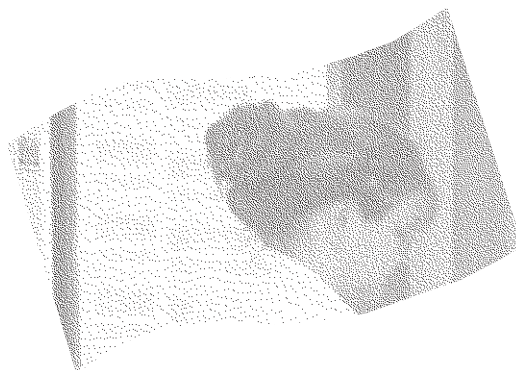


Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation

Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition



ÉTUDES ET RECHERCHES

Ginette Truchon
Robert Tardif
Pierre-Olivier Droz
Ginette Charest-Tardif
Guillaume Pierrehumbert
Daniel Drolet

Mai 2003

R-337

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 : 1-817-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2003

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca

© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mai 2003.

Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation

Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition

Ginette Truchon¹, Robert Tardif²,
Pierre-Olivier Droz³, Ginette Charest-Tardif²,
Guillaume Pierrehumbert³ et Daniel Drolet⁴

avec la collaboration de :

Roseline Émilien², Geneviève Hamelin²,
Paul Meillon², Zahra Nacer¹ et Maliheh Vaziri²

¹ Hygiène du travail, IRSST

² Département de santé environnementale et santé au travail,
Université de Montréal

³ Institut de santé au travail, Université de Lausanne

⁴ Services et expertises de laboratoire, IRSST

ÉTUDES ET
RECHERCHES

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



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

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

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

SOMMAIRE

Certaines caractéristiques liées à l'individu, aux contaminants, à la tâche ou au milieu de travail peuvent engendrer des variations importantes dans les niveaux biologiques retrouvés chez un individu pour un indicateur donné. La présente étude vise à documenter ces facteurs de modification par le biais d'une revue de la littérature scientifique (approche qualitative) et de procéder à des études de modélisation afin de quantifier l'impact exercé par certains facteurs sur la valeur des indicateurs biologiques d'exposition documentés dans le Guide de surveillance biologique – Prélèvement et interprétation des résultats de l'IRSST.

Le facteur le plus important pour les solvants organiques est la charge de travail qui entraîne une augmentation de la ventilation alvéolaire qui se traduit par une augmentation de l'absorption pulmonaire de ces substances. La composition de l'organisme, la capacité métabolique innée ou acquise des individus, le genre, l'âge, la maladie et les habitudes alimentaires sont d'autres facteurs susceptibles d'expliquer la variabilité rencontrée dans les données de surveillance biologique. Les approches de modélisation toxicocinétique à base physiologique (TCBP) et à base compartimentale, couplées à la simulation Monte-Carlo, ont été utilisées afin d'estimer l'importance de la variabilité pouvant affecter les paramètres de surveillance biologique. Une analyse de sensibilité a permis de vérifier l'impact spécifique des différents paramètres du modèle (p.ex. débits sanguins, constantes métaboliques, coefficients de partage) sur les concentrations biologiques des diverses substances étudiées.

Les résultats obtenus montrent une grande diversité dans la variabilité entourant les différents indicateurs biologiques. Cette variabilité a été exprimée sous la forme d'un indice de l'étendue de la variabilité (IEV). L'IEV représente le rapport entre la limite supérieure et la limite inférieure (95% de la population) de la gamme des valeurs obtenues pour chaque indicateur après l'analyse Monte-Carlo. L'ajout d'un IEV permet de comparer rapidement la variabilité des différents marqueurs. Des IEV allant de 1 à 10 ont été obtenus pour les différents indicateurs considérés dans cette étude. Il ressort que la mesure de la substance inchangée dans le sang, dans l'air alvéolaire ou dans l'urine présente une moins grande variabilité que la mesure des métabolites que ce soit dans le sang ou l'urine.

Dans la plupart des cas, les débits alvéolaires et cardiaques ont été identifiés comme étant des paramètres de première importance ce qui confirme l'importance du niveau de la charge de travail sur l'absorption des contaminants. Dans le cas des métabolites urinaires, le rôle joué par la fraction du métabolisme attribuée à la production de ce métabolite de même que ceux joués par les constantes d'excrétion urinaire de la créatinine et du métabolite sont prédominants.

Il est difficile de porter un jugement définitif sur la représentativité des valeurs d'IEV obtenus, et ce, parce qu'il existe peu de données expérimentales (études chez des volontaires ou des travailleurs) permettant de faire la comparaison. Même si la plupart des résultats de notre étude ne peuvent être directement comparés aux valeurs rapportées dans la littérature, la variabilité prédite semble réaliste. De façon générale, la gamme de variabilité simulée correspond

relativement bien à ce qui est connu, notamment dans le domaine de la pharmacologie pour des paramètres tels que la surface sous la courbe, la concentration maximale atteinte, ou la demi-vie. Ces éléments représentent donc de bonnes indications que l'approche de simulation utilisée est réaliste. Cependant, il serait opportun de trouver une façon qui permettrait de valider en quelque sorte les données qui ont été produites.

Les résultats montrent que la variabilité associée à certains indicateurs est importante ce qui peut restreindre dans certaines situations la portée de la surveillance biologique ou l'intérêt d'y recourir. L'interprétation des données doit se faire en tenant compte du fait que cette variabilité peut plus ou moins refléter la variabilité au niveau des effets ou des risques associés à l'exposition.

Cette étude suggère plusieurs pistes de recherche dans le but de mieux comprendre l'impact exercé par différents paramètres sur les données de surveillance biologique (p.ex. influence de la variabilité aléatoire de l'exposition et influence du niveau d'activité physique). L'étude de ces différents facteurs aurait pour effet d'augmenter la fiabilité des prédictions obtenues par les modèles et de proposer des stratégies de surveillance adaptées aux différents scénarios d'exposition.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	1
2.	RAPPEL DES OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	3
2.1	Objectif général.....	3
2.2	Objectifs spécifiques.....	3
3.	MÉTHODOLOGIE.....	5
3.1	Revue de la littérature	5
3.2	Modèle toxicocinétique à base physiologique	5
3.2.1	Outils de modélisation	5
3.2.2	Variabilité et distribution	7
3.2.3	Analyse de sensibilité	8
3.2.4	Simulation Monte-Carlo	8
3.2.5	Facteurs externes.....	9
3.2.6	Facteurs internes	9
3.2.7	Analyses statistiques	9
3.2.8	Indice de l'étendue de la variabilité	10
3.3	Modèle à base compartimentale.....	10
3.3.1	Absorption.....	11
3.3.2	Distribution	12
3.3.3	Métabolisme.....	12
3.3.4	Élimination.....	13
3.3.5	Application du modèle.....	13
3.3.6	Choix des compartiments.....	13
3.3.7	Choix des paramètres.....	13
3.3.8	Génération des individus.....	14
3.3.9	Simulation de la variabilité	14
3.3.10	Analyse de sensibilité	14
4.	RÉSULTATS.....	17
4.1	Revue de la littérature sur les facteurs responsables de la variation biologique.....	17
4.1.1	Facteurs internes	17
4.1.2	Activité physique ou charge de travail.....	17
4.1.3	Composition de l'organisme	18
4.1.4	Capacité métabolique.....	18
4.1.5	Genre	21
4.1.6	Âge, maladie et habitudes alimentaires	22
4.1.7	Rythmes biologiques.....	22
4.1.8	Facteurs externes.....	22
4.1.9	Voies et durée de l'exposition.....	23
4.1.10	Expositions extra-professionnelles	23
4.1.11	Variation totale.....	23

