans les mêmes quantités d'un individu à l'autre, malgré des paramètres d'exposition identiques. Ainsi, ces facteurs de la sudation pourraient expliquer qu'aucune hausse du  $Q_c$  n'a été mesurée chez 44 % des participants (4 sujets sur 9) à la température de 30 °C par rapport à celle de 21 °C du WBGT (malgré une moyenne de  $Q_c$  plus élevée).

Les moyennes plus élevées des FR (de 3,8 et 5,4 %), des FC (de 9,1 et 16,7 %) et du  $Q_c$  (de 2,7 et 3,0 %) respectivement aux températures de 25 et 30 °C du WBGT, comparativement aux valeurs observées à 21 °C du WBGT ont contribué à maintenir des différences artérioveineuses en oxygène (AVOD) moyennes relativement stables de 0,062 ± 0,008, 0,064 ± 0,009 et 0,064 ± 0,011 mL d'O<sub>2</sub>/mL de sang aux trois températures d'exposition. Le fait que les valeurs de  $Q_c$  soient plus élevées à 25 et à 30 °C du WBGT est cohérent par rapport à

la littérature (Rowell *et al.*, 1969; Minson *et al.*, 1998; Yamazaki *et al.*, 2000; Stöhr *et al.*, 2011; Wilson et Crandall, 2011; Ogoh *et al.*, 2013).

D'ailleurs, toutes les données mesurées et retenues dans cette étude, notamment les  $VO_2$ , VE, VA,  $VD_{phys}$ ,  $VD_{phys}/VT$ , VA,  $Q_c$ ,  $VA/Q_c$  et AVOD, sont cohérentes avec celles de la littérature (Allen *et al.*, 1984; Ayres *et al.*, 1964; Bachofen, Hobi et Scherrer, 1973; Backlund et Tammivaara-Hilty, 1972; Brochu *et al.*, 2012; Cohn *et al.*, 1954; Craig *et al.*, 1971; Damato, Galante et Smith, 1966; Farhi et Rahn, 1955; Froeb, 1962; Frostell *et al.*, 1983; Guyton, 1991; Johnson et Miller, 1968; Lenfant, 1963; Malmberg, 1966; Mellemggaard, 1966; Olfert *et al.*, 2004; Rhodes *et al.*, 1989; Riley *et al.*, 1959; Wagner *et al.*, 1974; West, 1962; West et Dollery, 1960; West *et al.*, 1974; Whipp et Wasserman, 1969; Yem *et al.*, 2006; Zwart *et al.*, 1976).

### 6.3 Solvants et chaleur

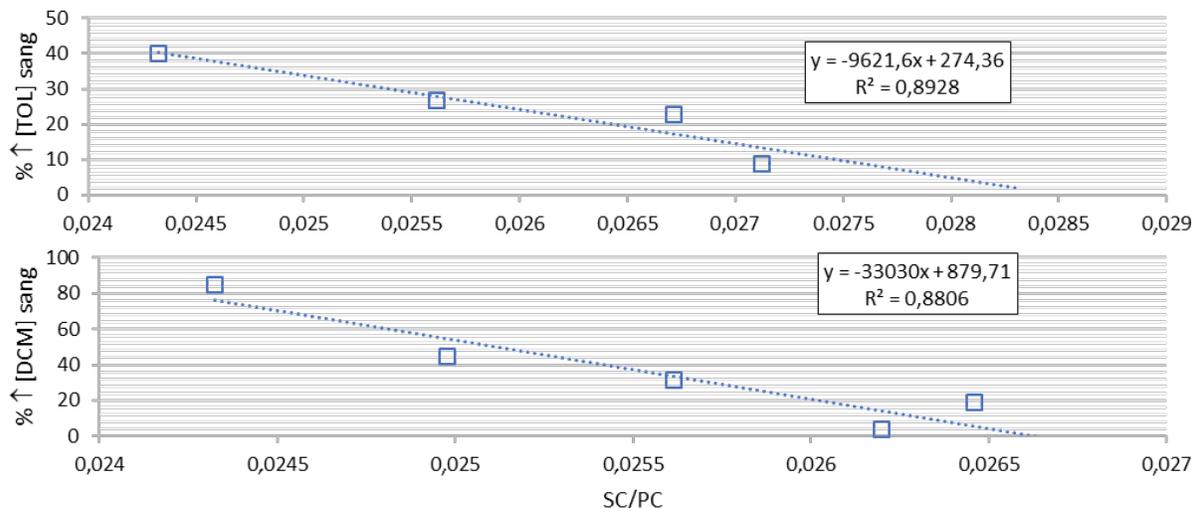
#### 6.3.1 Données expérimentales

Les résultats obtenus dans la présente étude montrent un effet de la chaleur sur les niveaux sériques de différents solvants organiques volatils. Les relations observées entre les concentrations sanguines en fin d'exposition et la température sont intéressantes puisqu'elles sont linéaires entre 21 et 30 °C du WBGT. La relation pour le dichlorométhane est moins bien définie. Ce résultat pourrait être dû à des circonstances méthodologiques rencontrées lors de l'exposition à 25 °C. En effet, lors de cette exposition, il y a eu moins de temps entre l'entrée de l'infirmière dans la chambre et les premières prises de sang afin de respecter l'horaire de l'exposition. Cela pourrait expliquer les concentrations plus basses que celles attendues, et ce, pour les 2 premiers participants soumis à la prise de sang. Les deux autres participants présentent des coefficients de 0,99 pour la relation entre la température et les concentrations sanguines, ce qui corrobore cette hypothèse.

Bien que la température puisse être corrélée avec les concentrations sanguines moyennes, une grande variabilité est observée entre les participants. À première vue, les différences de concentrations mesurées entre les participants semblent liées à leurs caractéristiques physiques (poids, taille et forme). Il semble effectivement exister une relation entre l'augmentation des concentrations sanguines et le ratio surface corporelle:poids corporel (SC/PC) des participants (Figure 7) pour le toluène et pour le dichlorométhane (coefficients  $R^2$  de 0,89 et 0,88 respectivement). Les participants ayant les ratios SC/PC les plus faibles sont ceux ayant les augmentations les plus marquées. Cependant, aucune relation n'a pu être établie entre les changements de température et de concentrations sanguines et les ratios SC/PC.

Les valeurs parfois plus élevées à 2 h qu'à 4 h, observées pour le toluène et le dichlorométhane, pourraient dépendre de plusieurs facteurs. Dans un premier temps, un plateau (l'état stationnaire) est rapidement atteint pour ces substances dans le sang, contrairement à l'acétone. Deuxièmement, les participants sont généralement plus calmes au fur et à mesure que l'exposition progresse, notamment par l'absence de déplacements pour entrer dans la chambre ou de mouvements pour retirer des items de leur sac, par une diminution du stress lié à l'appréhension de la première prise de sang en groupe, par la forte odeur du toluène, etc. La ventilation alvéolaire pourrait donc être plus importante dans la

première moitié de l'exposition et entraîner des concentrations sanguines plus élevées que celles prédites.



**Figure 7. Relation entre l'augmentation des concentrations sanguines en fin d'exposition sous stress thermique et le ratio SC/PC. L'augmentation est calculée en comparant les données obtenues à 4 h pour les expositions à 21 °C et à 30 °C du WBGT pour A) le toluène (TOL) et B) le dichlorométhane (DCM).**

L'absence de changements significatifs dans les échantillons d'air expiré entre les différentes conditions d'exposition pourrait s'expliquer par la variabilité relativement élevée attribuable à la méthode de collecte. Pour certains participants, les variations sont de l'ordre de 20 % entre deux échantillons pour une même exposition, ce qui correspond à la différence attendue entre les échantillons d'air expiré à 21 et à 30 °C WBGT.

La méthode d'analyse utilisée n'a pas permis de quantifier les concentrations initiales d'acétone dans le sang et dans l'urine. Le métabolisme des lipides représente une source endogène d'acétone qui représente une source négligeable dans l'urine et une concentration d'environ 2 mg/L dans la population générale (CNESST, 2011). La diminution apparente des concentrations urinaires de l'acétone à la fin de la période d'exposition malgré une augmentation des concentrations sanguines suggère que la réduction de débit sanguin rénal pourrait être plus importante que celle proposée dans le modèle. Concernant le biomarqueur urinaire du toluène (o-crésol), il pourrait sembler y avoir discordance entre l'observation d'une augmentation du toluène sanguin avec la chaleur et l'absence d'impact sur l'excrétion urinaire du biomarqueur (voir Figure 4). Cela pourrait être expliqué par le fait que l'o-crésol est un métabolite formé dans le foie et que son taux de formation est relié à la fois au niveau sanguin de toluène et au débit sanguin hépatique. Le débit sanguin hépatique diminuant avec un stress thermique pourrait contrecarrer l'effet de la hausse de toluène sanguin sur la formation de métabolites, expliquant l'excrétion similaire du métabolite entre les températures. L'absence de changement significatif dans l'excrétion urinaire de l'o-crésol pourrait aussi s'expliquer par une diminution du débit sanguin rénal.

### **6.3.2 Modèle TCBP générique**

De manière générale, le modèle générique développé permet de bien prédire les concentrations moyennes de solvants dans les différentes matrices. Les concentrations urinaires d'acétone sont toutefois grandement surestimées par le modèle comme rapporté précédemment par Truchon *et al.* (2003). Les résultats d'analyses sanguines et urinaires suggèrent que les individus caractérisés par un ratio SC/PC plus élevé pourraient présenter une augmentation de la ventilation alvéolaire moins marquée. Les données physiologiques collectées dans le cadre de la présente étude ne permettent toutefois pas de valider cette hypothèse. Le modèle TCBP tend donc à surestimer l'augmentation des concentrations sanguines en présence de chaleur chez les individus avec un ratio SC/PC élevé et à les sous-estimer chez les individus avec un ratio plus faible. Un nombre plus élevé de participants serait nécessaire afin de valider l'influence du ratio SC/PC sur la variation de la ventilation alvéolaire en présence d'un stress thermique.

La différence observée entre les valeurs de VA en présence de solvant et sans solvant (valeurs expérimentales c. optimisées) à 30 °C du WBGT pourrait être le résultat de plusieurs facteurs comme les conditions expérimentales différentes (port du masque, exposition individuelle c. en groupe, odeur des solvants, type d'activité personnelle réalisée par un sujet, stress lié aux prises de sang, effets non documentés d'une coexposition chaleur-solvant, etc.) en plus de la variabilité normale des paramètres respiratoires. Les valeurs de VA optimisées à l'aide du modèle TCPB et des données sanguines de l'acétone permettent une prédiction adéquate des concentrations sanguines, alvéolaires et urinaires des autres composés.

### **6.3.3 Chaleur et données de biosurveillance**

Des simulations pour une exposition de 8 h à la VEMP pour chacun des solvants à 21 °C et à 30 °C du WBGT ont été effectuées. Dans un premier temps, seule une pause de 30 minutes au milieu de l'exposition de 8 h a été considérée. Dans un second temps, pour chaque 45 minutes travaillées, une pause de 15 minutes sans solvant a été simulée en plus du dîner, afin de représenter une répartition travail/repos comme celle recommandée par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) pour un individu acclimaté exerçant un travail léger et exposé à un indice WBGT de 31 °C.

