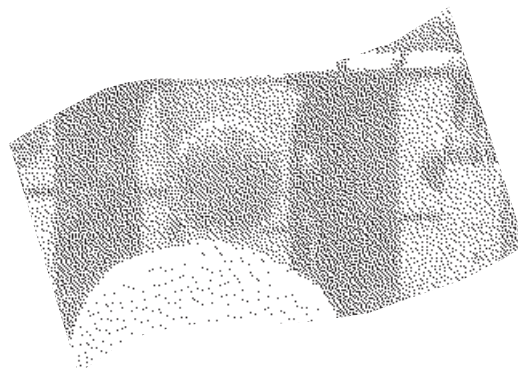


Modélisation de l'exposition au monoxyde de carbone



ÉTUDES ET RECHERCHES

Andrea Scarino
Robert Tardif

R-433

RAPPORT





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

NOS RECHERCHES *travaillent pour vous !*

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.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

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

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.

www.irsst.qc.ca

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

Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2005

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
octobre 2005

Modélisation de l'exposition au monoxyde de carbone

Andrea Scarino et Robert Tardif

Département de santé environnementale et santé au travail,
Université de Montréal

ÉTUDES ET
RECHERCHES

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



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

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

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.**

TABLE DES MATIÈRES

- 1. Contexte et problématique**
 - 2. Surveillance biologique de l'exposition au monoxyde de carbone**
 - 3. Objectifs du projet**
 - 4. Méthodologie**
 - 4.1 Modèle toxicocinétique**
 - 4.2 Validation du modèle**
 - 5. Description des scénarios d'exposition étudiés**
 - Exposition continue (8 h) à la VEMP (35 ppm) ou à la TLV[®] (25 ppm)
 - Exposition à des pics de CO respectant la VEMP
 - Exposition à des pics seulement
 - Exposition à diverses charges de travail (Repos, 50 et 100W) ou selon divers poids corporels
 - Exposition selon un horaire variable (8 vs 12 heures)
 - Exposition d'un fumeur type à la VEMP ou TLV[®]
 - 6. Résultats**
 - 6.1 Impact d'une exposition continue sur le %COHb (VEMP ou TLV[®])**
 - 6.2 Impact des pics de CO sur le %COHb**
 - 6.3 Impact de la charge de travail sur le %COHb**
 - 6.4 Impact d'un horaire variable sur le %COHb**
 - 6.5 Impact du poids corporel sur le %COHb**
 - 6.6 Impact de la consommation de cigarettes sur le %COHb**
 - 7. Discussion et conclusions**
 - 8. Bibliographie**
 - 9. Annexes**
-

1. CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE

Le sous-comité permanent du conseil d'administration de la CSST sur la révision des normes (comité 3.33.1) a comme mandat de déterminer le niveau des normes d'exposition aux substances chimiques dans l'air des milieux de travail. Ces normes d'exposition visent simultanément à intégrer au maximum les connaissances scientifiques disponibles tout en établissant des niveaux acceptables du point de vue de la faisabilité technique permettant toutefois d'assurer la protection des personnes. L'établissement d'une norme est d'autant plus critique qu'il pourra conduire à des impacts sur la santé des individus de même que sur la santé économique d'une entreprise. L'IRSST et la CSST soutiennent les parties patronale et syndicale par leur apport des connaissances scientifiques à jour.

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz toxique auquel de nombreux travailleurs et travailleuses sont exposés dans une multitude de milieux de travail. Le sous-comité permanent du conseil d'administration de la CSST sur la révision des normes (comité 3.33.1) considère actuellement la possibilité de revoir à la baisse le niveau de la norme actuelle à savoir la valeur moyenne d'exposition (VEMP : 35 ppm) ainsi que le niveau d'exposition de courte durée (VECD : 200 ppm). Comme les impacts économiques peuvent être énormes pour les entreprises, les parties ont spécifiquement demandé à l'IRSST, lors de la rencontre tenue le 5 mai 2004, s'il était possible en se basant sur une approche basée sur la modélisation toxicocinétique d'estimer l'impact de divers scénarios d'exposition au CO sur le taux de carboxyhémoglobine. Le présent rapport présente les résultats d'une étude de modélisation toxicocinétique portant sur cette question qui a été réalisée par l'équipe du professeur Robert Tardif, du département de santé environnementale et santé au travail à l'Université de Montréal.

Il est bien connu que l'exposition CO se traduit par des niveaux sanguins variables de carboxyhémoglobine (COHb), lesquels sont exprimés en pourcentages de COHb (%COHb). La VEMP actuellement en vigueur au Québec pour le CO est de 35 ppm pour 8 heures d'exposition. Le niveau attendu de %COHb pour une exposition à la TLV® de l'ACGIH (25 ppm) est de 3.5%. C'est cette dernière valeur qui apparaît présentement dans le Guide de surveillance biologique de l'IRSST (IRSST, 2004).

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer le taux de %COHb chez un individu (par exemple, la production endogène de CO; la fumée de cigarettes; une exposition au dichlorométhane). En revanche, on connaît mal l'influence exercée par le niveau de la charge de travail ou encore par l'exposition à des pics de CO sur les niveaux produits de %COHb pour des expositions professionnelles à ce

contaminant. Par exemple, pour un niveau d'exposition moyen de 35 ppm, quel est l'impact de l'exposition à des pics de CO à 200 ppm, de durées variables, sur le %COHb? Ou encore : quelle influence, une charge de travail légère ou moyenne, est-elle susceptible de produire sur les niveaux de %COHb?

2. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AU MONOXYDE DE CARBONE ^{1,2}

Le CO est absorbé par la voie pulmonaire et se lie de façon importante et extrêmement forte (80-90%) à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (COHb). Cette liaison a comme conséquence de réduire la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus de l'organisme, phénomène qui est à l'origine de la toxicité imputable à ce gaz (hypoxie). L'affinité du CO est de 200-250 fois supérieure à celle de l'oxygène. La vitesse d'élimination de CO de même que le retour vers un niveau subtoxique de COHb dépend de plusieurs facteurs dont, 1) le taux de dissociation du complexe COHb, 2) la ventilation alvéolaire, 3) la durée d'exposition, 4) la concentration ambiante d'oxygène et, finalement 5) le degré de saturation de la COHb (%COHb).

