

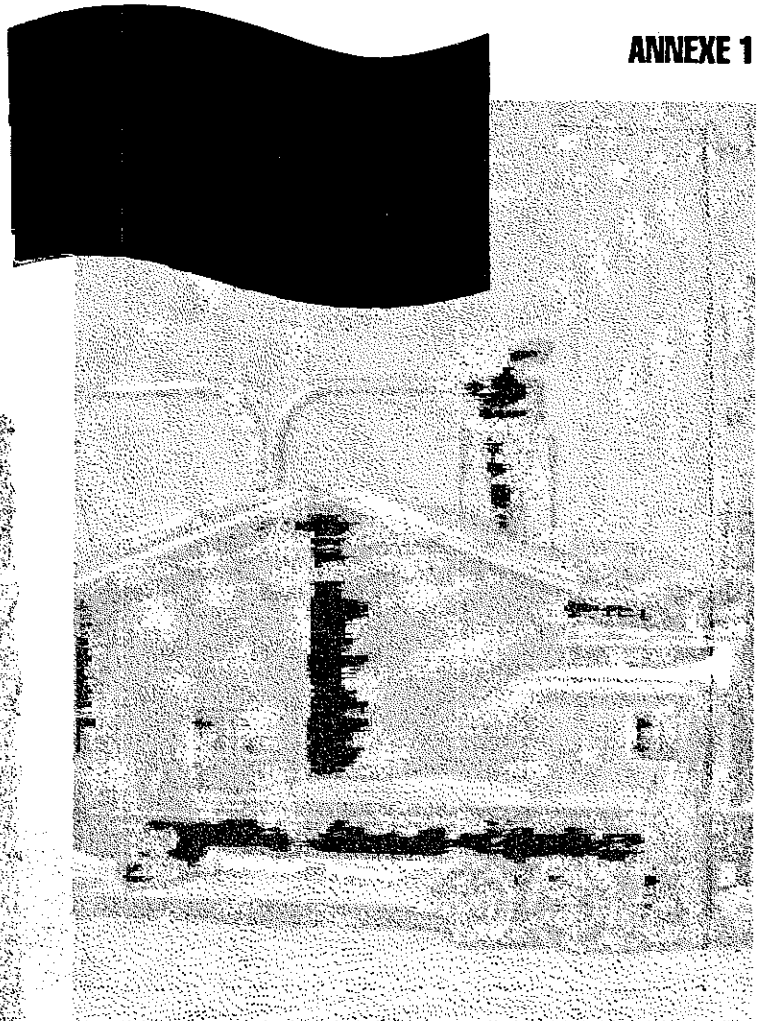
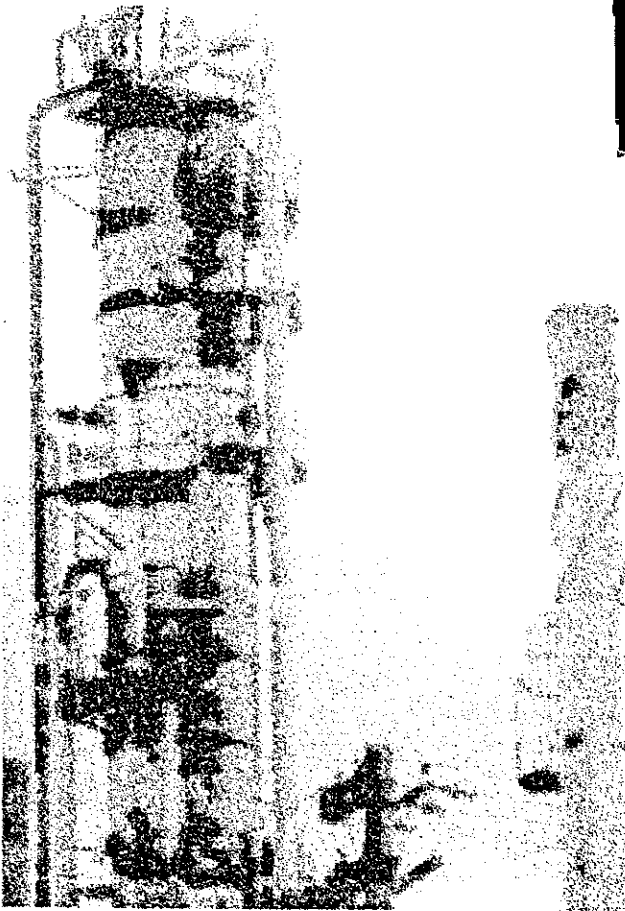
**Ajustement des valeurs
d'exposition admissibles
pour des horaires de travail
non conventionnels**
Annexe 1 - Contribution
de la modélisation toxicocinétique

**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Sylvain Laparé
Robert Tardif
Jules Brodeur

Octobre 1997 RAI-168

ANNEXE 1



IRSST
Institut de recherche
en santé et en sécurité
du travail du Québec

La recherche, pour mieux comprendre

L'Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) est un organisme de recherche scientifique voué à l'identification et à l'élimination à la source des dangers professionnels, et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes. Financé par la CSST, l'Institut réalise et finance, par subvention ou contrats, des recherches qui visent à réduire les coûts humains et financiers occasionnés par les accidents de travail et les maladies professionnelles.

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

Les résultats des travaux de l'Institut sont présentés dans une série de publications, disponibles sur demande à la Direction des communications.

Il est possible de se procurer le catalogue des publications de l'Institut et de s'abonner à *Prévention au travail* en écrivant à l'adresse au bas de cette page.

ATTENTION

Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques doivent être vérifiées à l'aide de la version papier avant utilisation.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

IRSST - Direction des communications
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1 551
Télécopieur: (514) 288-7636
Site internet : www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche en santé
et en sécurité du travail du Québec,

**Ajustement des valeurs
d'exposition admissibles
pour des horaires de travail
non conventionnels
Annexe 1 - Contribution
de la modélisation toxicocinétique**

Sylvain Laparé, Robert Tardif, Jules Brodeur
Université de Montréal

ÉTUDES ET
RECHERCHES

ANNEXE 1

Résumé

Nous avons comparé diverses approches toxicocinétiques susceptibles d'être utilisées dans la détermination de facteurs de correction à appliquer aux VLE lors de scénarios d'exposition non-conventionnels: l'approche toxicocinétique classique à un compartiment et l'approche toxicocinétique à base physiologique.

Ces deux approches ont été appliquées à la correction de trois scénarios-types d'exposition non-conventionnelle, soit quatre journées de travail consécutives de 10 heures suivies de 3 journées de repos, trois journées de travail consécutives de douze heures suivies de quatre journées de repos et, finalement, un horaire de travail 4/3.

Les résultats obtenus indiquent d'abord que l'utilisation d'une méthode d'ajustement des VLE basée sur la toxicocinétique des contaminants résulte en des facteurs de correction qui sont moins sévères que ceux obtenus avec l'approche de OSHA, elle-même basée sur la loi de Haber. Les travaux que nous avons réalisés jusqu'ici nous portent à penser qu'un ajustement basé sur une approche faisant intervenir des notions toxicocinétiques est beaucoup plus réaliste du point de vue toxicologique.

Lorsque l'on connaît la valeur de la demi-vie d'une substance, l'utilisation des graphiques de Hickey et Reist (graphiques élaborés à partir d'un modèle toxicocinétique à un compartiment) représente un moyen rapide et fiable pour établir le facteur de correction. Cette approche est toutefois limitée aux scénarios simples et répétitifs. Dans le cas de scénarios d'exposition plus complexes, comme le scénario correspondant à un horaire de travail 4/3, il est possible de développer également, pour chacun des besoins, un modèle à un compartiment. Enfin, du fait qu'ils intègrent une connaissance des mécanismes toxicocinétiques impliqués dans le devenir des substances dans l'organisme les modèles TCBP offrent des possibilités encore plus étendues.

Table des matières

1.0)	Introduction	1
2.0)	Objectif	3
3.0)	Méthodologie	3
3.1)	Modèle classique à un compartiment	4
3.2)	Modèle toxicocinétique à base physiologique (TCBP)	7
3.0)	Résultats et Discussion	9
3.1)	Modèle de Hickey et Reist	9
3.2)	Modèle pharmacocinétique classique à un compartiment	10
3.3)	Modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP)	12
4.0)	Conclusion	14
	Tableaux et figures	16
	Bibliographie	46
	Annexes	49

1. Introduction

Il existe plusieurs méthodes d'ajustement des valeurs limites d'exposition (VLE) pour des horaires de travail qui s'écartent de l'horaire considéré comme conventionnel. Ces méthodes peuvent être regroupées en deux grandes catégories: les méthodes empiriques et les méthodes toxicocinétiques.

Certaines **méthodes d'ajustement empiriques**, comme celle proposée par OSHA (1979), sont basées sur la loi de Haber et trouvent leur fondement dans l'hypothèse voulant qu'un effet toxique produit par une substance soit proportionnel à la durée et à la concentration d'exposition à cette substance (Eide, 1990). Ces méthodes ont pour objectif d'assurer, lors d'une exposition selon un horaire de travail non-conventionnel, un degré de protection équivalent à celui procuré par une exposition à la VLE pour un horaire conventionnel (5 journées de travail d'une durée de 8 heures suivies de 2 journées de congé). La méthode proposée par OSHA tient compte de la durée de l'exposition et du type d'effet attribuable à un contaminant particulier. D'autres méthodes prennent également en considération la durée de la période de récupération, qui devient forcément plus courte pour des quarts de travail allongés (Brief et Scala, 1975,1986). En raison de leur fondement, les facteurs de correction à appliquer aux VLE et qui sont calculés à partir des méthodes empiriques sont relativement élevés, donc assez conservateurs.

Les **méthodes d'ajustement toxicocinétiques**, qui visent les mêmes objectifs, sont basées sur un principe fondamental en toxicologie voulant que l'intensité d'un effet toxique soit fonction de la concentration du toxique au site d'action. Comme elles sont non seulement basées sur des considérations relatives au scénario d'exposition et au type d'effet anticipé, mais aussi sur des caractéristiques propres à la substance chimique considérée (p.ex., demi-vie) et aux sujets exposés (p.ex., ventilation alvéolaire), elles ont la réputation d'être plus réalistes du point de vue toxicologique (Eide, 1990).

L'ajustement toxicocinétique peut se faire selon l'une ou l'autre de deux approches. La

première utilise un modèle toxicocinétique classique à un compartiment, comme l'ont proposé Hickey et Reist (1977); la deuxième utilise des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP), tel que proposé par Andersen et coll. (1987) et Brodeur et coll. (1990).

L'approche toxicocinétique classique consiste à utiliser un modèle ouvert à un compartiment, décrivant une cinétique d'élimination de premier ordre, pour estimer l'ajustement requis de la concentration d'exposition devant garantir une protection équivalente. C'est en s'appuyant sur un tel modèle, et en adoptant la charge maximale atteinte comme critère d'ajustement, que Hickey et Reist (1977) ont proposé une équation analytique générale ainsi que des équations analytiques spécifiques permettant d'établir le facteur de correction applicable lors de certaines situations d'exposition. À partir de ces équations, les mêmes auteurs ont construit des graphiques permettant de déterminer rapidement le facteur de correction requis; cette méthode requiert toutefois de connaître la valeur de la demi-vie de la substance impliquée.

L'élaboration de telles équations et l'utilisation des graphiques qui en découlent devient cependant difficile lorsque l'horaire de travail n'est ni simple ni répétitif. Dans ces cas, une approche de simulation s'appuyant toujours sur un modèle à un compartiment mais utilisant cette fois une méthode de résolution numérique par ordinateur s'avère beaucoup plus flexible et utile. L'élaboration d'un tel modèle exige toujours de connaître un plus grand nombre de paramètres, tels le taux d'absorption, le volume de distribution et la valeur de demi-vie de la substance dans l'organisme (Gibaldi et Perrier, 1982); en revanche, le modèle permet de simuler de façon continue le profil de concentration de la substance dans le compartiment central (assimilé généralement à la concentration sanguine) aussi bien durant et qu'après exposition. Ici, le critère utilisé pour comparer l'impact des scénarios d'exposition et établir le facteur de correction requis peut être facilement adapté de façon à refléter divers mécanismes d'effets toxiques. Ainsi, par exemple, le critère d'ajustement utilisé peut être la concentration atteinte dans le compartiment central à un moment donné, la concentration maximale atteinte, ou encore l'aire sous la courbe de la concentration sanguine durant une période prédéterminée.

L'approche toxicocinétique à base physiologique (TCBP), quant à elle, consiste à utiliser un type de modèle dont les bases sont rigoureusement biologiques et qui comporte généralement un plus grand nombre de compartiments. Ce type de modèle, dont les détails ont déjà été décrits à maintes reprises (Brodeur et coll. 1990; Laparé et coll. 1993; Krishnan Andersen 1994), offre l'avantage d'être plus flexible et de permettre non seulement une comparaison sur la base de la concentration sanguine mais également sur la base de la concentration dans une foule de tissus, y compris le tissu-cible. Une telle approche a été exploitée à quelques reprises pour étudier l'influence que pouvaient exercer certains scénarios d'exposition non-conventionnels sur certains paramètres de surveillance biologique (Andersen et coll. 1987; Brodeur et coll. 1990; Leung 1992); cette application requiert toutefois la connaissance d'un très grand nombre de paramètres.

Ainsi, les modèles toxicocinétiques représentent des outils permettant de simuler divers scénarios d'exposition et de vérifier l'efficacité des facteurs de correction à appliquer afin fournir un degré de protection équivalent à celui assuré par l'application des VLE actuelles lors d'horaires de travail conventionnels.

2. Objectif

L'objectif de ce travail est donc de déterminer à partir de différentes approches toxicocinétiques les facteurs de correction à appliquer aux VLE lors de scénarios d'exposition non-conventionnels et de comparer les facteurs de correction ainsi déterminés à ceux calculés à partir des méthodes empiriques.

3. Méthodologie

Les deux approches toxicocinétiques de simulation, décrites plus haut, ont été utilisées pour calculer les facteurs de correction qui doivent être appliqués aux VLE lorsque l'horaire

de travail s'écarte d'un horaire conventionnel. À cette fin, trois scénarios-types d'exposition ont été retenus: 1) quatre journées de travail consécutives de 10 heures, suivies de 3 journées de repos, 2) trois journées de travail consécutives de douze heures, suivies de quatre journées de repos, 3) l'horaire 4/3 tel qu'illustré au Tableau 1.

Tableau 1. Scénario d'exposition selon un horaire 4/3¹⁾

Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
			12 j	12 j	congé	congé
congé	12 n	12 n	congé	congé	12 j	12 j
12 j	congé	congé	12 n	12 n	congé	congé
congé	12 j	12 j	congé	congé	12 n	12 n
12 n	congé	congé	12 j			

¹⁾ 12 j: 12 heures consécutives de travail sur le quart de jour; 12 n: 12 heures consécutives de travail sur le quart de nuit.

3.1 *Modèle toxicocinétique ouvert à un compartiment*

L'approche basée sur l'utilisation d'un modèle classique à un compartiment a d'abord été testée à l'aide des équations de Hickey et Reist et appliquée aux scénarios 1 et 2. Les équations nécessaires ont été programmées dans un tableur EXCEL (voir annexe 1) qui a ensuite servi à établir, sur la base de la valeur de la demi-vie des substances, le facteur de correction à appliquer afin de ne pas dépasser, pour ces scénarios non-conventionnels, la concentration maximale qui est atteinte dans le compartiment central **durant toute la période couverte** lors d'un scénario conventionnel (5 jours de travail consécutif d'une durée de 8 heures).

Dans un deuxième temps, nous avons développé un modèle toxicocinétique à un compartiment (figure 1), sur la base de l'équation 1, lequel permet non seulement une

estimation la concentration dans le compartiment central mais également de l'aire sous la courbe de cette concentration et ce, pour une série de substances fictives possédant des demi-vies s'échelonnant entre 1 et 1,000,000 heures , ainsi que pour un groupe de substances dont les valeurs de leur demi-vies respectives sont connues.

$$dA/dt = \underbrace{(C_{\text{expo}} \cdot Q \cdot F)}_{\text{entrée}} - \underbrace{(K_{\text{él}} \cdot C \cdot V_d)}_{\text{sortie}} \quad (\text{Équation 1})$$

- 1) $C_{\text{expo}} \cdot Q \cdot F$, représente le taux d'absorption (entrée) de la substance (quantité/unité de temps);
- 2) $K_{\text{él}} \cdot V_d \cdot C$, représente le taux d'élimination (sortie) de la substance (quantité/unité de temps);

où, : C_{expo} : concentration d'exposition (quantité/unité de volume);

Q : ventilation alvéolaire (volume/unité de temps);

F : fraction de la substance qui est absorbée;

$K_{\text{él}}$: constante d'élimination de la substance (unité de temps⁻¹, ou $K_{\text{él}} = 0.693/\text{demi-vie}$);

C : concentration de la substance dans le compartiment (quantité/unité de volume, où $C = A/V_d$; A correspond à la quantité de substance dans le compartiment et V_d correspond à son volume de distribution.

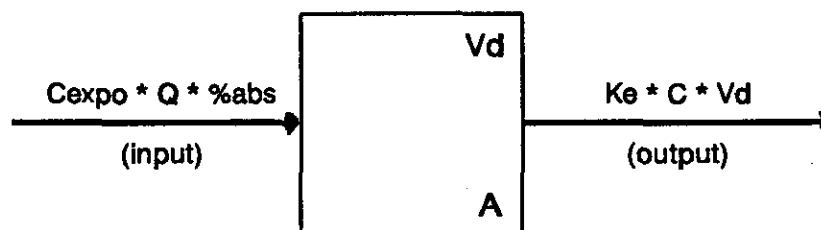


Figure 1: Modèle classique à 1 compartiment. (*Vd*, volume de distribution; *A*, quantité de la substance dans le compartiment; *C*, concentration de la substance dans le compartiment; *Ke*, constante d'élimination de la substance).

Comme ce modèle n'est utilisé que pour effectuer des comparaisons entre deux scénarios, où seules la durée et la concentration d'exposition diffèrent, les valeurs accordées aux paramètres "Q", "F" et "Vd" n'influencent pas la correction; leur valeur a donc été fixée à 1. Dans ces conditions, l'équation 1 devient:

$$dA/dt \approx C_{expo} - (K_{el} \cdot C) \quad (\text{Equation 2})$$

L'application de cette équation, à chacun des scénarios d'exposition retenus, conventionnel et non-conventionnel, permet d'établir, par itérations, la valeur maximale de la concentration maximale d'exposition (concentration ajustée; C_{expoaj}) qui ne conduit pas à une valeur de concentration sanguine (*C*) supérieure à celle obtenue pour un scénario conventionnel ($C_{expo}=VLE$). Cette équation représente le fondement mathématique du modèle de simulation qui est décrit à l'annexe 2, programmé en langage ACSL (Advanced Continuous Simulation Language, Mitchell and Gauthier Associates Inc.).

Nous avons, à partir de cette valeur de concentration, calculé le facteur de correction ($f_{\text{conc.}} = C_{\text{expoaj}}/VLE$) qui permet d'ajuster la concentration d'exposition en utilisant comme critère de correction la concentration sanguine maximale atteinte. De façon similaire, nous avons également calculé un facteur de correction ($f_{\text{ssc}} = C_{\text{expoaj}}/VLE$) en utilisant cette fois l'aire sous la courbe (SSC) de la concentration sanguine comme critère de correction. L'aire sous la courbe est un paramètre toxicocinétique qui nous renseigne sur la quantité totale de substance qui a atteint la circulation sanguine. Les calculs ont d'abord été effectués pour des substances fictives ayant des demi-vies de 1, 10, 18, 50, 100, 1000, 10 000, 100 000 et 1 000 000 heures. Ensuite, le même exercice a été appliqué à chacune des substances pour lesquelles nous disposons d'un modèle TCBP et de valeurs de demi-vie connues.

3.2 Modèle toxicocinétique à base physiologique (TCBP)

Comme la construction d'un modèle TCBP nécessite la connaissance d'un grand nombre de paramètres, spécifiques à chacune des substances chimiques, il n'existe encore que peu de substances pour lesquelles des modèles TCBP ont été construits et validés chez l'humain. Pour les substances, qui sont énumérées au Tableau 2, les modèles ont été programmés en langage ACSL et ont permis d'estimer la concentration dans le compartiment sanguin ainsi que l'aire sous la courbe de cette concentration pour les scénarios décrits plus haut.

Ces modèles comportent en général quatre ou cinq compartiments inter-reliés (Figure 2). Chaque compartiment est mathématiquement représenté par un bilan de masse dont la résolution simultanée, par analyse numérique sur ordinateur, permet de simuler le comportement toxicocinétique d'une substance dans le corps humain (Laparé et coll. 1993). Un exemple du modèle développé pour le benzène, sous sa forme programmée en langage ACSL, est présenté à l'annexe 3.

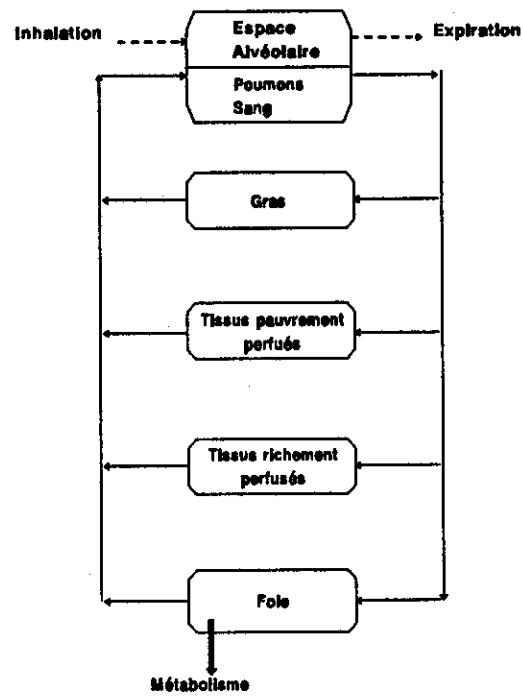


Figure 2: Modèle toxicocinétique à base physiologique à 4 compartiments (d'après Ramsey et Andersen, 1984).

Tableau 2. Liste des solvants étudiés à l'aide de l'approche TCBP.

Substance	Nombre de compartiments	Référence
Benzène	5 (<i>f, g, r, mp, os</i>) ¹	Travis et coll. 1990
Chloroforme	5 (<i>f, g, r, mp, rein</i>)	Reitz et coll. 1990
Dichlorométhane	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Andersen et coll. 1991
Ethylbenzène	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Tardif et coll. 1995b
Hexane	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Perbellini et coll. 1986 et 1990
Méthyle éthyle cétone	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Liira et coll. 1990
Méthanol	5 (<i>f, g, r, mp, rein</i>)	Horton et coll. 1992 ²
Méthyle chloroforme	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Reitz et coll. 1988; Laparé et coll. 1995
Perchloroéthylène	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Bois et coll. 1990
Styrène	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Ramsey et Andersen 1984
Toluène	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Laparé et coll. 1993; Tardif et coll. 1995a
Trichloroéthylène	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Laparé et coll. 1995
Xylène	4 (<i>f, g, r, mp</i>)	Laparé et coll. 1993; Tardif et coll. 1995a

¹ *f, foie; g, tissus gras; r, tissus riches en perfusion; mp, muscles et peau; os, moelle osseuse*

² *Modèle validé seulement chez l'animal*

Ce type de modèle permet un ajustement non seulement basé sur la concentration sanguine, mais aussi sur un autre critère, comme par exemple, dans le cas du benzène, la concentration maximale atteinte dans le compartiment représentant la moelle osseuse (tissu-cible).

À partir des modèles TCBP nous avons estimé la valeur du facteur de correction requis pour des expositions non-conventionnelles correspondant aux trois scénarios décrits précédemment, en utilisant la concentration maximale ($f_{conc.}$) atteinte dans le sang ou l'aire sous la courbe (f_{SSC}) de cette concentration comme critère d'ajustement. Dans le cas du benzène, l'application de critères d'ajustement basés sur la concentration maximale atteinte dans le tissu osseux ($f_{conc.}$), sur la surface sous la courbe de la concentration dans le tissu osseux (f_{SSC}), ainsi que sur les quantités métabolisées dans le tissu osseux ($f_{métab. osseux}$) et le foie ($f_{métab. hépatique}$), a également été étudiée.