Les simulations du modèle prédisent une augmentation de (5,09 %) de l'excrétion de l'o-crésol dans l'urine (21 °C du WBGT c. 30 °C du WBGT) à la fin de l'exposition. La valeur de 0,26 mmol/mol de créatinine obtenue est largement inférieure à l'indice biologique d'exposition de 0,76 mmol/mol de créatinine pour l'o-crésol. Une augmentation de 28 % des concentrations sanguines du toluène est prédite en présence d'un stress thermique. Cette augmentation est réduite à 14 % lorsque le temps de travail est réduit de 25 % (Tableau 9).

Dans le cas du DCM, les concentrations sanguines expérimentales mesurées dans le cadre de la présente étude sont supérieures à la valeur de référence de 0,5 mg/L proposée par l'ACGIH, même en l'absence de chaleur. Cependant, cette valeur a été obtenue par extrapolation des concentrations dans l'air (Lauwerys et Hoet, 2001). Le modèle actuel suggère une hausse d'environ 20 % des concentrations sanguines en fin de quart pour une exposition de 8 h à 50 ppm en présence d'un stress thermique (Tableau 9). Cette augmentation est réduite à 7,7 % lorsque le temps de travail est réduit de 25 %.

**Tableau 9. Concentration veineuse prédite à la fin d'une exposition de 8 h à la VEMP pour chacun des trois solvants étudiés**

Température (°C WBGT)	Travail/repos (%)	Solvant		
		Toluène	Dichlorométhane	Acétone
		mg/L	mg/L	mg/L
21	100	0,459	0,530	38,620
30	100	0,589	0,636	46,36
30	75	0,525	0,571	36,57

VEMP : valeur d'exposition moyenne pondérée; WBGT : wet bulb globe temperature; Travail/repos : répartition du temps entre le travail et le repos pour un quart de travail; prédictions pour un individu de 70 kg

L'acétone urinaire est habituellement la mesure à privilégier dans l'évaluation de l'exposition en milieu de travail. Selon le modèle TCBP développé dans cette étude, la valeur obtenue pour un individu de 70 kg sous stress thermique (30 °C du WBGT) est inférieure à l'indice biologique d'exposition proposé dans le guide de surveillance biologique de l'exposition de l'IRSST (2012) (0,56 mmol/L c. 0,85 mmol/L). De plus, nos valeurs expérimentales suggèrent qu'aucune augmentation n'est attendue pour les concentrations urinaires d'acétone. Bien que la mesure de l'acétone dans le sang ne soit généralement pas utilisée pour la biosurveillance, le modèle prédit une augmentation de 20 % des concentrations sanguines en présence d'un stress thermique (Tableau 9) alors qu'une diminution des concentrations est attendue avec une réduction de 25 % du temps de travail. Lauwerys et Hoet (2001) proposent une valeur de 50 mg/L (850 umol/L) dans le sang pour une exposition à l'acétone, ce qui est très près de la valeur prédite en présence de chaleur pour une exposition de 8 h à la VEMP.

L'effet de la chaleur sur les concentrations sanguines des solvants volatils peut être atténué voire annulé par des pauses fréquentes hors du milieu d'exposition lorsque les substances chimiques présentent des caractéristiques physico-chimiques limitant leur accumulation dans le corps. Dans la présente étude, le toluène s'accumule de manière importante dans les tissus adipeux à cause d'un coefficient de partage gras:sang très élevé (66,56), alors que l'acétone présente des coefficients de partage tissus:sang inférieurs à 1. Par conséquent, un retrait ponctuel du milieu d'exposition permet à une substance faiblement distribuée comme l'acétone de diminuer rapidement dans le sang alors que des substances plus fortement distribuées, comme le toluène, diminuent plus lentement suivant le retrait du milieu. Cela signifie que les ratios travail/pause permettant de protéger les travailleurs en cas d'exposition concomitante à la chaleur et aux solvants varient en fonction de ces derniers. Cela signifie également que les travailleurs devraient être encouragés à prendre des pauses en dehors du milieu d'exposition autant que possible.

Les observations réalisées à travers cette étude suggèrent que les VEMP actuelles pour certains solvants pourraient ne pas protéger tous les travailleurs. Bien que les limites de cette étude ne permettent pas directement de recommander d'abaisser les VEMP, les résultats suggèrent néanmoins que des précautions devraient être prises au regard de l'interprétation d'indices biologiques obtenus à la suite d'une exposition concomitante à la chaleur et aux solvants.



## 7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les résultats de la présente étude, basés sur 45 345 données mesurées lors d'essais en spirométrie avec masque chez 9 sujets, identifient la température de 30 °C du thermomètre du globe à boule humide comme étant une valeur limite d'exposition favorisant la polypnée (c.-à-d. une augmentation des fréquences respiratoires avec des respirations superficielles).

Des augmentations moyennes de 20 à 28 % ont été observées pour les concentrations sanguines selon les solvants testés. Nos résultats suggèrent également une augmentation des concentrations internes en solvants inhalés plus marquée chez les sujets ayant des IMC plus élevés, comparativement à leur homologue plus mince. Ces hausses de concentrations pourraient être favorisées par une augmentation des taux de ventilation alvéolaire plus importante chez ces premiers comparativement à ces derniers en présence d'un stress thermique. L'individu avec l'IMC le plus élevé a présenté une augmentation maximale de 85 % de l'acétone sanguin pour l'exposition à 30 °C. Ces données soulignent les risques de sous-estimation possibles de l'exposition en présence de chaleur et en l'absence de biosurveillance.

Le modèle développé dans cette étude simule les changements physiologiques observés et les doses internes de trois solvants lors d'un stress thermique. Les simulations obtenues à l'aide du modèle TCBP suggèrent que l'interprétation des mesures de biosurveillance dans le sang soit effectuée en tenant compte de la température d'exposition. Ces simulations suggèrent également que les recommandations actuelles, pour un indice de 30 °C WBGT ou plus, pourraient ne pas protéger les travailleurs contre certaines substances plus lipophiles en présence d'un stress thermique, lorsque les concentrations d'exposition se rapprochent de la VEMP. Pour ces composés plus lipophiles, un retrait plus prolongé du milieu d'exposition devrait être envisagé.

Le modèle TCBP pourra être utilisé pour d'autres composés organiques volatils (COV) dans des conditions thermiques semblables à celles de la présente étude. Il permettra donc de mieux évaluer le risque à la santé des travailleurs lors d'expositions conjointes aux COV et à la chaleur.

De futurs projets de recherche avec un nombre beaucoup plus élevé de volontaires sont recommandés pour continuer d'approfondir l'étude de l'impact du stress thermique chez des travailleurs. Ces études doivent être effectuées chez des cohortes de plus de trente volontaires, et ce, pour différentes catégories d'IMC, afin d'obtenir des données statistiquement comparables. Les COV de la présente étude avaient des caractéristiques physico-chimiques fortement influencées par le débit alvéolaire. De futures études devraient être réalisées avec des COV faiblement solubles dans le sang afin de mieux apprécier l'impact d'un changement du débit cardiaque lors d'un stress thermique. Il serait également pertinent d'utiliser des marqueurs de filtration glomérulaire (p. ex. : inuline), de débit rénal (p. ex. : acide para-aminohippurique) ou de débit hépatique (p. ex. : solvants fortement métabolisés) afin de s'assurer de la contribution de chacun de ces facteurs dans un contexte de stress thermique. L'ajout d'effort physique permettrait également de mieux apprécier l'ampleur de ces changements dans un contexte réaliste de travail.



## BIBLIOGRAPHIE

- Alexander, S. C., Smith, T. C., Strobel, G., Stephen, G. W. et Wollman, H. (1968). Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. *Journal of Applied Physiology*, 24(1), 66-72. doi: 10.1152/jappl.1968.24.1.66
- Allen, C. J., Jones, N. L. et Killian, K. J. (1984). Alveolar gas exchange during exercise: A single-breath analysis. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 57(6), 1704-1709. doi: 10.1152/jappl.1984.57.6.1704
- Alsop, D. C. et Detre, J. A. (1996). Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(6), 1236-1249. doi: 10.1097/00004647-199611000-00019
- Amery, A., Bossaert, H. et Verstraete, M. (1969). Muscle blood flow in normal and hypertensive subjects: Influence of age, exercise, and body position. *American Heart Journal*, 78(2), 211-216. doi: 10.1016/0002-8703(69)90010-6
- Anderson, G. S. (1999). Human morphology and temperature regulation. *International Journal of Biometeorology*, 43, 99-109. Tiré de <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s004840050123.pdf>
- Åstrand, I. (1983). Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. Dans V. Fiserova-Bergerova (Édit.), *Modeling of inhalation exposure to vapors: Uptake distribution and elimination* (p. 107-130). Floride, CA: Press Boca Raton.
- Ayres, S. M., Criscitiello, A. et Grabovsky, E. (1964). Components of alveolar-arterial O<sub>2</sub> difference in normal man. *Journal of Applied Physiology*, 19(1), 43-47. doi: 10.1152/jappl.1964.19.1.43
- Bachofen, H., Hobi, H. J. et Scherrer, M. (1973). Alveolar-arterial N<sub>2</sub> gradients at rest and during exercise in healthy men of different ages. *Journal of Applied Physiology*, 34(2), 137-142. doi: 10.1152/jappl.1973.34.2.137
- Backlund, L. et Tammivaara-Hilty, R. (1972). Gas exchange in two male age groups in relation to inspiratory oxygen fraction, physical exercise and body posture. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 77(2), 95-111. doi: 10.1517/03009734000000015
- Barker, R. C., Hopkins, S. R., Kellogg, N., Olfert, I. M., Brutsaert, T. D., Gavin, T. P., . . . Wagner, P. D. (1999). Measurement of cardiac output during exercise by open-circuit acetylene uptake. *Journal of Applied Physiology*, 87(4), 1506-1512. doi: 10.1152/jappl.1999.87.4.1506
- Barltrop, D. (1954). The relation between body temperature and respiration. *Journal of Physiology*, 125(1), 19-20.
- Bourbonnais, R., Zayed, J., Levesque, M., Busque, M. A., Duguay, P. et Truchon, G. (2013). Identification of workers exposed concomitantly to heat stress and chemicals. *Industrial Health*, 51(1), 25-33. doi: 10.2486/indhealth.2012-0095
- Bosy-Westphal, A., Reinecke, U., Schlörke, T., Illner, K., Kutzner, D., Heller, M. et Müller, M. J. (2004). Effect of organ and tissue masses on resting energy expenditure in underweight, normal weight and obese adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28(1), 72-79. Tiré de <https://www.nature.com/articles/0802526>
- Brochu, P., Brodeur, J. et Krishnan, K. (2011). Derivation of physiological inhalation rates in children, adults, and elderly based on nighttime and daytime respiratory parameters. *Inhalation and Toxicology*, 23(2), 74-94. doi: 10.3109/08958378.2010.543439