Le pourcentage de COHb (%COHb) peut être utilisé à la fois comme biomarqueur de l'exposition au CO et également comme biomarqueur de la toxicité associée à ce gaz. En fait, le %COHb est actuellement le biomarqueur le plus utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition au CO. La valeur de référence proposée dans le guide de surveillance biologique de l'IRSST² et par l'ACGIH¹ pour le %COHb est de 3,5%. À noter, cette valeur correspond à une exposition de 8 h à une concentration de 25 ppm. Pour être représentatif d'une exposition pondérée dans le temps, le %COHb doit être mesuré à partir d'un échantillon de sang ayant été prélevé après au moins 3 heures d'exposition, et au plus tard 10-15 minutes après cessation de l'exposition. Finalement l'évaluation de l'exposition en milieu professionnel ou environnemental peut être également basée sur la mesure de la concentration du CO inchangé dans l'air expiré.

3. OBJECTIFS DU PROJET

L'objectif général de ce projet était d'étudier, à l'aide d'une approche de modélisation toxicocinétique, l'influence exercée par diverses conditions d'exposition sur les taux de %COHb.

Plus spécifiquement nous avons estimé :

- l'impact de divers scénarios d'exposition au CO, impliquant ou non des pics d'exposition durant une journée de travail typique;
 - l'impact de la charge de travail (repos vs 50W vs 100W);
 - l'influence exercée par le poids des individus exposés;
-

- l'impact associé à l'usage du tabac (cigarettes), via son influence sur le niveau de base de %COHb;
- l'influence résultant de l'allongement du quart de travail,

sur les niveaux de %COHb produits chez un travailleur type.

4. MÉTHODOLOGIE

Il existe très peu de données expérimentales humaines qui permettent de répondre de façon satisfaisant aux questions identifiées plus haut. Certaines questions exigeraient d'ailleurs le recours à des expérimentations qui seraient difficilement justifiables du point de vue éthique. Or il existe aujourd'hui une alternative, laquelle est basée sur l'utilisation d'un modèle hybride «biologique-mathématique». Ce type de modèle consiste en une série d'équations mathématiques et permet de reproduire les principaux mécanismes qui déterminent la cinétique du CO dans un organisme. Lorsque validé un tel modèle peut être utilisé pour décrire et même prédire le comportement toxicocinétique du CO, incluant la production endogène de COHb, pour différentes conditions d'exposition. C'est l'approche qui a été choisie dans cette étude. Cependant, il est utile de rappeler à ce stade que les données qui sont présentées dans ce rapport doivent être interprétées avec prudence, en gardant à l'esprit qu'elles représentent des valeurs estimées par modélisation, pour un travailleur-type, et non pas des données observées en milieu de travail ou produites de façon expérimentale en laboratoire dans des conditions contrôlées.

4.1 Modèle toxicocinétique

Les simulations ont été réalisées à l'aide d'un modèle à 2 compartiments (sang et poumons) comprenant une entrée et une sortie (Figure 1). Le modèle qui a été développé est une version qui a été élaborée à partir de 3 modèles qui ont déjà été proposés par divers auteurs : Andersen et coll. (1991)⁴, Tikuisis et coll. (1992)³ et Jonsson et coll. (2001)⁵. En plus de l'exposition à des niveaux ambiants de CO (air inspiré), ce modèle permet de prendre en compte la production endogène de CO dans l'organisme (RENco) (Tableau 1). Le taux d'accumulation du CO dans l'organisme (TAMco) (Annexe 1), dépend de plusieurs facteurs, le plus important étant la différence qui existe entre la pression partielle exercée par le CO dans les capillaires artériels (PCco) et la pression partielle de CO dans l'air alvéolaire (PAco) ou en d'autres termes le gradient de concentration. L'absorption à travers la muqueuse alvéolaire se produit lorsque la valeur de PAco est supérieure à celle de PCco; dans le cas contraire, c'est l'élimination qui est favorisée. L'interface entre les capillaires artériels et les alvéoles n'étant pas complètement perméable au CO, la description du passage nécessite l'utilisation d'un coefficient de diffusion (DLco), lequel influence l'accumulation (TAMco) du gaz. Le

coefficient de diffusion est un paramètre dont la valeur varie en fonction de la taille des molécules. L'élimination du CO se fait uniquement par la voie pulmonaire et est décrite par l'utilisation d'un facteur d'élimination (f_1) tel que décrit par Andersen et coll. (1991)⁴.

Il existe une production endogène de CO qui se traduit par des niveaux résiduels de %COHb de l'ordre de 0,4% à 0,7%. Généralement, ces niveaux peuvent augmenter chez la femme enceinte (approximativement 2,6%), chez les individus vivants dans des zones urbaines (1-2%), les fumeurs (cigarettes : 5-9%; cigares : 20%) ou chez les automobilistes qui empruntent quotidiennement les voies rapides (5%). En conséquence, nous avons opté, pour les besoins de cette étude, de fixer le niveau résiduel de %COHb à 0,63% (concentration à l'équilibre) pour notre travailleur type. Les paramètres de même que les équations qui figurent dans le modèle sont présentés dans le Tableau 1 et l'Annexe 1. Les simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel ACSL (Advanced Continuous Simulation Language) (AEGIS Technologies Group Inc., Huntsville, AL). Notre équipe possède une longue expérience (+ de 15 années) dans le développement de tels modèles toxicocinétiques et leur utilisation en analyse de risque.

4.2 Validation du modèle

Dans un premier temps, nous avons vérifié la validité du modèle en comparant les valeurs de % COHb simulées à l'aide de ce modèle avec des données expérimentales provenant de deux études déjà publiées : Peterson et coll.⁶ (Figure 2) et Tikuisis et coll.³ (Figure 3). Par ailleurs, Santé Canada⁷ rapporte que la valeur de %COHb attendue pour une exposition à 21 ppm de CO pendant huit heures (homme de 70 kg au repos) est de 2,9 %. Or, le présent modèle prédit une valeur de 2,89%. Finalement, la valeur de %COHb prédite pour une exposition (8h) à 25 ppm (TLV de l'ACGIH) de CO est de 3,31 %, soit une valeur légèrement inférieure à la valeur proposée par cet organisme (3,5%). Ainsi globalement, les données montrent que le modèle développé, dans le cadre de cette étude, est acceptable et peut être utilisé pour réaliser certaines simulations, à l'intérieur évidemment de limites raisonnables quant aux conditions d'exposition testées. À noter que le seul paramètre dont nous avons ajusté la valeur, afin de reproduire les données expérimentales, est celui qui décrit la production endogène de CO et laquelle permet de fixer le %COHb résiduel à 0,63%.