4. Résultats et Discussion

4.1 Modèle de Hickey et Reist

Les figures 3 et 4 présentent les facteurs de correction obtenus à l'aide du modèle de Hickey et Reist, programmé dans un tableur EXCEL, pour deux scénarios (4 jours x 10 heures/jour et 3 jours x 12 heures/jour), et pour des demi-vies variant de 1 à 1 000 000 heures.

L'examen de ces figures montre que pour les substances dont la demi-vie est très courte, soit ≤ 1 heure, aucun ajustement n'est requis. On remarque aussi que, pour les deux scénarios d'exposition, l'ajustement le plus sévère (la valeur la plus basse du facteur de correction) s'applique aux substances ayant une demi-vie d'environ 18 heures, tel que l'ont déjà montré Hickey et Reist (1977) pour des scénarios impliquant des cycles hebdomadaires répétitifs. Ainsi, lorsque la valeur de la demi-vie d'une substance n'est pas connue, une approche conservatrice consiste à assumer qu'elle est de 18 heures. Pour une telle substance, les facteurs de correction proposés ($f_{conc.}$) pour les scénarios de 4 jours de 10 heures et de 3 jours de 12 heures sont respectivement de 0.84 et de 0.75.

Lorsque l'on compare les courbes présentées aux figures 3 et 4 l'on remarque que, pour les substances ayant une demi-vie inférieure à environ 70 heures, l'horaire de travail 3 x12 exige une correction plus importante que ce n'est le cas avec l'horaire 4x10. Toutefois,

la situation est inversée lorsque la demi-vie est supérieure à 70 heures.

4.2 Modèle pharmacocinétique classique à un compartiment

Les résultats relatifs aux facteurs de correction calculés à l'aide du modèle classique à 1 compartiment, pour des valeurs de demi-vie théoriques variant de 1 à 1000000 d'heures, sont présentés au Tableau 3. Ces facteurs de correction ont été estimés à partir de deux critères d'ajustement: 1) la concentration sanguine maximale atteinte durant le cycle ou, 2) la surface sous la courbe des concentrations sanguines calculée **pour toute la durée du cycle**, pour chacun des trois scénarios d'exposition non-conventionnels étudiés. Les profils des concentrations correspondants, obtenus à l'aide du modèle de simulation pour des demi-vies de 1, 18, 50, 100, 1000 et 1 000 000 heures, sont aussi illustrés aux figures 5 à 10. Ce qui ressort le plus nettement de cet ensemble de données est qu'aucun des facteurs de correction n'est inférieur à 0.84 pour un horaire comportant une durée de travail de 10 heures par jour, ni inférieur à 0.75 pour une durée de travail de 12 heures par jour (Tableau 3).

Notons d'abord (Tableau 3) que les facteurs de correction estimés à l'aide du modèle classique à 1 compartiment, utilisant le critère d'ajustement basé sur la concentration sanguine maximale atteinte, sont identiques à ceux que l'on obtient avec l'approche de Hickey et Reist à partir des graphiques illustrés aux figures 3 et 4. Une telle similitude n'est pas étonnante puisque les calculs reposent sur la même approche cinétique. Cependant, comme on peut le constater au Tableau 3, l'équation et le modèle cinétique que nous avons développés offrent une plus grande souplesse en ce sens qu'ils permettent également d'étudier la relation qui existe entre la demi-vie d'une substance et le facteur de correction pour des scénarios d'exposition plus complexes, comme c'est le cas pour l'horaire 4/3. De plus, ils permettent de considérer facilement l'influence du choix d'un autre critère d'ajustement, comme la SSC. Ainsi, on peut remarquer que, lorsque l'on tient compte de la SSC comme critère d'ajustement, la sévérité de la correction augmente avec la valeur de la demi-vie pour les horaires 4 x 10 et 3 x 12. Par contre, l'inverse est observé en ce qui a trait à l'horaire 4/3. Ces différences sont probablement attribuables au choix de la période

considérée pour le calcul de la SSC. Dans les trois cas, nous avons calculé la SSC sur une période correspondant à un cycle complet de travail/repos de 7 jours pour les horaires 4 x 10 et 3 x 12 et de 28 jours dans le cas de l'horaire 4/3. Les valeurs des facteurs de correction calculés auraient été différentes si nous avions choisi des périodes de temps différentes pour intégrer les surfaces, comme par exemple une période de 24 heures suivant le début de l'exposition .

Les simulations présentées aux figures 5 à 10 viennent appuyer en quelque sorte les informations apparaissant dans le Tableau 3, et permettent aussi de mieux visualiser ce qui vient d'être décrit dans le précédent paragraphe. Dans ces figures, où le profil des concentrations ou celui de la SSC correspondante sont présentés à la fois pour le scénario conventionnel et les scénarios non-conventionnels, on peut observer une augmentation de l'accumulation d'une substance au fur et à mesure que la valeur de la demi-vie s'élève. En effet, l'examen des figures 5a à 10c, montre que lors d'expositions répétées, la différence entre la concentration maximale atteinte durant la première et la dernière journée d'exposition pour un scénario donné augmente également avec la durée de la demi-vie. Cette différence de concentration est nulle lorsque la demi-vie est de 1 heure pour devenir pratiquement proportionnelle au nombre de jours consécutifs d'exposition lorsque la demi-vie est supérieure à 1000 heures. De plus, lorsque la demi-vie d'une substance est très longue, la valeur du facteur de correction ($f_{conc.}$) tend vers une valeur qui correspond au rapport qui existe entre la durée d'exposition totale pendant un cycle conventionnel et la durée du cycle non-conventionnel (i.e., $40/40 = 1.0$ pour le scénario 4 x 10; $40/36 = 1.11$ pour le scénario 3 x 12; $160/168 = 0.95$ pour le scénario 4/3), comme l'indiquent les facteurs de correction apparaissant aux figures 10a, 10b et 10c. Ce phénomène est attribuable à une faible élimination des substances ayant de longues demi-vies. Dans ces cas, la concentration maximale atteinte est directement proportionnelle à la durée et à la concentration d'exposition.

Lorsque l'on considère plutôt la SSC comme critère d'ajustement, on remarque un comportement tout à fait opposé (figures 5a à 10c). La valeur du facteur de correction devient alors proportionnel au rapport des durées totales d'exposition lorsque la demi-vie d'une substance est très courte. Comme l'illustrent les figures 5a, 5b et 5c, les facteurs de

correction pour un ajustement basé sur la SSC (f_{SSC}), pour les scénarios de 4 x 10 heures, 3 x 12 heures et pour l'horaire 4/3 sont respectivement de 1.0, 1.11 et 0.95, lorsque la demi-vie d'une substance est de 1 heure. Ce phénomène est attribuable au fait qu'il n'y a aucune contribution positive à la SSC durant la période de récupération, lorsque la demi-vie est très courte, d'où une valeur de SSC qui est directement proportionnelle à la durée et à la concentration d'exposition.

4.3 Modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP)

Les facteurs de correction calculés pour les substances pour lesquelles des modèles TCBP validés chez l'humain sont disponibles sont présentés au Tableau 4. Encore une fois, ces facteurs de correction ont été estimés selon les mêmes critères d'ajustement décrits plus haut (concentration maximale ou SSC durant l'horaire complet) et ce, pour les trois scénarios d'exposition non-conventionnels retenus. De plus, apparaissent entre parenthèses les facteurs de correction correspondants, calculés à l'aide du modèle classique à un compartiment.

En général, les facteurs de correction établis pour un ajustement basé sur la SSC (Tableau 4), et calculés selon les deux approches (modèle à 1 compartiment versus TCBP), sont pratiquement identiques (différence < 10%). Les différences les plus marquées sont observées pour le scénario d'exposition impliquant l'horaire 3 x 12. Par contre, avec le modèle à 1 compartiment, les facteurs de correction établis pour un ajustement basé sur la concentration maximale atteinte sont généralement inférieurs à ceux obtenus avec l'approche TCBP, divergeant souvent (1 fois sur 3) de 10 à 30%. Ces divergences sont cependant étroitement reliées aux valeurs de demi-vie utilisées dans le modèle à un compartiment. L'on retrouve assez souvent dans la littérature plusieurs valeurs de demi-vie pour une même substance. Or, le choix de l'une ou l'autre peut être à l'origine de ces différences marquées entre les deux approches. Par exemple, dans le cas du trichloroéthylène, nous avons observé une divergence de plus de 27% avec une demi-vie de 24 heures dans le cas de l'horaire de travail 3 x 12. Il existe 3 valeurs possibles de demi-vie: 12 heures (sang), 24 heures (air

expiré) et 75 heures (urine). L'utilisation de la valeur égale à 75 heures conduirait à un facteur de correction de 0.92 avec le modèle à 1 compartiment, ce qui est beaucoup plus près de celui calculé avec l'approche TCBP (0.98).

Finalement, l'exemple du benzène (figures 11 à 13c), illustre comment un modèle TCBP permet d'aborder d'une manière *mécanistique* la question de l'ajustement de VLE. En effet, il est possible d'analyser l'influence que peut avoir le choix d'un critère d'ajustement en fonction d'un type particulier d'effet toxique. Comme l'illustrent les figures 11, 12 et 13, il est possible avec un modèle TCBP de simuler la concentration d'un solvant dans le sang ou dans un tissu particulier (comme le tissu osseux), de même que la quantité métabolisée dans un tissu. Dans le cas du benzène, cela est d'autant plus pertinent qu'il est admis que l'effet toxique de ce produit est relié à la quantité de métabolites toxiques formés. Dans un tel cas, il devient évidemment intéressant d'analyser l'effet d'une variation du niveau d'exposition sur cet indicateur et de l'utiliser, s'il y a lieu, comme critère de base pour calculer le facteur de correction. En comparant les facteurs de correction obtenus en fonction des différents critères d'ajustement, il devient alors possible de conclure quant à la nécessité d'en privilégier un en particulier (p.ex., concentration sanguine versus quantité métabolisée). Avec le benzène, les résultats obtenus démontrent d'abord que le facteur de correction demeure sensiblement le même (0.93 à 1.10), quel que soit le critère d'ajustement choisi. En comparant les données des figures 12a, 12b et 12c avec celles apparaissant aux figures 13a, 13b et 13c, on remarque qu'une correction basée sur la concentration de benzène dans le tissu osseux est pratiquement équivalente à une correction basée sur la quantité de métabolites formés dans ce même tissu.

5. Conclusion

Dans le processus d'ajustement d'une VLE pour un horaire de travail non-conventionnels, il est reconnu que la sévérité d'un facteur de correction résultant de l'application d'une méthode empirique est généralement plus grande que celle résultant d'une correction effectuée à l'aide d'une méthode toxicocinétique. Les données présentées aux

annexes 4 et 5 montrent en effet que les concentrations corrigées en utilisant les facteurs de correction calculés à partir de deux méthodes empiriques (OSHA, Brief et Scala) sont dans tous les cas plus basses que celles obtenues via l'utilisation de modèles toxicocinétiques (Hickey and Reist, modèle à 1 compartiment, modèle TCBP).

Les travaux que nous avons réalisés jusqu'ici nous portent à penser qu'un ajustement basé sur une approche faisant intervenir des notions toxicocinétiques est beaucoup plus réaliste du point de vue toxicologique. Cependant, il faut noter que l'utilisation des méthodes toxicocinétiques peut nécessiter la connaissance de paramètres particuliers autres que la fréquence et de la durée d'exposition. Le développement de modèles toxicocinétiques classiques requiert la connaissance de paramètres cinétiques comme la demi-vie, alors que le développement de modèles physiologiques requiert la connaissance d'un nombre encore plus important de paramètres, dont la détermination peut être complexe et plus ardue. Ainsi, actuellement, le nombre de substances pour lesquelles nous possédons des informations suffisantes afin d'appliquer l'une de ces approches est passablement limité, de telle sorte que pour de nombreux produits les méthodes empiriques sont les seules applicables.

A la lumière de nos résultats, il apparaît évident que, lorsque l'on dispose de la valeur de la demi-vie d'une substance, l'utilisation des graphiques de Hickey et Reist est le moyen le plus rapide et le plus simple pour établir le facteur de correction requis. Dans le cas où l'on ne connaît pas cette valeur, on peut attribuer à la substance une valeur théorique de 18 heures, valeur qui résulte en un facteur de correction maximal. Cette approche est toutefois limitée aux scénarios simples et répétitifs. Dans le cas de scénarios d'exposition plus complexes, comme le scénario correspondant à un horaire de travail 4/3, il est avantageux de développer un modèle à 1 compartiment. Finalement, l'approche TCBP offre, quant-à-elle, des possibilités encore plus étendues, comme la possibilité d'utiliser comme critères d'ajustement des indicateurs qui sont mieux reliés aux mécanismes d'action toxique et, de tenir compte des mécanismes toxicocinétiques impliqués dans le cheminement des substances dans l'organisme.

Tableau 3: Facteurs de correction des valeurs limites d'exposition calculés pour des horaires de travail non-conventionnels à l'aide d'un modèle pharmacocinétique classique à un compartiment

Demi-vie (heures)	Horaire: 4jours de 10hres		Horaire: 3 jours de 12hres		Horaire: 4/3	
	concentration	SSC ²	concentration	SSC	concentration	SSC
(1)	.99	1.00	.99	1.11	1.00	.95
(10)	.85	.99	.75	1.10	.75	.95
(18)	.84	.98	.75	1.09	.74	.95
(50)	.89	.95	.87	1.01	.80	.95
(100)	.93	.93	.97	.98	.85	.96
(1000)	.99	.91	1.09	.93	.94	.97
(10000)	.99	.91	1.10	.93	.95	.97
(100000)	.99	.91	1.11	.93	.95	.97
(1000000)	.99	.91	1.11	.93	.95	.97

¹ Critère d'ajustement basé sur la concentration sanguine maximale atteinte au cours du scénario (sang veineux mixte)

² Critère d'ajustement basé sur la surface sous la courbe des concentrations sanguines calculée pour la durée totale du scénario

Tableau 4: Facteurs de correction des valeurs limites d'exposition pour des horaires de travail non-conventionnels déterminés à l'aide de modèles pharmacocinétiques à base physiologique et d'un modèle pharmacocinétique classique à un compartiment (entre parenthèses)

Substance(demi-vie, hrs)	Horaire: 4 jours de 10 hrs		Horaire: 3 jours de 12hrs		Horaire: 4/3	
	concentration maximale ¹	SSC ²	concentration maximale	SSC	concentration maximale	SSC
Benzène (30)	.97 (.86)	.99 (.97)	.96 (.80)	1.09 (1.05)	.95 (.76)	.95 (.95)
Benzène (os) --	.95	.99	.93	1.10	.93	.95
Chloroforme --	.98	.99	.97	1.10	.97	.95
Dichlorométhane (2.4)	.97 (.95)	.99 (1.00)	.96 (.92)	1.09 (1.11)	.96 (.92)	.95 (.95)
Ethylbenzène (48)	.98 (.89)	.98 (.95)	.97 (.87)	1.05 (1.02)	.96 (.79)	.95 (.95)
Hexane (3)	.97 (.93)	.99 (.99)	.96 (.89)	1.10 (1.11)	.96 (.89)	.95 (.95)
Méthyle Éthyle cétone (4)	.99 (.91)	.99 (.99)	.99 (.85)	1.09 (1.11)	.99 (.85)	.95 (.95)
Méthanol (7)	.89 (.87)	.98 (.99)	.83 (.78)	1.07 (1.11)	.83 (.78)	.93 (.95)
Méthyle Chloroforme (32)	.98 (.86)	.99 (.96)	.98 (.81)	1.09 (1.05)	.97 (.77)	.95 (.95)
Perchloroéthylène (96)	.98 (.93)	.98 (.93)	.98 (.96)	1.07 (.98)	.96 (.85)	.95 (.96)
Styrène (20)	.98 (.84)	.99 (.98)	.97 (.76)	1.08 (1.08)	.96 (.74)	.95 (.95)
Toluène (3)	.98 (.93)	.98 (.99)	.97 (.89)	1.05 (1.11)	.96 (.89)	.95 (.95)
Trichloroéthylène (24)	.98 (.84)	.99 (.97)	.98 (.77)	1.09 (1.07)	.97 (.75)	.95 (.95)
Xylène (16)	.96 (.84)	.97 (.99)	.95 (.75)	1.03 (1.09)	.94 (.74)	.94 (.95)

¹ Critère d'ajustement basé sur la concentration sanguine maximale atteinte au cours du scénario (sang veineux mixte)
² Critère d'ajustement basé sur la surface sous la courbe des concentrations sanguines calculée pour la durée totale du scénario

Approche de Hickey et Reist

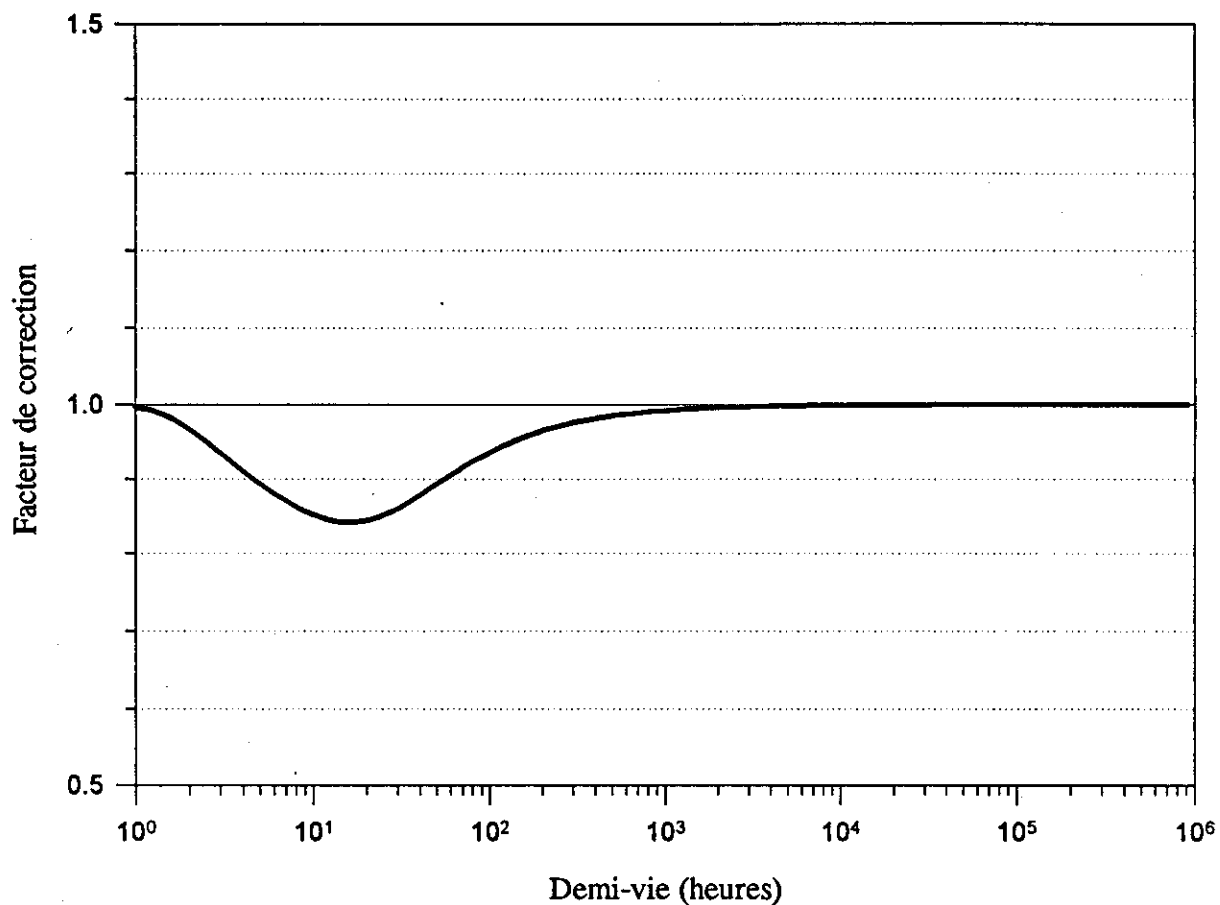


Fig. 3: Facteur de correction calculé d'après l'approche de Hickey et Reist pour une semaine de 7 jours comportant 4 jours consécutifs de 10 heures de travail pour des substances ayant des demi-vies variant de 1 à 1000000 heures.

Approche de Hickey et Reist

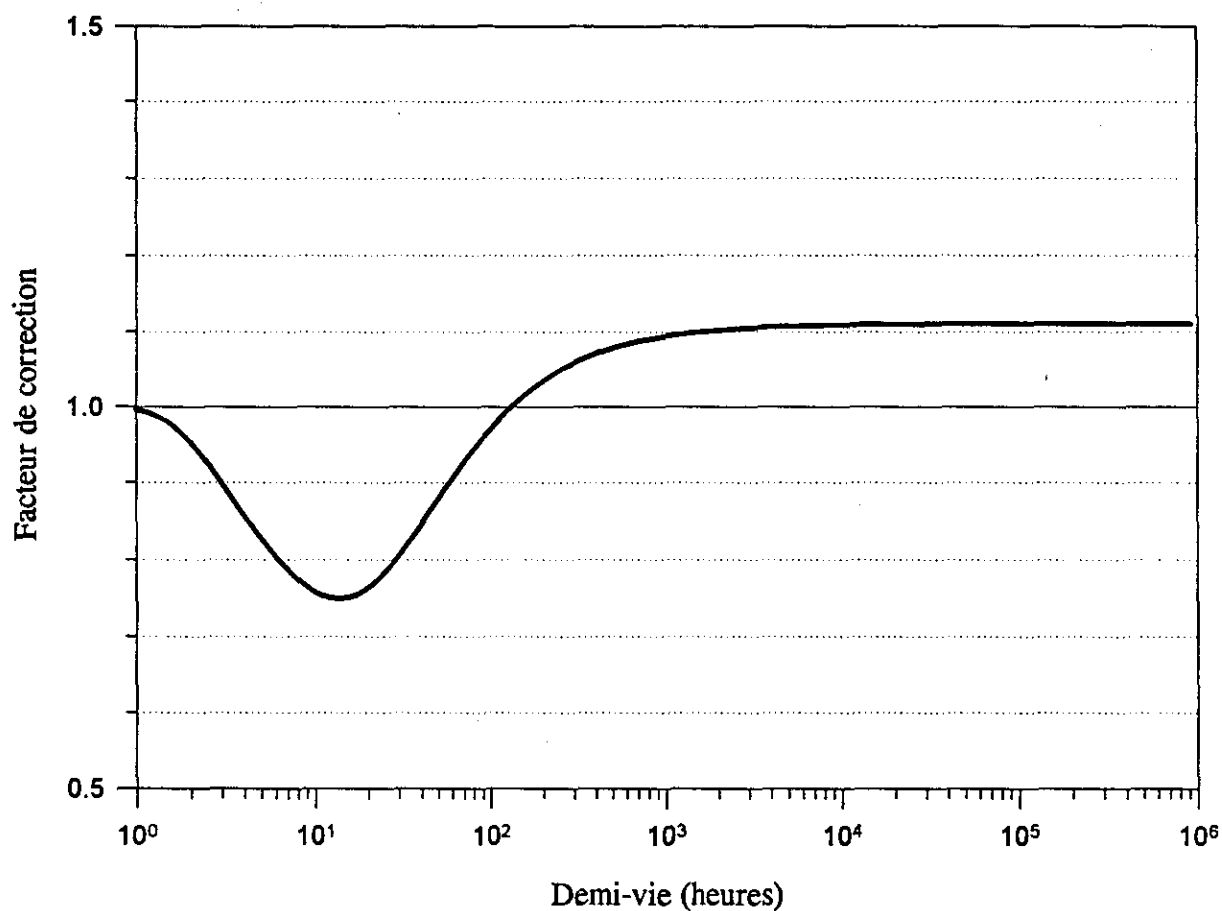


Fig. 4: Facteur de correction calculé d'après l'approche de Hickey et Reist pour une semaine de 7 jours, comportant 3 jours consécutifs de 12 heures de travail, pour des substances ayant des demi-vies variant de 1 à 1000000 heures.