- Brochu, P., Brodeur, J. et Krishnan, K. (2012). Derivation of cardiac output and alveolar ventilation rate based on energy expenditure measurements in healthy males and females. *Journal of Applied Toxicology*, 32(8), 564-580. doi: 10.1002/jat.1651
- Brochu, P., Ducré-Robitaille, J.-F. et Brodeur, J. (2006). Supplemental material for physiological daily inhalation rates for free-living individuals aged 1 month to 96 years, using data from doubly labelled water measurements: A proposal for air quality criteria, standard calculations and health risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*, 12(4), 1-12. doi: 10.1080/10807030600801626
- Brown, R. P., Delp, M. D., Lindstedt, S. L., Rhomberg, L. R. et Beliles, R. P. (1997). Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicology and Industrial Health*, 13(4), 407-484. doi: 10.1177/074823379701300401
- Bulow, J. et Madsen, J. (1976). Adipose tissue blood flow during prolonged, heavy exercise. *Pflügers Archiv*, 363(3), 231-234. doi : 10.1007/BF00594606
- Burch, G. E. (1945). The rate of water loss from the respiratory tract of man living in a subtropical climate. *Science*, 102(2659), 619-620. doi: 10.1126/science.102.2659.619
- Cabanac, M. et White, M. D. (1995). Core temperature thresholds for hyperpnea during passive hyperthermia in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 71, 71-76. doi: 10.1007/BF00511235
- Chimoskey, J. E., Holloway, G. A. et Flanagan, W. J. (1975). Effect of fluocinolone acetonide cream on human skin blood flow. *Journal of Investigative Dermatology*, 65(2), 241-243. doi: 10.1111/1523-1747.ep12598260
- Clewell, H. J., Gentry, P. R., Gearhart, J. M., Covington, T. R., Banton, M. I. et Andersen, M. E. (2001). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicological Sciences*, 63(2), 160-172. Tiré de [https://pdfs.semanticscholar.org/5862/2b38086fbd5fd41d9cadaea80f37c02c06b0.pdf?\\_ga=2.197803887.1171463892.1591489607-263257936.1591489607](https://pdfs.semanticscholar.org/5862/2b38086fbd5fd41d9cadaea80f37c02c06b0.pdf?_ga=2.197803887.1171463892.1591489607-263257936.1591489607)
- CNESST. (2011). *Acétone : fiche complète*. Tiré de [https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no\\_produit=430](https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=430).
- Cohen, P. J., Alexander, S. C., Smith, T. C., Reivich, M. et Wollman, H. (1967). Effects of hypoxia and normocarbina on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *Journal of Applied Physiology*, 23(2), 183-189. doi: 10.1152/jappl.1967.23.2.183
- Cohn, J. E., Carroll, D. G., Armstrong, B. W., Shepard, R. H. et Riley, R. L. (1954). Maximal diffusing capacity of the lung in normal male subjects of different ages. *Journal of Applied Physiology*, 6(10), 588-597. doi: 10.1152/jappl.1954.6.10.588
- Consolazio, C. F., Matoush, L. O., Nelson, R. A., Torres, J. B. et Isaac, G. J. (1962). Environmental temperature and energy expenditures. *Journal of Applied Physiology*, 18(1), 65-68. doi: 10.1152/jappl.1963.18.1.65
- Craig, D. B., Wahba, W. M., Don, H. F., Couture, J. G. et Becklake, M. R. (1971). "Closing volume" and its relationship to gas exchange in seated and supine positions. *Journal of Applied Physiology*, 31(5), 717-721. doi: 10.1152/jappl.1971.31.5.717
- Crandall, C. G., Wilson, T. E., Marving, J., Vogelsang, T. W., Kjaer, A., Hesse, B. et Secher, N. H. (2008). Effects of passive heating on central blood volume and ventricular dimensions in humans. *Journal of Physiology*, 586(1), 293-301. doi: 10.1113/jphysiol.2007.143057
- Crandall, C. G. et González-Alonso, J. (2010). Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiol*, 199(4), 407-423. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02119.x
- Cumming, G. R. (1978). Recirculation times in exercising children. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 45(6), 1005-1008. doi: 10.1152/jappl.1978.45.6.1005

- Damato, A. N., Galante, J. G. et Smith, W. M. (1966). Hemodynamic response to treadmill exercise in normal subjects. *Journal of Applied Physiology*, 21(3), 959-966. doi: 10.1152/jappl.1966.21.3.959
- Damato, A. N., Lau, S. H., Stein, E., Haft, J. I., Kosowsky, B. et Cohen, S. I. (1968). Cardiovascular response to acute thermal stress (hot dry environment) in unacclimatized normal subjects. *American Heart Journal*, 76(6), 769-774. doi: 10.1016/0002-8703(68)90262-7
- De la Grandmaison, G. L., Clairand, I. et Durigon, M. (2001). Organ weight in 684 adult autopsies: New tables for a Caucasoid population. *Forensic Science International*, 119(2), 149-154. doi: 10.1016/S0379-0738(00)00401-1
- Detry, J. M., Brengelmann, G. L., Rowell, L. B. et Wyss, C. (1972). Skin and muscle components of forearm blood flow in directly heated resting man. *Journal of Applied Physiology*, 32(4), 506-511. doi: 10.1152/jappl.1972.32.4.506
- Dewar, H. A. et Davidson, L. A. (1958). The cerebral blood flow in mitral stenosis and its response to carbon dioxide. *British Heart Journal*, 20(4), 516-522. doi: 10.1136/hrt.20.4.516
- Di Vincenzo, G. D. et Kaplan, C. J. (1981). Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 59(1), 130-140. doi: 10.1016/0041-008X(81)90460-9
- Du Bois, D. et Du Bois, E. F. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. *Nutrition*, 5(5), 303-311. doi: 10.1001/archinte.1916.00080130010002
- Edholm, O. G., Fox, R. H. et Macpherson, R. K. (1956). The effect of body heating on the circulation in skin and muscle. *Journal of Physiology*, 134(3), 612-619. Tiré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1359165/>
- Elia, M. et Kurpad, A. (1993). What is the blood flow to resting human muscle? *Clinical Science*, 84(5), 559-563. doi: 10.1042/cs0840559
- Eriksson, B. O., Grimby, G. et Saltin, B. (1971). Cardiac output and arterial blood gases during exercise in pubertal boys. *Journal of Applied Physiology*, 31(3), 348-352. doi: 10.1152/jappl.1971.31.3.348
- Farhi, L. E. et Rahn, H. (1955). Gas stores of the body and the unsteady state. *Journal of Applied Physiology*, 7(5), 472-484. doi: 10.1152/jappl.1955.7.5.472
- Froeb, H. F. (1962). Stimulation of ventilation in emphysema by passively induced body motion. *Journal of Applied Physiology*, 17(5), 771-774. doi: 10.1152/jappl.1962.17.5.771
- Frostell, C., Pande, J. N. et Hedenstierna, G. (1983). Effects of high-frequency breathing on pulmonary ventilation and gas exchange. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 55(6), 1854-1861. doi: 10.1152/jappl.1983.55.6.1854
- Furuike, A. N., Sue, D. Y., Hansen, J. E. et Wasserman, K. (1982). Comparison of physiologic dead space/tidal volume ratio and alveolar-arterial PO<sub>2</sub> difference during incremental and constant work exercise. *The American Review of Respiratory Disease*, 126(3), 579-583. doi:10.1164/arrd.1982.126.3.579
- Ganio, M. S., Overgaard, M., Seifert, T., Secher, N. H., Johansson, P. I., Meyer, M. A. S. et Crandall, C. G. (2012). Effect of heat stress on cardiac output and systemic vascular conductance during simulated hemorrhage to presyncope in young men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(8), H1756-H1761. doi: 10.1152/ajpheart.00941.2011

- Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H. et Andersen, M. E. (1989). Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 98(1), 87-99. doi: 10.1016/0041-008X(89)90137-3
- Gehan, E. A. et George, S. L. (1970). Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemotherapy Reports*, 54(4), 225-235.
- Geladas, N. et Banister, E. W. (1988). Effect of cold air inhalation on core temperature in exercising subjects under heat stress. *Journal of Applied Physiology*, 64(6), 2381-2387. doi: 10.1152/jappl.1988.64.6.2381
- Glaser, E. M. (1949). The effect of cooling and warming on the vital capacity, forearm and hand volume, and skin temperature of man. *Journal of Physiology*, 109(3-4), 421-429. Tiré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1392612/pdf/jphysiol01473-0171.pdf>
- Glaser, E. M., Berridge, F. R. et Prior, K. M. (1950). Effects of heat and cold on the distribution of blood within the human body. *Clinical Science*, 9(2), 181-187.
- González-Alonso, J., Mora-Rodriguez, R. et Coyle, E. F. (2000). Stroke volume during exercise: interaction of environment and hydration. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 278(2), H321-H330. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.2.H321
- Guyton, A. C. (1991). *Textbook of medical physiology* (8<sup>e</sup> éd.). Philadelphia, PA: Saunders.
- Haggendal, E., Steen, B. et Svanborg, A. (1967). Measurement of blood flow through human abdominal subcutaneous fat tissue by local injection of radioactive xenon: Preliminary report. *Acta Medica Scandinavica*, 181(2), 215-217. doi: 10.1111/j.0954-6820.1967.tb07248.x
- Haldane, J. S. (1905). The influence of high air temperature: No. 1. *Journal of Hygiene*, 5(4), 494-513. Tiré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2236106/pdf/jhyg00307-0070.pdf>
- Haddad, S., Beliveau, M., Tardif, R. et Krishnan, K. (2001). A PBPK modeling-based approach to account for interactions in the health risk assessment of chemical mixtures. *Toxicological Sciences*, 63(1), 125-131. doi: 10.1093/toxsci/63.1.125
- Hasan, J. et Niemi, M. (1954). Metabolic responses of human subjects to severe acute thermal stress. *Acta Physiologica Scandinavica*, 31(2-3), 137-146. doi: 10.1111/j.1748-1716.1954.tb01123.x
- Hansen, J. E., Sue, D. Y. et Wasserman, K. (1984). Predicted values for clinical exercise testing. *The American Review of Respiratory Disease*, 129(2), S49-S55. doi: 10.1164/arrd.1984.129.2P2.S49
- Hanson, R. G. (1974). Respiratory heat loss at increased core temperature. *Journal of Applied Physiology*, 37(1), 103-107. doi: 10.1152/jappl.1974.37.1.103
- Hayashi, K. (2015). Ventilatory response to increasing body temperature: Characteristics and effect on central fatigue. *Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 4(2), 143-149.
- Hayashi, K., Honda, Y., Ogawa, T., Kondo, N. et Nishiyasu, T. (2006). Relationship between ventilatory response and body temperature during prolonged submaximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 100(2), 414-420. doi: 10.7600/jpfsm.4.143
- Haycock, G. B., Schwartz, G. J. et Wisotsky, D. H. (1978). Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *Journal of Pediatrics*, 93(1), 62-66. doi : 10.1016/S0022-3476(78)80601-5
- Heinonen, I., Brothers, R. M., Kemppainen, J., Knuuti, J., Kalliokoski, K. K. et Crandall, C. G. (2011). Local heating, but not indirect whole body heating, increases human skeletal muscle blood flow. *Journal of Applied Physiology*, 111(3), 818-824. doi: 10.1152/japplphysiol.00269.2011