4.2	Modèle toxicocinétique à base physiologique	24
4.2.1	Modèle TCBP du toluène.....	24
4.2.2	Constantes d'excrétion de l'o-crésol.....	24
4.2.3	Valeurs prédites selon le modèle TCBP du toluène.....	25
4.2.4	Analyse de sensibilité	27
4.2.5	Simulation Monte-Carlo	30
4.2.6	Étendue de la variabilité et principaux facteurs de variation.....	30
4.2.7	Autres substances étudiées à l'aide de l'approche TCBP	33
4.3	Modèle compartimental	33
4.3.1	Modèle du cobalt.....	33
4.3.2	Les paramètres du modèle	33
4.3.3	Valeurs prédites selon le modèle compartimental du cobalt	35
4.3.4	Simulation Monte-Carlo	35
4.3.5	Analyse de sensibilité	35
4.3.6	Autres substances étudiées à l'aide de l'approche compartimentale	38
4.4	Indices d'étendue de la variabilité et principaux facteurs d'influence	38
5.	DISCUSSION.....	43
5.1	Modélisation	43
5.2	Analyse de sensibilité	44
5.3	Simulation Monte-Carlo	45
6.	CONCLUSION.....	47
7.	APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS.....	49
8.	RETOMBÉES ÉVENTUELLES.....	51
9.	PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS RÉALISÉES DANS LE CADRE DE CETTE RECHERCHE	53
10.	RÉFÉRENCES	55

[ANNEXES 1 à 29 - Cliquez sur ce lien](#)

1. INTRODUCTION

Les intervenants québécois en santé au travail adressent régulièrement des questions au Laboratoire de l'IRSST relativement à l'application ou à l'utilité de la surveillance biologique en fonction de différentes situations d'exposition professionnelle. La pertinence de cette approche et l'interprétation des données de surveillance biologique reposent, entre autres, sur la disponibilité de valeurs de référence (p. ex : indice biologique d'exposition). Ces valeurs ont été établies à partir des connaissances disponibles sur les relations existant entre les niveaux ambiants de contaminants (dose externe), les concentrations biologiques (dose interne) ou les effets à la santé. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'affecter l'une ou l'autre de ces relations à travers la modification des valeurs des indicateurs d'exposition. La variabilité qui en découle doit donc être considérée lors de l'interprétation des données de surveillance biologique.

Par exemple, certaines caractéristiques liées à un individu, aux contaminants, à la tâche ou au milieu de travail peuvent engendrer des variations importantes dans les niveaux biologiques retrouvés chez un individu pour un indicateur donné. Lorsque la variabilité biologique est trop importante, et que la relation entre l'indicateur biologique et les effets à la santé n'est pas bien comprise, les données de surveillance biologique peuvent être difficilement interprétables, sinon totalement inutiles, en ce qui concerne la quantification de l'exposition ou l'évaluation du risque à la santé. Dans de telles situations, les surveillances environnementale et médicale des travailleurs doivent être privilégiées. Par contre, dans d'autres circonstances, la surveillance biologique représente un outil de choix et un complément indispensable à la surveillance environnementale.

Bien que la littérature portant sur les facteurs susceptibles d'influencer les données de surveillance biologique et leur interprétation soit de plus en plus abondante, très peu d'études se sont attardées jusqu'à maintenant à quantifier et à comprendre la portée de ces variations. Il serait très profitable pour les intervenants québécois en santé au travail de pouvoir disposer de données colligées concernant les principaux facteurs susceptibles d'affecter les données de surveillance biologique de l'exposition.

Ce projet de recherche vise donc à documenter la variation associée à un paramètre biologique dans le but de mieux supporter les intervenants québécois dans le choix de stratégies d'échantillonnage et dans l'interprétation des résultats de surveillance biologique.

Dans ce rapport final, nous présentons les principales sources de variations documentées suite à une revue de la littérature, de même que les résultats obtenus à partir des études de modélisation toxicocinétique à base physiologique (TCBP) et à base compartimentale.

2. RAPPEL DES OBJECTIFS DE RECHERCHE

2.1 Objectif général

Documenter et quantifier les principaux facteurs qui modifient ou qui sont susceptibles d'influencer les données de surveillance biologique de l'exposition.

2.2 Objectifs spécifiques

Plus spécifiquement, nous proposons, pour les substances figurant dans le Guide de surveillance biologique – Prélèvement et interprétation des résultats, publié par l'IRSST (Truchon, 1999a) :

- De consulter la littérature scientifique afin de recenser les facteurs de modification (approche qualitative);
- De procéder à des études de modélisation toxicocinétique (compartimentale et à base physiologique) afin de quantifier l'impact exercé par certains facteurs sur la valeur des indicateurs biologiques d'exposition. La simulation Monte-Carlo sera utilisée afin de tenir compte de la distribution des valeurs des variables étudiées. La modélisation TCBP ne sera utilisée que pour les substances pour lesquelles il existe actuellement des modèles validés (approche quantitative).
- De rédiger, pour chaque substance du guide, un résumé des données pertinentes qui sera intégré dans la prochaine révision du guide de surveillance biologique de l'IRSST.

3. MÉTHODOLOGIE

Les méthodologies sous-jacentes aux différentes approches utilisées dans ce projet sont décrites dans cette section.

3.1 Revue de la littérature

Une revue de la littérature contenue dans les banques bibliographiques informatisées POLTOX, MEDLINE et TOXLINE a été effectuée afin de documenter les différents facteurs susceptibles d'affecter les données de surveillance biologique de l'exposition.

3.2 Modèle toxicocinétique à base physiologique

La structure de base des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (TCBP) utilisée dans cette étude (figure 1), correspond à celle décrite précédemment par Ramsey et Andersen (1984). Brièvement, le corps humain est subdivisé en quatre groupes de compartiments, nommément : le foie, les tissus adipeux, les tissus richement perfusés, ainsi que les tissus pauvrement perfusés. Les compartiments sont interreliés par la circulation sanguine et représentés par des équations différentielles, qui tiennent compte du débit, du coefficient de partage et du volume attribués à chacun. La substance inhalée entre dans la circulation sanguine par la voie pulmonaire et on assume que la concentration sortant des poumons est en équilibre avec l'air alvéolaire selon le coefficient de partage sang:air, spécifique au composé inhalé. Dans la plupart des cas, le métabolisme est limité au foie, auquel on attache des sous-compartiments afin de décrire l'excrétion des métabolites urinaires, souvent utilisés comme indicateurs biologiques d'exposition.

Le choix des paramètres pour chacune des substances étudiées a été basé sur la capacité des modèles à décrire les données expérimentales retrouvées dans la littérature. Les modèles permettent de simuler l'exposition des volontaires au repos de même que des travailleurs, ayant une activité physique de 50W (charge de travail moyenne) durant 12 h suivie d'une période de repos de 12 h. Cette approche permet de simuler de façon réaliste une journée de travail. De plus, la flexibilité des modèles permet d'intégrer les quantités de métabolites et de créatinine excrétées durant une période de temps prédéterminée. Dans cette étude, nous assumons que le prélèvement urinaire pratiqué en milieu de travail à la fin de l'exposition, correspond aux deux dernières heures d'exposition (6 à 8h).

3.2.1 Outils de modélisation

Les équations différentielles, qui décrivent chacun des compartiments, sont résolues grâce au logiciel ACSL (Pharsight Co.). À noter que le modèle utilisé pour réaliser les simulations Monte-Carlo est assujéti à certaines restrictions :

- La somme des fractions de débit sanguin aux compartiments doit être égale à 100% du débit cardiaque et les fractions des volumes de ces compartiments, représentant le poids corporel, doivent aussi être constantes. Ceci implique, que dans les simulations Monte-