demie-vie = 1 heure

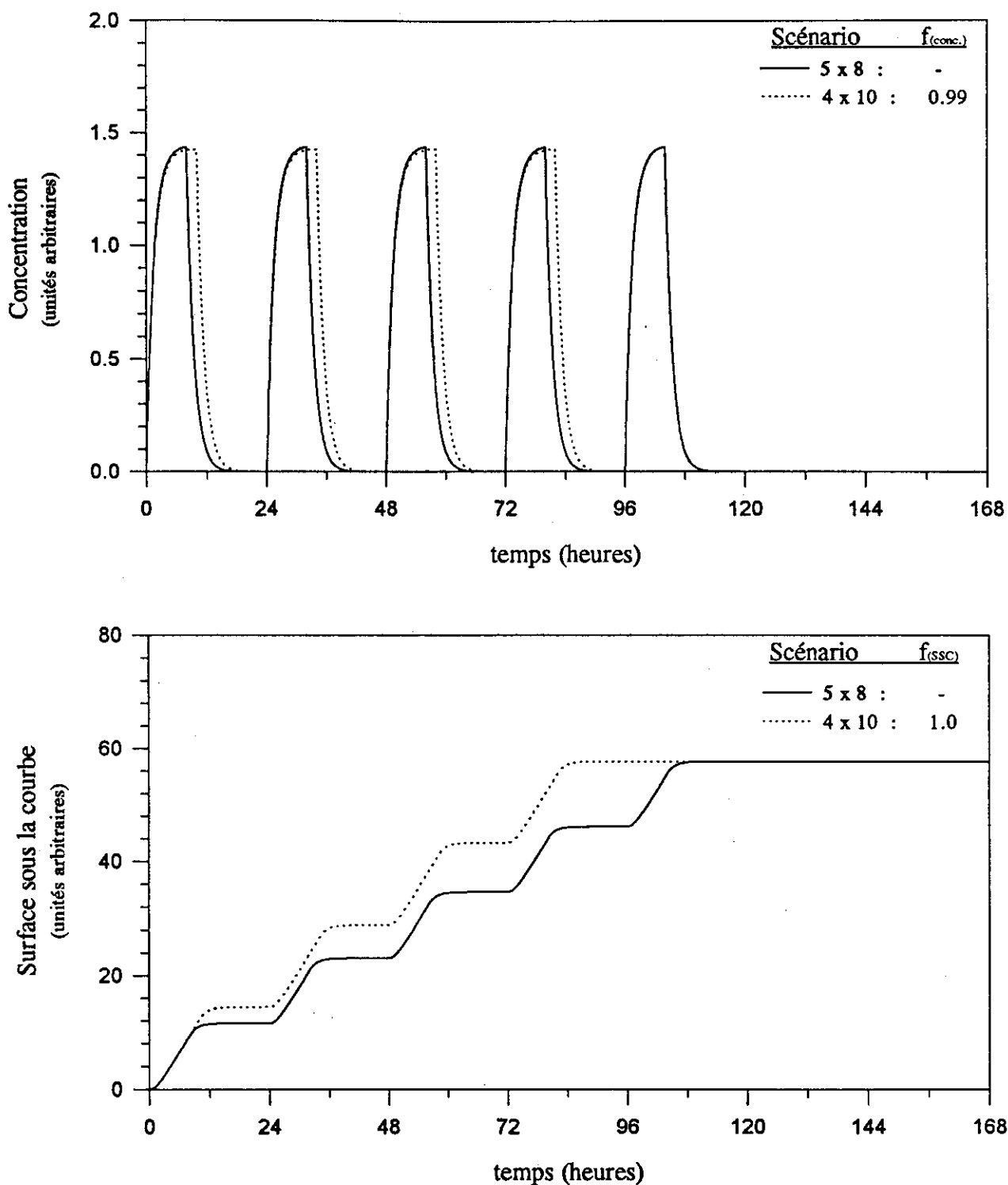


Fig. 5a: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1 heure

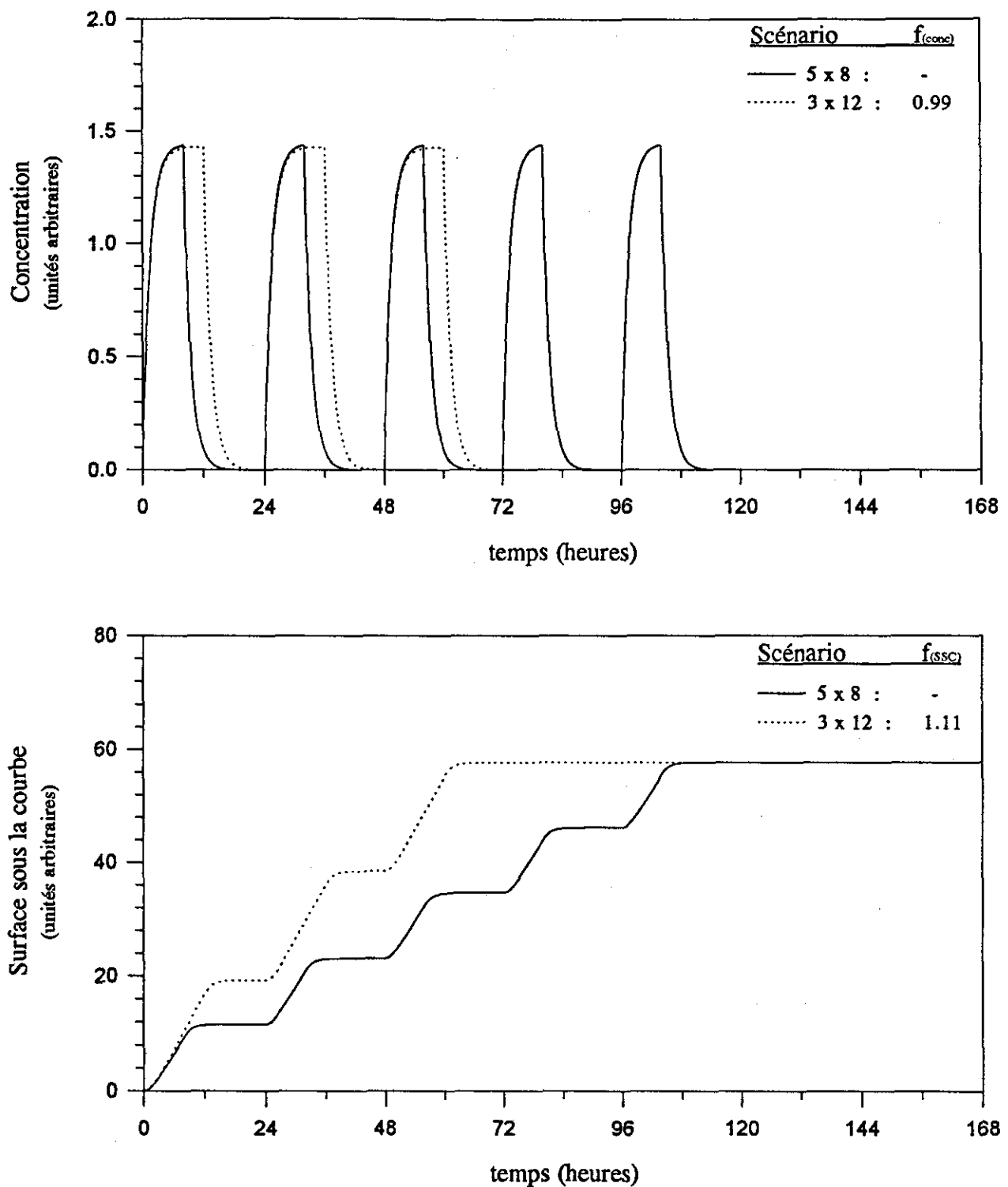


Fig. 5b: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(ssc)}$

demie-vie = 1 heure

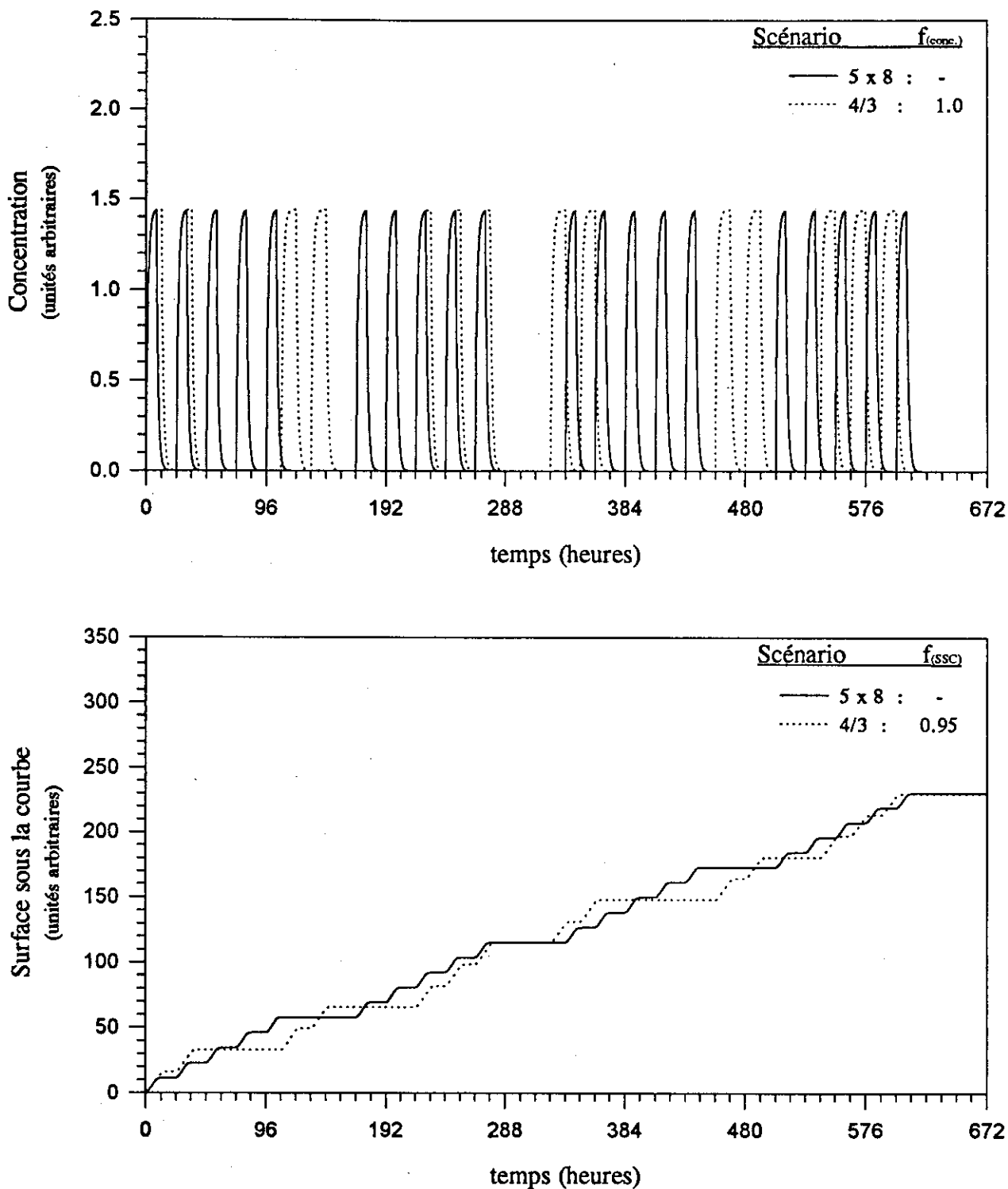


Fig. 5c: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 18 heures

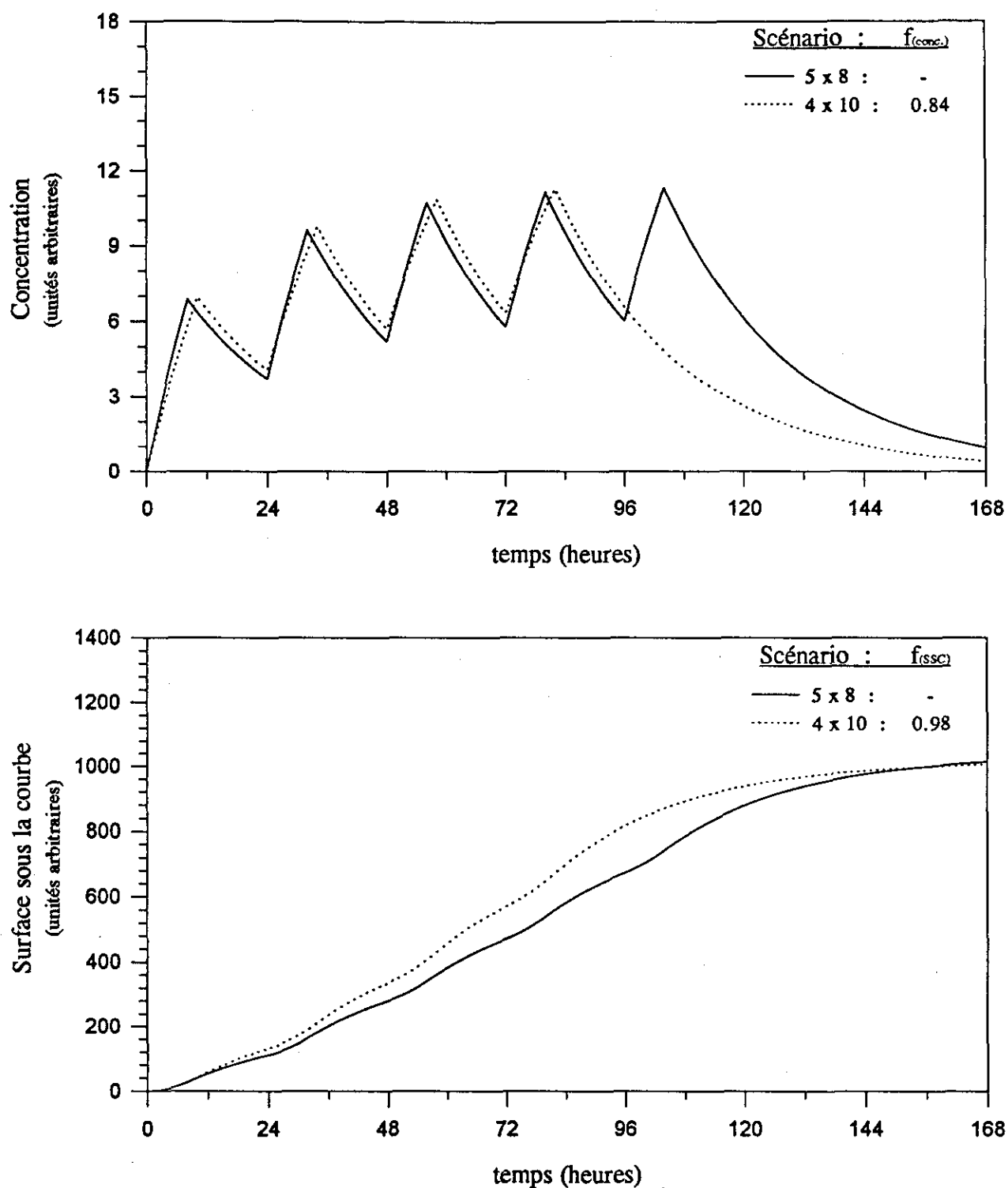


Fig. 6a: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 18 heures

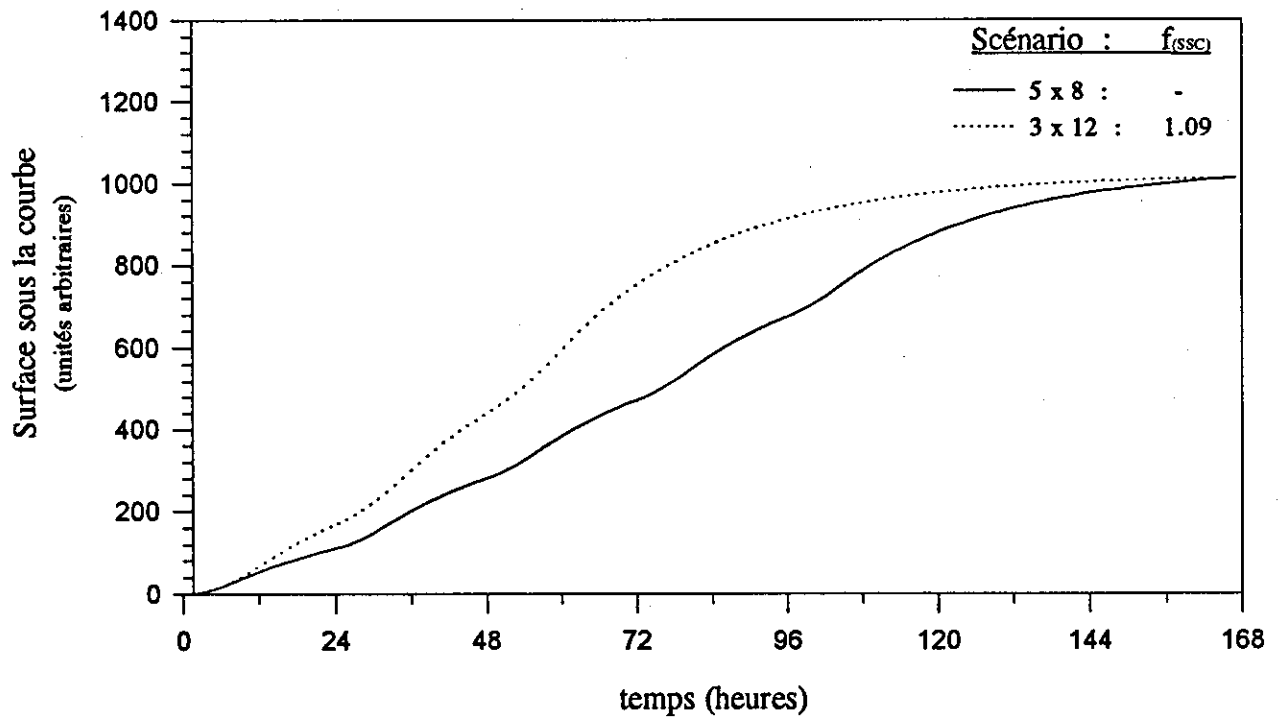
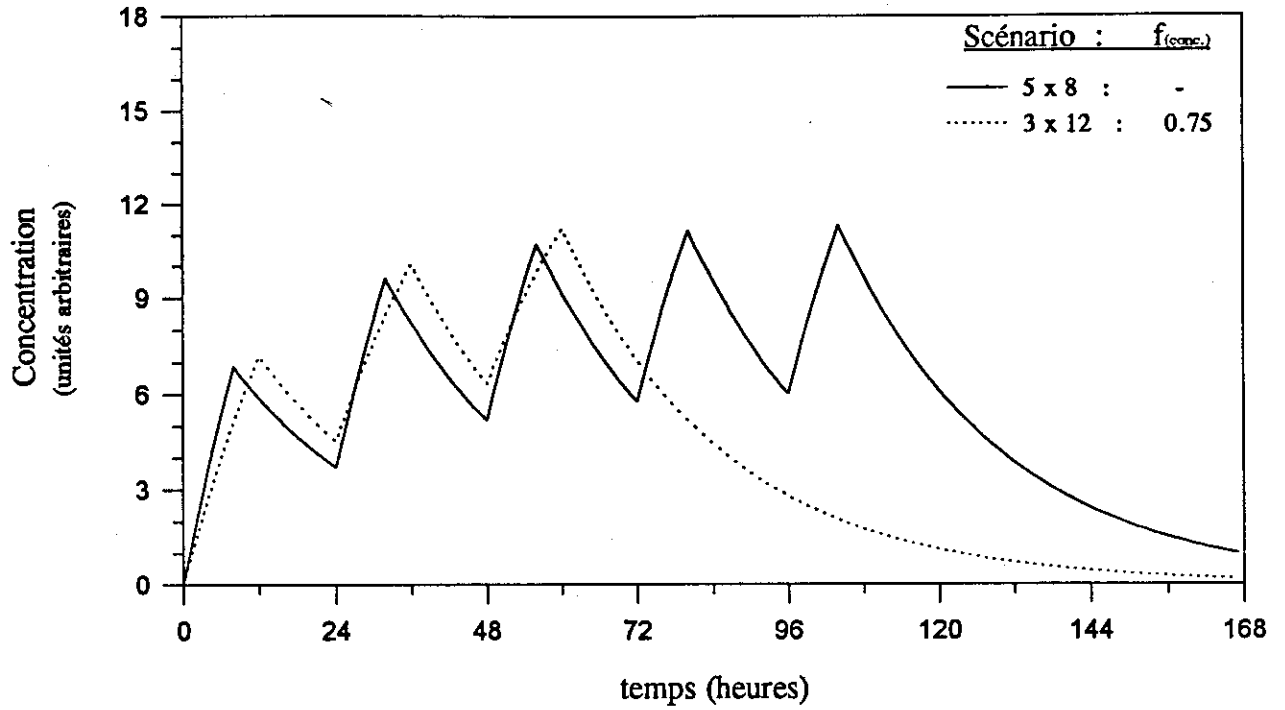


Fig. 6b: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 18 heures

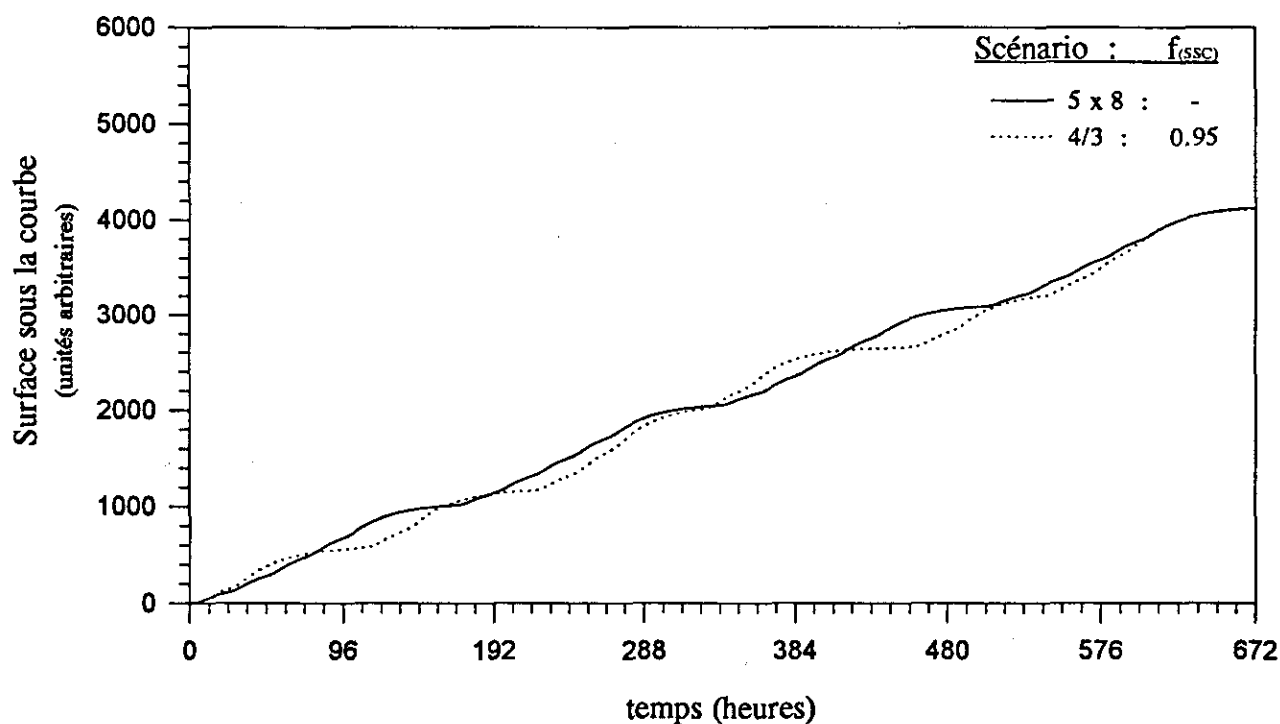
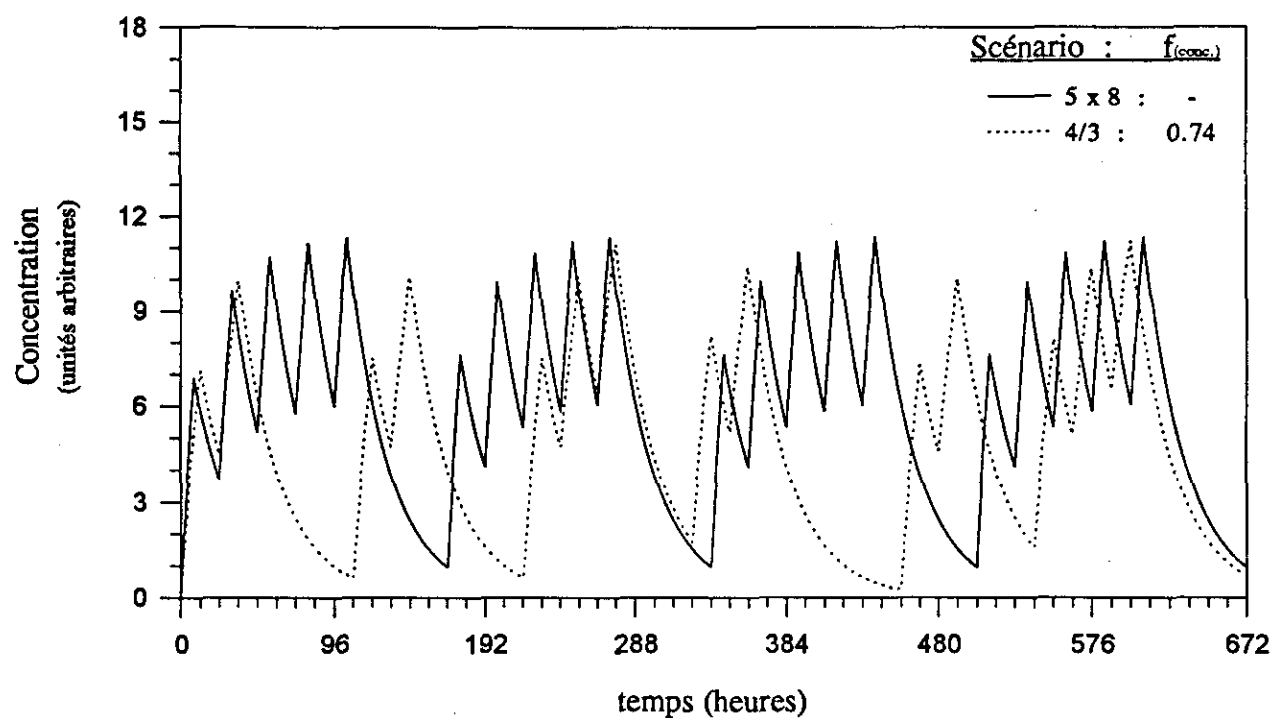