- Hermansen, L., Ekblom, B. et Saltin, B. (1970). Cardiac output during submaximal and maximal treadmill and bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 29(1), 82-86. doi: 10.1152/jappl.1970.29.1.82
- Holzman, G. B., Wagner, H. N., Iio, M., Rabinowitz, D. et Zierler, K. L. (1964). Measurement of muscle blood flow in the human forearm with radioactive Krypton and Xenon. *Circulation*, 30(1), 27-34. doi: 10.1161/01.CIR.30.1.27
- Hopkins, S. R., Gavin, T. P., Siafakas, N. M., Haseler, L. J., Olfert, I. M., Wagner, H. et Wagner, P. D. (1998). Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. *Journal of Applied Physiology*, 85(4), 1523-1532. doi: 10.1152/jappl.1998.85.4.1523
- Hossack, K. F. et Bruce, R. A. (1982). Maximal cardiac function in sedentary normal men and women: Comparison of age-related changes. *Journal of Applied Physiology-Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 53(4), 799-804. doi: 10.1152/jappl.1982.53.4.799
- Houdas, Y. et Ring, E. F. J. (1982). *Human body temperature: Its measurement and regulation*. doi : 10.1007/978-1-4899-0345-7
- IRSST. (2012). *Guide de surveillance biologique de l'exposition : stratégie de prélèvement et interprétation des résultats*. (8<sup>e</sup> éd. corrigée). (Guides et outils techniques de sensibilisation, n° T-03). Montréal, QC: IRSST. Tiré de : <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/T-03.pdf>
- Johnson, R. L. et Miller, J. M. (1968). Distribution of ventilation, blood flow, and gas transfer coefficients in the lung. *Journal of Applied Physiology*, 25(1), 1-15. doi: 10.1152/jappl.1968.25.1.1
- Jones, N. L., Robertson, D. G. et Kane, J. W. (1979). Difference between end-tidal and arterial PCO<sub>2</sub> in exercise. *Journal of Applied Physiology-Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 47(5), 954-960. doi: 10.1152/jappl.1979.47.5.954
- Kanstrup, I. L. et Ekblom, B. (1982). Acute hypervolemia, cardiac performance, and aerobic power during exercise. *Journal of Applied Physiology-Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 52(5), 1186-1191. doi: 10.1152/jappl.1982.52.5.1186
- Keller, D. M., Cui, J., Davis, S. L., Low, D. A. et Crandall, C. G. (2006). Heat stress enhances arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity via increased sensitivity of burst gating, not burst area, in humans. *Journal of Physiology*, 573(2), 445-451. doi: 10.1113/jphysiol.2006.108662
- Kenney, W. L. et Ho, C.-W. (1995). Age alters regional distribution of blood flow during moderate-intensity exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79(4), 1112-1119. doi: 10.1152/jappl.1995.79.4.1112
- Kety, S. S. et Schmidt, C. F. (1946). The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young men. *Journal of Clinical Investigation*, 25(1), 107-119. doi: 10.1172/JCI101680
- Kety, S. S. et Schmidt, C. F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *Journal of Clinical Investigation*, 27(4), 476-483. doi: 10.1172/JCI101994
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M. et Hellhammer, D. H. (1993). The "Trier social stress test": A tool for investigating psychobiological stress response in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81. doi: 10.1159/000119004
- Kumagai, S. et Matsunaga, I. (1995). Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occupational & Environmental Medicine*, 52(5), 344-352. doi : 10.1136/oem.52.5.344

- Lassen, N. A. et Munck, O. (1955). The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta Physiologica Scandinavica*, 33(1), 30-49. doi: 10.1111/j.1748-1716.1955.tb01191.x
- Lauwerys, R. R. et Hoet, P. (2001). *Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring* (3<sup>e</sup> éd). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Lenfant, C. (1963). Measurement of ventilation/perfusion distribution with alveolar-arterial differences. *Journal of Applied Physiology*, 18(6), 1090-1094. doi: 10.1152/jappl.1963.18.6.1090
- Lesser, G. T. et Deutsch, S. (1967). Measurement of adipose tissue blood flow and perfusion in man by uptake of <sup>85</sup>Kr. *Journal of Applied Physiology*, 23(5), 621-630. doi: 10.1152/jappl.1967.23.5.621
- Linde, B., Hjemdahl, P., Freyschuss, U. et Juhlin-Dannfelt, A. (1989). Adipose tissue and skeletal muscle blood flow during mental stress. *American Journal of Physiology*, 256(1), E12-18. doi: 10.1152/ajpendo.1989.256.1.E12
- Love, A. H. G. et Shanks, R. G. (1962). The relationship between the onset of sweating and vasodilatation in the forearm during body heating. *Journal of Physiology*, 162(1), 121-128. doi: 10.1113/jphysiol.1962.sp006918
- Malmberg, R. (1966). Pulmonary gas exchange at exercise and different body postures in man. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*, 47(2), 92-102.
- Mairiaux, P. et Malchaire, J. (1990). *Le travail en ambiance chaude: principes, méthodes, mise en oeuvre*. Paris, France: Masson.
- Mangold, R., Sokoloff, L., Conner, E., Kleinerman, J., Therman, P. O. et Kety, S. S. (1955). The effects of sleep and lack of sleep on the cerebral circulation and metabolism of normal young men. *Journal of Clinical Investigation*, 34(7), 1092-1100. doi: 10.1172/JCI103158
- Marchand, A., Aranda-Rodriguez, R., Tardif, R., Nong, A. et Haddad, S. (2015). Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood and urine. *Toxicological Sciences*, 144(2), 414-24. doi: 10.1093/toxsci/kfv009
- Marchand, A., Aranda-Rodriguez, R., Tardif, R., Nong, A. et Haddad, S. (2016). Evaluation and modeling of the impact of coexposures to VOC mixtures on urinary biomarkers. *Inhalation Toxicology*, 28(6), 260-273. doi: 10.3109/08958378.2016.1162232
- Mariak, Z., White, M. D., Lewko, J., Lyson, T. et Piekarski, P. (1999). Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract. *Journal of Applied Physiology*, 87(5), 1609-1613. doi: 10.1152/jappl.1999.87.5.1609
- Matthew, E., Andreason, P., Carson, R. E., Herscovitch, P., Pettigrew, K., Cohen, R., . . . Paul, S. M. (1993). Reproducibility of resting cerebral blood flow measurements with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O positron emission tomography in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(5), 748-754. doi: 10.1038/jcbfm.1993.95
- Mautz, W. J. (2003). Exercising animal models in inhalation toxicology: Interaction with ozone and formaldehyde. *Environmental Research*, 92(1), 14-26. doi: 10.1016/S0013-9351(02)00024-5
- McCutchan, J. W. et Taylor, C. L. (1951). Respiratory heat exchange with varying temperature and humidity of inspired air. *Journal of Applied Physiology*, 4(2), 121-135. doi: 10.1152/jappl.1951.4.2.121
- McDonough, J. R. et Danielson, R. A. (1974). Variability in cardiac output during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 37(4), 579-583. doi: 10.1152/jappl.1974.37.4.579

- McFadden, E. R., Pichurko, B. M., Bowman, H. F., Ingenito, E., Burns, S., Dowling, N. et Solway, J. (1985). Thermal mapping of the airways in humans. *Journal of Applied Physiology*, 58(2), 564-570. doi: 10.1152/jappl.1985.58.2.564
- McHenry, L. C. (1964). Quantitative cerebral blood flow determination: Application of a Krypton 85 desaturation technique in man. *Neurology*, 14(9), 785-793. doi: 10.1212/WNL.14.9.785
- McLean, J. A. et Tobin, G. (1987). *Animal and human calorimetry*. Cambridge, NY: Cambridge University Press.
- Mellemgaard, K. (1966). The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 67(1), 10-20. doi: 10.1111/j.1748-1716.1966.tb03281.x
- Ménard, J. (2016). *Débits cardiaques, débits sanguins hépatiques et rénaux selon la posture des hommes et femmes âgés de 18 à 70 ans : données au bénéfice des études TCBP*. (Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, Montréal, QC).
- Minson, C. T., Wladkowski, S. L., Cardell, A. F., Pawelczyk, J. A. et Kenney, W. L. (1998). Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. *Journal of Applied Physiology*, 84(4), 1323-1332. doi: 10.1152/jappl.1998.84.4.1323
- Minson, C. T., Wladkowski, S. L., Pawelczyk, J. A. et Kenney, W. L. (1999). Age, splanchnic vasoconstriction, and heat stress during tilting. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative & Comprehensive Physiology*, 276(1), R203-R212. doi: 10.1152/ajpregu.1999.276.1.R203
- Miyamura, M. et Honda, Y. (1972). Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 32(2), 185-188. doi: 10.1152/jappl.1972.32.2.185
- Mortola, J. P. et Maskrey, M. (2011). Metabolism, temperature, and ventilation. *Comprehensive Toxicology*, 1(4), 1679-1709. doi: 10.1002/cphy.c100008
- Mosteller, R. D. (1987). Simplified calculation of body-surface area. *New England Journal of Medicine*, 317(17), 1098. doi: 10.1059/NEJM198710223171717
- Murphy, T. M., Clark, W. H., Buckingham, I. P. B. et Young, W. A. (1969). Respiratory gas exchange in exercise during helium-oxygen breathing. *Journal of Applied Physiology*, 26(3), 303-307. doi: 10.1152/jappl.1969.26.3.303
- Newman, F., Smalley, B. F. et Thomson, M. L. (1962). Effect of exercise, body and lung size on CO diffusion in athletes and nonathletes. *Journal of Applied Physiology*, 17(4), 649-655. doi: 10.1152/jappl.1962.17.4.649
- NHLBI/NIDDK. (1998). *Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report*. (Rapport n°. 98-4083). Bethesda, MD. NHLBI.
- Nielsen, B., Savard, G., Richter, E. A., Hargreaves, M. et Saltin, B. (1990). Muscle blood flow and muscle metabolism during exercise and heat stress. *Journal of Applied Physiology*, 69(3), 1040-1046. Doi: 10.1152/jappl.1990.69.3.1040
- Obrist, W. D., Thompson, H. K., King, C. H. et Wang, H. S. (1967). Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of 133-Xenon. *Circulation Research*, 20(1), 124-135. doi : 10.1161/01.RES.20.1.124
- Ogoh, S., Sato, K., Okazaki, K., Miyamoto, T., Hirasawa, A., Morimoto, K. et Shibasaki, M. (2013). Blood flow distribution during heat stress: Cerebral and systemic blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(12), 1915-1920. doi: 10.1038/jcbfm.2013.149