5. DESCRIPTION DES SCÉNARIOS D'EXPOSITION ÉTUDIÉS

Divers scénarios d'exposition ont été étudiés quant à leur impact sur la valeur du %COHb chez un travailleur type (homme de 70 kg) :

- i) Exposition continue durant 8 heures consécutives à 35 ppm de CO, soit la valeur de la VEMP au Québec;
- ii) Exposition continue durant 8 heures consécutives à 25 ppm de CO, soit la valeur de la TLV®-TWA (ACGIH);

- iii) Exposition à la VEMP durant 8 heures consécutives, avec 4 épisodes d'exposition de 15 minutes à des pics de CO de 50, 100, 200 ppm (VECD);
- iv) Exposition à des pics seulement.

Ces simulations ont été faites pour trois niveaux de charge de travail : repos, 50 et 100W. Une intensité de 50W correspond à un travail léger qui est celle d'un travailleur moyen. Nous avons également vérifié l'impact du poids corporel (50-100 kg) sur la valeur de %COHb, l'influence exercée par l'allongement du quart de travail (8 à 12 heures), et finalement, prédit les niveaux de %COHb produits par l'exposition au CO chez un fumeur type (ex, 1 paquet de cigarettes /jour).

6. RÉSULTATS

6.1 Impact de l'exposition continue sur le %COHb

La figure 4A illustre l'évolution du %COHb durant une période de 24 heures incluant une exposition durant 8 heures à deux concentrations de CO : 25 ppm (TLV®-TWA, ACGIH) ou 35 ppm (VEMP, Québec). Dans chaque cas, la valeur maximale de %COHb est obtenue à la fin l'exposition; elle est de 4,37% pour 35 ppm et de 3,31% pour 25 ppm. Cette dernière valeur est légèrement inférieure à la valeur proposée par l'ACGIH et l'IRSST, soit 3,5%.

6.2 Impact des pics de CO sur le %COHb Avec exposition continue (VEMP)

Les figures 5A, B et C présentent, entre autres, les concentrations de COHb résultant de l'exposition à des scénarios d'exposition de 8 heures, au repos, incluant 4 épisodes durant lesquels la concentration de CO augmente **instantanément** à 50, 100 ou 200 ppm durant 15 minutes, tout en respectant une concentration moyenne égale à la VEMP (35 ppm). Ce scénario permet de vérifier à la fois l'impact des pics dans des conditions qui correspondent à une exposition à la VECD. Pour ce faire la concentration de CO entre les pics a été réduite proportionnellement en fonction de la concentration et du nombre de pics de CO [32,9 ppm (pics à 50 ppm); 25,7 ppm (pics à 100 ppm); 11,43 ppm (pics à 200 ppm)]. Globalement, les résultats montrent que l'impact de ce type de pics d'exposition, durant 15 minutes à 50, 100 ou 200 ppm, a peu d'influence sur le %COHb maximal (sans pic : 4,37%; pics à 50 ppm : 4,45%; pics à 100 ppm : 4,36% ppm; pics à 200 ppm : 4,59%) lorsque la concentration moyenne est égale à la VEMP (35 ppm).

Avec pics seulement

Les figures 6A, B et C présentent, entre autres, les concentrations de COHb résultant de l'exposition à 4 pics (50, 100 ou 200 ppm durant 15 minutes) de CO seuls, au repos, c'est-à-dire sans exposition entre les pics (CO = 0 ppm). Les concentrations moyennes d'exposition calculées et pondérées sur 8 heures correspondent respectivement à, 6.25, 12.5 et 25 ppm. Les valeurs maximales de

%COHb résultant de ces expositions sont respectivement de 1,7%, 2,12% et 3,6%, soit des concentrations inférieures à celle produite par une exposition de 8 heures à la VEMP (4,37%).

6.3 Impact de la charge de travail sur le %COHb Exposition continue (VEMP)

Une augmentation de la charge de travail à des niveaux allant de léger (50W) à moyen (100W), durant 8 heures ne cause pratiquement pas d'augmentation du %COHb (repos : 4,37%; 50W : 4,74%; 100W : 4,68%) (Figure 4B). En revanche, l'impact exercé par une telle augmentation de la charge de travail est exacerbé par la présence de pics d'exposition, ce qui se traduit, dans ce cas, par des niveaux de %COHb pouvant atteindre des valeurs relativement élevées. Par exemple, les valeurs maximales pour une exposition à 100W lorsque la concentration moyenne est égale à la VEMP, et pour des pics de 50, 100 et 200 ppm, atteignent respectivement 5%, 6,25% et 8,6% de COHb (Figure 5A, B, C). La charge de travail exerce également un impact sur le %COHb produit par l'exposition à des pics seuls, à la différence toutefois, que les niveaux produits demeurent légèrement plus faibles : pour 100 W, 2,23% (50 ppm); 4% (100 ppm); 7,6% (200 ppm) (Figure 6A, B, C). À noter qu'une charge de 100W est très exigeante de telle sorte que l'on peut supposer que très peu de travailleurs y sont contraints durant un quart de travail complet.

6.4 Impact d'un horaire variable

La figure 7 illustre l'impact d'un horaire de travail prolongé (de 8 à 12 heures) sur la %COHb pour une exposition correspondant à la VEMP (35 ppm). À l'évidence, l'augmentation produite sur le %COHb de 4,4% à 4,8% est minime en termes de concentration maximale de CO produite.

6.5 Impact de la variation du poids corporel

La figure 8 présente l'évolution du %COHb chez 3 individus dont le poids corporel varie de 50 à 100 kg. Notons que l'augmentation du poids corporel se traduit ici exclusivement par une valeur plus élevée de la ventilation alvéolaire selon une relation allométrique (voir équation 13, Annexe 1). À l'évidence, le modèle suggère que le poids corporel n'a pas de réelle influence sur le %COHb associé à une exposition à la VEMP, au repos.

6.6 Impact de la consommation de cigarettes

La contribution du taux moyen de %COHB associé à la consommation d'un paquet de cigarettes par jour (environ 6%) à la valeur maximale de %COHb résultant de l'exposition à la VEMP ou à la TLV[®] est illustrée à la figure 9. Le modèle suggère que l'usage de la cigarette, conjuguée à une exposition professionnelle, produit des niveaux de %COHb pouvant atteindre respectivement 8,35% (VEMP) et 9,45% (TLV[®]), comparativement à 4,37% (VEMP) et 3,31% (TLV[®]) chez un non-fumeur.

7. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'objectif de ce projet était d'étudier à l'aide d'un modèle toxicocinétique l'influence exercée par divers facteurs sur le pourcentage de COHb résultant de l'exposition au CO durant une journée de travail type. Une exposition à la VEMP actuelle produit une valeur de %COHb (4,37%) supérieure (+ 24%) à celle proposée par l'ACGIH (3,5%) comme indice biologique d'exposition (IBE®). L'impact des divers facteurs étudiés dans cette étude varie sensiblement d'un à l'autre.

Alors que le poids corporel et l'allongement des heures travaillées semblent n'avoir que peu d'impact, au contraire l'exposition à des pics et la charge de travail peuvent, lorsque conjugués, modifier à la hausse le niveau de %COHb. Il est bien connu que toute augmentation du niveau de la charge de travail se traduit par un accroissement de la ventilation alvéolaire, ce qui contribue à favoriser l'absorption de CO mais également, parallèlement, à accélérer la dégradation de la COHb formée. L'examen de la figure 6 permet de visualiser l'impact d'un tel phénomène sur le %COHb.

Les résultats montrent que l'effet combiné des pics et d'un accroissement de la charge de travail contribue à produire les niveaux les plus élevés de %COHb (figure 5). Ainsi, une exposition, au repos, à des pics de 50, 100 et 200 ppm pour une durée totale d'une heure (4 x 15 minutes) sur un quart de 8 heures, et pour une concentration moyenne de 35 ppm, se traduit par des niveaux de %COHb qui sont supérieurs à la valeur de 3,5% durant les 3 dernières heures du quart de travail et durant les 2 heures suivantes. À ce chapitre, on peut supposer que l'impact de pics d'exposition dépendra non seulement de la concentration ambiante de CO mais également de la durée des pics.

L'effet combiné d'une charge de travail intense (100 W) et des pics a pour résultat d'augmenter non seulement les niveaux de %COHb qui peuvent atteindre 8%, mais également la période durant laquelle la valeur de 3,5% est dépassée, soit 10 heures consécutives (8 heures d'exposition + 2 heures post exposition).

Finalement, il est généralement reconnu que la consommation d'un paquet de cigarettes par jour produit des niveaux résiduels de %COHb pouvant atteindre jusqu'à 6%. La figure 9 montre l'impact de la cigarette (1 paquet/jour) sur le %COHb (pratiquement additif). Ce facteur peut certainement contribuer à produire des taux relativement élevés de %COHb chez un travailleur moyen, fumeur, soumis à une charge de travail légère et simultanément exposés à des pics de CO durant son quart de travail. Rappelons ici qu'une description fidèle des effets de la consommation de cigarettes sur le %COHb n'était pas un objectif de la présente étude. Cependant on peut certainement supposer que les niveaux de %COHb associés à une exposition au CO

seraient passablement plus élevés et également très variables durant ou encore dans les minutes suivant la consommation d'une cigarette.

Par ailleurs, les résultats des simulations montrent que 16 heures après l'exposition le %COHb diminue et se situe au niveau de base, et ce, pour tous les scénarios étudiés.

Finalement, les résultats présentés dans cette étude correspondent à un travailleur moyen en «santé». Il est évident que les niveaux de %COHb peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre. De même certaines conditions physiologiques (ex. pathologie respiratoires ou cardiaques) pourrait affecter sensiblement les taux de %COHB produits lors des scénarios de même que la sensibilité de ces individus aux effets néfastes du CO.

8 BIBLIOGRAPHIE

1. IRSST. (2004) Guide de surveillance biologique de l'exposition
 2. ACGIH. (1999) TLVs (Threshold Limit Values) and BEI (Biological Exposure Indices). American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
 3. Tikuisis P, Kane DM, McLellan TM, Buick F, Fairburn SM. (1992) Rate of formation of carboxyhemoglobin in exercising humans exposed to carbon monoxide. *Journal of Applied Physiology*. 72(4):1311-1319.
 4. Andersen ME, Clewell HJ, Gargas ML, MacNaughton M G, Reitz RH, Nolan RJ, McKenna MJ. (1991) Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling with Dichloromethane, Its Metabolite, Carbon Monoxide, and Blood Carboxyhemoglobin in Rats and Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 108:14-27
 5. Jonsson F, Bois F, Johanson G. (2001) Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Inhalation Exposure of Humans to Dichloromethane during Moderate to Heavy Exercise. *Toxicological Sciences*. 59:209-18
 6. Peterson JE, Stewart RD. (1975) Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures. *Journal of Applied Physiology*. 39(4):633-638.
 7. Santé Canada. (1994) Objectifs nationaux de qualité de l'air ambiant quant au monoxyde de carbone.
-

Tableau 1 : Paramètres et constantes utilisés dans le modèle toxicocinétique du CO

Constantes/ Paramètres	Valeur	Définition
RENcoc	0.075	Constante de production endogène de CO (mg/hr/kg)
RENco	RENcoc×PC ^{0.7}	Métabolisme endogène produisant le CO (mg/hr)
ABcoc	0.3	Quantité de CO résiduel par kilo (mg/kg)
ABco	ABcoc×PC	Quantité de CO résiduel (mg)
PMco	28.0	Poids moléculaire du CO (g/mol)
Pair	713.0	Pression de l'air (mmHg)
RHO	1102.0	Densité du CO (mg/L)
Mmm	234.0	Coefficient d'Haldane
Hbtot	10.0	Concentration totale d'hémoglobine (mM)
KVSg	0.059	Fraction du poids représentant le sang
VSg	KVSg×PC	Volume sanguin (L)
F1	0.85	Facteur d'élimination
OM	0.13	Concentration d'O ₂ pour 100mmHg (mM)
SOLco	0.107	Conc. CO donnant 100mmHg (mM)
KQC	15.44	Constante du débit alvéolaire (L/hr/kg)
KQALV	17.56	Constante du débit cardiaque (L/hr/kg)
DLC	0.647	Constante du coefficient de diffusion (L/hr/mmHg/kg)

Note : PC représente le poids corporel (fixé à 70 kg)