Fig. 6c: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 50 heures

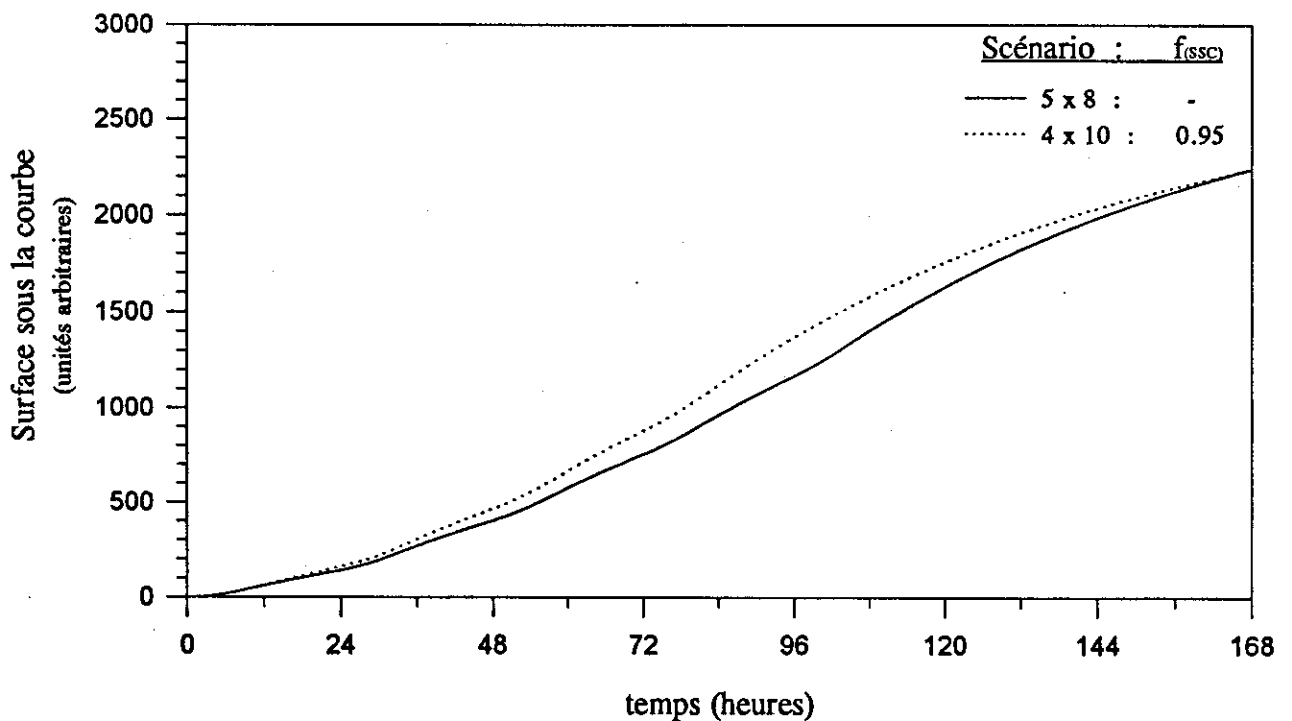
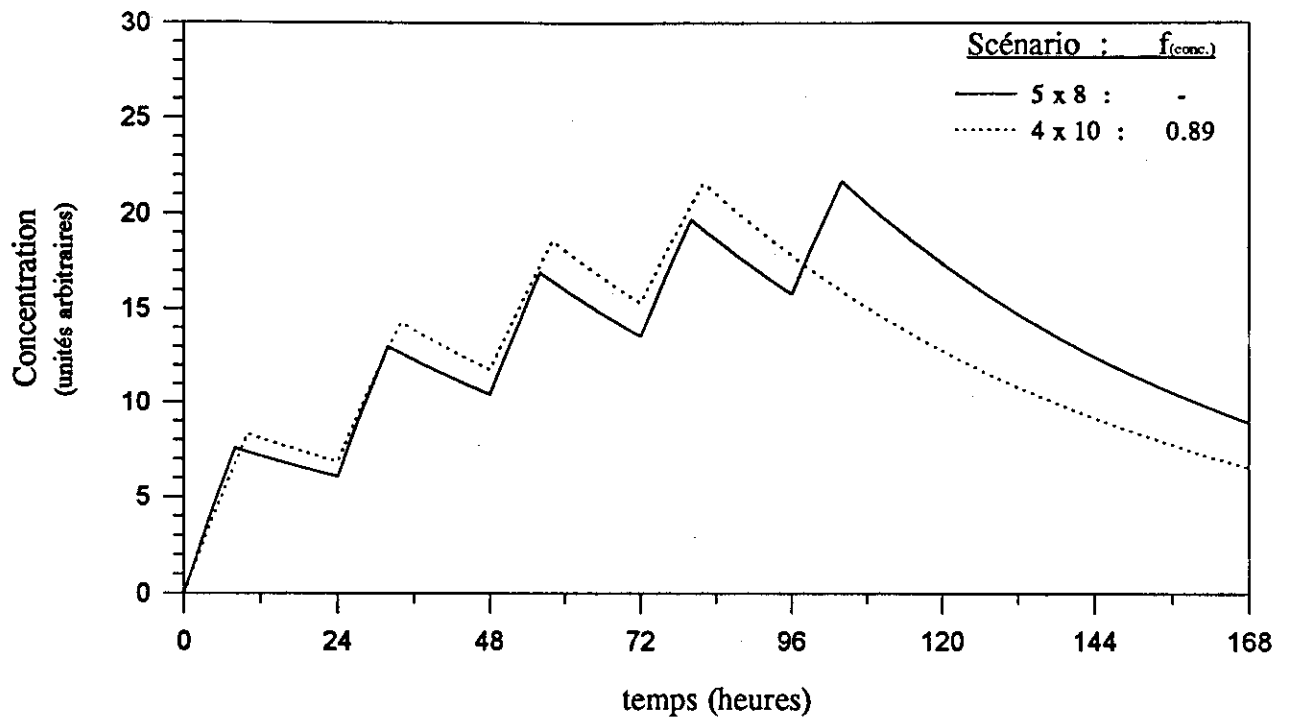


Fig. 7a: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 50 heures

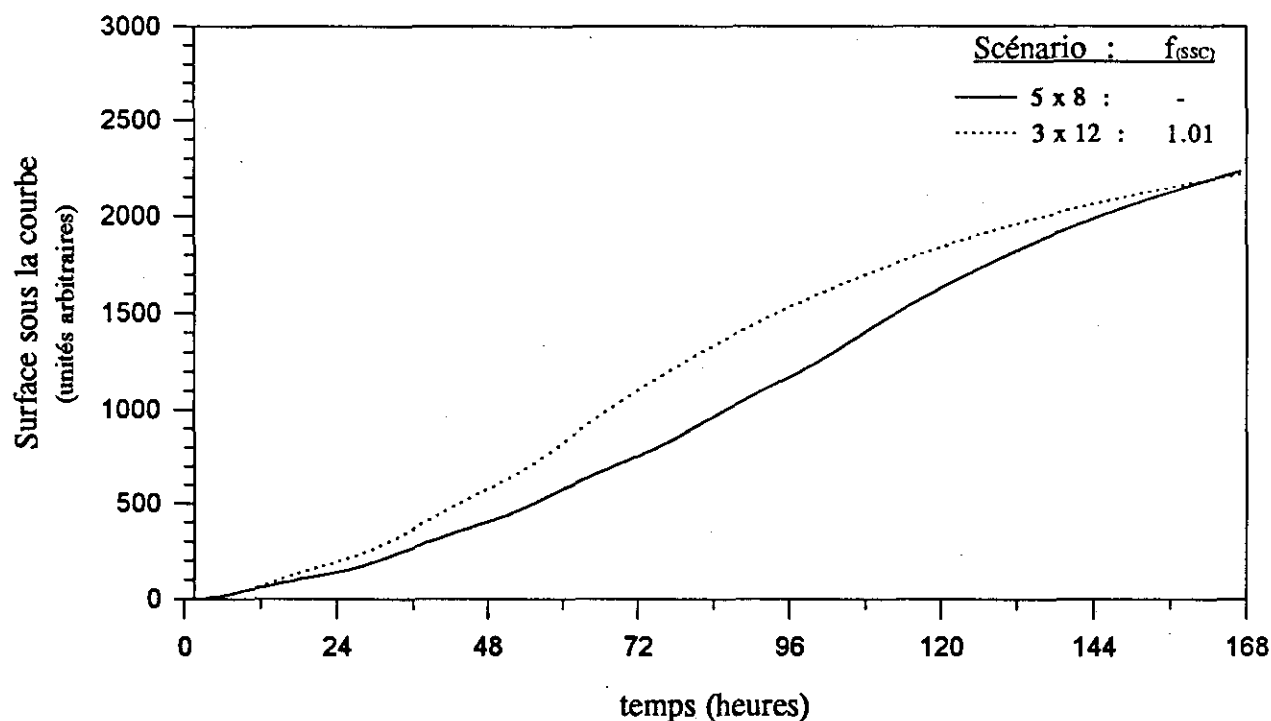
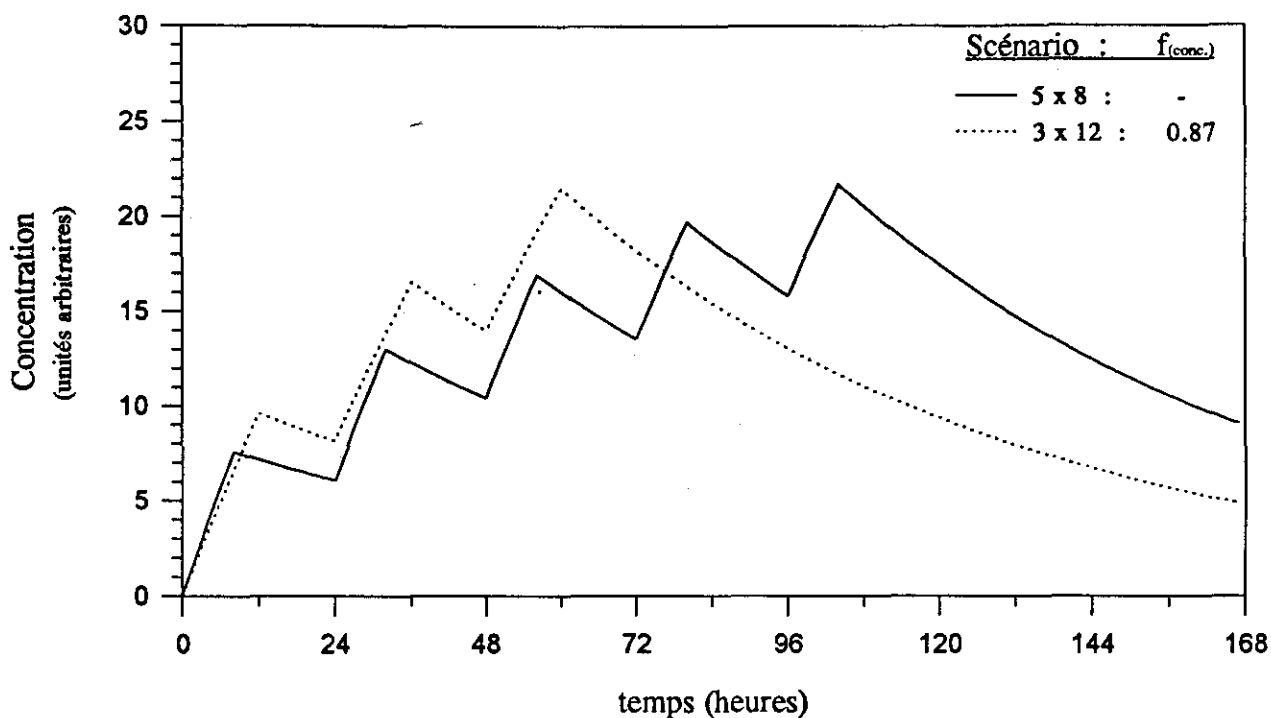