- Olfert, I. M., Balouch, J., Kleinsasser, A., Knapp, A., Wagner, H., Wagner, P. D. et Hopkins, S. R. (2004). Does gender affect human pulmonary gas exchange during exercise? *Journal of Physiology*, 557(2), 529-541. doi: 10.1113/jphysiol.2003.056887
- Pearson, J., Ganio, M. S., Lucas, R. A. I., Babb, T. G. et Crandall, C. G. (2013). Heat stress does not augment ventilatory responses to presyncopal limited lower body negative pressure. *Experimental Physiology*, 98(7), 1156-1163. doi: 10.1113/expphysiol.2013.072082
- Pearson, J., Low, D. A., Stöhr, E., Kalsi, K., Ali, L., Barker, H. et González-Alonso, J. (2011). Hemodynamic responses to heat stress in the resting and exercising human leg: Insight into the effect of temperature on skeletal muscle blood flow. *American Journal of Physiology:Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(3), R663-R673. doi: 10.1152/ajpregu.00662.2010
- Petersen, E. S. et Vejby-Christensen, H. (1973). Effect of body temperature on steady state ventilation and metabolism in exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 89(3), 342-351. doi: 10.1111/j.1748-1716.1973.tb05529.x
- Poli, D., Manini, P., Andreoli, R., Franchini, I. et Mutti, A. (2005). Determination of dichloromethane, trichloroethylene and perchloroethylene in urine samples by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 820(1), 95-102. doi: 10.1016/j.jchromb.2005.03.009
- Pranskunas, A., Pranskuniene, Z., Milieskaite, E., Daniuseviciute, L., Kudreviciene, A., Vitkauskiene, A, . . . Brazaitis, M. (2015). Effects of whole body heat stress on sublingual microcirculation in healthy humans. *European Journal of Applied Physiology*, 115(1), 157-165. doi: 10.1007/s00421-014-2999-2
- Raine, J. M. et Bishop, J. M. (1963). A difference in O<sub>2</sub> tension and physiological dead space in normal man. *Journal of Applied Physiology*, 18(2), 284-288. doi: 10.1152/jappl.1963.18.2.284
- Rasch, W., Samson, P., Cote, J. et Cabanac, M. (1991). Heat loss from the human head during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 71(2), 590-595. doi: 10.1152/jappl.1991.71.2.590
- Ravanelli, N., Jay, O. et Gagnon, D. (2017). Sustained increases in skin blood flow are not a prerequisite to initiate sweating during passive heat exposure. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comprehensive Physiology*, 313(2), R140-R148. doi: 10.1152/ajpregu.00033.2017
- Rhoades, R. et Bell, D. R. (2013). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (4<sup>e</sup> éd.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health.
- Rhodes, C. G., Valind, S. O., Brudin, L. H., Wollmer, P. E., Jones, T., Buckingham, P. D. et Hughes, J. M. (1989). Quantification of regional V/Q ratios in humans by use of PET: PET II: Procedure and normal values. *Journal of Applied Physiology*, 66(4), 1905-1913. doi: 10.1152/jappl.1989.66.4.1905
- Riley, R. L., Permutt, S., Said, S., Godfrey, M., Cheng, T. O., Howell, J. B. et Shepard, R. H. (1959). Effect of posture on pulmonary dead space in man. *Journal of Applied Physiology*, 14(3), 339-344. doi: 10.1152/jappl.1959.14.3.339
- Rowell, L. B. (1986). *Thermal stress human circulation: Regulation during physical stress*. New York, NY: Oxford University Press.
- Rowell, L. B., Brengelmann, G. L., Blackmon, J. R. et Murray, J. A. (1970). Redistribution of blood flow during sustained high skin temperature in resting man. *Journal of Applied Physiology*, 28(4), 415-420. doi: 10.1152/jappl.1970.28.4.415

- Rowell, L. B., Brengelmann, G. L. et Murray, J. A. (1969). Cardiovascular responses to sustained high skin temperature in resting man. *Journal of Applied Physiology*, 27(5), 673-680. doi: 10.1152/jappl.1969.27.5.673
- Rowell, L. B., Detry, J. R., Profant, G. R. et Wyss, C. (1971). Splanchnic vasoconstriction in hyperthermic man - role of falling blood pressure. *Journal of Applied Physiology*, 31(6), 864-869. doi: 10.1152/jappl.1971.31.6.864
- Rowell, L. B., Kraning, K. K., Kennedy, J. W. et Evans, T. O. (1967). Central circulatory responses to work in dry heat before and after acclimatization. *Journal of Applied Physiology*, 22(3), 509-518. doi: 10.1152/jappl.1967.22.3.509
- Rowland, T., Popowski, B. et Ferrone, L. (1997). Cardiac responses to maximal upright cycle exercise in healthy boys and men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(9), 1146-1151. doi: 10.1097/00005768-199709000-00005
- Rowland, T., Wehnert, M. et Miller, K. (2000). Cardiac responses to exercise in competitive child cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(4), 747-752. doi: 10.1097/00005768-200004000-00005
- Sato, K., Oue, A., Yoneya, M., Sadamoto, T. et Ogoh, S. (2016). Heat stress redistributes blood flow in arteries of the brain during dynamic exercise. *Journal of Applied Physiology*, 120(7), 766-773. doi: 10.1152/jappphysiol.00353.2015
- Savard, G. K., Nielsen, B., Laszczynska, J., Larsen, B. E. et Saltin, B. (1988). Muscle blood flow is not reduced in humans during moderate exercise and heat stress. *Journal of Applied Physiology*, 64(2), 649-657. doi: 10.1152/jappl.1988.64.2.649
- Sawka, M. N., Convertino, V. A., Eichner, E. R., Schnieder, S. M. et Young, A. J. (2000). Blood volume: Importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(2), 332-348. doi : 10.1097/00005768-200002000-00012
- Saxton, C. (1975). Respiration during heat stress. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 46(1), 41-46.
- Schlader, Z. J., Coleman, G. L., Sackett, J. R., Sarker, S., Chapman, C. L. et Johnson, B. D. (2016). Activation of autonomic thermoeffectors preceding the decision to behaviourally thermoregulate in resting humans. *Experimental Physiology*, 101(9), 1218-1229. doi: 10.1113/EP085837
- Schlader, Z. J., Sackett, J. R., Sarker, S. et Johnson, B. D. (2018). Orderly recruitment of thermoeffectors in resting humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 314(2), R171-R180. doi: 10.1152/ajpregu.00324.2017
- Schlader, Z.J., Stannard, S. R. et Mündel, T. (2010). Human thermoregulatory behavior during rest and exercise: A prospective review. *Physiology & Behavior*, 99(3), 269-275. doi: 10.1016/j.physbeh.2009.12.003
- Schreiber, L., Charbonneau, J. P., Deshaies, P. et Dessureault, P. C. (2004). Contraintes et confort thermiques. Dans B. Roberge (Édit.), *Manuel d'hygiène du travail : du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque* (p. 185-209). Montréal, QC: Modulo-Griffon.
- Scheinberg, P. et Stead, E. A. (1949). The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique: Normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose utilization, and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. *Journal of Clinical Investigation*, 28(5), 1163-1171. doi: 10.1172/JCI102150
- Sejrsen, P. (1969). Blood flow in cutaneous tissue in man studied by washout of radioactive Xenon. *Circulation Research*, 25(2), 215-229. doi: 10.1161/01.res.25.2.215

- Shvartz, E., Shapiro, Y., Magazanik, A., Meroz, A., Birnfeld, H., Mechtinger, A. et Shibolet, S. (1977). Heat acclimation, physical fitness, and responses to exercise in temperate and hot environments. *Journal of Applied Physiology-Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 43(4), 678-683. doi: 10.1152/jappl.1977.43.4.678
- Slosman, D. O., Chicherio, C., Ludwig, C., Genton, L., de Ribaupierre, S., Hans, D., . . . de Ribaupierre, A. (2001).  $^{133}\text{Xe}$  SPECT cerebral blood flow study in a healthy population: Determination of T-scores. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(6), 864-870. Tiré de <http://jnm.snmjournals.org/content/42/6/864.full.pdf+html>
- Smolander, J., Kolari, P., Korhonen, O. et Ilmarinen, R. (1987). Skin blood flow during incremental exercise in a thermoneutral and a hot dry environment. *European Journal of Applied Physiology*, 56, 273-280. doi: 10.1007/BF00690892
- Sokoloff, L., Mangold, R., Wechsler, R. L., Kenney, C. et Kety, S. S. (1955). The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 34(7), 1101-1108. doi: 10.1172/JCI103159
- Stöhr, E. J., González-Alonso, J., Pearson, J., Low, D. A., Ali, L., Barker, H., et Shave, R. (2011). Effects of graded heat stress on global left ventricular function and twist mechanics at rest and during exercise in healthy humans. *Experimental Physiology*, 96(2), 114-124. doi: 10.1113/expphysiol.2010.055137
- Strandell, T. et Shepherd, J. T. (1967). The effect in humans of increased sympathetic activity on the blood flow to active muscles. *Acta Medica Scandinavica Supplementum*, 181(S472), 146-167. doi: 10.1111/j.0954-6820.1967.tb12622.x
- Tardif, R., Plaa, G. L., et Brodeur, J. (1992). Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(3), 385-93. doi: 10.1139/y92-048
- Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. et Krishnan, K. (1997). Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144(1), 120-134. doi: 10.1006/taap.1996.8096
- Tardif, R., Charest-Tardif, G., Truchon, G. et Brochu, M. (2008). *Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants* (Rapport n° R-561). Montréal, QC: IRSST. Tiré de [www.irsst.qc.ca/media/documents/PublIRSST/R-561.pdf](http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PublIRSST/R-561.pdf)
- Tardif, R., Laparé, S., Plaa, G. L. et Brodeur, J. (1991). Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 63, 279-284. doi: 10.1007/BF00386378.pdf
- Taylor, N. A. S., Tipton, M. J. et Kenny, G. P. (2014). Considerations for measurement of core, skin and mean body temperatures. *Journal of Thermal Biology*, 46, 72-101. doi: 10.1016/j.jtherbio.2014.10.006
- Truchon, G., Tardif, R., Droz, P-O., Charest-Tardif, G., Pierrehumbert, G. et Drolet, D. (2003). *Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation : élaboration d'un guide stratégique pour la surveillance biologique de l'exposition*. (Rapport n° R-337, Annexes 1 à 29). Montréal, QC: IRSST. Tiré de [www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/RA-337.pdf](http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/RA-337.pdf)
- Truchon, G., Zayed, J., Bourbonnais, R., Lévesque, M., Deland, M., Busque, M.-A. et Duguay, P. (2013). *Contraintes thermiques et substances chimiques : bilan des connaissances et emplois les plus à risque au Québec* (Rapport n° R-799). Montréal, QC: IRSST. Tiré de [www.irsst.qc.ca/media/documents/PublIRSST/R-799.pdf](http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PublIRSST/R-799.pdf)
- Tsuchida, Y., Fukuda, O. et Kamata, S. (1995). The effect of anemia on skin blood flow in human. *Journal of Dermatological Science*, 9(2), 117-122. doi: 10.1016/0923-1811(94)00362-1