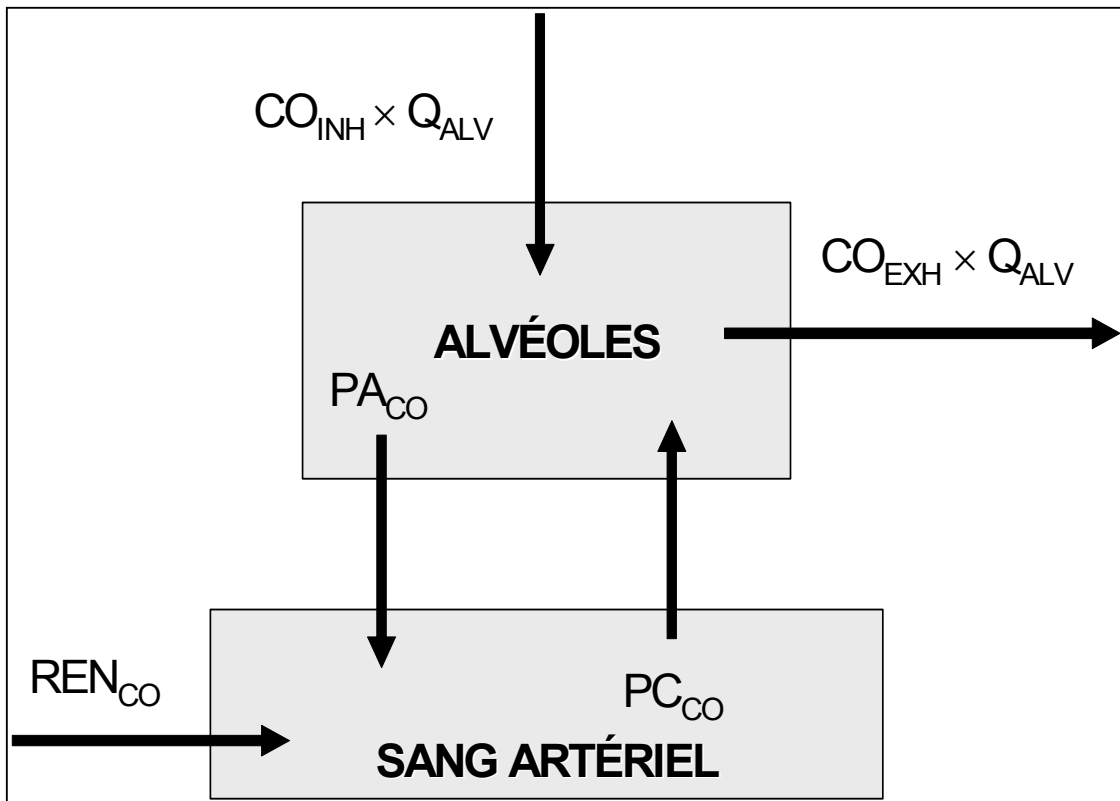


Figure 1. Représentation schématisée du modèle toxicocinétique pour le monoxyde de carbone.

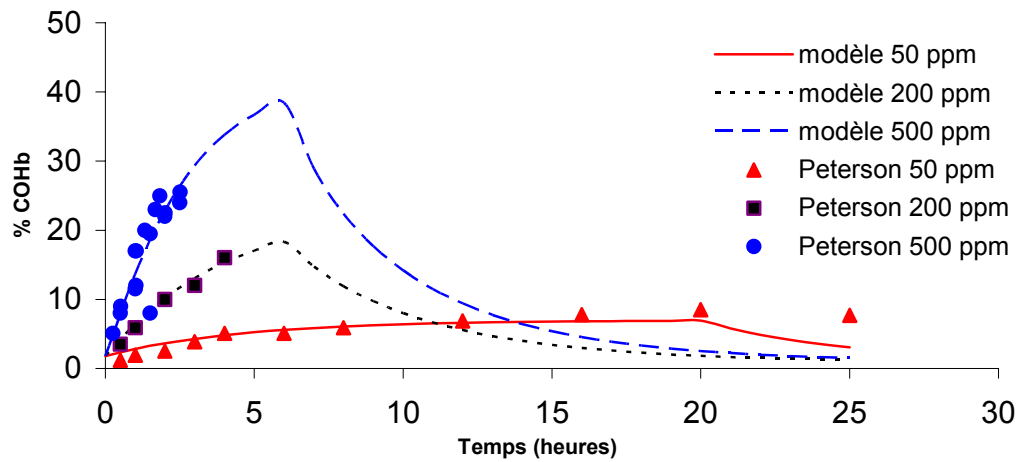


Figure 2. Comparaison des %COHb prédits par le modèle toxicocinétique (lignes) avec les données expérimentales de Peterson et coll.⁶ (symboles).

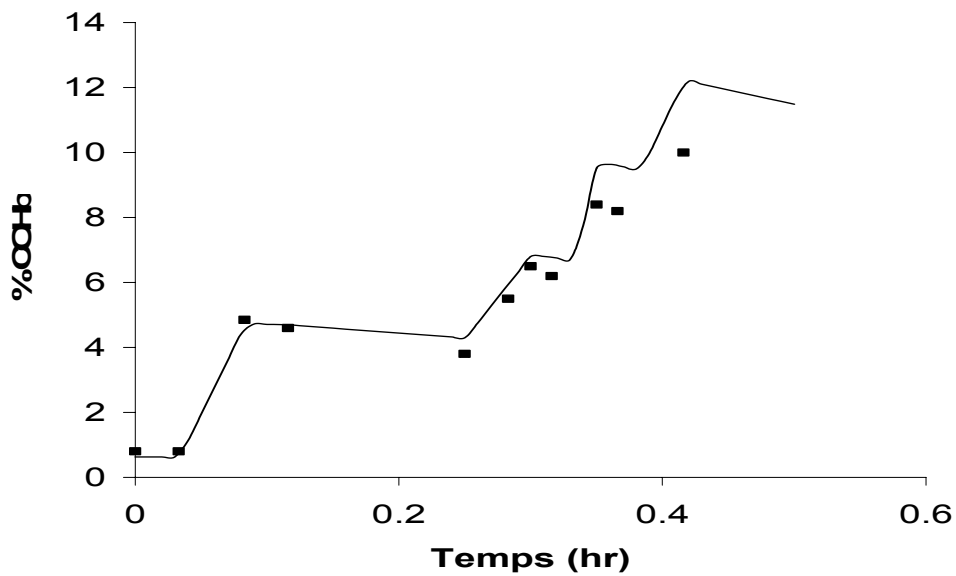


Figure 3. Comparaison des %COHb prédits par le modèle toxicocinétique (ligne) avec les données expérimentales de Tikuisis et coll.³ (symboles).