Fig. 7b: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 50 heures

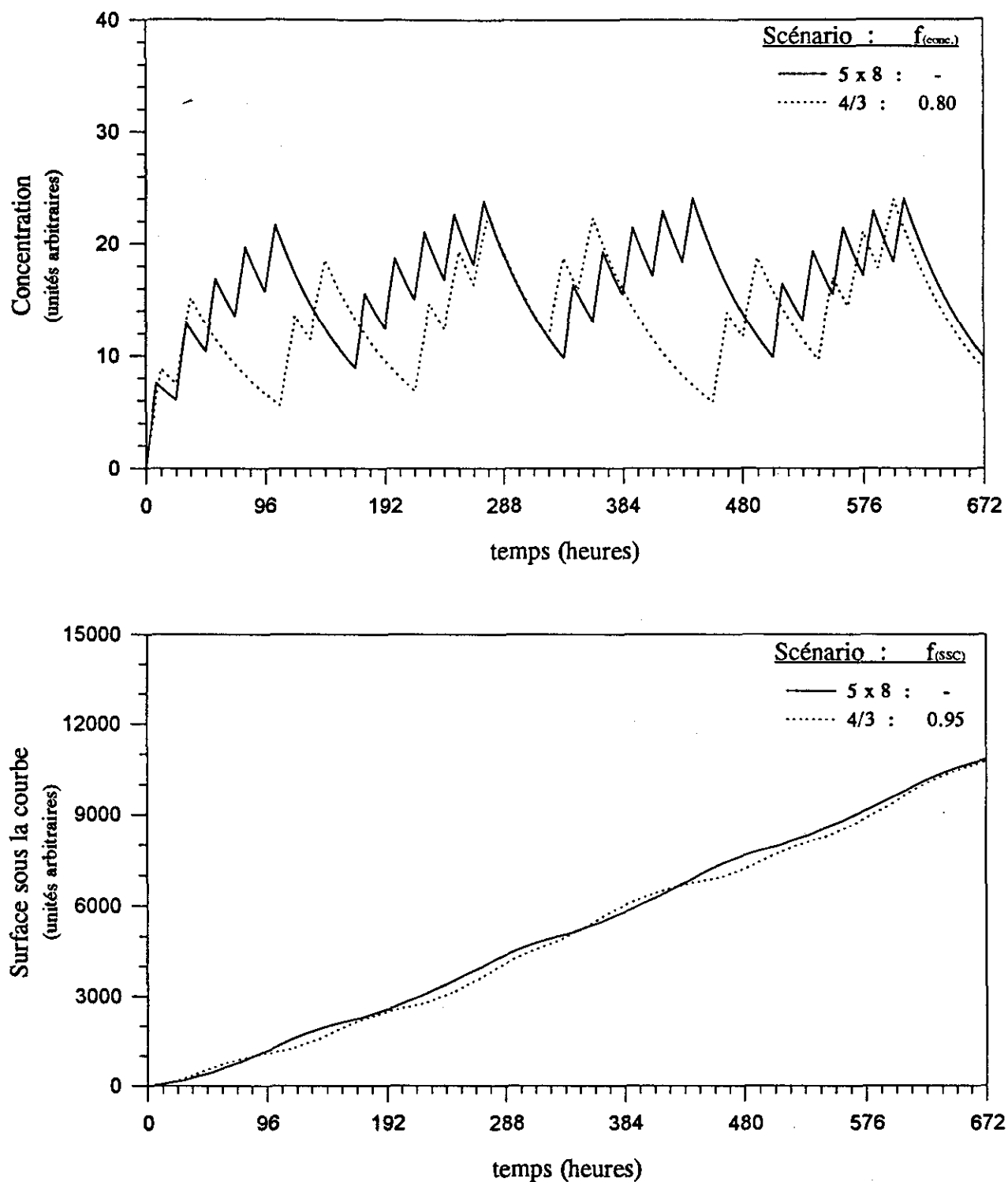


Fig. 7c: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 100 heures

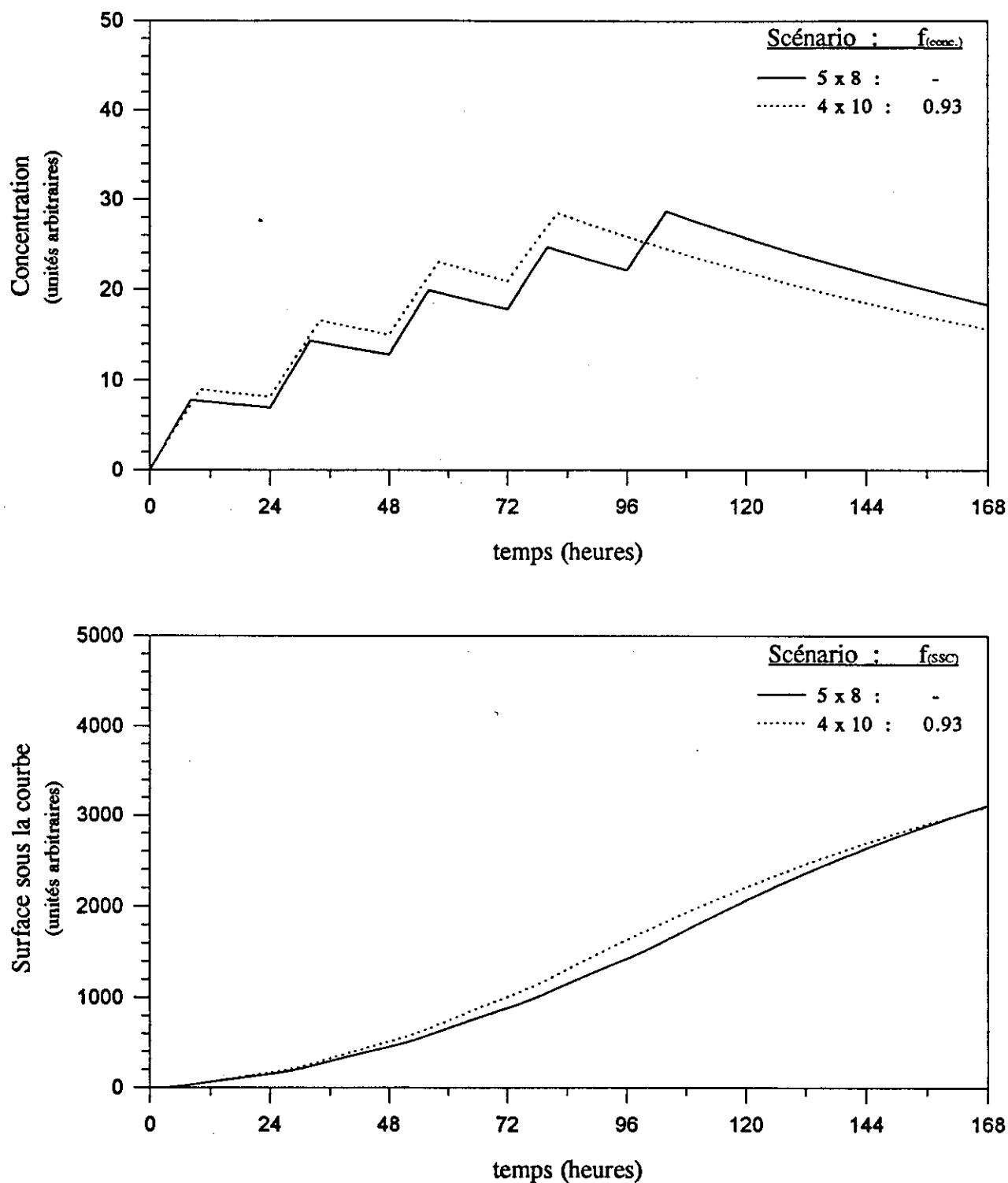


Fig. 8a: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 100 heures

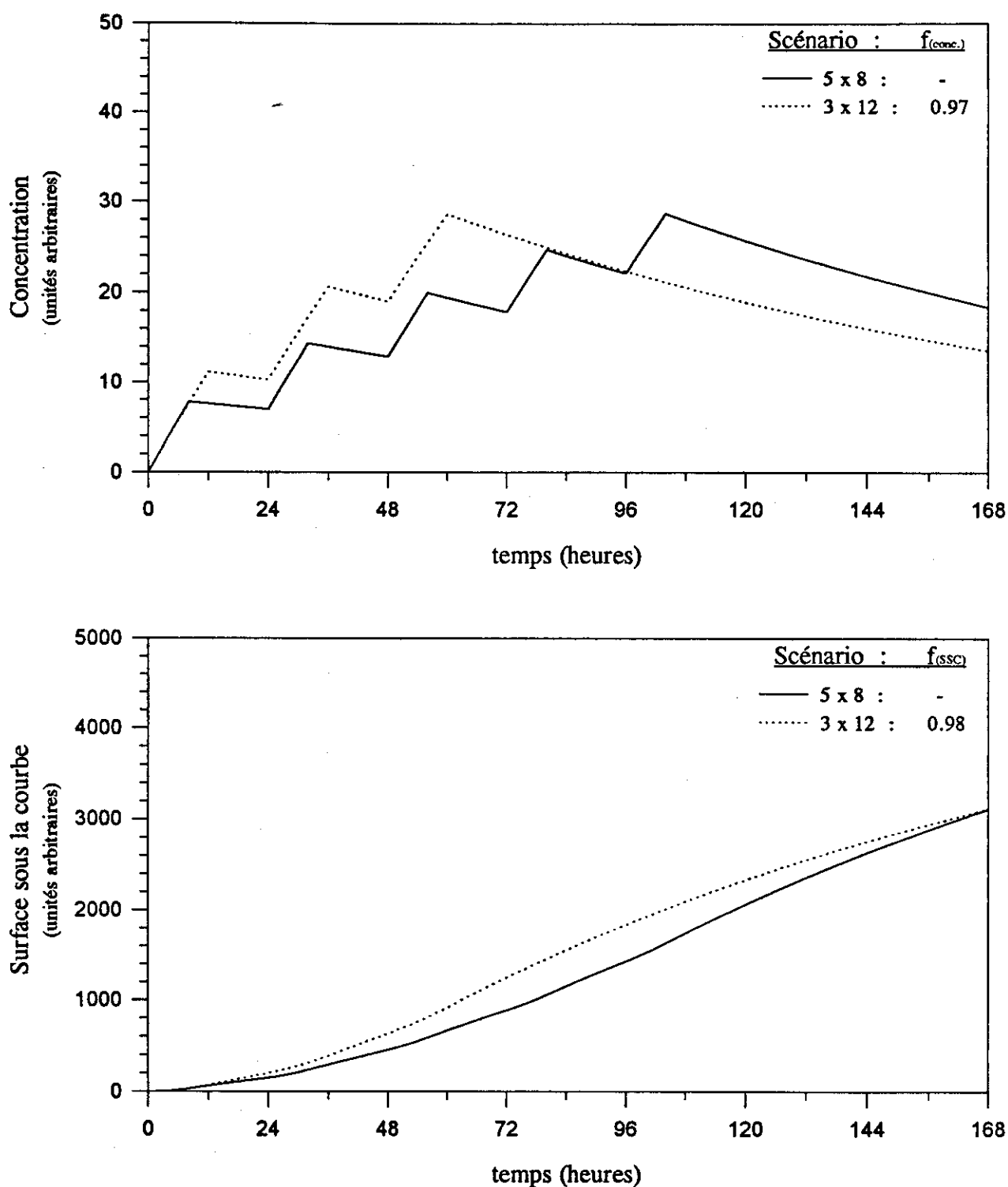


Fig. 8b: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(ssc)}$

demie-vie = 100 heures

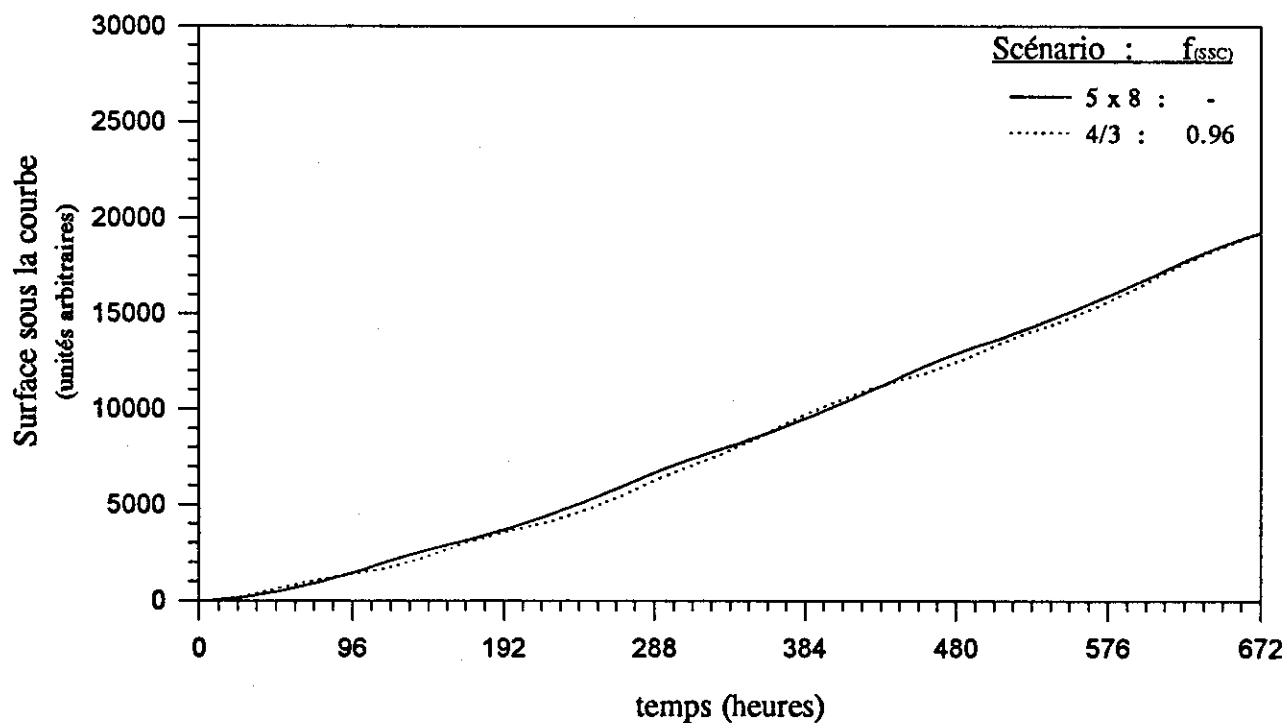
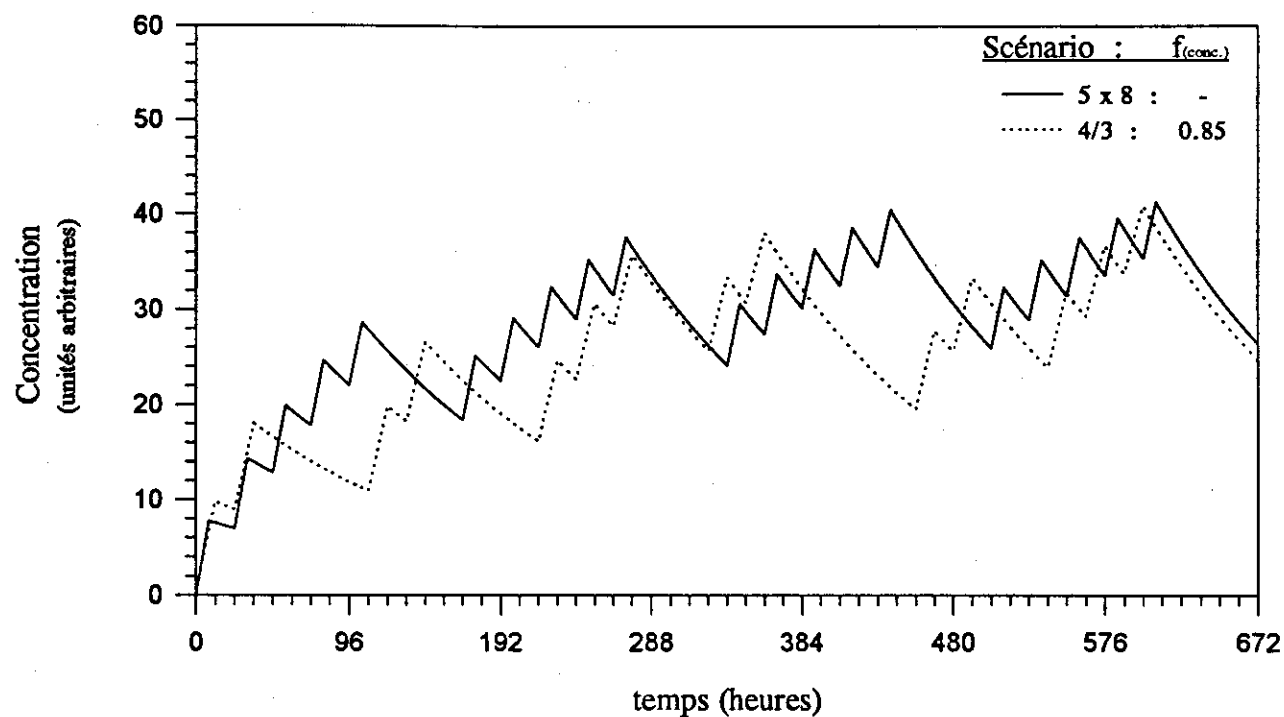