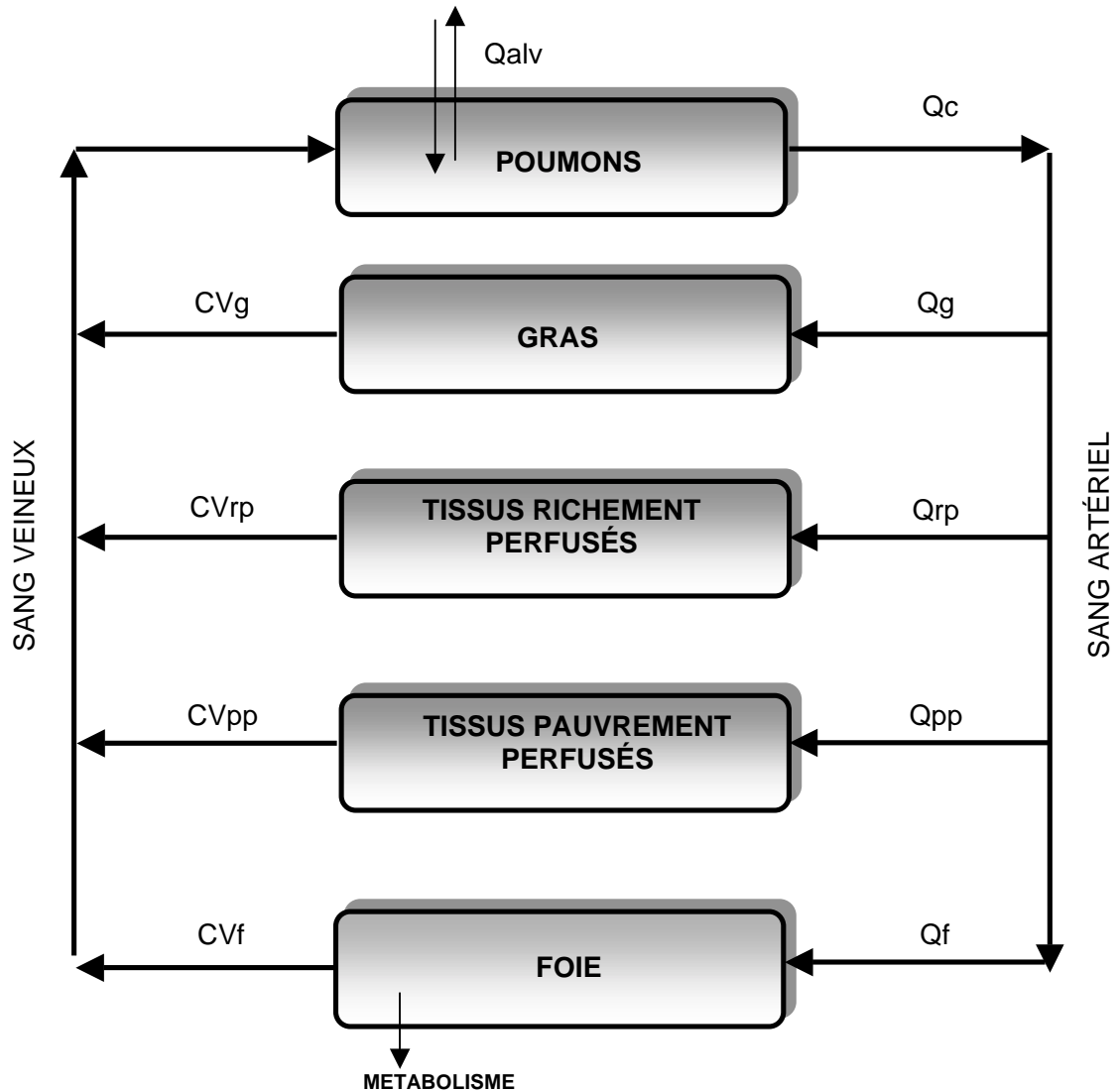


Figure 1: Représentation schématique du modèle TCBP utilisé lors de cette étude. (Q_{alv} : ventilation alvéolaire ; Q_c ; output cardiaque ; Q_i : débit sanguin aux compartiments ; CV_i : concentration veineuse à la sortie des compartiments).

Carlo, la génération de nombres aléatoires a été appliquée pour trois compartiments seulement, la valeur du dernier compartiment correspond alors à la différence entre le débit cardiaque total (ou le volume total) et la somme des valeurs attribuées aux trois compartiments identifiés plus haut;

- L'extrapolation des constantes reliées au poids corporel s'effectue en fonction de la surface corporelle;
- Au repos le débit cardiaque et les débits sanguins aux différents compartiments sont calculés proportionnellement aux débits à l'exercice (50W), le débit alvéolaire est calculé en fonction du débit cardiaque, à savoir $Q_{alv} = Q_c * F$, lequel facteur sera égal à 1 pour modéliser le repos et égal à 2,195 pour l'activité physique (50W). De cette façon, la variabilité appliquée au débit cardiaque se répercute directement sur le débit alvéolaire de manière constante et élimine la possibilité d'obtenir des individus « extrêmes ».

Un exemple de fichier «.CSL» présentant les équations du modèle utilisé est présenté à l'annexe 1.

3.2.2 Variabilité et distribution

Les distributions statistiques des paramètres ont été appliquées selon Portier et Kaplan (1989) (Tableau 1). Lorsque les écart-types étaient disponibles, ils ont été utilisés directement, dans les autres cas la variabilité a été assumée en pourcentage de variation de la moyenne, selon Thomas et coll. (1996a).

Tableau 1. Paramètres physiologiques, distribution et coefficients de variation utilisés lors des simulations Monte-Carlo.

Paramètres	Symbole	Formule d'extrapolation	Valeur ¹		Distr ³	CV % ⁴
			Repos ²	50 W		
Poids corporel (Kg)	PC		70	70	L	13
Débit cardiaque (Litre/h/kg)	KQc	$PC^{0.7}$	18,0	30,8	L	30
Facteur (ventilation alvéolaire)	Fact		1,0	2,195		
Ventilation alvéolaire (Litre/h/kg)	F*KQc	$PC^{0.7}$	18,0	67,6		
Fraction du débit cardiaque correspondant à chaque compartiment						
Foie	KQf	$KQc * PC^{0.7}$	0,26	0,16	N	22,0
Tissus richement perfusés	KQrp	$KQc * PC^{0.7}$	0,44	0,27	N	20,0
Tissus pauvrement perfusés	KQpp		Différence			
Tissus adipeux	KQg	$KQc * PC^{0.7}$	0,05	0,06	N	15,0
Fraction du volume correspondant à chaque compartiment						
Foie	KVf	PC	0,026	0,026	N	20,0
Tissus richement perfusés	KVrp	PC	0,05	0,05	N	20,0
Tissus pauvrement perfusés	KVpp		Différence			
Tissus adipeux	KVg	PC	0,19	0,19	N	30,0

1. Tardif et coll. (1997), Thomas et coll (1996b).

2. Calculer proportionnellement aux débits à 50 watts :repos : $KQc = (18,0/30,8) * 30,8 = 18 \text{ L/hr/kg}$
repos : $KQf = (0,26/0,16) * 0,16 = 0,26$

3. Portier et coll. (1989) ; L : distribution lognormale ; N : distribution normale

4. Thomas et coll. (1996b).

3.2.3 Analyse de sensibilité

Pour déterminer les paramètres ayant le plus d'impact sur les variables étudiées (p.ex, concentration veineuse, concentration urinaire de métabolites), nous avons effectué des analyses de sensibilité, selon l'approche décrite par Evans et Andersen (1995). Dans ce cas, le coefficient de sensibilité normalisé (CS_{Nor}), défini comme le pourcentage de changement obtenu sur la variable, a été calculé par rapport au pourcentage de changement attribué au paramètre. Dans notre cas, ce changement équivaut à une augmentation de 10% de la valeur du paramètre ou à l'écart-type qui le caractérise. Le CS_{Nor} peut être calculé à différents temps durant et après la période d'exposition (Annexe 2). L'utilisation du logiciel ACSL Amath, plus particulièrement de la fonction «Sensitivity Analysis» permet d'automatiser le calcul du CS_{Nor} . À l'aide d'un fichier *script* (ACSL Optimize User's guide), on peut calculer le coefficient de sensibilité de premier ordre (CS_1) et par la suite, le multiplier par la valeur correspondant au rapport «valeur du paramètre au départ/valeur de la variable au départ» pour le transformer en CS_{Nor} (Annexe 2). Un CS_{Nor} égal à zéro signifie que le paramètre n'a pas d'impact sur l'indicateur étudié; au contraire si sa valeur absolue est élevée cela signifie que son impact est déterminant. Il est à noter que l'effet de la variation de la valeur d'un paramètre peut varier en fonction du temps durant une exposition. Par conséquent, lorsque les indicateurs biologiques d'exposition sont disponibles, les CS_{Nor} peuvent être calculés en fonction des indices biologiques d'exposition (IBE), lesquels correspondent habituellement au niveau attendu pour un prélèvement effectué à la fin de la période d'exposition et/ou avant le début de l'exposition du dernier jour de la semaine de travail.

3.2.4 Simulation Monte-Carlo

La simulation TCBP couplée à la méthode de Monte-Carlo, permet d'évaluer l'effet de la variabilité interindividuelle affectant les différents paramètres du modèle pris individuellement, regroupés en catégories ou globalement.