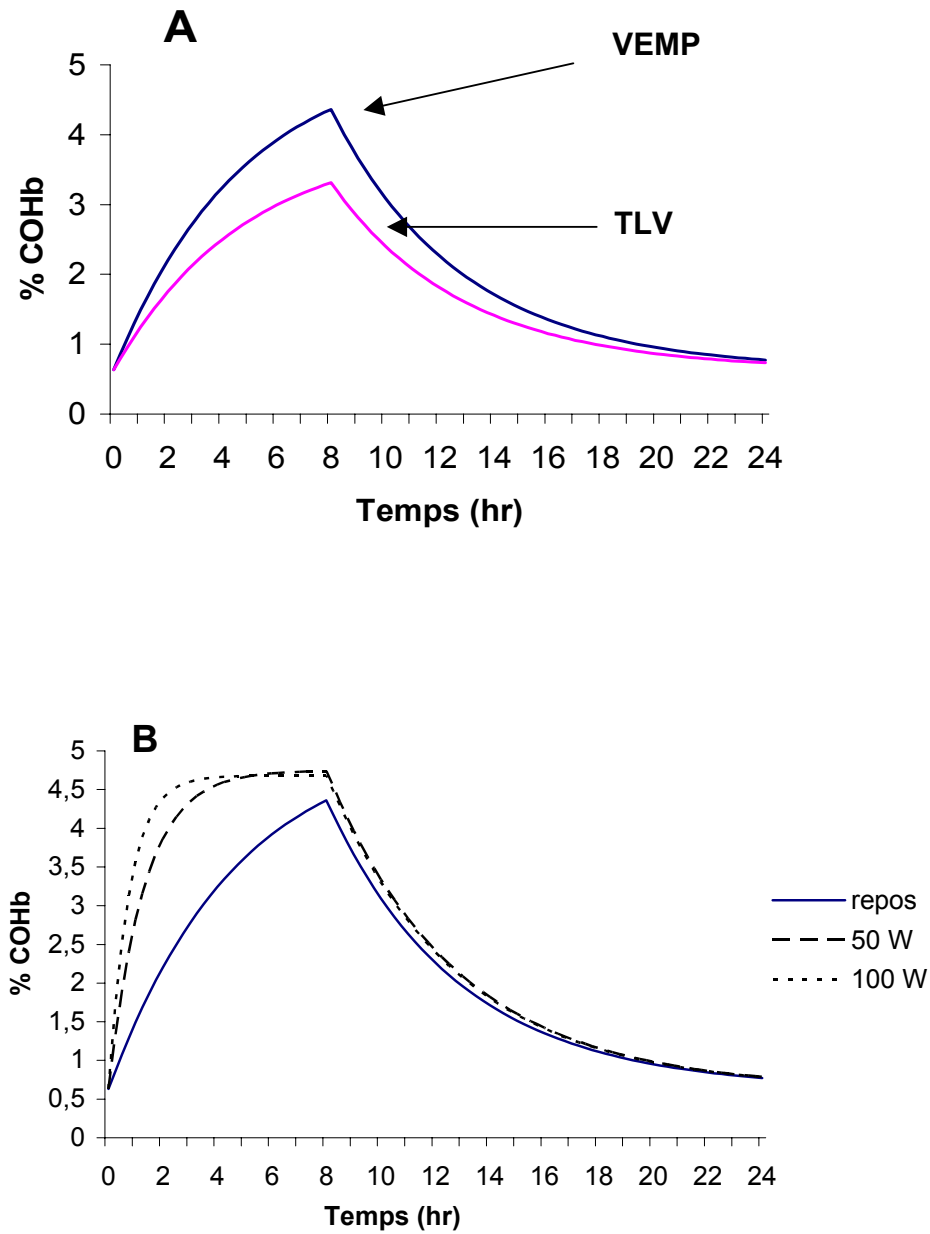


Figure 4. **A** : Pourcentage de COHb prédit pour un travailleur moyen (au repos) exposé, durant 8 heures, à 2 concentrations : 35 ppm (VEMP, Québec) et à 25 ppm (TLV, ACGIH); **B** : Influence de la charge de travail sur le %COHb pour des expositions à 35 ppm.