Fig. 8c: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1000 heures

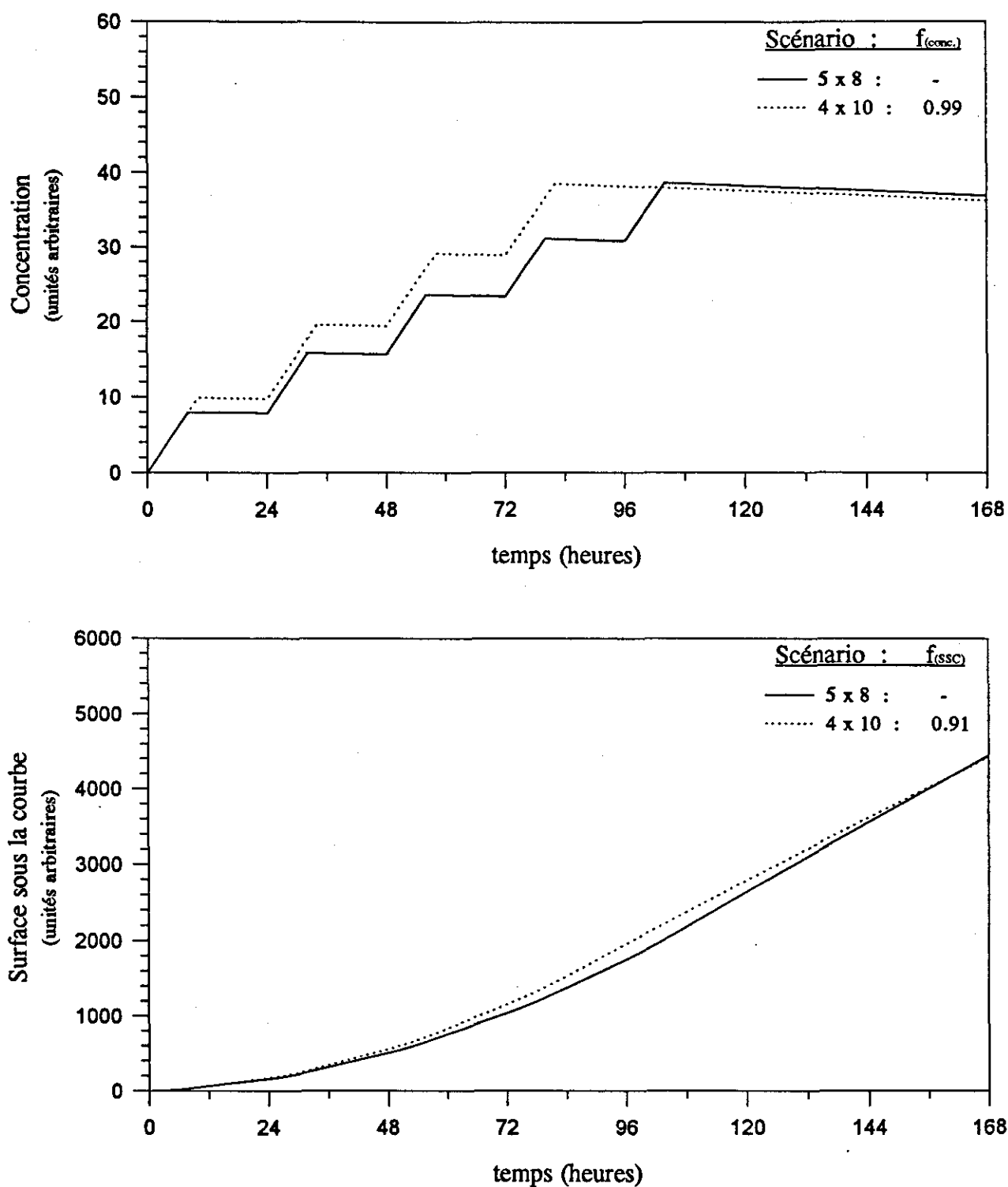


Fig. 9a: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1000 heures

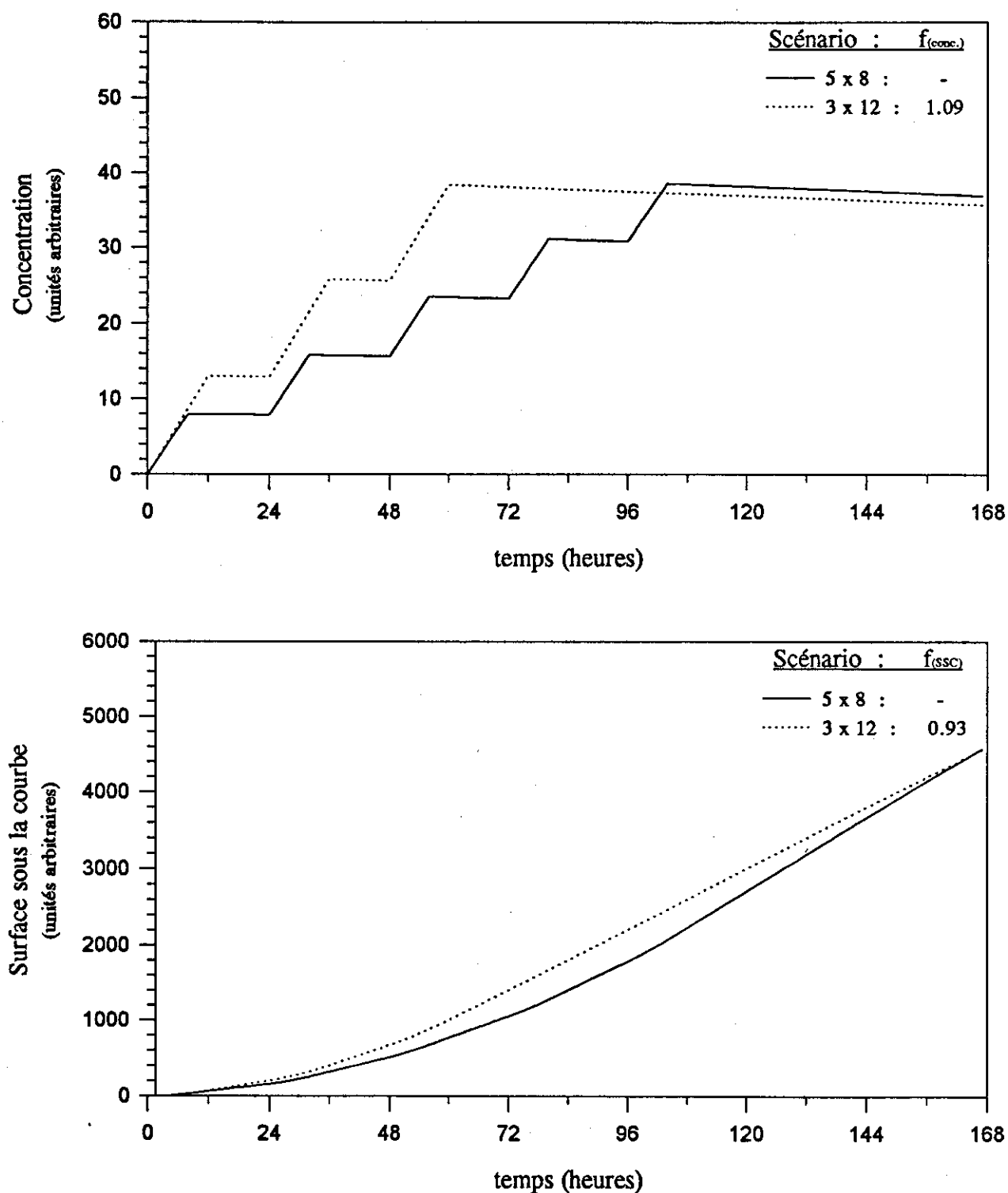


Fig. 9b: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1000 heures

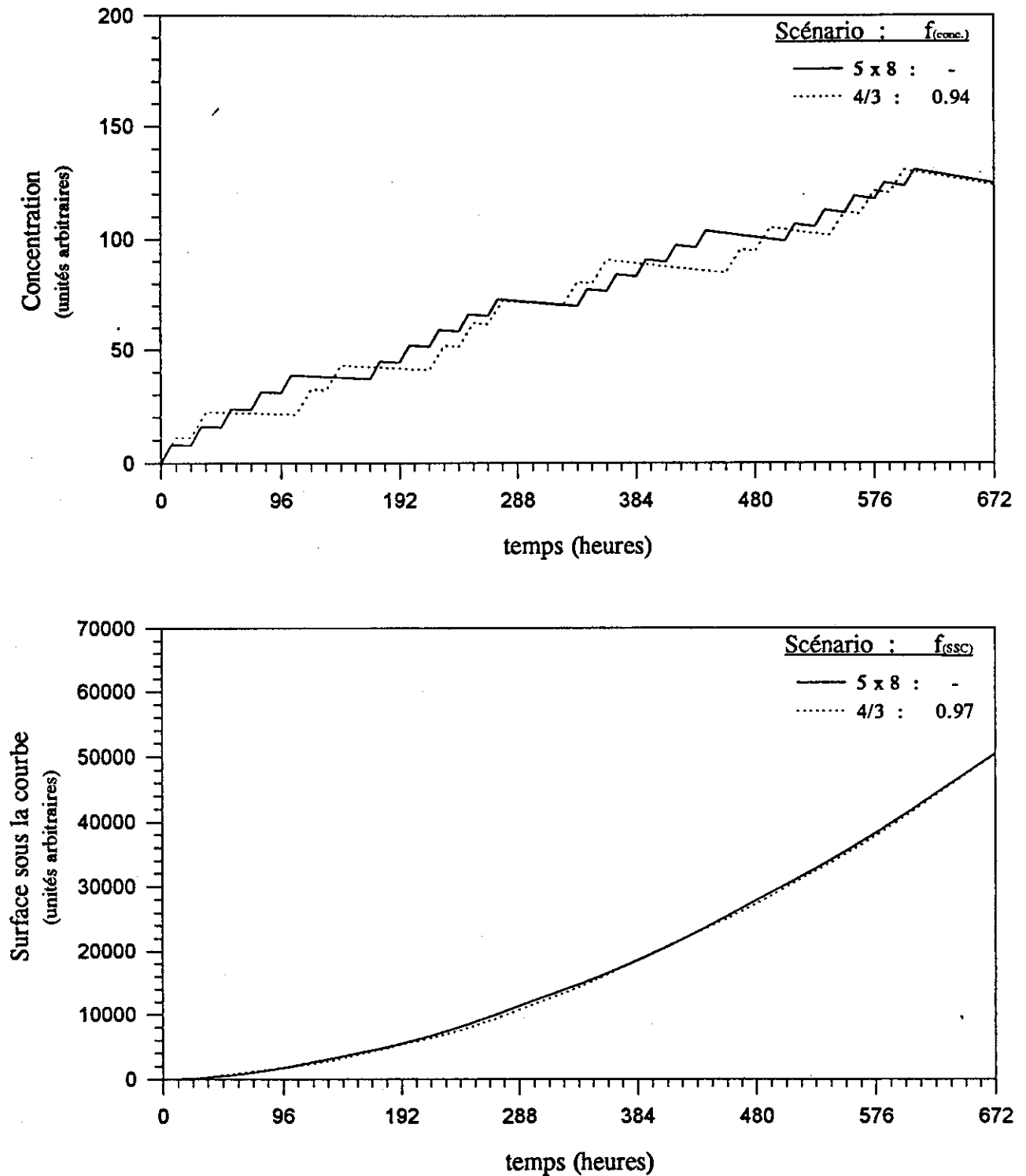


Fig. 9c: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1000000 heures

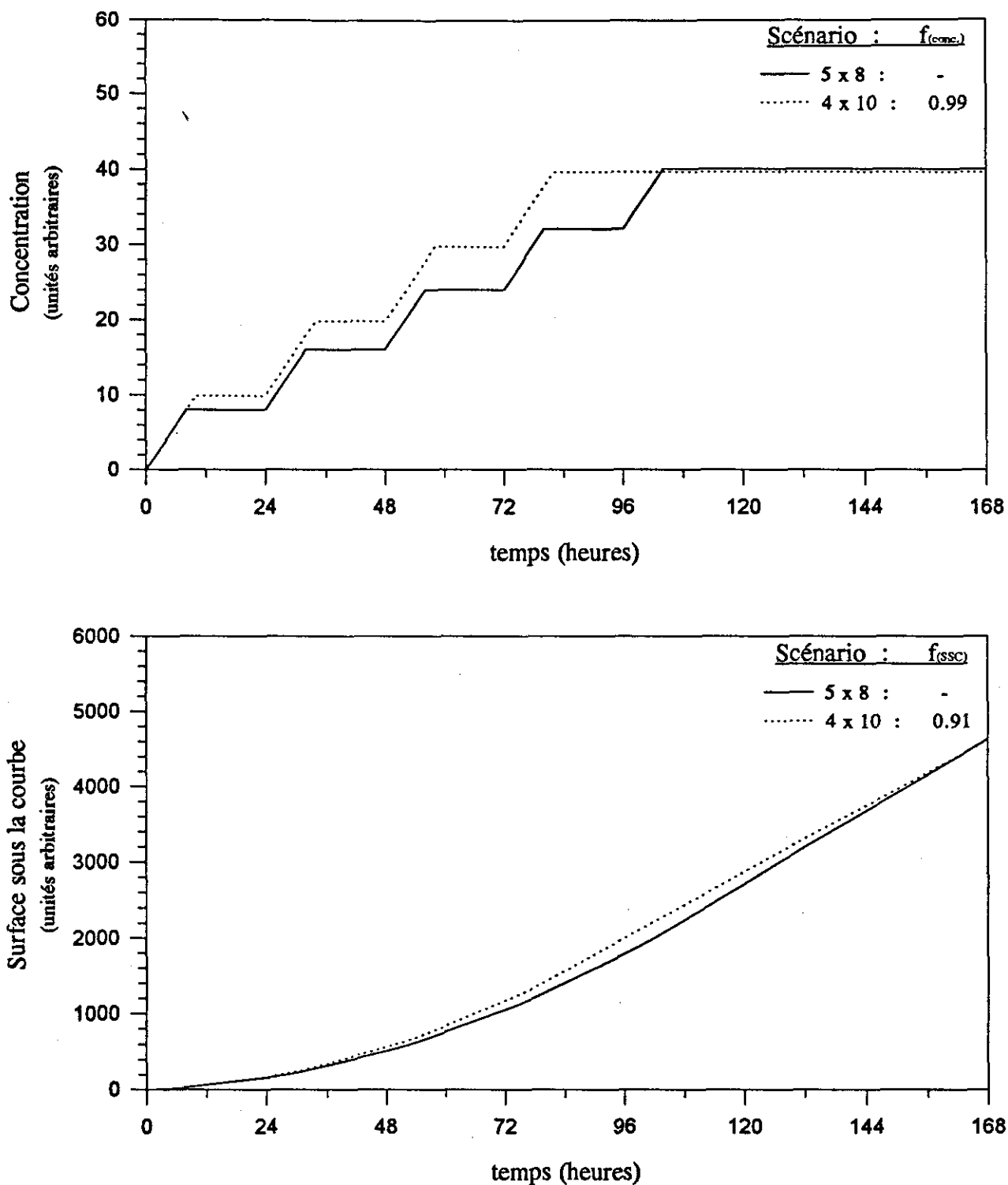


Fig. 10a: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1000000 heures

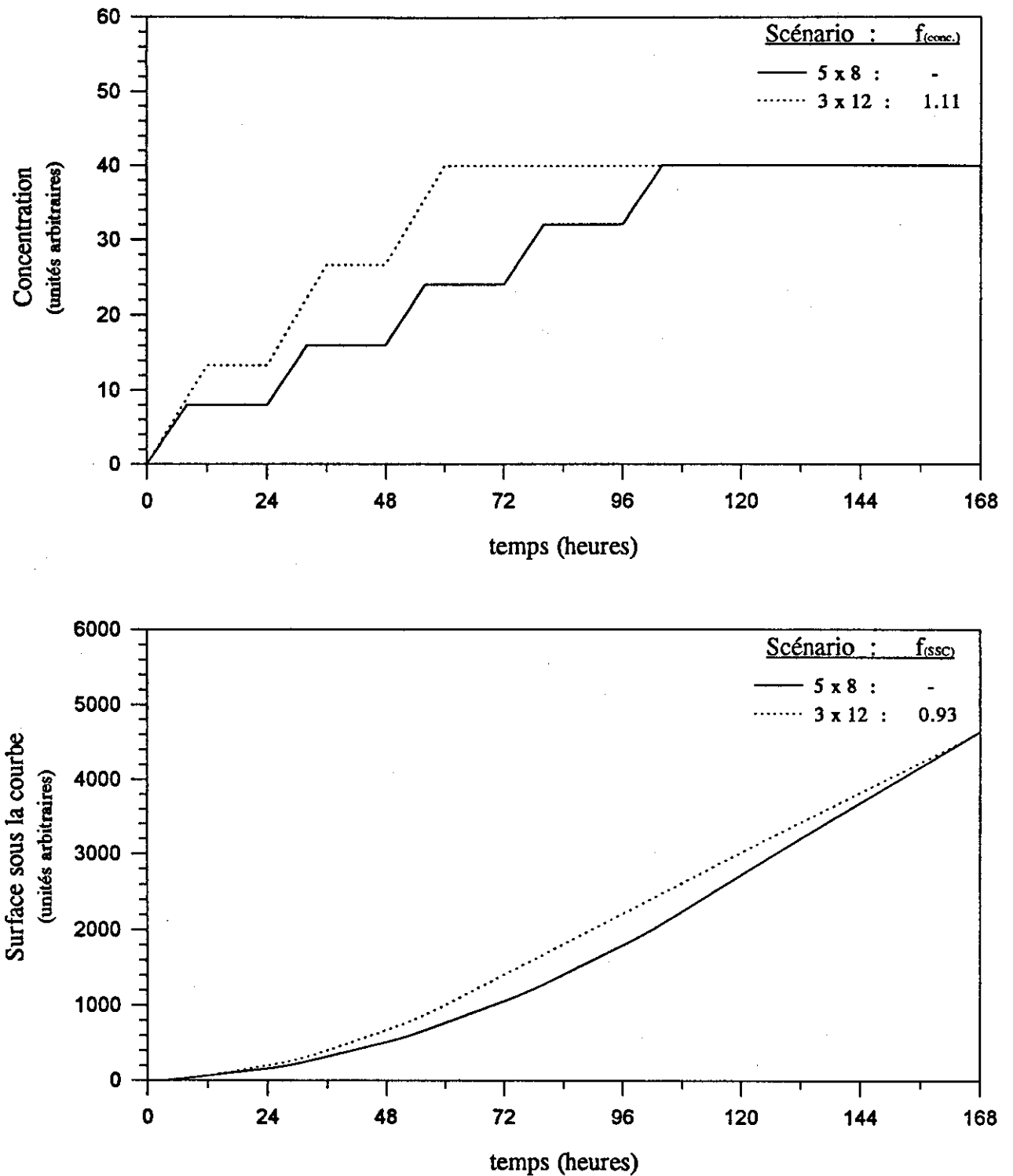


Fig. 10b: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

demie-vie = 1000000 heures

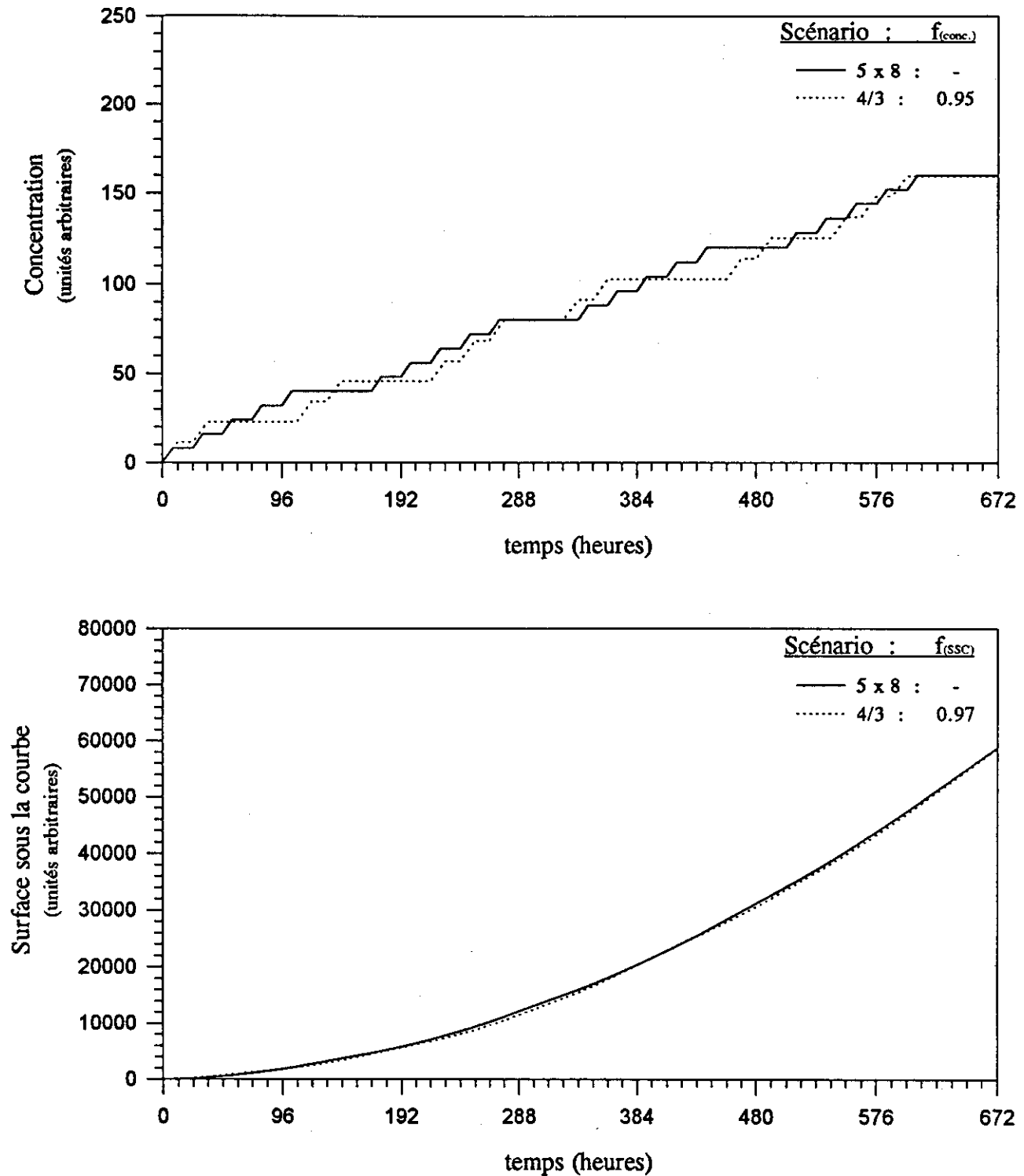


Fig. 10c: Évolution de la concentration d'une substance (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(ssc)}$

Modèle du benzène (concentration dans le sang veineux)

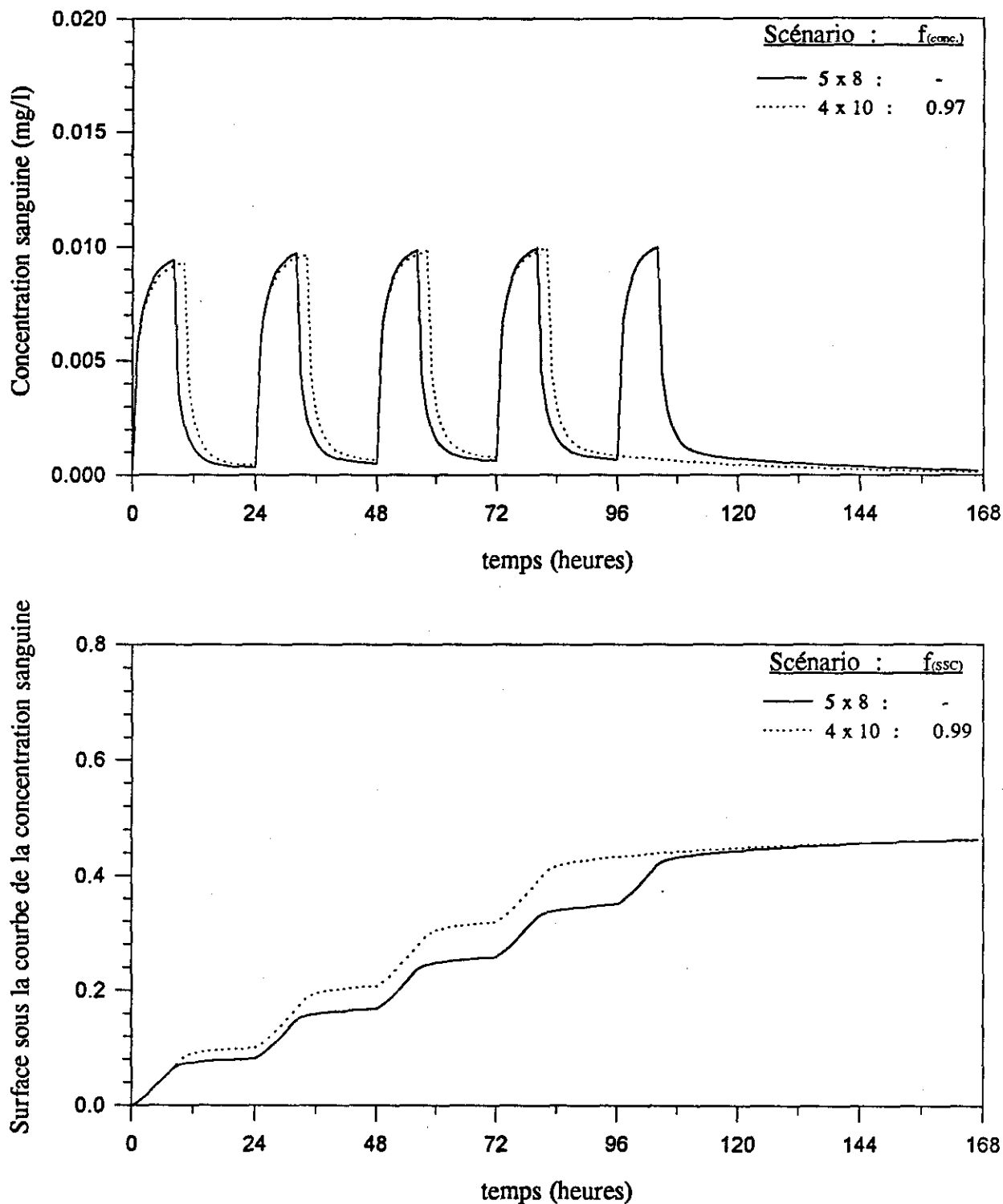


Fig. 11a: Évolution de la concentration de benzène dans le sang veineux (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

Modèle du benzène (concentration dans le sang veineux)

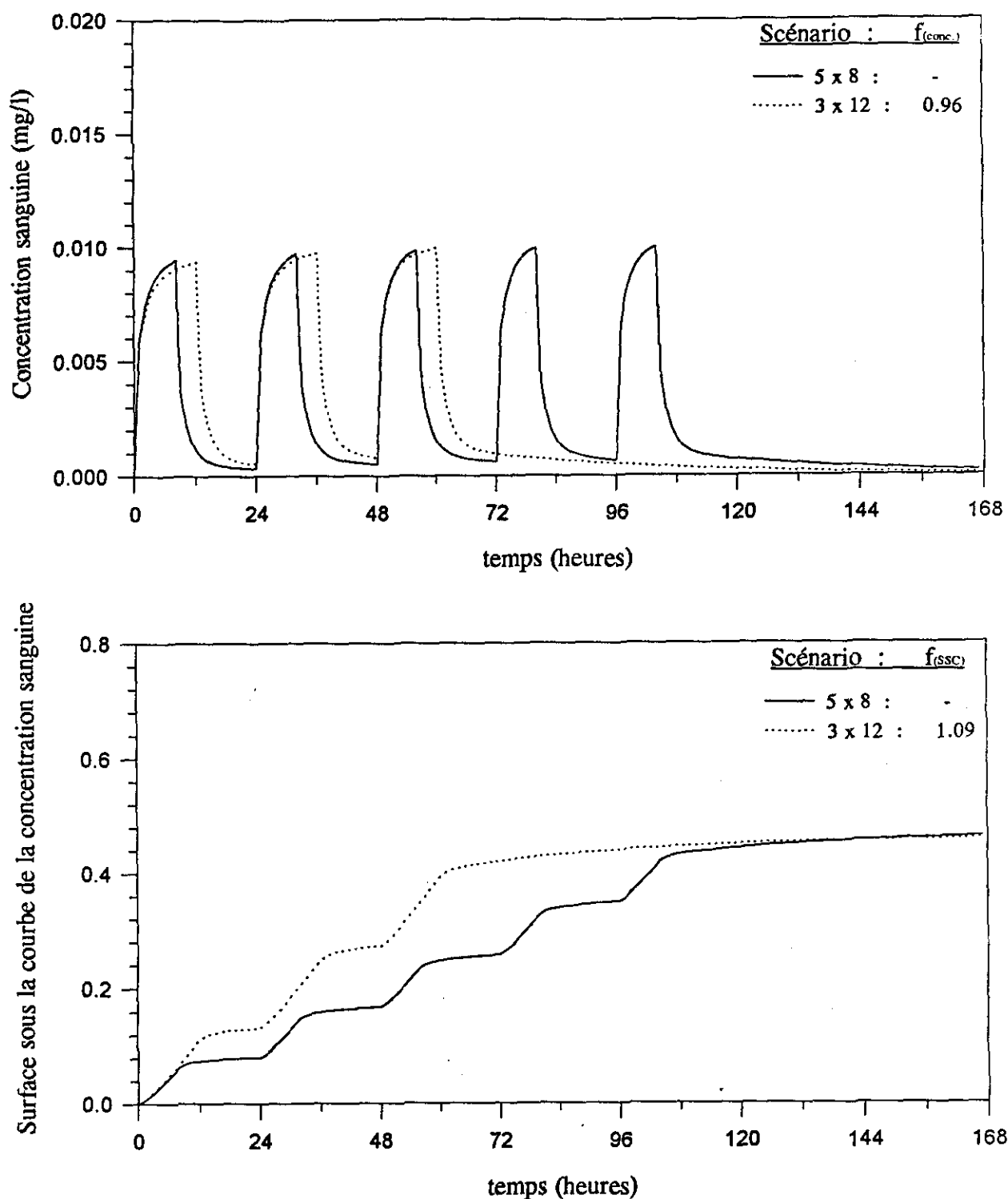


Fig. 11b: Évolution de la concentration de benzène dans le sang veineux (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

Modèle du benzène (concentration dans le tissu osseux)

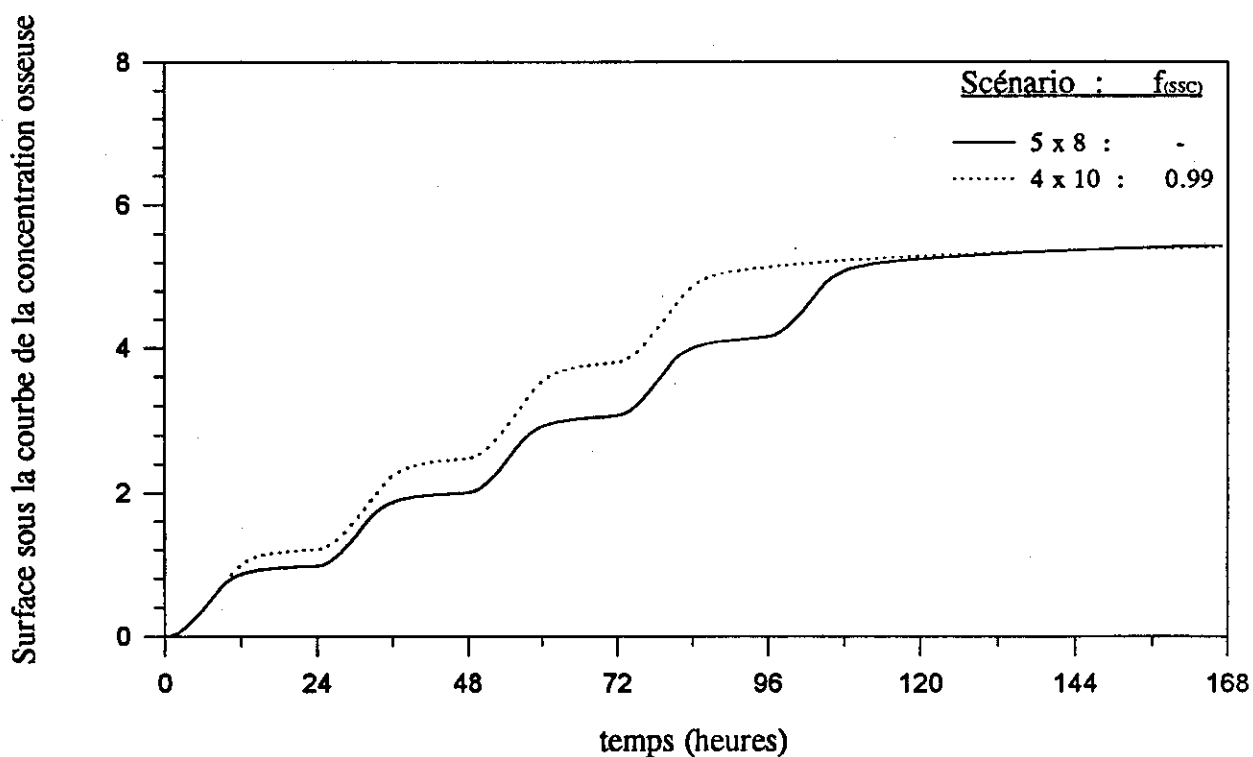
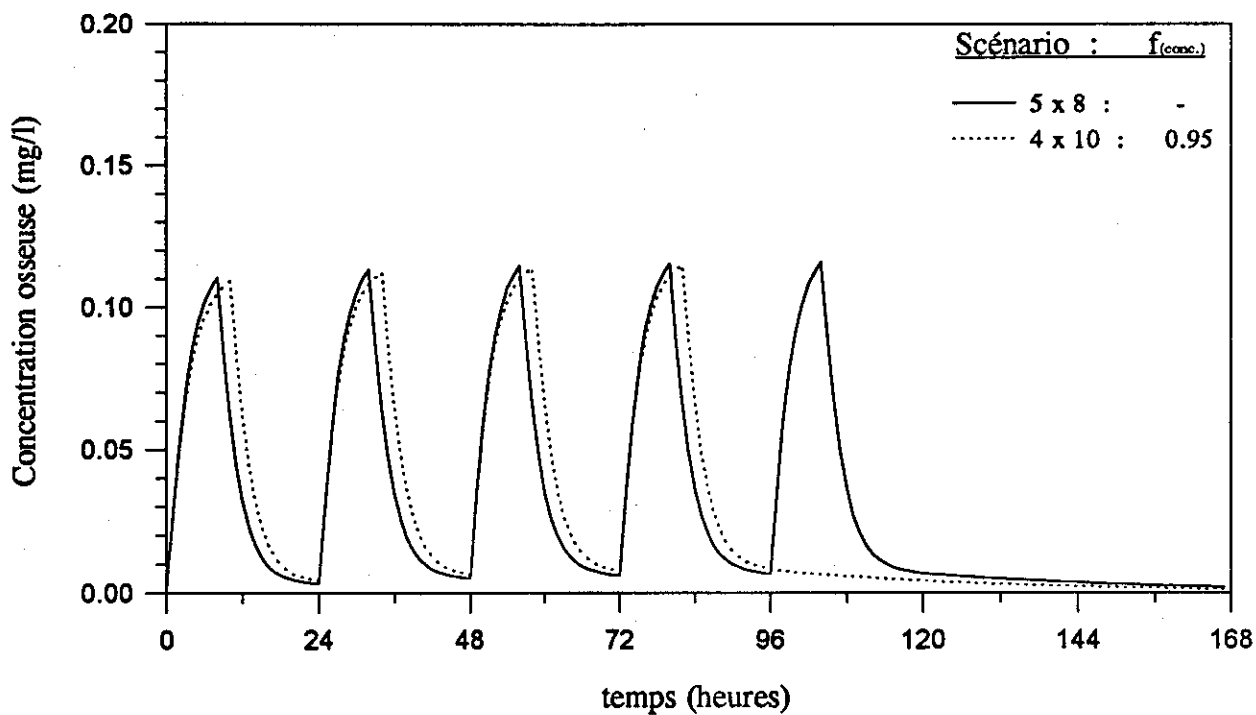


Fig. 12a: Évolution de la concentration de benzène dans le tissu osseux (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

Modèle du benzène (concentration dans le tissu osseux)

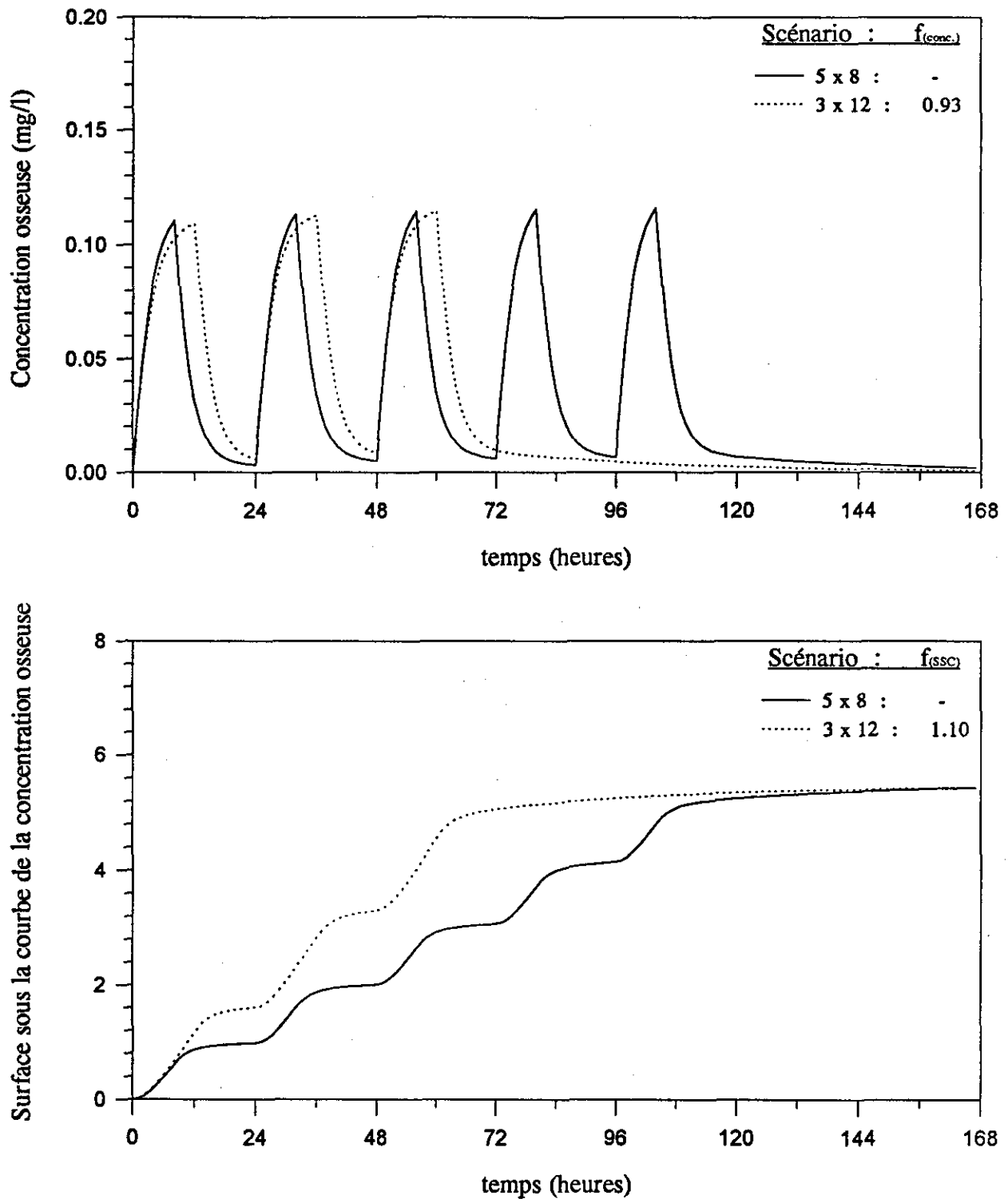


Fig. 12b: Évolution de la concentration de benzène dans le tissu osseux (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(SSC)}$

Modèle du benzène (concentration dans le tissu osseux)