Les nombres aléatoires permettant de reproduire la variabilité affectant les différents paramètres du modèle durant les simulations Monte-Carlo sont générés grâce aux équations mathématiques fournies par le logiciel ACSL Math (Pharsight Co.), lesquelles sont équivalentes à celles utilisées par Thomas et coll. (1996b). Il suffit d'incorporer les moyennes, écart-types et limites attribués aux différents paramètres dans les fichiers de commande *script* de ACSL Amath (Annexe 3). Pour les paramètres ayant une distribution normale, les moyennes arithmétiques et écart-types arithmétiques sont généralement disponibles et introduits directement dans la formule. Dans le cas d'une distribution de type lognormal, les transformations mathématiques requises pour calculer la moyenne géométrique ainsi que l'écart-type géométrique sont effectuées à partir des informations obtenues par A.J. Valleron (Annexe 4). Prenant en considération le fait que l'étude vise spécifiquement des populations de travailleurs (population relativement homogène) nous avons opté de limiter la variation des différents paramètres à ± 2 écart-types.

Compte tenu de l'impact exercé par la fraction de la dose absorbée transformée en métabolites, nous avons appliqué la variabilité non pas sur la valeur de cette fraction mais plutôt sur le rapport existant entre la fraction représentant le métabolite étudié et la fraction restante, de

manière à générer les nombres aléatoires de façon uniforme autour de la moyenne¹. Ainsi, si la fraction représentant le métabolite étudié correspond à 98% du métabolisme, comme c'est le cas pour l'acide méthylhippurique (métabolite du xylène), lorsqu'on applique 35% de variation (i.e., CV = 35%) les nombres aléatoires se retrouveront nécessairement plus fréquemment inférieurs à 0,98 afin de ne pas dépasser la limite de 1,0 c'est à dire 100% du métabolisme (Annexe 1).

L'analyse statistique des données a permis d'évaluer à 500 le nombre minimum de simulations nécessaires pour obtenir une distribution adéquate. De plus, après plusieurs répétitions d'un même scénario, les simulations Monte-Carlo ont permis de reproduire exactement les mêmes résultats sur différentes variables du modèle, après 500 et/ou 1000 simulations.

3.2.5 Facteurs externes

Plusieurs facteurs, dits externes, comme la variation de la concentration d'exposition et l'exposition à des mélanges, sont susceptibles d'affecter la valeur des paramètres biologiques. Ces facteurs n'ont pas été étudiés dans le cadre de ce projet.

3.2.6 Facteurs internes

Nous avons évalué l'influence exercée par la variabilité affectant différents paramètres du modèle: paramètres physiologiques, physico-chimiques et métaboliques. La concentration d'exposition a été fixée à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP), tel qu'en vigueur au Québec.

3.2.7 Analyses statistiques

Les données produites lors des simulations Monte-Carlo par le logiciel ACSL ont été analysées statistiquement à l'aide du logiciel Excel ®. La caractérisation des distributions produites lors des simulations Monte-Carlo est nécessaire pour établir l'analyse statistique adéquate des données. En effet, les processus physiologiques et biochimiques qui gouvernent le sort des substances dans l'organisme font souvent en sorte que la distribution des valeurs qui caractérisent les niveaux biologiques, en fonction des concentrations d'exposition, est de type lognormal. Généralement, une distribution lognormale est assumée lorsque plusieurs facteurs interviennent dans le processus et produisent des différences interindividuelles. Par conséquent, pour quantifier la variabilité affectant certains biomarqueurs, il est parfois nécessaire de procéder à une transformation mathématique des variables simulées en nombres logarithmiques. Lorsque la transformation des valeurs sous forme logarithmique [$\log(x)$ versus fréquence] a permis de générer une distribution normale, nous avons alors calculé la moyenne

¹ Exemple d'application de la variabilité dans le cas de l'o-crésol urinaire :

F1 (Fraction métabolisée en o-crésol)	F1
F2 (Fraction restante)	F2=1-F1
Rf (Rapport des fractions)	F1/F2

géométrique. De plus, en utilisant la cote Z , nous avons établi des limites incluant 95% des résultats, d'après l'équation suivante :

$$\text{Limites} = 10^{\wedge [\text{Moyenne Log}(x) \pm 1,96 (\text{écart type Log}(x))]}$$

Ces limites peuvent être exprimées ensuite en terme d'indice de l'étendue de la variation (IEV), à savoir le rapport entre la valeur limite supérieure 97.5% et la valeur limite inférieure 2.5%. Pour la transformation « *probit* », nous avons représenté les distributions lognormales sous forme de droites, pour faciliter le traitement statistique (Finney, 1971). La pente d'une telle droite permet d'estimer la variabilité des données (écart-type) et correspond à $1/\text{Log}_{10}$ (GSD). Plus la pente est élevée, plus la variabilité est petite. En substituant dans l'équation de la droite $pr=a+b*\text{Log}(x)$, les valeurs « *probit* » correspondant à 2,5% et 97,5%, nous pouvons aussi estimer les limites 95%. Ces valeurs sont pratiquement identiques à celles calculées à partir de la méthode décrite au paragraphe précédent. Nous présentons dans ce rapport les valeurs des IEV qui ont été calculés pour chacun des indicateurs d'exposition étudiés.

3.2.8 Indice de l'étendue de la variabilité

L'ajout d'un IEV permet de comparer rapidement la variabilité des différents marqueurs. L'IEV représente le rapport entre la limite supérieure et la limite inférieure (95% de la population) obtenue après l'analyse Monte-Carlo.

3.3 Modèle à base compartimentale

Les modèles toxicocinétiques à base compartimentale permettent de représenter les cinétiques de composés chimiques dans l'organisme. Ils ont l'avantage, par rapport aux modèles physiologiques, de ne pas demander une connaissance approfondie de la cinétique des composés. Un modèle compartimental peut être construit, théoriquement, uniquement à partir de la demi-vie biologique du composé, à condition évidemment, que les volumes de distribution soient associés à chacun des compartiments. Cette approche a été choisie dans cette étude pour modéliser les composés dont les connaissances actuelles ne permettent pas de construire un modèle à base physiologique complet, donc essentiellement les métaux ainsi que certains composés organiques.

Pour simuler la variabilité interindividuelle, les paramètres associés aux compartiments (nature, volumes, vitesses de transfert) sont assimilés à certains paramètres physiologiques et biochimiques. Un modèle générique (figure 2) a été établi pour être appliqué à toutes les substances. Seule la valeur de certains paramètres est modifiée lors du passage d'un composé à l'autre.

Ce modèle se compose de quatre compartiments:

- un compartiment central;
- un compartiment périphérique;
- un compartiment pour les métabolites primaires;
- un compartiment pour les métabolites secondaires.

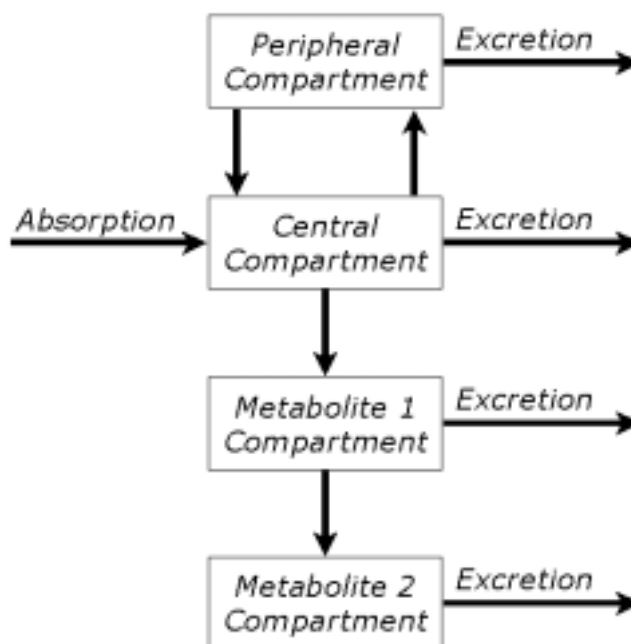


Figure 2 : Schéma du modèle à base compartimentale

Le nombre de compartiments du modèle peut être ajusté en fonction de chaque composé. Le modèle est donc formé d'au minimum un compartiment et d'au maximum quatre compartiments. L'absorption, l'excrétion et les échanges entre les compartiments sont réglés par des flux. On suppose que l'individu est en activité physique (50 W) 12 heures par jour (durant l'exposition et les 4 heures suivantes). Ensuite, l'activité est nulle durant le reste de la journée. La ventilation alvéolaire, le débit cardiaque et les fractions du débit sanguin dans les organes sont donc ajustés en fonction de ce cycle journalier (12 heures d'activité, suivies de 12 heures au repos).