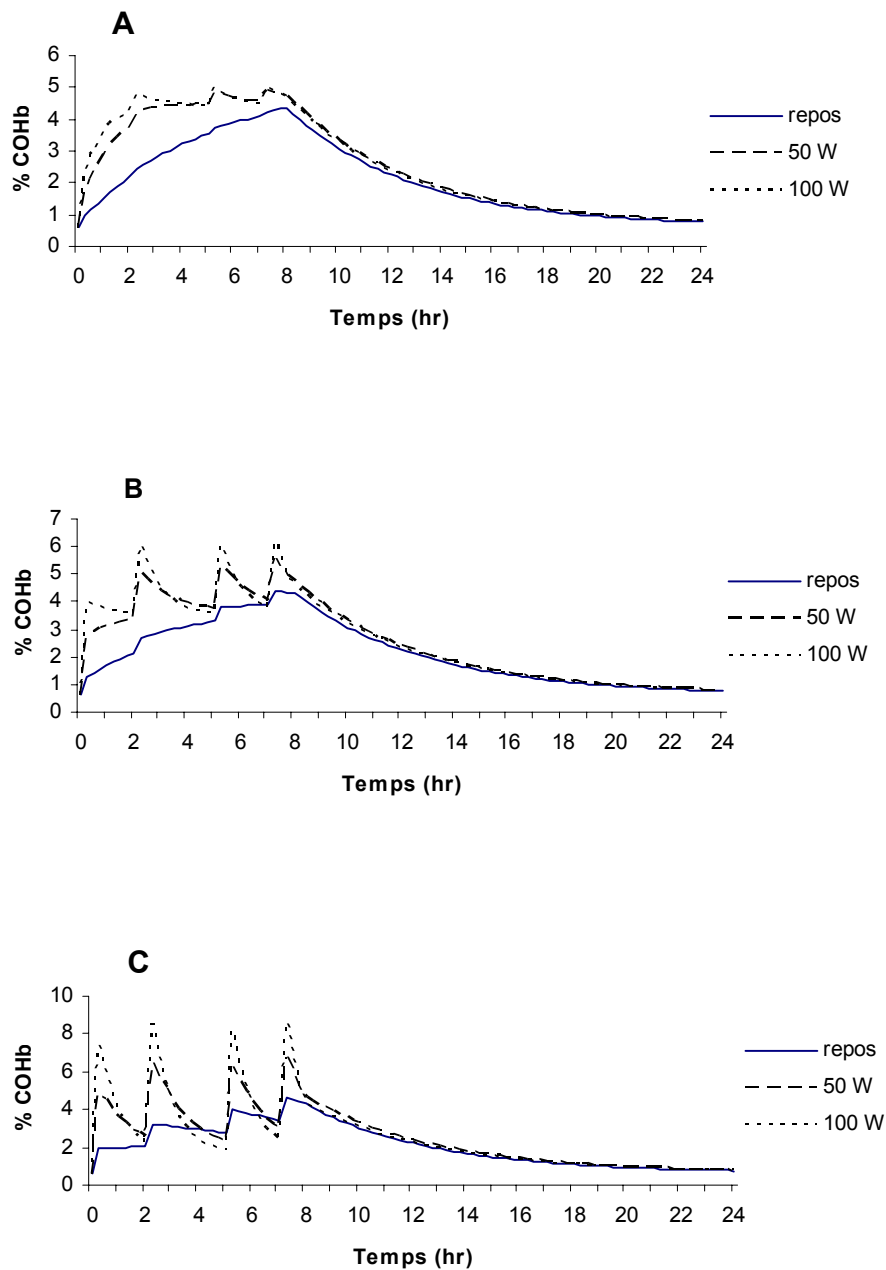


Figure 5. Pourcentages de COHb prédits pour des expositions à une concentration moyenne de 35 ppm, incluant 4 pics de 15 minutes à 50 ppm (A), 100 ppm (B) et à 200 ppm (C), pour 3 niveaux différents de charge de travail.

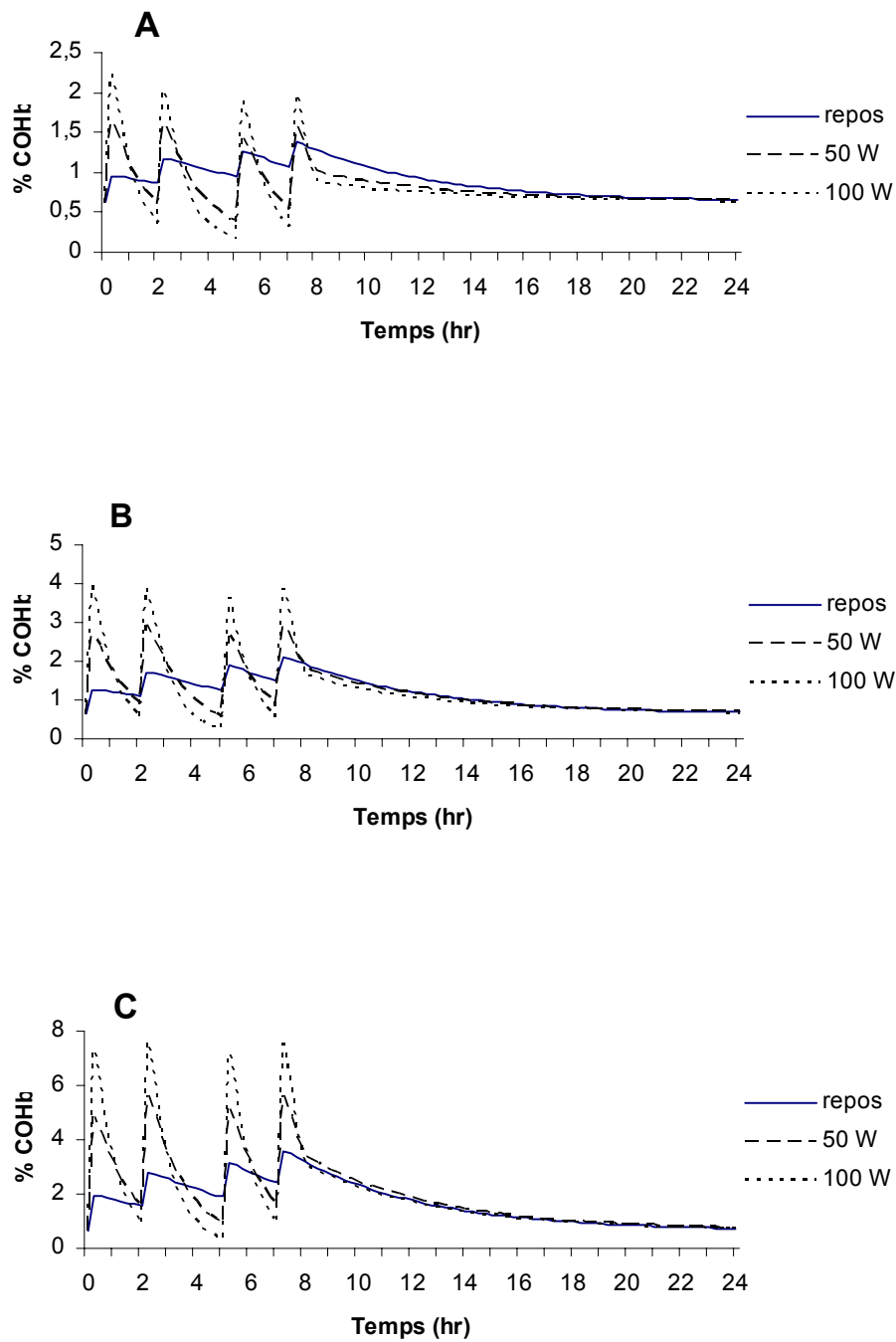


Figure 6. Pourcentages de COHb prédits pour des expositions impliquant seulement 4 pics de 15 minutes à 50 ppm (A), 100 ppm (B) et à 200 ppm (C), pour 3 niveaux différents de charge de travail.

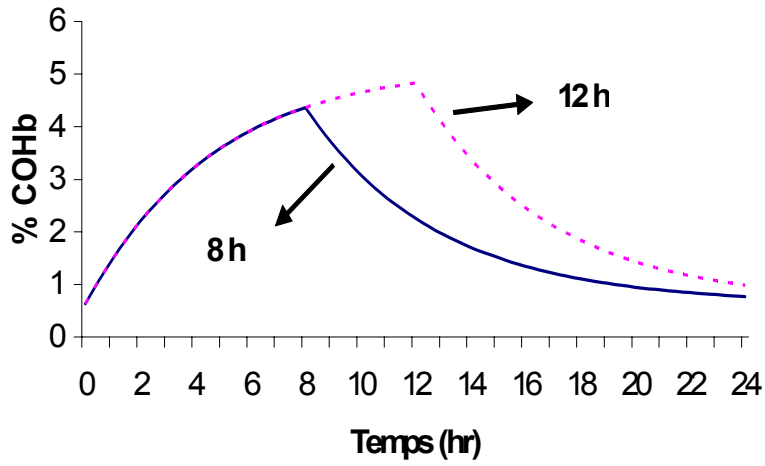


Figure 7. Influence de l'allongement de la durée d'exposition sur le %COHb pour une exposition à 35 ppm, au repos.