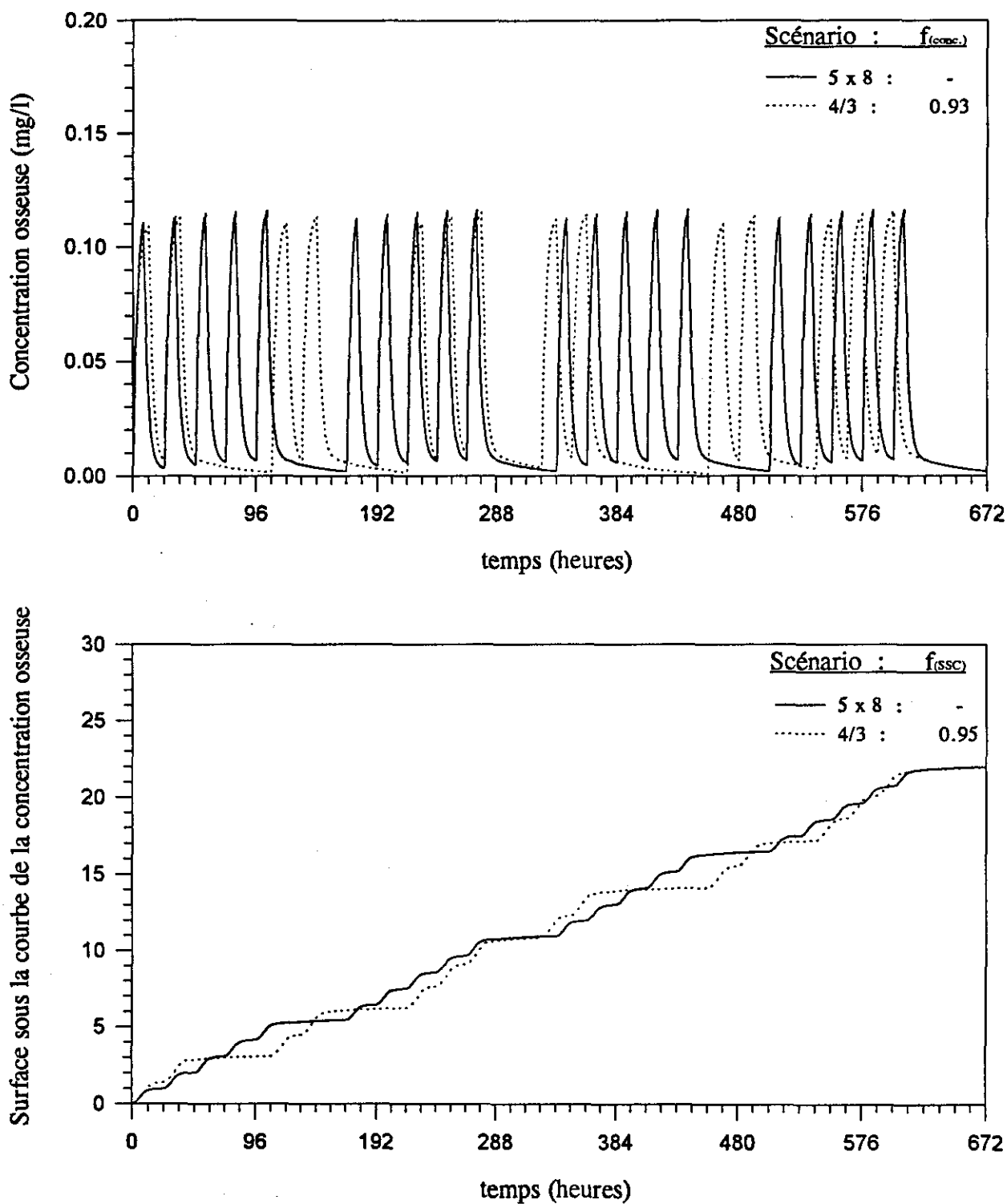


Fig. 12c: Évolution de la concentration de benzène dans le tissu osseux (haut) et de la surface sous la courbe de cette concentration (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la concentration maximale atteinte $f_{(conc.)}$ ou sur l'aire sous la courbe $f_{(ssc)}$

Modèle du benzène (quantité métabolisée)

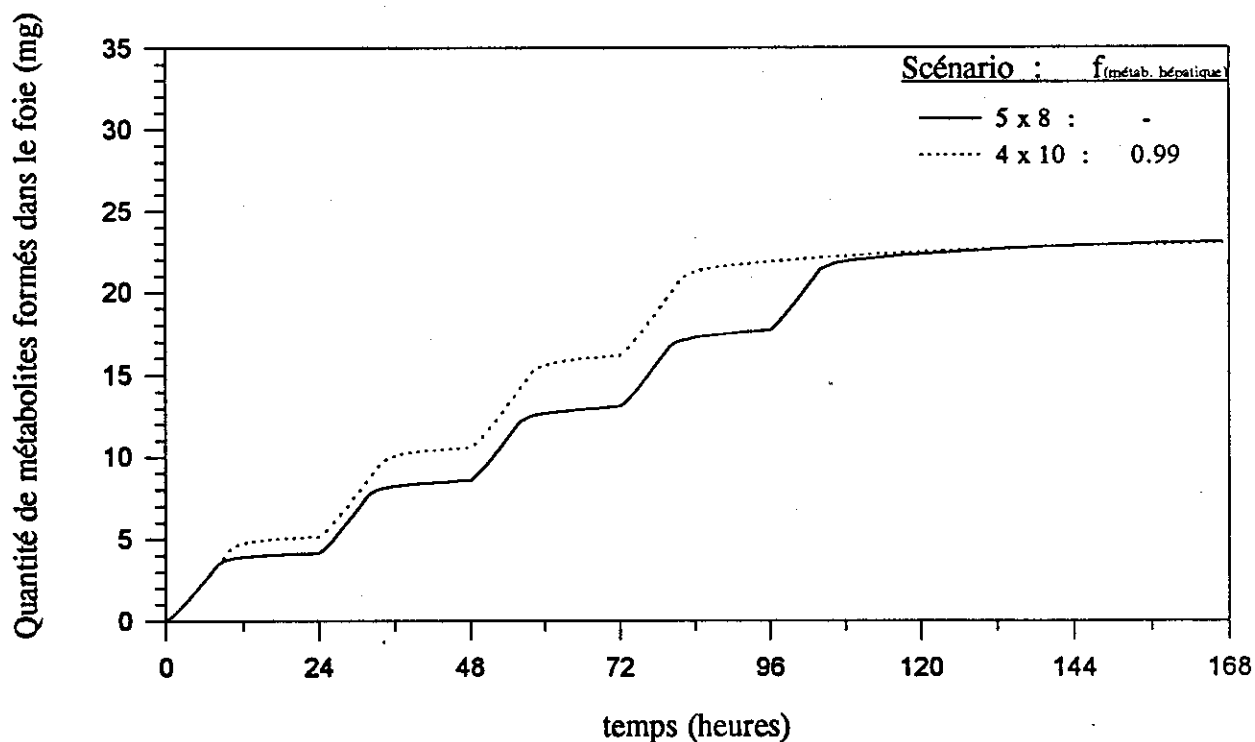
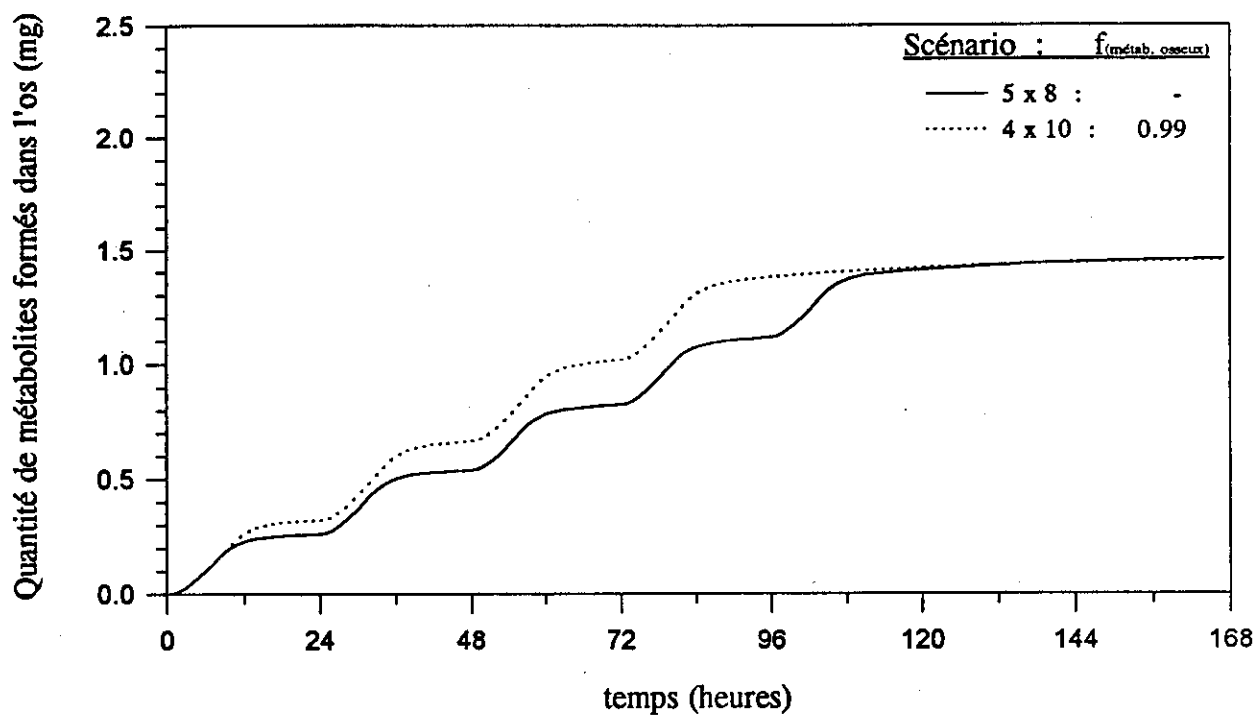


Fig. 13a: Évolution des quantités de benzène métabolisé dans le tissu osseux (haut) et dans le foie (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4x10) après correction de la VLE par un facteur basé sur la quantité maximale de métabolites formés dans le tissu osseux $f_{(\text{métab. osseux})}$ et dans le foie $f_{(\text{métab. hépatique})}$

Modèle du benzène (quantité métabolisée)

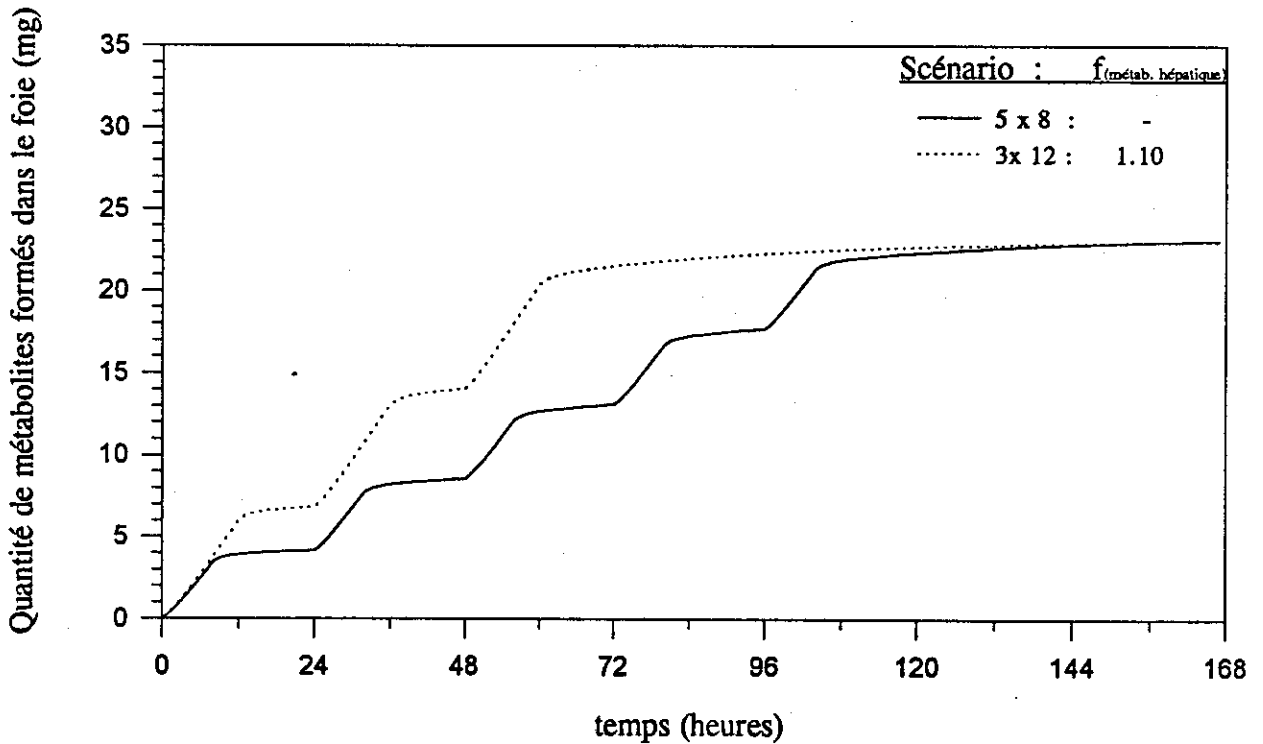
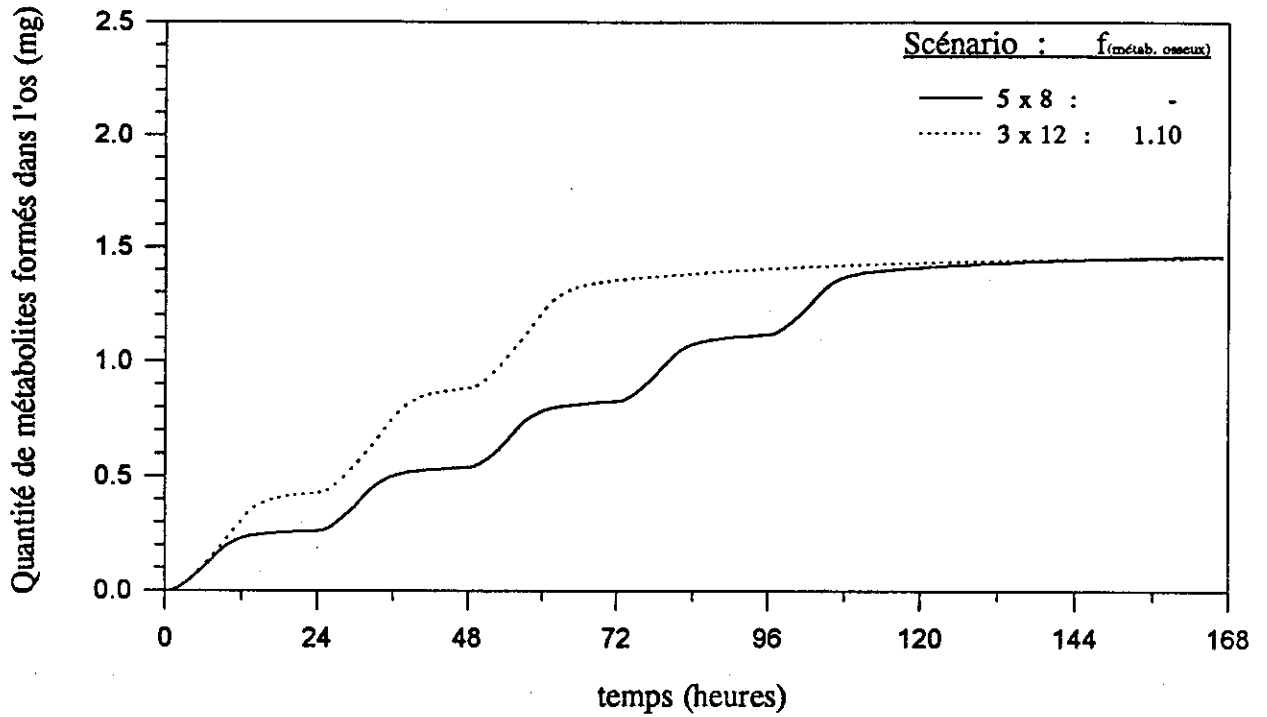


Fig. 13b: Évolution des quantités de benzène métabolisé dans le tissu osseux (haut) et dans le foie (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (3x12) après correction de la VLE par un facteur basé sur la quantité maximale de métabolites formés dans le tissu osseux $f_{(\text{métab. osseux})}$ et dans le foie $f_{(\text{métab. hépatique})}$

Modèle du benzène (quantité métabolisée)

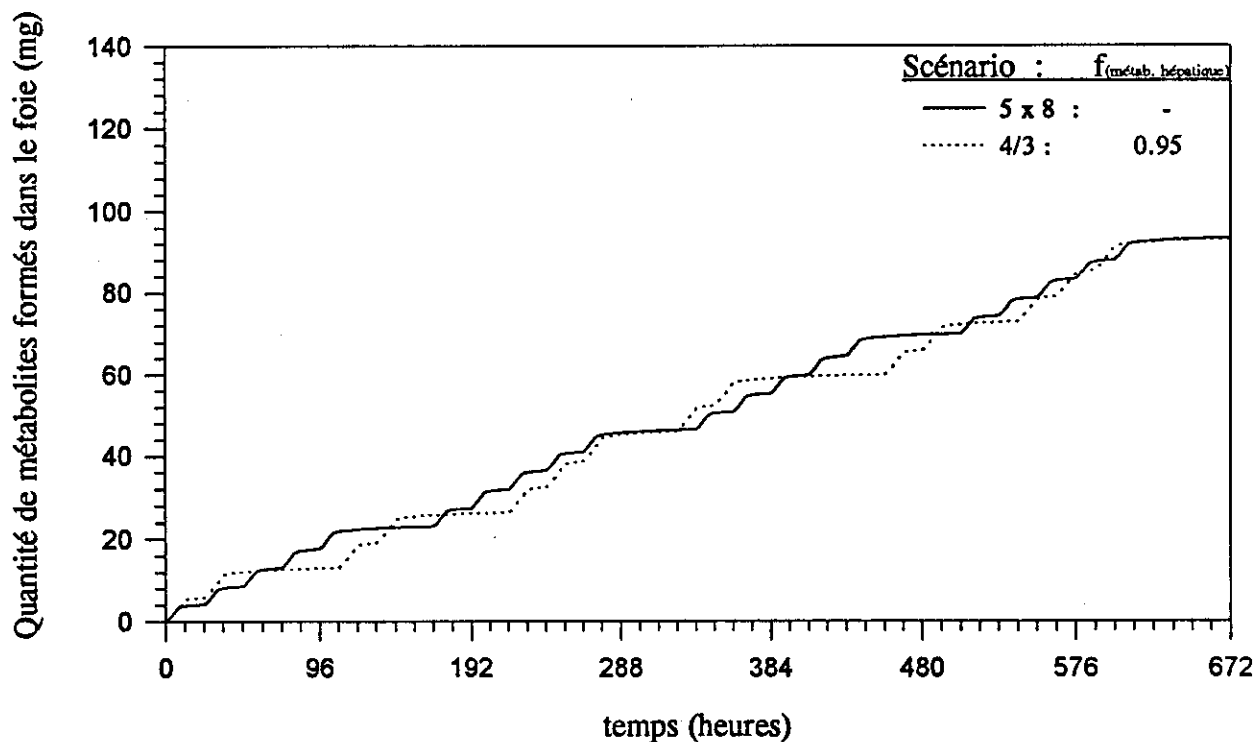
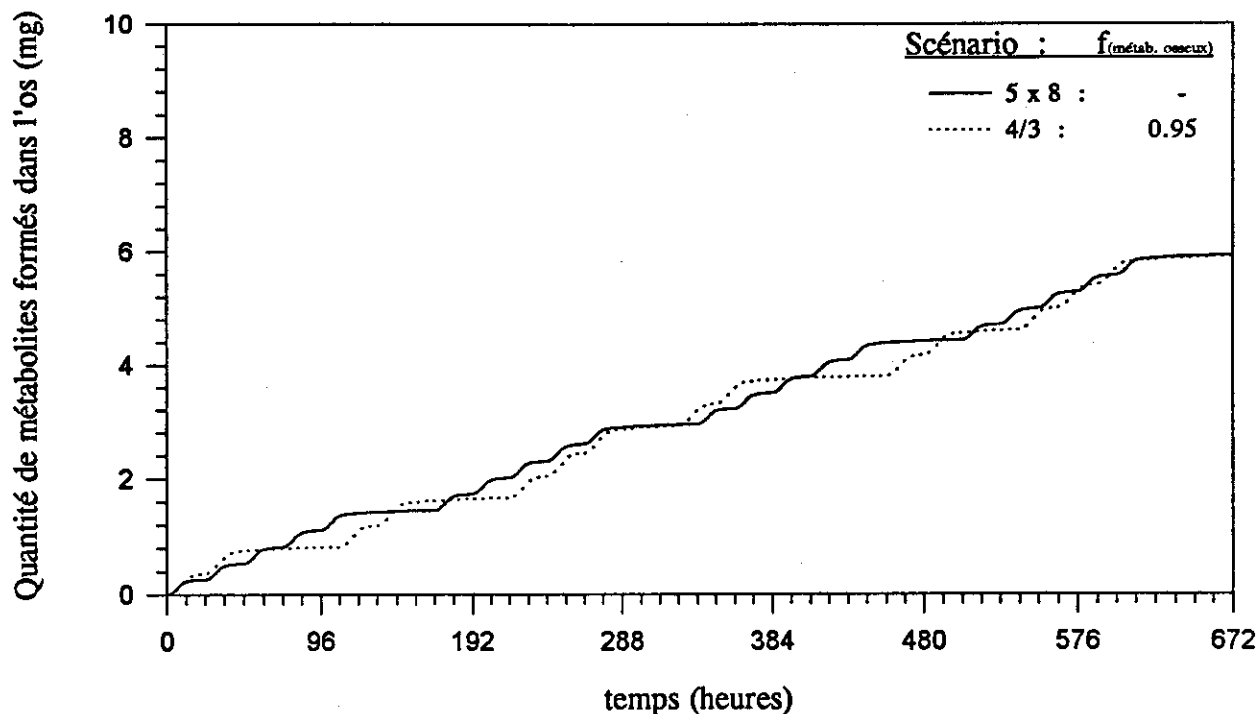


Fig. 13c: Évolution des quantités de benzène métabolisé dans le tissu osseux (haut) et dans le foie (bas) pour un scénario conventionnel d'exposition (5x8) à la VLE et un scénario non-conventionnel (4/3) après correction de la VLE par un facteur basé sur la quantité maximale de métabolites formés dans le tissu osseux $f_{(\text{métab. osseux})}$ et dans le foie $f_{(\text{métab. hépatique})}$

5. Bibliographie

Andersen M.E., Clewell H.J.III, Gargas M.L., and al. (1991) Physiologically based pharmacokinetic modeling with dichloromethane, its metabolite, carbon monoxide, and blood carboxyhemoglobin in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108:14-27

Andersen M.E., MacNaughton M.G., Clewell H.J.III, Paustenbach D.J. (1987) Adjusting exposure limits for long and short exposure periods using a physiological pharmacokinetic model. *Am. Ind. Assoc. J.* 48: 335-343

Bois F.Y., Zeise L. and Tozer T.N. (1990) Precision and Sentivity of Pharmacokinetic Models for Cancer Risk Assessment: Tetrachloroethylene in Mice, Rat, and Human. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102:300-315

Brief RS, Scala RA (1975) Occupational exposure limits for novel work schedules. *Am Ind Hyg Ass J.* 36: 467-469

Brief RS, Scala RA (1986) Occupational health aspects of unusual work schedules: a review of Exxon's experience. *Am Ind Hyg Ass J.* 47: 199-202

Brodeur J, Laparé S, Krishnan K, Tardif R, Goyal R (1990) Le problème de l'ajustement des valeurs limites d'exposition (VLE) pour des horaires de travail non-conventionnels: Utilité de la modélisation pharmacocinétique à base physiologique. *Travail et Santé* 6 (2): 11-16

Eide I (1990) The application of 8-hour occupational exposure limits to non-standard work schedules offshore. *Ann Occup Hyg.* 34: 13-17

Gibaldi M., Perrier D. (1982) Pharmacokinetics, 2^e édition, Marcel Dekker, New York

Hickey JLS, Reist PC (1977) Application of occupational exposure limits to unusual work schedules. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 38: 613-621

Horton L.V., Higuchi M.A. and Douglas E.R. (1992) Physiologically based Pharmacocinetic Model for Methanol in Rats, Monkeys, and Humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 117: 26-36

Krishnan, K., Anderson, M.E. (1994) Physiologically-based pharmacokinetic modeling in toxicology; dans Principles and methods of toxicology, Hayes, W.A. (Éditeur), Raven Press, New York, pages 149 à 188.

Laparé S, Krishnan K., Tardif R., Brodeur J. (1993) Les modèles de simulation pharmacocinétiques à base physiologique. Analyse critique des connaissances et évaluation des possibilités d'application à la surveillance biologique de l'exposition à des contaminants chimiques en milieu de travail. Institut de recherche en santé et sécurité du travail (IRSST), juin 1993.

Laparé S., Tardif R. and Brodeur J. (1995) Effect of Various Exposure Scenarios on the Biological Monitoring of Organic solvents in Alveolar air II. 1,1,1-trichloroethane and trichloroethylene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67: 375:394

Leung H.W. (1992) Use of physiologically based pharmacokinetic to establish biological exposure indexes. *Am Ind. Hyg. Assoc. J.* 53: 369-374

Liira J., Johanson G. and Riihimäki V. (1990) Dose-Dependant kinetics of inhaled methylethylketone in man. *Toxicol. Lett.* 50:195-201.