3.3.1 Absorption

Seule l'absorption pulmonaire est modélisée car c'est la seule voie considérée pour la détermination de la plupart des IBE. Les facteurs agissant sur l'absorption pulmonaire sont la concentration d'exposition, la ventilation alvéolaire et le taux de déposition pour les métaux ou le taux d'absorption pour les gaz et vapeurs.

La concentration d'exposition est fixée selon la VEMP en vigueur au Québec. Il s'agit de la concentration d'exposition pour laquelle le niveau biologique atteint l'IBE. Le modèle considère une exposition stable de 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Le cycle journalier est donc de 8 heures d'exposition suivi de 16 heures sans exposition. Pour les composés non volatils, le taux de déposition est simulé d'après des mesures de déposition d'aérosols dans les poumons (Cohen et coll., 1995). Ainsi, le taux de déposition est fixé à 15% pour une exposition à des fumées, à 30% pour un mélange de fumées et de poussières et à 45% pour des poussières. Pour les composés volatils, le taux d'absorption est déterminé selon les valeurs

provenant de la littérature. Dans les cas où aucune donnée n'est trouvée, un taux de 80% est choisi par défaut, car il s'agit d'une valeur couramment rencontrée pour les composés volatils.

L'absorption gastro-intestinale de la fraction du produit déposé dans les bronches et dans les voies nasales n'est pas considérée dans cette étude. Pour les différents composés étudiés, cette fraction n'est pas significative sur le niveau biologique atteint.

Pour l'absorption des aérosols, il est considéré, en général, que tout ce qui est déposé est instantanément transféré dans le compartiment central (Annexe 5, équation A5). Dans certains cas, lorsque cette hypothèse ne donne pas de résultats satisfaisants, il est nécessaire de considérer une séparation de l'absorption selon un modèle à plusieurs compartiments (Vincent, 1987). Une part du composé est alors instantanément transférée (demi-vie courte) et une seconde nécessite un transfert selon un processus de premier ordre (demi-vie longue). Cette seconde partie est simulée par un taux d'absorption fixe équivalent à l'état d'équilibre entre les poumons et le compartiment central.

3.3.2 Distribution

Le transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique est réglé par le débit sanguin en direction du compartiment de stockage, par les volumes apparents des compartiments et, bien sûr, par la dose présente dans les compartiments (Annexe 5, équations A6 et A8). Le volume apparent d'un compartiment est dépendant de paramètres physiologiques connus (fraction du poids et poids corporel) et des coefficients d'affinité des tissus (coefficients de partition pour les solvants). Si ces derniers ne sont pas connus, ce qui est le cas pour de nombreux composés, ils sont déterminés d'après la demi-vie du produit dans le compartiment, ce qui nous permet d'avoir un volume apparent du compartiment en fonction de son affinité pour le produit.

3.3.3 Métabolisme

Le métabolisme est régi par une cinétique de type Michaelis-Menten, qui permet de déterminer la clairance intrinsèque. À l'aide de ce paramètre et du débit sanguin dans le compartiment où a lieu le métabolisme, il est possible de déterminer la clairance métabolique qui détermine le transfert entre le compartiment central et les compartiments des métabolites (Annexe 5, équations A10 et A13).

Une modification de la relation entre le premier compartiment destiné aux métabolites et le second permet d'avoir deux compartiments de métabolites en parallèle. Il suffit pour cela de remplacer la cinétique de métabolisme secondaire, dépendante de la dose présente dans le premier compartiment, par une cinétique dépendante de la dose présente dans le compartiment central (Annexe 5, équation A16).

3.3.4 Elimination

Les voies d'excrétion disponibles dans notre modèle sont l'excrétion pulmonaire, l'excrétion urinaire et l'excrétion par les selles. Toutes ces voies sont disponibles pour chacun des compartiments.

L'excrétion par la voie pulmonaire est dépendante du coefficient d'affinité sang : air et de la ventilation alvéolaire (Annexe 5, équation A17).

L'excrétion par l'urine est dépendante soit du volume de distribution du compartiment central et de la clairance rénale, soit d'une constante (Annexe 5, équation A18). Celle-ci est parfois connue suite à l'expérience mais lorsque ce n'est pas le cas, elle est déterminée d'après la demi-vie du produit dans le compartiment concerné.

L'excrétion par les selles, comme pour l'excrétion urinaire, est représentée par une clairance. Il s'agit de la clairance biliaire (Annexe 5, équation A19).

3.3.5 Application du modèle

Le logiciel utilisé est *ithink Analyst* (version 7.0.2 for Windows, High Performance Systems Inc.). Le modèle est exécuté sur ce logiciel avec les paramètres présentés en Annexe 6 et les équations présentées en Annexe 5.

3.3.6 Choix des compartiments

Après avoir sélectionné un composé, la structure du modèle est déterminée. Il faut donc choisir les compartiments à prendre en compte ainsi que leurs représentations physiologique et métabolique. Cette première étape est faite suite à une revue de la littérature.

3.3.7 Choix des paramètres

Le choix des paramètres dépend du type de données disponibles. Lorsqu'un modèle TCBP a été appliqué au composé, les valeurs des paramètres ont été tirées de la première partie de l'étude. Pour les autres composés, les données proviennent de la littérature. Lorsqu'aucune donnée n'était disponible, les valeurs ont été déterminées selon d'autres connaissances, principalement la demi-vie et les niveaux biologiques attendus.

Le modèle est ensuite utilisé pour simuler un individu moyen et les résultats sont comparés aux IBE figurant dans le guide de l'IRSST (Truchon, 1999a). Certains paramètres demeurent les mêmes quel que soit le composé. Le Tableau 2 présente les valeurs choisies.

Tableau 2 : Valeurs et coefficients de variation des paramètres de base

Paramètre	Symbole	Repos	50 W	Distribution	CV [%]
Débit cardiaque [L/h/kg ^{0.7}]	Q _c	18.0	30.8	log normal	30
Ventilation alvéolaire [L/h/kg ^{0.7}]	V _{alv}	18.0 ¹	67.6	-	-
Poids corporel [kg]	BW		70	log normal	13
Excrétion de la créatinine [μ mol/h/kg ^{0.9}]	k _{cr}		12.06	normal	30
Débit d'urine [mL/h/kg ^{0.82}]	k _{ur}		1.848	normal	20

¹ Ce paramètre est proportionnel au débit cardiaque

3.3.8 Génération des individus

Le logiciel utilisé est *Crystal Ball 2000* (standard version 5.1, Decisioneering Inc.). Il permet d'effectuer des simulations Monte-Carlo. Pour chaque composé, 500 individus différents ont été générés connaissant la distribution, le coefficient de variation et la moyenne du paramètre. Ces 500 individus possèdent des valeurs différentes pour chacun des paramètres du modèle.

Lorsqu'aucune autre donnée de la littérature n'était disponible, les distributions statistiques et les coefficients de variation des paramètres ont été choisis selon les données présentées par Thomas et coll. (1996a) et Tardif et coll. (1997) (Tableau 3).

3.3.9 Simulation de la variabilité

L'étape suivante consiste à introduire les valeurs des paramètres dans le modèle et à simuler le comportement des indicateurs biologiques pour chacun des 500 individus générés. Une analyse statistique à la fin de la simulation permet de calculer les valeurs moyennes, les intervalles de confiance à 95% et les IEV.

3.3.10 Analyse de sensibilité

La dernière étape permet de déterminer quels sont les paramètres qui influencent le plus la variabilité d'un indicateur biologique ainsi que le sens dans lequel ils l'influencent. Pour ce faire, le modèle est appliqué pour chaque paramètre à sa valeur moyenne et à sa valeur incrémentée de 10%. Ainsi, l'effet de l'augmentation de 10% peut être comparé pour chaque paramètre.