- Tsuji, B., Honda, Y., Fujii, N., Kondo, N. et Nishiyasu, T. (2012). Effect of initial core temperature on hyperthermic hyperventilation during prolonged submaximal exercise in the heat. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 302(1), R94-R102. doi: 10.1152/ajpregu.00048.2011
- Turell, D. J. et Alexander, J. K. (1964). Experimental evaluation of Weir's formula for estimating metabolic rate in man. *Journal of Applied Physiology*, 19(5), 946-948. doi: 10.1152/jap.1964.19.5.946
- Turley, K. R. et Wilmore, J. H. (1997). Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *Journal of Applied Physiology*, 83(3), 948-957. doi: 10.1152/jap.1997.83.3.948
- Vargas, N. T. et Schlader, Z. J. (2018). Physiological benefits likely underlie the systematic recruitment of thermoeffectors. *Temperature*, 5(3), 199-201. doi: 10.1080/23328940.2017.1415094
- Verbraecken, J., Van de Heyning, P., De Backer, W. et Van Gaal, L. (2006). Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults: A comparison study. *Metabolism*, 55(4), 515-524. doi: 10.1016/j.metabol.2005.11.004
- Wagner, P. D., Laravuso, R. B., Uhl, R. R. et West, J. B. (1974). Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 per cent O<sub>2</sub>. *Journal of Clinical Investigations*, 54(1), 54-68. doi: 10.1172/JCI107750
- West, J. B. (1962). Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. *Journal of Applied Physiology*, 17(6), 893-898. doi: 10.1152/jap.1962.17.6.893
- West, J. B. et Dollery, C. T. (1960). Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide. *Journal of Applied Physiology*, 15(3), 405-410. doi: 10.1152/jap.1960.15.3.405
- West, J. B., Wagner, P. D. et Derks, C. M. (1974). Gas exchange in distributions of VA-Q ratios: Partial pressure-solubility diagram. *Journal of Applied Physiology*, 37(4), 533-540. doi: 10.1152/jap.1974.37.4.533
- Whipp, B. J. et Wasserman, K. (1969). Alveolar-arterial gas tension differences during graded exercise. *Journal of Applied Physiology*, 27(3), 361-365. doi: 10.1152/jap.1969.27.3.361
- White, M. D. et Cabanac, M. (1996). Exercise hyperpnea and hyperthermia in humans. *Journal of Applied Physiology*, 81(3), 1249-1254. doi: 10.1152/jap.1996.81.3.1249
- White, M. D., Greiner, J. G. et McDonald, P. L. (2011). Point: Humans do demonstrate selective brain cooling during hyperthermia. *Journal of Applied Physiology*, 110(2), 569-571; discussion 581-562. doi: 10.1152/jap.2010.00992.2010
- White, M. D., Ross, W. D. et Mekjavic, I. B. (1992). Relationship between physique and rectal temperature cooling rate. *Undersea Biomedical Research*, 19(2), 121-130.
- Wigaeus, E., Holm, S. et Astrand, I. (1981). Exposure to acetone: Uptake and elimination in man. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 7(2), 84-94. doi:10.5271/sjweh.2561
- Wilson, T. E. et Crandall, C. G. (2011). Effect of thermal stress on cardiac function. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 39(1), 12-17. doi: 10.1097/JES.0b013e318201eed6
- Yamazaki, F., Monji, K., Sogabe, Y. et Sone, R. (2000). Cardiac and peripheral vascular responses to head-up tilt during whole body thermal stress. *Journal of UOEH*, 22(2), 147-158. doi: 10.1007/s10891-009-0142-8
- Yem, J. S., Turner, M. J., Baker, A. B., Young, I. H. et Crawford, A. B. (2006). A tidally breathing model of ventilation, perfusion and volume in normal and diseased lungs. *British Journal of Anaesthesia*, 97(5), 718-731. doi: 10.1093/bja/ael216

- Zelis, R., Mason, D. T. et Braunwald, E. (1969). Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circulation Research*, 24(6), 799-806. doi : 10.1161/01.res.24.6.799
- Zhang, P., Gong, R. H., Yanai, Y. et Tokura, H (2002). Effects of clothing material on thermoregulatory responses. *Textile Research Journal*, 72(1), 83-89. Tiré de [https://www.researchgate.net/profile/R\\_Gong/publication/279704938\\_Effects\\_of\\_clothing\\_material\\_on\\_thermoregulatory\\_responses/links/56bb2c8808aebb3054a82f39/Effects-of-clothing-material-on-thermoregulatory-responses.pdf](https://www.researchgate.net/profile/R_Gong/publication/279704938_Effects_of_clothing_material_on_thermoregulatory_responses/links/56bb2c8808aebb3054a82f39/Effects-of-clothing-material-on-thermoregulatory-responses.pdf)
- Zwart, A., Seagrave, R. C. et Van Dieren, A. (1976). Ventilation-perfusion ratio obtained by a noninvasive frequency response technique. *Journal of Applied Physiology*, 41(3), 419-424. doi: 10.1152/jappl.1976.41.3.419

### ANNEXE A

**Tableau 10. Paramètres physiologiques des participants en fonction de la température d'exposition**

Paramètres	Sujet	Températures d'exposition du thermomètre du globe à boule humide						Paramètres	Sujet	Températures d'exposition du thermomètre du globe à boule humide					
		21 °C		25 °C		30 °C				21 °C		25 °C		30 °C	
		Moy.	n	Moy.	n	Moy. ±	n			Moy.	n	Moy.	n	Moy.	n
T <sub>peau</sub> (°C)	A	33,36	531798	34,59	453265	35,57	375593	T <sub>interne</sub> (°C)	A	37,38	187	ND	ND	37,28	177
	B	33,12	384905	34,06	311564	35,50	354225		B	37,00	184	37,28	186	37,28	176
	C	33,78	378716	34,71	385612	35,14	261100		C	37,22	187	37,11	169	37,26	184
	D	31,94	91978	33,61	88127	34,69	104665		D	36,81	186	36,88	183	37,14	169
	E	33,11	173109	33,83	152316	35,13	333689		E	36,65	185	36,81	184	ND	ND
	F	33,05	50496	34,87	109757	35,60	77928		F	37,26	64	37,16	80	37,24	80
	G	32,89	154983	34,30	215098	35,62	179688		G	36,72	64	36,51	80	36,94	80
	H	32,47	210765	34,58	153897	35,87	171845		H	37,08	80	37,03	64	37,21	80
	I	33,08	167993	34,64	179871	35,26	134233		I	36,90	80	36,99	80	37,03	80
ET <sub>CO2</sub> (%)	A	5,47	2348	5,34	2155	5,58	1914	ET <sub>O2</sub> (%)	A	14,08	2348	14,60	2155	13,85	1914
	B	4,60	2145	4,71	1760	4,87	1601		B	15,02	2145	14,49	1760	13,80	1601
	C	4,86	2354	4,68	2696	4,98	1677		C	14,94	2354	14,88	2696	13,86	1677
	D	4,58	547	4,61	453	4,51	571		D	14,84	547	14,46	453	14,18	571
	E	5,00	975	4,76	718	5,02	2275		E	14,95	975	14,66	718	13,90	2275
	F	4,34	69	3,09	204	2,03	150		F	16,24	69	17,41	204	17,77	150
	G	4,24	769	3,64	949	3,98	969		G	15,83	769	16,36	949	15,27	969
	H	4,28	940	4,80	744	4,96	1003		H	15,58	940	14,63	744	13,80	1003
	I	4,70	1311	5,09	1319	4,81	1137		I	14,87	1311	14,27	1319	13,84	1137
FC (bpm)	A	65	1987	82	997	80	1451								
	B	70	1649	80	1067	75	1059								
	C	67	1165	78	1585	84	1159								
	D	ND	ND	71	11	84	246								
	E	64	250	69	44	79	1931								
	F	80	10	85	84	82	4								
	G	77	430	77	522	89	741								
	H	75	764	82	552	84	798								
	I	68	703	71	339	86	265								

T<sub>peau</sub> = température corporelle; T<sub>interne</sub> = température interne; ET<sub>O2</sub> = pourcentage d'oxygène à la fin de l'exhalation; ET<sub>CO2</sub> = pourcentage du bioxyde de carbone à la fin de l'exhalation; FC = Fréquence cardiaque; Moy. = moyenne; n = nombre de données.

Tableau 11. Paramètres respiratoires des participants en fonction de la température d'exposition

Paramètres	Sujet	n	Températures d'exposition du thermomètre du globe à boule humide																
			21 °C					n	25 °C					n	30 °C				
			Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.		Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.		Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.
VE (L d'air/min)	A	2952	7,99	± 1,70	4,51	16,36	2867	8,20	± 1,42	4,21	15,36	2729	6,37	± 1,79	2,61	16,41			
	B	2482	9,77	± 2,18	4,50	19,10	2508	10,47	± 1,91	4,75	19,65	2426	7,68	± 2,42	2,55	22,63			
	C	3105	9,82	± 1,93	3,95	17,74	4200	11,12	± 2,26	3,73	23,39	2559	9,88	± 2,04	4,48	19,51			
	D	750	11,02	± 2,73	4,00	19,66	715	10,66	± 2,65	4,00	18,90	832	7,65	± 1,99	3,82	15,80			
	E	1251	9,49	± 2,08	4,40	18,36	1285	9,80	± 2,06	4,93	22,67	2531	7,74	± 2,06	3,71	16,32			
	F	101	12,95	± 2,80	5,78	18,03	290	14,61	± 3,01	7,84	20,63	317	8,33	± 3,16	2,81	17,51			
	G	927	9,41	± 1,96	3,81	19,21	1279	8,71	± 2,17	4,10	19,67	1401	9,07	± 2,15	3,94	18,95			
	H	1106	7,11	± 1,32	4,57	12,19	744	7,93	± 1,19	4,47	11,45	1471	8,21	± 1,26	4,43	12,56			
	I	1694	10,26	± 2,04	4,88	19,77	1766	11,06	± 1,85	5,63	18,21	1450	12,34	± 2,55	6,13	23,59			
VA (L d'air/min)	A	2952	5,35	± 1,25	2,89	11,52	2867	5,41	± 1,02	2,67	10,49	2729	4,21	± 1,30	1,61	12,12			
	B	2482	6,59	± 1,60	2,88	13,43	2508	7,08	± 1,43	3,06	14,45	2426	5,17	± 1,79	1,61	16,50			
	C	3105	6,65	± 1,43	2,49	12,92	4200	7,60	± 1,70	2,41	16,83	2559	6,77	± 1,54	2,88	14,42			
	D	750	7,59	± 2,05	2,52	14,23	715	7,37	± 2,01	2,52	16,00	832	5,10	± 1,42	2,43	10,85			
	E	1251	6,36	± 1,52	2,79	12,98	1285	6,69	± 1,53	3,18	15,82	2531	5,23	± 1,51	2,39	11,66			
	F	101	8,64	± 1,97	3,79	12,70	290	9,74	± 2,10	4,94	14,20	317	5,30	± 2,15	1,74	11,69			
	G	927	6,17	± 1,38	2,39	13,19	1279	5,67	± 1,53	2,53	13,33	1401	6,12	± 1,62	2,54	14,26			
	H	1106	4,58	± 0,91	2,89	8,25	744	5,31	± 0,86	2,88	7,88	1471	5,60	± 0,91	2,82	8,58			
	I	1694	7,00	± 1,51	3,10	14,20	1766	7,73	± 1,45	3,65	13,28	1450	8,95	± 2,09	3,97	18,72			
VO <sub>2</sub> (L de O <sub>2</sub> /min)	A	2952	0,359	± 0,066	0,201	0,669	2867	0,314	± 0,051	0,184	0,599	2729	0,308	± 0,077	0,126	0,731			
	B	2482	0,382	± 0,068	0,201	0,651	2508	0,395	± 0,069	0,213	0,717	2426	0,363	± 0,108	0,099	0,843			
	C	3105	0,396	± 0,073	0,186	0,740	4200	0,423	± 0,081	0,188	0,866	2559	0,437	± 0,098	0,166	0,809			
	D	750	0,448	± 0,085	0,183	0,688	715	0,459	± 0,100	0,183	0,773	832	0,345	± 0,083	0,167	0,630			
	E	1251	0,360	± 0,076	0,196	0,580	1285	0,420	± 0,069	0,205	0,706	2531	0,383	± 0,083	0,193	0,625			
	F	101	0,352	± 0,076	0,223	0,673	290	0,351	± 0,072	0,180	0,532	317	0,193	± 0,073	0,086	0,374			
	G	927	0,295	± 0,059	0,143	0,530	1279	0,270	± 0,073	0,109	0,518	1401	0,376	± 0,109	0,159	0,812			
	H	1106	0,243	± 0,042	0,158	0,441	744	0,366	± 0,044	0,249	0,502	1471	0,424	± 0,073	0,214	0,620			
	I	1694	0,423	± 0,065	0,212	0,677	1766	0,504	± 0,086	0,275	0,830	1137	0,637	± 0,122	0,273	1,074			

VE = taux de ventilation minute; VA = taux de ventilation alvéolaire; VO<sub>2</sub> = taux de consommation d'oxygène; Moy. = moyenne; É.-t. = écart-type; Min. = minimum; Max. = maximum; n = nombre de données.