OSHA (1979) Instruction CPL 2-2.20, Chapter XIII: Modification of PELs for prolonged exposure periods. Occupational Safety and Health Administration, Washinton, DC.

Perbellini L., Mozzo P., Brugnone F., Zedde A. (1986) Physiologicomathematical model for studying human exposure to organic solvents: kinetics of blood/tissue n-hexane concentrations and 2,5- hexaedione in urine. *British J. Ind. Med.* 43:760-768

Perbellini L., Mozzo P., Olivato D. and Brugnone F. (1990) "Dynamic" Biological Exposure Indexes for n-Hexane and 2,5 Hexanedione, Suggested by a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 51 (7): 356-362

Ramsey J.C. and Andersen M.E. (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73:159-175

Reitz R.H., Mendrala A.L., Corley R.A., Quast J.F., Gargas M.L., Andersen M.E., Staats D.A.,

Conolly R.B. (1990) Estimating the Risk of Liver Cancer Associated with Human Exposures to Chloroforme Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105:443-459

Reitz R.H., McDougal J.N., Himmelstein M.W., Nolan R.J. and Schumann A.M. (1988). Physiologically based pharmacokinetic modeling with methyl chloroform: implication for interspecies, high dose/low dose, and dose route extrapolation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95: 185-199.

Tardif R., Laparé S., Charest-Tardif G., Brodeur J and Krishnan K. (1995a) Physiologically-based Pharmacocinetic Modeling of a Mixture of Toluene and Xylene in Humains. *Risk Analysis* 15 (3):235-342

Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J and Krishnan K. (1995b) Physiologically-based Pharmacocinetic Modeling of a Ternary Mixture of Alkyl Benzenes in Rat. *Soumis pour publication*

Travis C.C., Quillen J.L., Arms A.D. (1990) Pharmacokinetics of benzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102:400-420

ANNEXE 1

Modèle de Hickey et Reist

(Forme programmée en langage EXCEL)

Modèle de Hickey et Reist..... (voir program)

Substance d'intérêt	
démi-vie (h)->
taux d'accumulation K; calculé avec la démi-vie (h-1)->
facteur de correction "F" pour l'horaire non conventionnel->
démi-vie maximum (h)->
incrément de démi-vie (h)->
Horaire de travail conventionnel	
durée de la période de travail conventionnelle (h)-> 8
durée entre deux journées de travail conventionnelles (h)-> 16
durée d'une journée conventionnelle (h)-> 24
durée du cycle conventionnel de travail; 7 jours (h)-> 168
nombre de journées de travail dans le cycle conventionnel-> 5
Horaire de travail non-conventionnel	
durée de la période de travail non-conventionnelle (h)-> 12
durée entre deux journées de travail non-conventionnel les (h)-> 12
durée d'une journée non-conventionnelle (h)-> 24
durée du cycle non-conventionnel de travail (h)-> 7
nombre de journées de travail dans le cycle non-conventionnel-> 3

1
0.0135911211874499
0.882168668815598
52
1

Tableaux des résultats

démi-vie	Facteur
1	0.996336986336986
2	0.952380952380952
3	0.898677246911871
4	0.857146126097564
5	0.826804056768847
6	0.80439526796285
7	0.787595456504659
8	0.774849048601653
9	0.765529961533939
10	0.758707611541221
11	0.754016980426948
12	0.751092029719786
13	0.749632414739377
14	0.74938636680158
15	0.750141033493688
16	0.751716179838184
17	0.753959439488069
18	0.756742375300655
19	0.759857059953287
20	0.763513071631568
21	0.767334860978817
22	0.771359461331497
23	0.775534514671172
24	0.779816583034329
25	0.784169713407873
26	0.7885642242159
27	0.792975683087898
28	0.797384048120426
29	0.801772847855764
30	0.806129078297418
31	0.810441698280091
32	0.814702207261092
33	0.818903782052598
34	0.823041131154017
35	0.82711014718254
36	0.831107799463106
37	0.835031910157251
38	0.838881018415693
39	0.842654257962729
40	0.846351254289385
41	0.849972038271497
42	0.8535169735559684
43	0.856986695528771
44	0.860382059939915
45	0.863704099772268
46	0.866953988933213
47	0.870133011785902
48	0.873242537444732
49	0.876283998515454
50	0.87925887288541
51	0.882168668815598

program

```

RUN
=> RESULT(84)
=> POSER VALEUR(demi, idemi,0)
=> POSER VALEUR(row,2)
contribution
=> POSER VALEUR(ite, (N2)/idemi)
=> idemi = dhalf
=> POSER VALEUR(85, itel)
=> IT-EXPI-krate*durj)*1-EXPI-krate*jour*cyclenill(1)-EXPI-krate*semaj)*11-E
=> (1-EXPI-krate*semaj)*1-EXPI-krate*jour*ill(1)-EXPI-krate*duraj)*1-EXPI-kr
=> it = itp
=> POSER VALEUR(86, 1)
=> POSER VALEUR(INDX(result,row,1),idemi)
=> POSER VALEUR(INDX(result,row,2),1)
=> itaj
=> row = 1
=> Slidem = < deminmax_ATTENDRE(A30)
boucle
=> SELECTIONNER(D20)
=> COPIER
=> SELECTIONNER(INDX(result,1),1)INDEX(result,row,2)
=> COPIER
=> POSER VALEUR(row,row + 1)
=> OUVRIER a:(h; id; FAUX)
=> COLLAGE SPECIAL(Z,VRAI,VRAI)
=> PLEIN-ÉCRAN(VRAI)
=> RETOUR
    
```

tapez Ctrl + R

boucle de calcul de F pour chaque valeur de T 1/2.

charge horaire normal

facteur de correction

fin de la boucle

construction du graph III

ANNEXE 2

Modèle toxicocinétique classique à 1 compartiment

(Forme programmée en langage ACSL)

A2a. Modèle applicable au scénario non-conventionnel de 3 x 12 heures**PROGRAM: MODELE A UN COMPARTIMENT, 26/04/96**

'Nom de fichier: AJ3x12.CSL'

'Modèle permettant de calculer un facteur de correction afin d'ajuster la valeur limite' 'd'exposition pour des horaires de travail non-conventionnels'

'On calcule en parallèle le scénario conventionnel et le non-conventionnel'

'On simule à la fois le profil de concentration et la SSC pour cette courbe'

'pour un horaire conventionnel et pour les conditions spéciales'

'Conception: Sylvain Laparé ing. M.Sc'

INITIAL \$ 'Section d'initialisation des constantes'

"Choix du mode de correction"

CONSTANT MODE=1 \$ 'mode 1 = concentration maximum, mode 2 = SSC'

"Paramètre spécifique à la substance"

CONSTANT tdemi=5. \$ 'demie-vie (hr)'

"Paramètres spécifiques au modèle"

CONSTANT Vol=1. \$ 'volume de distribution (l)'

CONSTANT DSP=0.01 \$ 'incrément du facteur d'ajustement (calcul itératif)'

"Paramètres relatifs à l'exposition selon un horaire conventionnel"

CONSTANT nhr=8. \$ 'nombre d'heures de travail par jour'

CONSTANT njours=5 \$ 'nombre de jours de travail par semaine'

CONSTANT nsem=7 \$ 'nombre de jours par semaine'

CONSTANT nexpo=1. \$ 'Taux d'exposition: scénario conventionnel'

CONSTANT tstop=168. \$ 'Durée de la simulation'

"Paramètres relatifs à l'exposition selon un horaire spécial"

CONSTANT sp0=0.7 \$ 'Valeur de départ du facteur d'ajustement'

spexpo=sp0 \$ 'Initialisation du taux d'exposition: non-conventionnel'
 essai=1 \$ 'Initialisation du compteur d'itérations'

ajust.. continue \$ 'Début de la boucle d'itération'

"Paramètres de simulation"

ARRAY SPTAB(168) \$ 'Matrice d'exposition pour l' horaire spécial'
 CONSTANT SPTAB=12*1.,12*0.,12*1.,12*0.,12*1.,12*0.,96*0.

TEMP=1 \$ 'Compteur de temps'
 sp=SPTAB(TEMP) \$ 'Ajustement de l'exposition en fonction du temps'

"Paramètres calculés"

rest=1. \$ 'Indicateur d'exposition: 1 = travail, 0 = repos'
 nmax=0. \$ 'Initialisation: concentration maximale - conventionnel'
 spmax=0. \$ 'Initialisation: concentration maximale - spécial'
 kel=alog(2.)/tdemi \$ 'Calcul de la constante d'élimination'
 nrest=24.-nhr \$ 'Indicateur: début période de repos'
 nsemhr=24.*njours \$ 'Compteur: temps dans la semaine'

"Sélection des caractéristiques de calcul, de sauvegarde et d'affichage"

ALGORITHM IALG=2 \$ 'Méthode de calcul de Gear'

"Ajustement des axes et des limites graphiques"

CONSTANT LO=0., HI=150., XLO=0., XHI=168.

END \$ 'Fin de la section INITIAL'

DYNAMIC \$ 'Début de la section dynamique de la simulation'

IF (nconc .gt. nmax) nmax=nconc \$ 'Enregistrement: valeur maximum de la
 concentration lors du scénario conventionnel'

IF (spconc .gt. spmax) spmax=spconc \$ 'Enregistrement: valeur maximum de la
 concentration lors du scénario non-conventionnel'

ANNEXE 3

Modèle toxicocinétique à base physiologique développé pour le benzène

(Forme programmée en langage ACSL)

A3a. Modèle TCBP du benzène applicable au scénario non-conventionnel selon l'horaire

4/3

PROGRAM: modèle pour ajustement des TLV

'Nom de fichier: benos.CSL'

'Modèle de simulation: BENZENE '

'Les compartiments décrits sont, le foie, les tissus riches le gras et'

' les muscles (comprend la peau)'

'Le métabolisme est limité au foie'

'Conception: Laparé, Tardif et Tardif , mai 96'

INITIAL

\$ 'Section d'initialisation des constantes'

CONSTANT MODE=1

\$ 'mode 1 = conc. max. dans l'os, mode 2 = SSC'

CONSTANT AJ=0.85

CONSTANT DTSP=0.01

"Paramètres physiologiques TAP 93 Tardif et al"

CONSTANT BW=70.0

\$ 'poids corporel du sujet en kg'

CONSTANT KQCR=18.0

\$ 'const du debit cardiac au repos (L/hr/kg)'

CONSTANT KQALVR=18.0

\$ 'const du debit alveolaire au repos (L/hr/kg)'

'Volumes, selon EPA P 4-4 TARDIF cf XYL vs TOL'

CONSTANT KVG=0.19

\$ '% du poidsau tissu gras'

CONSTANT KVF=0.026

\$ '% du poids attribue au foie'

CONSTANT KVMP=0.58

\$ '% du poidsau muscle et peau'

CONSTANT KVOS=0.04

\$ '% du poidsau moelle osseuse'

CONSTANT KVR=0.05

\$ '% du poids attribue au RICHE'

'Debits, selon EPA P4-30 TARDIF cf TOL vs XYL'

CONSTANT KQGR=0.05

\$ '% du debit card., gras '

CONSTANT KQFR=0.26 \$ '% du debit card., foie '
 CONSTANT KQR=0.44 \$ '% du debit card., riche '
 CONSTANT KQMP=0.21 \$ '% du debit card., muscle et peau '
 CONSTANT KQOS=0.04 \$ '% du debit card., Moelle osseuse '

'Chemical-specific parameters for chemical'

'BENZENE'

CONSTANT prb=9.5 \$ 'coeff. de part. sang/air,Travis'
 CONSTANT Kprf=11.0 \$ '.....foie/air,Travis'
 CONSTANT Kprg=406.0 \$ '.....gras/air,Travis'
 CONSTANT Kprh=11.0 \$ '.....riche/air,Travis'
 CONSTANT Kprmp=15.0 \$ '.....mp/air, Travis'
 CONSTANT Kpro\$=120.0\$ \$ '.....os/air, Travis'
 CONSTANT PM=78.11 \$ 'poids moleculaire du solvant'

CONSTANT CRE = 1.365 \$'Cst excretion creatinine mg/hr/kg'

"Parametres metaboliques."

'Benzene.... Travis '

CONSTANT KVMAX=1.2 \$ 'Vitesse,FOIE mg/kg/hr Travis '
 CONSTANT KM=0.35 \$ 'Const. FOIE Michaelis mg/l Travis'
 CONSTANT KVM2=0.05 \$ 'Vitesse, MOELLE OSSEUSE mg/kg/hr Travis '
 CONSTANT KM2=0.35 \$ 'Const. MOELLE OSSEUSE Michaelis mg/l Travis'

"Parametres de simulation"

ARRAY VCn(672),VCsp(672) \$ 'Table des conc.'
 CONSTANT VCn=672*0 \$'Valeurs d exposition'
 CONSTANT VCsp=672*0 \$'Valeurs d exposition'
 essai=1

ajust.. continue

TEMP=1

Cn=VCn(TEMP)

$C_{sp} = a_j \cdot V_{Csp}(TEMP)$
 CONSTANT TSTOP=168 \$'nb dhr de sim'
 CONSTANT CINT= 0.1 \$ 'Interv. sauvegarde des result.'
 ALGORITHM IALG=2 \$ 'Methode de calcul de Gear'

"Parametres calcules expo 0 70 risk analysis TARDIF "

$QC = KQCR \cdot BW^{**0.70}$
 $QALV = KQALVR \cdot BW^{**0.70}$

'VOLUMES'

$VR = KVR \cdot BW$ \$"Volume rich. perf. tissus (l)'
 $VMP = KVMP \cdot BW$ \$'Volume mod. perf. tissus (l)'
 $VG = KVG \cdot BW$ \$'Volume gras (l)'
 $VF = KVF \cdot BW$ \$'Volume foie (l)'
 $VOS = KVOS \cdot BW$

'DEBIT'

$QG = KQGR \cdot QC$ \$'Debit sanguin gras (l/hr)'
 $QF = KQFR \cdot QC$ \$'Debit sanguin foie (l/hr)'
 $QR = KQR \cdot QC$ \$'Debit sanguin rich. perf. tissus (l) '
 $QMP = KQMP \cdot QC$ \$'Debit sanguin mod. perf.tissus (l)'
 $QOS = KQOS \cdot QC$

'METABOLIC CONSTANTS exposant 0 75 TAP 93 Tardif et al'

$V_{MAX} = K_{VMAX} \cdot BW^{**0.75}$ \$'bezene foie '
 $vm2 = k_{vm2} \cdot BW^{**0.75}$
 $CREOUT = CRE \cdot BW^{**0.9}$ \$'Taux excr creatinine mg/hr'

'COEFFICIENT DE PARTAGE'

$PRF = KPRF/PRB$ \$'Foie/sang partition coefficient'
 $PRG = KPRG/PRB$ \$'Gras/sang partition coefficient'
 $PRR = KPRR/PRB$ \$'Rich.perf./sang'
 $PRMP = KPRMP/PRB$ \$'Mod.perf./sang'
 $PROS = KPROS/PRB$

"Solvant dans les poumons et le sang"

'benzene'

$CAN=(QC*CVn+QALV*Cln)/(QC+(QALV/prb))$ \$ 'Conc. art.(mg/l)'
 $CEXPn=CAN/prb$ \$ 'Conc. dans air expire (mg/l)'
 $PPMn=CEXPn*1000*24.45/PM$ \$ 'Conc. dans air expire (ppm)'
 $CVn=(QF*CVFn+QG*CVGn+QR*CVRn+QMP*CVMPn+QOS*CVOSn)/QC$ \$ ' (mg/l)'
 $SSn=INTEG(CVn,0)$

$CAsp=(QC*CVsp+QALV*Clsp)/(QC+(QALV/prb))$ \$ 'Conc. art.(mg/l)'
 $CEXPsp=CAsp/prb$ \$ 'Conc. dans air expire (mg/l)'
 $PPMsp=CEXPsp*1000*24.45/PM$ \$ 'Conc. dans air expire (ppm)'
 $CVsp=(QF*CVFsp+QG*CVGsp+QR*CVRsp+QMP*CVMPsp+QOS*CVOSsp)/QC$
 $SSsp=INTEG(CVsp,0)$

"Solvant dans le foie"

'benzene'

$TAFn=QF*CAN-QF*CVFn-TMETn$ \$ 'Taux d acc.: foie (mg/hr)'
 $AFn=INTEG(TAFn,0)$ \$ 'Quantite acc.: foie (mg)'
 $CFn=AFn/VF$ \$ 'Conc.:tissu hepatique (mg/l)'
 $CVFn=CFn/prf$ \$ 'Conc.:sang vein. hep. (mg/l)'

$TAFsp=QF*CAsp-QF*CVFsp-TMETsp$ \$ 'Taux d acc.: foie (mg/hr)'
 $AFsp=INTEG(TAFsp,0)$ \$ 'Quantite acc.: foie (mg)'
 $CFsp=AFsp/VF$ \$ 'Conc.:tissu hepatique (mg/l)'
 $CVFsp=CFsp/prf$ \$ 'Conc.:sang vein. hep. (mg/l)'

"Solvant dans les tissus riches"

'benzene'

$TARn=QR*(CAN-CVRn)$ \$ 'Taux d acc.: tissus riches (mg/hr)'
 $ARn=INTEG(TARn,0)$ \$ 'Quantite acc.: tissus riches (mg)'
 $CRn=ARn/VR$ \$ 'Conc.: tissus riches (mg/l)'
 $CVRn=CRn/prr$ \$ 'Conc.: sang veineux riche (mg/l)'

$TAR_{sp} = QR * (CA_{sp} - CVR_{sp})$ \$ 'Taux d acc.: tissus riches (mg/hr)'
 $AR_{sp} = INTEG(TAR_{sp}, 0)$ \$ 'Quantite acc.: tissus riches (mg)'
 $CR_{sp} = AR_{sp} / VR$ \$ 'Conc.: tissus riches (mg/l)'
 $CVR_{sp} = CR_{sp} / prr$ \$ 'Conc.: sang veineux riche (mg/l)'

"Solvant dans les tissus gras"

'benzene'
 $TAG_n = QG * (CA_n - CVG_n)$ \$ 'Taux d acc.: tissus gras (mg/hr)'
 $AG_n = INTEG(TAG_n, 0)$ \$ 'Quantite acc.: tissus gras (mg)'
 $CG_n = AG_n / VG$ \$ 'Conc. dans les tissus gras (mg/l)'
 $CVG_n = CG_n / prg$ \$ 'Conc. dans le sang vein. gras(mg/l)'

$TAG_{sp} = QG * (CA_{sp} - CVG_{sp})$ \$ 'Taux d acc.: tissus gras (mg/hr)'
 $AG_{sp} = INTEG(TAG_{sp}, 0)$ \$ 'Quantite acc.: tissus gras (mg)'
 $CG_{sp} = AG_{sp} / VG$ \$ 'Conc. dans les tissus gras (mg/l)'
 $CVG_{sp} = CG_{sp} / prg$ \$ 'Conc. dans le sang vein. gras(mg/l)'

"Solvant dans l os"

'benzene'
 $TAOS_n = QOS * (CA_n - CVOS_n) - tm2n$ \$ 'Taux d acc.: tissus os (mg/hr)'
 $AOS_n = INTEG(TAOS_n, 0)$ \$ 'Quantite acc.: tissus os (mg)'
 $COS_n = AOS_n / VOS$ \$ 'Conc. dans les tissus os (mg/l)'
 $CVOS_n = COS_n / pros$ \$ 'Conc. dans le sang vein. os(mg/l)'
 $osn = integ(cosn, 0)$

$TAOS_{sp} = QOS * (CA_{sp} - CVOS_{sp}) - tm2sp$ \$ 'Taux d acc.: tissus os (mg/hr)'
 $AOS_{sp} = INTEG(TAOS_{sp}, 0)$ \$ 'Quantite acc.: tissus os (mg)'
 $COS_{sp} = AOS_{sp} / VOS$ \$ 'Conc. dans les tissus os (mg/l)'
 $CVOS_{sp} = COS_{sp} / pros$ \$ 'Conc. dans le sang vein. os(mg/l)'
 $ossp = integ(cossp, 0)$

"Solvant dans le compartiment muscles et peau, MP"

'benzene'

TERMT(T.GE.TSTOP)

\$ 'Arret de la simulation'

END \$ 'Fin de la section DERIVATIVE'

END \$ 'Fin de la section DYNAMIC'

END \$ 'Fin du programme'

ANNEXE 4

Impact de l'utilisation d'un facteur de correction des VEMP, basé sur la loi de Haber, (modèle OSHA) sur la concentration sanguine (CV) de solvant inchangé et sur l'aire sous la courbe des concentrations sanguines (SSC) simulées par des modèles PCBP, pour un allongement du quart de travail de 8 à 12 heures ¹.

SOLVANT	VEMP (ppm)	CV_B^2/CV_A^3	SSC_B/SSC_A^4		
			I	II	III
Benzène	1	0.68	1.056	0.979	0.9852
Chloroforme	5	0.678	1.052	0.99	0.995
Dichlorométhane	50	0.67	1.019	0.967	0.975
Éthylbenzène	100	0.619	0.973	0.918	0.922
Hexane	50	0.69	1.063	0.994	0.996
Méthanol	200	0.787	1.252	0.966	0.986
Méthylchloroforme	350	0.677	1.058	0.993	0.996
Méthyléthylcétone	50	0.647	1.014	0.974	0.974
Styrène	50	0.655	1.023	0.963	0.967
Tétrachloroéthylène	50	0.671	1.068	0.985	0.988
Toluène	100	0.6	0.967	0.909	0.911
Trichloroéthylène	50	0.674	1.052	0.987	0.991
<i>m</i> -Xylène	100	0.615	1.01	0.906	0.914

- 1) L'impact correspond aux rapports entre la concentration veineuse produite par une exposition de 12 heures selon le scénario B sur la concentration correspondant au scénario A. Des rapports ont également été calculés en utilisant la SSC.
- 2) Scénario B : $(12 \text{ heures d'exposition}) \times (\text{VEMP}) \times 8/12$ ou $(12 \text{ heures d'exposition}) \times (\text{VEMP}) \times 0.66$
- 3) Scénario A : $(8 \text{ heures d'exposition}) \times (\text{VEMP})$
- 4) Aire sous la courbe des concentrations sanguines
 - I → calculée à la fin de l'exposition (0-8 h ou 0-12 h)
 - II → pour une période de 24 hrs (incluant la période d'exposition) soit le jour 1 (0-24 h)
 - III → pour une période de 24 hrs (incluant la période d'exposition) soit le jour 5 (96-120 h)

ANNEXE 5

Concentration d'exposition ajustée selon diverses approches pour un allongement du quart de travail de 8 à 12 heures (horaire 3 jours x 12 heures/jour).

Substance (VEMP)	VEMP ajustée (ppm)									
	Brief et Scala	OSHA	Hickey et Reist	Cv	MTC ¹	SSC	Cv	MTCBP ²	SSC	
Benzène (1ppm) ³	0.5	0.66	0.81	0.8	1.05		0.96		1.09	
Chloroforme (5 ppm)	2.5	3.3	---	---	---		---		---	
Dichlorométhane (50 ppm)	25	33	46.5	46	55.5		48		54.5	
Éthylbenzène (100 ppm)	50	66	87.3	87	102		97		105	
Hexane (50 ppm)	25	33	44.9	44.5	56.6		46		55	
Méthanol (200 ppm)	100	132	157.5	156	222		166		214	
Méthylchloroforme (350ppm)	175	231	285.1	283.5	367.5		343		381.5	
Méthyléthylcétone (50 ppm)	25	33	42.9	42.5	55.5		49.5		54.5	
Styrène (50 ppm)	25	33	38.2	38	54		48.5		54	
Tétrachloroéthylène (50 ppm)	25	33	48.34	48	49		49		53.5	
Toluène (100 ppm)	50	66	89.9	89	111		97		105	
Trichloroéthylène (50 ppm)	25	33	39	34.3	53.5		49		54.5	
m-Xylène (100 ppm)	50	66	75.2	75	109		95		103	

- 1) Modèle toxicocinétique à un compartiment
- 2) Modèle toxicocinétique à base physiologique
- 3) VEMP
- 4) Cv: concentration veineuse.
- 5) SSC: surface sous la courbe de Cv.