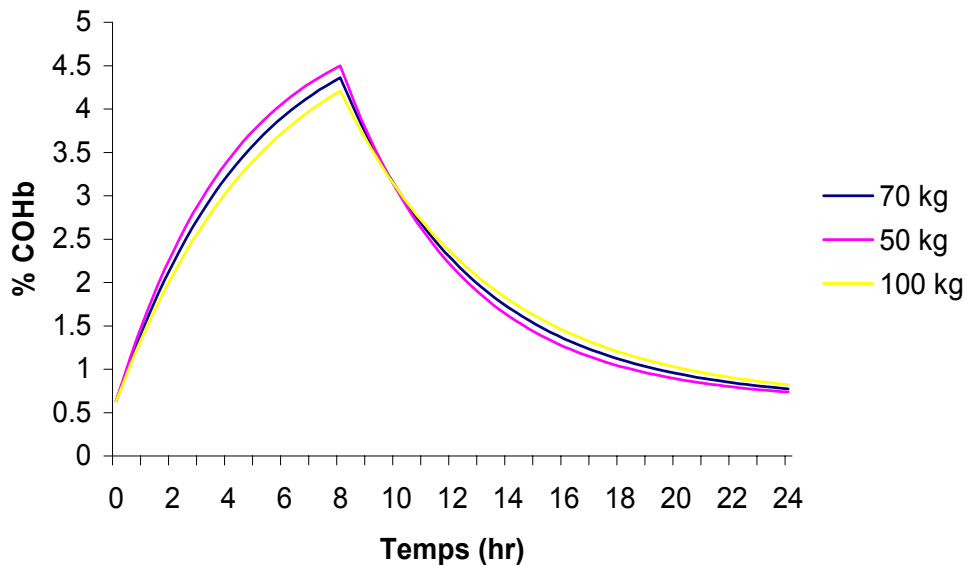


Figure 8. Influence du poids corporel sur le %COHb pour une exposition à 35 ppm, au repos.

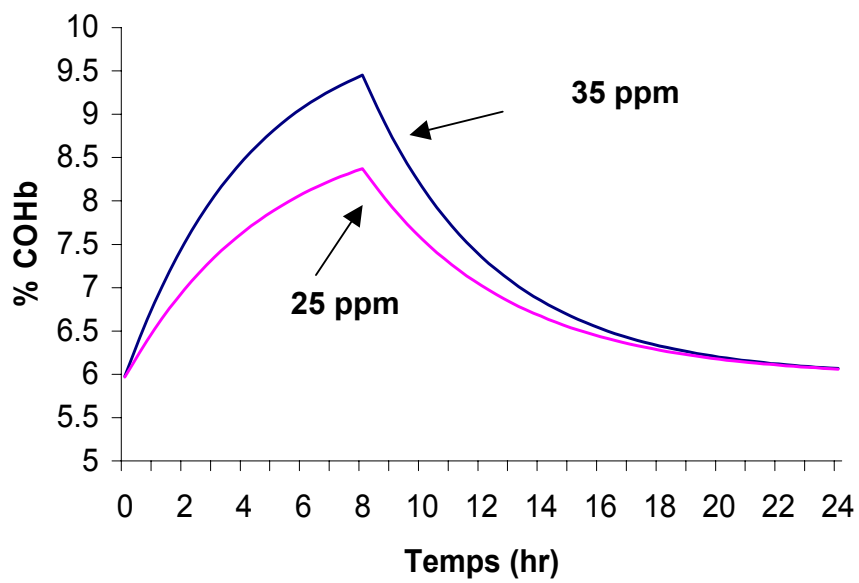


Figure 9. Influence de la consommation de cigarettes (1 paquet/jour) sur le niveau de %COHb pour une exposition à 35 ppm ou 25 ppm, au repos.

ANNEXE 1: Formules utilisées pour la compilation du modèle TCBP

1) Taux d'accumulation de CO dans l'organisme (mg/hr) :

$$TAM_{CO} = REN_{CO} - TCO_e$$

2) CO accumulé dans l'organisme (mg) :

$$AM_{CO} = \int TAM_{CO}$$

3) Concentration totale de CO dans l'organisme (mg/L) :

$$C_{bl} = AM_{CO} / V_{sg}$$

4) Concentration totale de CO dans l'organisme (mmol/L)

$$MC_{bl} = C_{bl} / PM_{CO}$$

5) Élimination du CO (mg/h)

$$TCO_e = DL \times (PC_{CO} - PA_{CO}) \times RHO \times F_1$$

6) Pression dans les capillaires artériels (mmHg)

$$PC_{CO} = CO_{free} \times 100 / SOL_{CO}$$

7) Pression dans l'air alvéolaire (mmHg)

$$PA_{CO} = (PC_{CO} + P_{ico} \times QALV / DL / P_{air}) / (1 + QALV / DL / P_{air})$$

8) Pression de CO inspiré (mmHg)

$$P_{ico} = (CO_{inh} \times P_{air}) / 1000000$$

9) Concentration de CO libre (mmol/L)

$$CO_{free} = (MC_{bl}) - Hb_{CO}$$

10) Concentration d'hémoglobine liée au CO (mmol/L)

$$Hb_{CO} = MC_{bl} / (1 + OM / M_{mm} \times (Hb_{tot} - Hb_{CO}))$$

11) Pourcentage de carboxyhémoglobine

$$CO_{sg} = (Hb_{CO} / Hb_{tot}) \times 100$$

12) Débit cardiaque (L/hr)

$$QC = 3.95 \times \text{travail} + K_{QC} \times BW^{0,7}$$

13) Débit alvéolaire (L/hr)

$$QALV = 18.48 \times \text{travail} + K_{QALV} \times PC^{0,7}$$

14) Capacité de diffusion (L/hr/mmHg)

$$DL = 0.1667 \times \text{travail} + DLC \times PC^{0,92}$$