**Tableau 12. Paramètres respiratoires des participants en fonction de la température d'exposition (suite)**

Paramètre	Sujet	n	Températures d'exposition du thermomètre du globe à boule humide																
			21 °C				n	25 °C				n	30 °C						
			Moy.	±	É.-t.	Min.		Max.	Moy.	±	É.-t.		Min.	Max.	Moy.	±	É.-t.	Min.	Max.
VT (L d'air)	A	2952	0,571	±	0,131	0,326	1,498	2867	0,561	±	0,122	0,335	1,216	2729	0,395	±	0,121	0,199	1,238
	B	2482	0,578	±	0,184	0,310	1,567	2508	0,611	±	0,139	0,323	1,488	2426	0,513	±	0,175	0,195	1,292
	C	3105	0,511	±	0,119	0,225	1,387	4200	0,522	±	0,135	0,171	1,494	2559	0,481	±	0,139	0,218	1,468
	D	750	0,531	±	0,165	0,281	1,232	715	0,547	±	0,175	0,297	1,232	832	0,379	±	0,148	0,209	1,020
	E	1251	0,541	±	0,153	0,270	1,587	1285	0,598	±	0,213	0,212	2,519	2531	0,367	±	0,099	0,206	1,093
	F	101	3,011	±	0,867	0,974	4,821	290	2,704	±	0,756	1,169	5,491	317	1,320	±	0,650	0,370	3,640
	G	927	0,629	±	0,266	0,228	2,956	1279	0,638	±	0,268	0,231	1,973	1401	0,530	±	0,156	0,232	1,418
	H	1106	0,518	±	0,099	0,318	0,897	744	0,521	±	0,087	0,324	0,814	1471	0,489	±	0,100	0,206	0,891
	I	1694	0,433	±	0,105	0,222	0,968	1766	0,484	±	0,108	0,219	1,021	1450	0,498	±	0,142	0,240	1,218
Vdphys (L d'air)	A	2952	0,189	±	0,038	0,107	0,485	2867	0,192	±	0,038	0,116	0,397	2729	0,134	±	0,035	0,075	0,367
	B	2482	0,188	±	0,056	0,110	0,538	2508	0,198	±	0,042	0,114	0,475	2426	0,168	±	0,050	0,075	0,417
	C	3105	0,170	±	0,040	0,080	0,430	4200	0,166	±	0,039	0,060	0,492	2559	0,151	±	0,039	0,075	0,457
	D	750	0,166	±	0,049	0,096	0,381	715	0,169	±	0,050	0,090	0,379	832	0,126	±	0,046	0,075	0,333
	E	1251	0,179	±	0,046	0,099	0,505	1285	0,190	±	0,064	0,076	0,761	2531	0,119	±	0,029	0,075	0,361
	F	101	1,011	±	0,310	0,326	1,745	290	0,908	±	0,273	0,409	1,969	317	0,481	±	0,214	0,141	1,257
	G	927	0,218	±	0,096	0,085	1,095	1279	0,223	±	0,089	0,087	0,701	1401	0,173	±	0,045	0,085	0,453
	H	1106	0,185	±	0,034	0,114	0,312	744	0,173	±	0,028	0,115	0,270	1471	0,155	±	0,029	0,075	0,282
	I	1694	0,138	±	0,030	0,078	0,152	1766	0,146	±	0,030	0,077	0,311	1450	0,138	±	0,037	0,075	0,356
VDphys/VT (%)	A	2952	0,333	±	0,014	0,272	0,367	2867	0,342	±	0,011	0,285	0,371	2729	0,344	±	0,016	0,261	0,384
	B	2482	0,328	±	0,014	0,276	0,367	2508	0,326	±	0,014	0,264	0,364	2426	0,333	±	0,022	0,242	0,390
	C	3105	0,325	±	0,015	0,260	0,370	4200	0,320	±	0,016	0,238	0,370	2559	0,317	±	0,020	0,248	0,375
	D	750	0,315	±	0,017	0,269	0,371	715	0,313	±	0,020	0,254	0,371	832	0,336	±	0,017	0,279	0,375
	E	1251	0,333	±	0,016	0,285	0,368	1285	0,320	±	0,014	0,266	0,366	2531	0,328	±	0,017	0,280	0,369
	F	101	0,334	±	0,016	0,272	0,336	290	0,335	±	0,015	0,298	0,372	317	0,369	±	0,016	0,330	0,393
	G	927	0,346	±	0,013	0,298	0,380	1279	0,352	±	0,016	0,301	0,388	1401	0,330	±	0,220	0,247	0,376
	H	1106	0,358	±	0,009	0,316	0,206	744	0,331	±	0,009	0,304	0,356	1471	0,320	±	0,015	0,281	0,364
	I	1694	0,320	±	0,013	0,271	0,364	1766	0,304	±	0,017	0,244	0,351	1450	0,279	±	0,022	0,206	0,351

VT = volume courant; VD<sub>phys</sub> = l'espace mort physiologique; Moy. = moyenne; É.-t. = écart-type; Min. = minimum; Max. = maximum; n = nombre de données.

Tableau 13. Paramètres respiratoires des participants en fonction de la température d'exposition (suite)

Paramètres	Sujet	n	Températures d'exposition du thermomètre du globe à boule humide													
			21 °C				n	25 °C				n	30 °C			
			Moy.	±	É.-t.	Min.		Max.	Moy.	±	É.-t.		Min.	Max.	Moy.	±
FR (respiration/min)	A	2952	14,10	± 1,54	7,50	21,30	2867	14,78	± 1,63	8,10	24,70	2729	16,33	± 1,94	9,40	27,50
	B	2482	17,55	± 3,17	6,20	24,90	2508	17,45	± 2,56	8,10	25,60	2426	15,38	± 2,83	7,70	23,80
	C	3105	19,47	± 2,42	8,70	26,40	4200	21,66	± 2,52	8,00	32,00	2559	21,07	± 2,86	8,60	26,20
	D	750	21,41	± 4,04	6,70	30,50	715	20,29	± 4,33	6,70	31,90	832	21,61	± 5,18	6,10	31,10
	E	1251	17,90	± 2,61	8,60	24,10	1285	17,28	± 3,49	6,60	25,60	2531	21,21	± 2,74	10,50	30,00
	F	101	4,56	± 1,30	2,00	9,50	290	5,65	± 1,30	2,50	9,30	317	6,58	± 1,19	3,80	9,70
	G	927	16,27	± 4,21	4,30	22,60	1279	14,77	± 3,67	6,00	24,30	1401	17,54	± 2,91	6,60	29,20
	H	1106	14,07	± 3,08	7,60	22,30	744	15,45	± 2,40	10,10	20,70	1471	17,16	± 2,56	10,40	23,20
	I	1694	23,97	± 2,39	15,10	30,10	1766	23,27	± 2,95	12,50	31,10	1450	25,59	± 4,26	8,00	35,10
$Q_c^1$ (L de sang/min)	A	2952	5,810	± 0,462	4,666	7,938	2867	5,490	± 0,360	4,540	7,480	2729	5,440	± 0,550	4,100	8,340
	B	2482	5,968	± 0,474	4,696	7,820	2508	6,070	± 0,480	4,760	8,250	2426	5,830	± 0,770	3,890	9,051
	C	3105	6,080	± 0,510	4,554	8,400	4200	6,260	± 0,570	4,570	9,194	2559	6,360	± 0,680	4,400	8,837
	D	750	6,440	± 0,586	4,532	8,062	715	6,510	± 0,690	4,532	8,610	832	5,710	± 0,590	4,410	7,681
	E	1251	5,820	± 0,540	4,630	7,500	1285	6,250	± 0,480	4,700	8,179	2531	5,980	± 0,590	4,606	7,648
	F	101	5,770	± 0,530	4,830	7,964	290	5,760	± 0,510	4,510	7,024	317	4,600	± 0,540	3,790	5,926
	G	927	5,360	± 0,430	4,230	7,010	1279	5,170	± 0,530	3,971	6,929	1401	5,934	± 0,766	4,350	8,856
	H	1106	4,970	± 0,310	4,343	6,400	744	5,871	± 0,310	5,022	6,819	1471	6,280	± 0,510	4,760	7,615
	I	1694	6,270	± 0,450	4,748	7,990	1766	6,820	± 0,591	5,212	8,969	1450	7,710	± 0,800	5,200	10,45
AVOD <sup>2</sup> (mL d'O <sub>2</sub> /mL de sang)	A	2952	0,061	± 0,006	0,043	0,084	2867	0,057	± 0,005	0,041	0,080	2729	0,056	± 0,008	0,031	0,088
	B	2482	0,063	± 0,006	0,044	0,083	2508	0,065	± 0,006	0,045	0,087	2426	0,061	± 0,010	0,025	0,093
	C	3105	0,065	± 0,007	0,041	0,088	4200	0,067	± 0,007	0,041	0,094	2559	0,068	± 0,008	0,038	0,092
	D	750	0,069	± 0,007	0,040	0,085	715	0,070	± 0,008	0,040	0,090	832	0,060	± 0,008	0,038	0,082
	E	1251	0,060	± 0,007	0,042	0,079	1285	0,067	± 0,006	0,044	0,086	2531	0,063	± 0,008	0,042	0,082
	F	101	0,061	± 0,007	0,046	0,085	290	0,060	± 0,007	0,040	0,076	317	0,041	± 0,010	0,023	0,063
	G	927	0,055	± 0,007	0,034	0,076	1279	0,051	± 0,009	0,027	0,075	1401	0,062	± 0,010	0,037	0,092
	H	1106	0,048	± 0,005	0,036	0,069	744	0,062	± 0,004	0,050	0,074	1471	0,067	± 0,006	0,045	0,081
	I	1694	0,067	± 0,005	0,045	0,085	1766	0,070	± 0,010	0,053	0,093	1450	0,082	± 0,007	0,053	0,103

FR = fréquence respiratoire;  $Q_c$  = débit cardiaque;  $^1Q_c = 0,1135(VO_2)^3 - 1,1229(VO_2)^2 + 7,8972(VO_2) + 3,1233$  (Ménard 2016); AVOD = différence artérioveineuse en contenu d'oxygène;  $^2AVOD = Q_c/VO_2$  (Brochu et al. 2012);

Moy. = moyenne; É.-t. = écart-type; Min. = minimum; Max. = maximum; n = nombre de données.