Tableau 3 : Coefficients de variation type

Paramètre	Distribution statistique	Coefficient de variation [%]
Coefficients d'affinité et de perméabilité	log normal	10
Fractions du poids correspondant aux volumes	normal	20
Fractions du débit cardiaque correspondant au débit sanguin dans les organes richement perfusés	normal	20
Fractions du débit cardiaque correspondant au débit sanguin dans les organes pauvrement perfusés	normal	45
Fractionnement des métabolites	log normal	35
Clairances et constantes d'excrétion	log normal	30
Débit urinaire	log normal	20
Taux d'excrétion de la créatinine	normal	30
Vitesse du métabolisme	log normal	50
Constantes de Michaelis-Menten	log normal	20

(Thomas et coll., 1996a; Tardif et coll., 1997)

4. RÉSULTATS

4.1 Revue de la littérature sur les facteurs responsables de la variation biologique

Bien que les données de la littérature concernant les divers facteurs susceptibles d'affecter les données de surveillance biologique soit de plus en plus abondantes, la plupart des articles publiés se limitent à décrire de façon qualitative leurs impacts (Löf and Johanson, 1998; Alessio, 1995, 1996; Tardif et coll., 1992; Krishnan et Brodeur, 1991; Droz, 1989).

4.1.1 Facteurs internes

Ces facteurs sont spécifiques aux sujets exposés et concernent des caractéristiques physiologiques, anatomiques ou métaboliques tels la composition de l'organisme (p. ex., pourcentage en graisse, en eau), l'âge, le genre, la taille, le polymorphisme génétique, les différences ethniques et certaines habitudes de vie (p.ex., prise de médicaments, tabac, consommation d'alcool).

4.1.2 Activité physique ou charge de travail

En terme quantitatif, le facteur de modification le plus important pour les solvants organiques est sans aucun doute la charge de travail. Une activité physique de 150 W peut entraîner une augmentation de l'absorption des solvants, tels l'acétone, le styrène et le xylène, d'un facteur 5 par rapport à une exposition au repos (Astrand, 1983). Une augmentation de la charge de travail engendre une augmentation de la ventilation pulmonaire et du débit cardiaque, ce qui se traduit par une augmentation de la quantité de contaminant absorbé par la voie pulmonaire. L'importance de la contribution de l'activité physique sur l'absorption pulmonaire des solvants organiques dépend de la solubilité de ces derniers dans le sang (coefficient de partage sang-air) et de la rapidité à laquelle ils sont métabolisés. Des études ont mis en évidence une augmentation de l'absorption pulmonaire de l'acétone (Pezzagno et coll., 1988; Jakubowski et Wieczorek, 1988), du styrène (Pezzagno et coll., 1988; Berget et Nestler, 1991; Laparé et coll., 1995), du tétrachloroéthylène (Pezzagno et coll., 1988; Jakubowski et Wieczorek, 1988), du toluène (Pezzagno et coll., 1988; Berget et Nestler, 1991), du 1,1,1-trichloroéthane (Pezzagno et coll., 1988), du trichloroéthylène (Jakubowski et Wieczorek, 1988; Laparé et coll., 1995) et du xylène (Pezzagno et coll., 1988; Jakubowski et Wieczorek, 1988; Berget et Nestler, 1991; Laparé et coll., 1995). Plus le coefficient de partage sang-air de la substance est élevé (plus la substance est soluble dans le sang), plus l'activité physique aura une influence importante sur l'absorption pulmonaire. Pour les substances comme le méthanol, qui ont des coefficients de partage élevé, la ventilation alvéolaire est le facteur limitant à l'absorption pulmonaire. Pour les substances comme le n-hexane, qui ont des coefficients de partage beaucoup moins élevé, l'absorption dépend principalement de leur solubilité dans le sang, de la perfusion pulmonaire et du taux de biotransformation (Fiserova-Bergerova et Diaz, 1986; Johanson, 1997). L'augmentation de la ventilation alvéolaire entraîne également une augmentation de la fraction éliminée dans l'air expiré (Carlsson et Ljungquist, 1982).

L'activité physique influence également une série d'autres facteurs physiologiques (p.ex., pH, température corporelle, débit sanguin hépatique, etc) lesquels peuvent engendrer d'autres modifications au niveau de la toxicocinétique des substances absorbées (Van Baak, 1990; Somani et coll., 1990). Lors d'une activité physique intense, la température du corps ainsi que le flux sanguin au niveau de la peau augmentent ce qui est susceptible d'entraîner une augmentation de la diffusion de certaines substances à travers la peau (Van Baak, 1990). Selon Johanson et Boman (1991), une élévation de la température de la peau de quelques degrés entraîne une augmentation de l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol d'un facteur de l'ordre de 3 à 4.

L'activité physique entraîne également une augmentation du débit cardiaque ce qui favorise la distribution des substances vers les muscles et le tissu adipeux. Les substances liposolubles auront tendance à s'accumuler davantage dans la masse adipeuse (Astrand, 1983; Van Baak, 1990). L'étude de Carlsson et Ljungquist (1982) a permis de mettre en évidence une augmentation de la concentration du toluène dans le tissu adipeux suite à une augmentation de l'activité physique.

L'activité physique entraîne une diminution du débit sanguin au niveau du rein, du foie et du tube digestif ce qui peut retarder la biotransformation et l'élimination de certains xénobiotiques (Astrand, 1983).

4.1.3 Composition de l'organisme

La composition de l'organisme, en particulier le contenu en eau et en graisse, influence le volume de distribution, et par conséquent, la concentration et le taux d'élimination de certaines substances chimiques dans les tissus. La toxicocinétique des solvants lipophiles est particulièrement affectée par l'importance de la masse adipeuse. Par exemple, selon une étude de Carlsson et Lindqvist (1977) les sujets obèses absorbent de plus grandes quantités de toluène et présentent de plus faibles concentrations de ce solvant dans l'air alvéolaire pendant l'exposition, que les sujets plus minces. La composition de l'organisme est influencée par l'âge, la diète, la condition physique, la maladie ainsi que par des facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité peut également entraîner des modifications au niveau de l'activité métabolique et de la fonction rénale (filtration glomérulaire) susceptibles d'influencer la biotransformation et l'élimination de certains xénobiotiques (Blouin et coll., 1987; Daly et coll., 1993; Blouin et Warren, 1999).

4.1.4 Capacité métabolique

Certains facteurs tels la prise de médicaments, certaines habitudes de vie (p. ex. habitude tabagique, consommation d'alcool) et l'exposition à d'autres polluants présents en milieu de travail ou dans l'environnement, peuvent entraîner des modifications au niveau de la biotransformation des xénobiotiques (Rosenberg, 1994; Tardif et coll., 1994; Anderson et coll., 1986). Ces modifications peuvent être en partie responsables de la variation interindividuelle observée dans la biotransformation des solvants (Boobis et Davies, 1984; Löf et Johanson, 1998). L'influence préalable ou concomitante de ces facteurs peut se manifester par une induction, une inhibition ou une saturation (dans le cas d'exposition à de fortes concentrations)

du métabolisme d'une substance. Ces phénomènes entraînent souvent des modifications dans les concentrations biologiques de la substance inchangée ou de ses métabolites. (Tardif et coll., 1991; Morgan et coll., 1982; Inoue et coll., 1993a; 1993b; Wigaeus Hjelm et coll., 1988; Löf et Johanson, 1993; pour ne citer que quelques études).

4.1.4.1 Induction métabolique

Ce ne sont pas toutes les enzymes qui peuvent être induites. À titre d'exemple, de la famille du CYP2, seulement deux formes sont inductives, le CYP2E et le CYP2B, alors que les 15 autres membres de cette famille ne le sont pas (Okey, 1990). Les oxydases à fonction mixte (cyt P450) sont impliquées dans la biotransformation de plusieurs xénobiotiques. Certaines d'entre elles peuvent être induites par la fumée de cigarette, l'exercice ainsi que par la consommation d'alcool, de viandes grillées et de légumes de la famille des crucifères (Wrighton et Stevens, 1992). L'exposition chronique aux solvants est également susceptible d'entraîner l'induction de certaines activités enzymatiques (Löf et Johanson, 1998). Selon Klotz et Ammon (1998), l'acétone, le benzène et le tétrachlorure de carbone sont des inducteurs du CYP2E1. Également, certaines études ont mis en évidence un métabolisme plus rapide du styrène chez les travailleurs exposés de façon chronique à ce solvant comparativement à un groupe contrôle (Dolara et coll., 1983; Löf et coll., 1986). Selon Löf et Johanson (1998), la consommation régulière ou répétée d'alcool induit le métabolisme (CYP2E) de plusieurs solvants dont le benzène, le toluène, le styrène, le xylène, le chloroforme, le trichloroéthylène et le tétrachlorure de carbone. Ce phénomène a d'ailleurs été démontré chez des volontaires pour l'association alcool-xylène (Tardif et coll., 1994). Certains médicaments peuvent également être responsables de l'induction de certaines enzymes. Selon Slaughter et Edwards (1995), la phénytoïne et le phénobarbital sont des inducteurs du CYP1A2. La fumée de cigarette peut également être responsable d'induction métabolique, entre autre celle des enzymes de la famille CYP1 (Petruzzelli et coll., 1988; Schein, 1995). Les légumes de la famille des crucifères (brocoli, choux, choux de Bruxelles, choux-fleur) et le café peuvent induire le métabolisme des substances biotransformées par le CYP1A2 (Tancheva-Poor et coll., 1999). Les aliments grillés sur charbon de bois peuvent induire l'activité des CYP1A1 et CYP1A2 (Fontana et coll., 1999). L'exercice physique peut également induire les enzymes de la famille du CYP450 (Somani et coll., 1990; Boel et coll., 1984; Vistisen et coll., 1991). La glutathion réductase érythrocytaire est également induite par l'entraînement physique (Evelo et coll., 1992; Ohno et coll., 1988). Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'activité physique sur le métabolisme des solvants, mais selon Löf et Johanson (1998), il est possible que les personnes pratiquant un sport régulièrement présentent une plus grande capacité de détoxification de ces substances. Lucas et coll. (1998) rapportent également une augmentation de l'activité du CYP2E1 chez les personnes obèses et les diabétiques.

4.1.4.2 Inhibition métabolique

Une réduction du taux de biotransformation peut être observée lors de l'exposition simultanée à deux ou plusieurs substances compétitionnant pour les mêmes voies métaboliques. Il peut s'agir d'une interaction impliquant d'autres substances présentes dans l'environnement de travail ou encore, des médicaments ou l'alcool. Les interactions entre solvants sont la plupart du temps le fruit d'une compétition pour les mêmes voies de biotransformation (Löf et

Johanson, 1998). Plusieurs interactions solvant-solvant ont été mises en évidence dans la littérature; éthylbenzène/m-xylène (Angerer et Lehnert, 1979; Engström et coll., 1984), n-hexane/méthyléthylcétone (Shibata et coll., 1997; van Engelen et coll., 1997; Yu et coll., 2002), toluène/xylène (Tardif et coll., 1991), méthyléthylcétone/xylène (Liira et coll., 1988), benzène/toluène (Inoue et coll., 1988) et plusieurs autres. Ces interactions se traduisent en général par une diminution de la biotransformation résultant en une augmentation de la concentration sanguine des solvants et une diminution de l'excrétion urinaire des métabolites (Löf et Johanson, 1998). La nature et l'importance de l'interaction métabolique dépendent des substances en présence et des niveaux d'exposition (Sato, 1991). Chez des volontaires exposés à 100 ppm de m-xylène, la prise d'aspirine (1,5g) a diminué de 50% l'excrétion urinaire de l'acide m-méthylhippurique (Campbell et coll., 1988). Löf et coll. (1990) n'ont noté aucune modification dans la concentration sanguine de toluène chez des volontaires ayant pris de l'aspirine (1,0g) immédiatement avant une exposition de 4h à 75 ppm de toluène. Cette différence peut être attribuable aux niveaux inférieurs d'exposition prévalant dans la deuxième étude. La prise d'alcool (juste avant ou simultanément à une exposition) inhibe de façon transitoire le métabolisme de nombreuses substances biotransformées par les voies métaboliques impliquant l'alcool déshydrogénase, l'aldéhyde déshydrogénase et le cytochrome P450 (Löf et Johanson, 1998). Dans ces conditions, il a été démontré que la consommation d'alcool inhibe le métabolisme du toluène (Waldron et coll., 1983; Wallen et coll., 1984), du m-xylène (Riihimäki et coll., 1982) du styrène (Wilson et coll., 1983; Berode et coll., 1986), du trichloroéthylène (Stewart et coll., 1974; Müller et coll., 1975; Windemuller et Etterna, 1978) et de la méthyléthylcétone (Liira et coll., 1990a).

4.1.4.3 Saturation métabolique

Lorsque les niveaux d'exposition sont très élevés, il est possible d'observer une saturation dans les mécanismes de biotransformation. Une telle saturation du métabolisme a été rapportée chez l'humain pour la méthyléthylcétone (Liira et coll., 1990b) et le styrène (Löf et Johanson, 1993; Götell et coll., 1972).

4.1.4.4 Polymorphisme génétique

Des facteurs génétiques peuvent expliquer des différences au niveau du métabolisme d'une même substance chez différents individus ou groupes d'individus. Un polymorphisme génétique a été observé pour plusieurs enzymes responsables des réactions de biotransformation de phase I et de phase II (Jang et coll., 1997; Wrighton et Stevens, 1992; Daly et coll., 1993; Idle et coll., 1992; Ingelman-Sundberg et coll., 1994). À titre d'exemple, le polymorphisme affectant les CYP1A1 (isoenzyme du cytochrome P450) impliqués dans le métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) serait à l'origine de différences observées dans l'excrétion urinaire du 1-hydroxypyrene (Wu et coll., 1998). Le polymorphisme associé à cette enzyme affecterait également le métabolisme du toluène (Kawamoto et coll., 1995).

Le polymorphisme génétique est également responsable de certaines différences inter-ethniques au niveau de la capacité métabolique associée à plusieurs enzymes. Voici quelques exemples où le polymorphisme génétique a été bien documenté;

- Un polymorphisme est associé à l'alcool déshydrogénase et à l'aldéhyde déshydrogénase ce qui se traduit par des variations importantes dans la capacité métabolique à transformer les alcools en aldéhydes (Stamatoyannopoulos et coll., 1975).
- La prévalence du polymorphisme affectant la N-acétyltransférase varie beaucoup également d'un groupe ethnique à l'autre. Les acétylateurs lents représentent plus de 90% des Nord Africains, 59% des Européens, 55% des Américains de race blanche, 41% des Américains d'origine africaine, 20% des Chinois, 8% des Japonais et moins de 5% chez les Esquimaux (Mashimo et coll., 1992; Bell et coll., 1993; Rothman et coll., 1993; Cascorbi et coll., 1995).
- Le polymorphisme affectant la glutathion-S-transférase *mu* se traduit par l'absence de cette activité enzymatique chez certains individus (Seidegard et coll., 1985; 1988). On rapporte que 50% de la population de race blanche, 50% des Japonais et 27% des Américains d'origine africaine en sont dépourvus (Hirvonen et coll., 1993; Brockmoller et coll., 1993; London et coll., 1995; Kihara et coll., 1995).
- Des différences génétiques ont également été observées au niveau de la réaction de biométhylation de l'arsenic inorganique (Vahter, 2000).
- Un polymorphisme affectant la quinone oxydoréductase (NQOR1) a également été rapporté. À cet égard, 49% des Chinois, 46% des Inuits, 40 % des autochtones canadiens et 16% des caucasiens présentent une activité réduite (Gaedigk et coll., 1998).

Finalement, la combinaison de plusieurs polymorphismes peut également influencer le métabolisme d'une même substance. Rothman et coll. (1997) ont étudié l'impact des variations interindividuelles au niveau de l'activité du CYP2E1 et de la NQOR1 sur le métabolisme du benzène. Selon ces auteurs, les individus métabolisant plus rapidement le benzène par la voie impliquant le CYP2E1 et dépourvu de l'activité de la NQOR1 présentent un risque d'hématotoxicité 7,6 fois plus élevé comparativement aux individus métabolisant moins rapidement le benzène par le CYP2E1 et capable de détoxifier le benzène par la voie de la NQOR1.

4.1.5 Genre

Les femmes et les hommes diffèrent au niveau du point de vue anatomique et notamment en ce qui concerne la composition de certains compartiments de leur organisme. Généralement les hommes présentent une masse musculaire et un poids corporel plus élevés comparativement aux femmes, chez qui, par contre, la masse adipeuse est proportionnellement plus importante. Ces différences affectent la distribution et l'accumulation des substances dans l'organisme, plus spécifiquement celles des produits lipophiles (Gleiter et Gundert-Remy, 1996). Ainsi, selon Sato et coll. (1975), la demi-vie du benzène est plus longue chez la femme que chez l'homme. D'autres différences, notamment au niveau de la filtration glomérulaire, du cycle

hormonal, et de certaines activités enzymatiques peuvent également influencer la toxicocinétique des xénobiotiques (Wilson, 1984; Frezza et coll., 1990; Gleiter et Gundert-Remy, 1996). Par exemple, le trichloroéthylène est préférentiellement oxydé en acide trichloroacétique chez la femme et en trichloroéthanol chez l'homme (Nomiyama et Nomiyama, 1971). Une différence dans la biotransformation du benzène en acide muconique en fonction du genre a également été rapportée (Bergamaschi et coll., 1999; Brown et coll., 1998).