**Tableau 14. Concentrations de solvants mesurées dans les différentes matrices**

matrice	heure prélèvement	Toluène			Dichlorométhane			Acétone		
		21 °C	25 °C	30 °C	21 °C	25 °C	30 °C	21 °C	25 °C	30 °C
		Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.	Moy. ± É.-t.
Sang veineux (mg/L)	0	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ
	2	0,374 ± 0,045	0,362 ± 0,039	0,389 ± 0,094	0,525 ± 0,050	0,479 ± 0,039	0,598 ± 0,110	14,56 ± 5,45	17,69 ± 1,82	15,76 ± 4,77
	4	0,324 ± 0,024	0,363 ± 0,052	0,412 ± 0,071	0,488 ± 0,054	0,445 ± 0,089	0,645 ± 0,088	22,14 ± 1,30	24,38 ± 2,40	27,65 ± 2,51
	4.5	2,874 ± 0,881	2,826 ± 0,784	1,803 ± 0,775	0,160 ± 0,043	0,213 ± 0,012	0,249 ± 0,044	21,03 ± 1,20	21,94 ± 2,00	25,24 ± 1,76
Air expiré (mg/L)	0	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	>LDQ	9,04 ± 1,75	14,81 ± 9,37	13,98 ± 6,67
	1.5	0,036 ± 0,007	0,037 ± 0,006	0,042 ± 0,008	0,054 ± 0,003	0,056 ± 0,008	0,061 ± 0,008	221,64 ± 42,23	246,65 ± 28,11	241,54 ± 34,29
	3	0,036 ± 0,012	0,036 ± 0,004	0,039 ± 0,009	0,059 ± 0,003	0,057 ± 0,009	0,057 ± 0,006	259,60 ± 48,55	272,73 ± 27,35	256,45 ± 17,76
	4.5	0,010 ± 0,000	0,010 ± 0,001	N,D,	0,016 ± 0,001	0,014 ± 0,001	0,014 ± 0,002	64,37 ± 4,41	75,67 ± 4,18	66,67 ± 4,12
Urine	6	0,005 ± 0,000	0,006 ± 0,000	N,D,	0,005 ± 0,000	0,005 ± 0,001	0,005 ± 0,001	47,27 ± 3,72	65,37 ± 2,82	53,91 ± 6,69
	0	5,84 ± 0,61	5,63 ± 1,59	1,15 ± 0,41	12,79 ± 8,50	28,99 ± 14,12	29,17 ± 15,67	>LDQ	>LDQ	>LDQ
	4	10,22 ± 5,40	10,23 ± 5,96	7,57 ± 4,14	8,77 ± 3,46	27,00 ± 7,88	N.D.	14,490 ± 1,190	10,800 ± 1,410	11,180 ± 2,980
	6	6,11 ± 2,09	4,84 ± 2,15	1,95 ± 1,51	3,86 ± 2,88	23,37 ± 5,37	N.D.	15,790 ± 1,500	16,410 ± 2,570	16,130 ± 1,420
o-crésol urine (mg/L)	0	0,021 ± 0,013	0,013 ± 0,012	0,018 ± 0,011						
	4	0,106 ± 0,026	0,104 ± 0,039	0,090 ± 0,038						
	6	0,141 ± 0,047	0,204 ± 0,095	0,209 ± 0,066						

>LDQ : inférieur à la limite de quantification; N.D. : résultat non disponible (sac percé, échantillons mal identifiés, aucune urine, ou problème analytique);

Moy. : moyenne pour 5 participants; É.-t. : écart-type. Température donnée en °C du thermomètre du globe à boule humide.

Expositions de 4h en chambre d'inhalation à des concentrations de solvant équivalentes à la valeur moyenne d'exposition pondérée (VEMP) en vigueur au Québec pour chacun des solvants.



## ANNEXE B

**Tableau 15. Liste des abréviations utilisées dans les équations du modèle TCBP dans Simbiology**

Abréviation	Définition
Qm	Débit aux muqueuses
Qp	Débit alvéolaire
Qc	Débit cardiaque
FQl	Fraction du débit cardiaque au foie
FQk	Fraction du débit cardiaque aux reins
FQrp	Fraction du débit cardiaque aux tissus richement perfusés
FQsp	Fraction du débit cardiaque aux tissus pauvrement perfusés
FQsk	Fraction du débit cardiaque à la peau
FQf	Fraction du débit cardiaque aux tissus adipeux
Ci	Concentration solvant inhalée
Cl	Concentration solvant foie
Ck	Concentration solvant reins
Crp	Concentration solvant tissus richement perfusés
Csp	Concentration solvant tissus pauvrement perfusés
Csk	Concentration solvant peau
Cf	Concentration solvant tissus adipeux
Cp	Concentration solvant poumons
Ca	Concentration solvant sang artériel
Cv	Concentration solvant sang veineux
Cmi	Concentration solvant muqueuse respiratoire – entrée
Cmu	Concentration solvant muqueuse respiratoire – sortie
Pw	Coefficient de partage eau:sang
Pl	Coefficient de partage foie:sang
Pk	Coefficient de partage reins:sang
Prp	Coefficient de partage tissus richement perfusés:sang
Psp	Coefficient de partage tissus pauvrement perfusés:sang
Psk	Coefficient de partage peau:sang
Pf	Coefficient de partage tissus adipeux:sang
Pku	Coefficient de partage reins:urine
Km	Constante d'affinité du métabolisme
Vmax	Vitesse maximale du métabolisme
Kcresol	Constante d'excrétion de l'o-crésol
Acresol	Quantité o-crésol accumulée dans le sang
Kendo	Constante de formation endogène de l'acétone
Kf	Constante de métabolisme de premier ordre du dichlorométhane

Tableau 16. Équations du modèle TCBP dans Simbiology

Description	Code du modèle TCBP dans Simbiology
<i>Réactions générales</i>	
Taux inhalation solvant	[Inhalation rate] = $Q_p \cdot C_i$
Taux exhalation solvant	[Exhalation rate] = $Q_p \cdot C_{mo}/P_w$
Métabolisme solvant	Metabolism = $V_{max} \cdot C_i / P_i / (K_m + C_i / P_i)$
Foie - entrée	[Liver In] = $Q_c \cdot F_{Ql} \cdot C_a$
Foie - sortie	[Liver out] = $Q_c \cdot F_{Ql} \cdot C_l / P_l$
Tissus adipeux - entrée	[Fat In] = $Q_c \cdot F_{Qf} \cdot C_a$
Tissus adipeux - sortie	[Fat out] = $Q_c \cdot F_{Qf} \cdot C_f / P_f$
Tissus richement perfusés - entrée	[RP In] = $Q_c \cdot F_{Qrp} \cdot C_a$
Tissus richement perfusés - sortie	[RP out] = $Q_c \cdot F_{Qrp} \cdot C_{rp} / P_{rp}$
Tissus pauvrement perfusés - entrée	[SP In] = $Q_c \cdot F_{Qsp} \cdot C_a$
Tissus pauvrement perfusés - sortie	[SP out] = $Q_c \cdot F_{Qsp} \cdot C_{sp} / P_{sp}$
Peau - entrée	[Skin in] = $Q_c \cdot F_{Qsk} \cdot C_a$
Peau - sortie	[Skin out] = $Q_c \cdot F_{Qsk} \cdot C_{sk} / P_{sk}$
Excrétion solvant	[Excretion] = $C_k / P_{ku} \cdot K_{ur}$
Reins - entrée	[K in] = $Q_c \cdot F_{Qk} \cdot C_a$
Reins - sortie	[K out] = $Q_c \cdot F_{Qk} \cdot (C_k / P_k)$
Sang veineux	Venous = $Q_c \cdot C_v$
Sang artériel	Arterial = $Q_c \cdot C_p$
<i>Réactions spécifiques aux solvants</i>	
Métabolisme premier ordre dichlorométhane	[First order] = $(K_f \cdot C_l) \cdot \text{Liver}$
Formation autres métabolites toluène	[Others F rate] = $(1 - S_Y) \cdot V_{max} \cdot C_l / P_l / (K_m + C_l / P_l)$
Formation o-crésol	[Cresol F Rate] = $(S_Y) \cdot V_{max} \cdot C_l / P_l / (K_m + C_l / P_l)$
Excrétion o-crésol	[Cresol excretion rate] = $K_{cresol} \cdot A_{cresol} \cdot (108.14 / 92.14)$
Poumons - entrée acétone	In = $Q_p \cdot C_{mi} / P_w$
Poumons - sortie acétone	Out = $Q_p \cdot C_p / P_b$
Muqueuse respiratoire (entrée->sortie) acétone	mucous in = $Q_m \cdot C_{mi}$
Muqueuse respiratoire (sortie->entrée) acétone	mucous out = $Q_m \cdot C_{mo}$
Acétone - formation endogène	Endogenous = Kendo
<i>Intégrations</i>	
Concentration foie (acétone)	$d(C_l)/dt = 1/\text{Liver} \cdot (-\text{Metabolism} - [\text{Liver out}] + [\text{Liver In}] + \text{Endogenous})$
Concentration foie (toluène)	$d(C_l)/dt = 1/\text{Liver} \cdot (-[\text{Others F rate}] - [\text{Cresol F Rate}] - [\text{Liver out}] + [\text{Liver In}])$
Concentration foie (dichlorométhane)	$d(C_l)/dt = 1/\text{Liver} \cdot (-\text{Metabolism} - [\text{First order}] - [\text{Liver out}] + [\text{Liver In}])$
Concentration tissus adipeux	$d(C_f)/dt = 1/\text{Fat} \cdot (-[\text{Fat out}] + [\text{Fat In}])$
Concentration tissus richement perfusés	$d(C_{rp})/dt = 1/[\text{Richly Perfused}] \cdot (-[\text{RP out}] + [\text{RP In}])$
Concentration tissus pauvrement perfusés	$d(C_{sp})/dt = 1/[\text{Slowly Perfused}] \cdot (-[\text{SP out}] + [\text{SP In}])$
Concentration urine	$d(C_u)/dt = 1/\text{Urine} \cdot ([\text{Excretion}])$
Concentration peau	$d(C_{sk})/dt = 1/\text{Skin} \cdot ([\text{Skin in}] - [\text{Skin out}])$
Concentration reins	$d(C_k)/dt = 1/\text{Kidney} \cdot (-[\text{Excretion}] + [\text{K in}] - [\text{K out}])$
Concentration sang veineux	$d(C_v)/dt = 1/[\text{Venous blood}] \cdot ([\text{SP out}] + [\text{RP out}] + [\text{Fat out}] + [\text{Liver out}] + [\text{Skin out}] + [\text{K out}] - \text{Venous})$
Concentration sang artériel	$d(C_a)/dt = 1/[\text{Arterial Blood}] \cdot (-[\text{Fat In}] - [\text{RP In}] - [\text{SP In}] - [\text{Liver In}] - [\text{Skin in}] - [\text{K in}] + \text{Arterial})$
Concentration poumons	$d(C_{pACE})/dt = 1/\text{Lungs} \cdot (\text{Venous} - \text{Arterial} + \text{In} - \text{Out})$
Concentration muqueuse - entrée (acétone)	$d(C_{mi})/dt = 1/[\text{Mucus In}] \cdot ([\text{Inhalation rate}] - \text{In} - [\text{mucous in}] + [\text{mucous out}])$
Concentration muqueuse - sortie (acétone)	$d(C_{mo})/dt = 1/[\text{Mucous Out}] \cdot (-[\text{Exhalation rate}] + [\text{mucous in}] - [\text{mucous out}] + \text{Out})$
o-crésol accumulé dans le sang	$d(A_{cresol})/dt = [\text{Cresol F Rate}] - [\text{Cresol excretion rate}]$
Volume urine	$d(\text{urine})/dt = K_{ur}$