4.1.6 Âge, maladie et habitudes alimentaires

Avec l'âge, le pourcentage de graisse de l'organisme augmente d'un facteur de 20 à 40% tandis que le contenu en eau diminue de 10 à 15% (Schmucker, 1985; Strum et coll., 1991). On observe également d'autres changements tels, une diminution du débit cardiaque (Cody, 1993), une diminution de la fonction hépatique (Woodhouse et Wynne, 1992; Tam, 1993) et une diminution de la fonction rénale ce qui entraîne une diminution de la clairance totale des xénobiotiques (Dunnill et Halley, 1973; Cody, 1993; Rowland et Tozer, 1995). Ces changements peuvent entraîner des modifications dans la toxicocinétique des substances absorbées par l'organisme vieillissant. Il en est de même pour les maladies affectant certaines fonctions de l'organisme (Welling et Pool, 1996; Waxman et Chang, 1995). Un régime riche en hydrates de carbone ou déficient en protéines peut entraîner une diminution dans l'activité de certaines enzymes hépatiques, tandis qu'un régime déficient en calcium augmente l'absorption intestinale du plomb (Lauwerys, 1999). Une déshydratation est susceptible de modifier la distribution et la toxicité des contaminants hydrosolubles comme les sels de plomb, tandis que ceci affecterait peu le métabolisme des substances liposolubles comme le benzène ou le trichloroéthylène (Baetjer, 1973).

4.1.7 Rythmes biologiques

Plusieurs fonctions de l'organisme, par exemple la fonction rénale et la pression sanguine, sont sujettes à des variations diurnes. Ces rythmes biologiques peuvent entraîner une modification de la toxicocinétique des substances en fonction du moment de la journée (Rowland et Tozer, 1995; Harabuchi et coll., 1993; Desgagne et Bélanger, 1986). Des rythmes circadiens ont été rapportés pour le plomb, le mercure, le cadmium, le zinc, le cuivre et le chrome (Yokoyama et coll., 2000). L'excrétion urinaire du cadmium est maximale le matin et minimale le soir (Perret et coll., 1994). Il en est de même pour l'excrétion urinaire du mercure (Piotrowski et coll., 1975).

4.1.8 Facteurs externes

Ces facteurs sont reliés aux conditions d'exposition (p.ex., fluctuations des concentrations ambiantes durant une journée de travail, durée d'exposition), à la nature des contaminants (p.ex., gaz, vapeurs, solide, spéciation chimique) et à l'environnement dans lequel les personnes exposées évoluent (p.ex., température, humidité). Certaines habitudes de travail, telles le port d'équipement de protection personnelle, les conditions d'hygiène personnelle et l'utilisation de bonnes méthodes de travail, peuvent également expliquer la variation interindividuelle parfois observée dans l'absorption des contaminants.

4.1.9 Voies et durée de l'exposition

La quantité de contaminant absorbée, et donc la concentration des paramètres biologiques, dépend du niveau, de la durée et des voies d'exposition impliquées. La voie pulmonaire est souvent la porte d'entrée principale des contaminants dans l'organisme, mais les voies cutanée et gastro-intestinale peuvent aussi contribuer de façon significative à l'exposition globale des travailleurs (Löf et Johanson, 1998). Outre la durée et le niveau d'exposition, le taux d'absorption pulmonaire dépend également de la ventilation alvéolaire, du coefficient de partage sang/air du contaminant, de la perfusion sanguine au niveau des poumons ainsi que des différents coefficients de partage tissus/sang (Johanson et Filser, 1992). L'importance de l'absorption cutanée dépend de la partie du corps exposée, de la surface et de la durée de l'exposition, de l'état de la peau, de son épaisseur, de son degré d'hydratation, de sa température, de même que du débit sanguin au niveau de la peau (Löf et Johanson, 1998). Dans le cas d'exposition à certaines poussières, l'absorption par voie orale peut être importante (Roels et coll., 1982). Les poussières inhalées peuvent être transférées au niveau du pharynx suite à l'action des mécanismes de clairance pulmonaire et être dégluties. En milieu de travail, la contamination directe des mains par des poussières, accompagnée d'un non-respect des règles d'hygiène (manger et fumer sans lavage préalable) peut entraîner l'ingestion significative de certains toxiques (Lauwerys, 1999).

4.1.10 Expositions extra-professionnelles

Certaines substances, dont la mesure dans différentes matrices biologiques sert d'indicateur d'exposition, peuvent être détectées sans qu'il y ait nécessairement exposition professionnelle. Cette contribution s'ajoute alors à celle provenant d'une exposition en milieu de travail. C'est le cas, par exemple, de l'acétone urinaire issue du métabolisme endogène des lipides ou de l'acide hippurique urinaire, un métabolite du toluène, provenant du métabolisme de l'acide benzoïque ou des benzoates de sodium utilisés comme agents de conservation dans les aliments (ACGIH, 2001). La pollution de l'eau, de l'air et des aliments peut entraîner une exposition à certains contaminants dont certains métaux lourds (Apostoli et coll., 1998). Des médicaments, produits homéopathiques ou suppléments minéraux peuvent également contribuer aux niveaux biologiques retrouvés pour certains indicateurs. À titre d'exemple, certains antiseptiques peuvent être une source de phénol (Fishbeck et Langner, 1975) et la fumée de cigarette peut être une source importante d'exposition au monoxyde de carbone et au cadmium (ACGIH, 2001). Ces sources extra-professionnelles d'exposition sont susceptibles de faire fluctuer le niveau de certains paramètres biologiques et il est donc important d'en tenir compte lors de l'interprétation des données de surveillance biologique.

4.1.11 Variation totale

Outre l'élévation du niveau d'activité physique qui entraîne une augmentation de la quantité de contaminant absorbée et ainsi une augmentation de la concentration biologique de la substance ou de ses métabolites, la résultante finale concernant les autres facteurs (genre, composition de l'organisme, capacité métabolique) doit être considérée cas par cas puisqu'elle dépend des caractéristiques physico-chimiques et métaboliques de la substance, de même que des caractéristiques anatomiques, physiologiques et biochimiques des individus. D'autre part, les

contributions respectives de chacun de ces facteurs peuvent s'annuler en totalité ou en partie ou encore s'additionner, ce qui fait en sorte que la variabilité totale attendue pour un paramètre biologique est difficilement prévisible.

Quelques études ont cherché à quantifier la variation intra ou interindividuelle totale associée à l'excrétion urinaire de certains paramètres biologiques chez des travailleurs ou des sujets sans exposition professionnelle (Truchon et coll., 2000; Mason et coll., 1998; Siwinska et coll., 1998; Chénier et Viau, 1997). Ces données sont limitées à quelques contaminants et elles s'appliquent souvent à des contextes particuliers, d'où l'importance des études de modélisation toxicocinétique dont les résultats sont présentés dans les deux prochaines parties.

Les résultats obtenus suite à l'application des modèles TCBP (toluène) et compartimental (cobalt) sont présentés à titre d'exemple. Pour les autres substances de l'étude, les données sont résumées sous la forme d'un tableau (tableau 10).

4.2 Modèle toxicocinétique à base physiologique

4.2.1 Modèle TCBP du toluène

Selon le règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST, 2001), la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour le toluène (TOL) est de 50 ppm, 8 heures par jour, 5 jours par semaine. La mesure de l'o-crésol urinaire (OCRU), est l'indicateur biologique recommandé (Truchon, 1999b). L'ACGIH propose également l'utilisation de la mesure du toluène dans le sang.

Paramètre biologique	Moment du prélèvement	IBE
o-crésol urinaire	Fin du quart de travail	0,72 µmol/mmol créatinine (IRSST*)
Toluène dans le sang veineux	Avant le dernier jour de la semaine de travail	50 µg/L (ACGIH, 2001)

* Guide de surveillance biologique IRSST (Truchon, 1999a).

Les valeurs attribuées aux paramètres physico-chimiques et métaboliques ont été trouvées dans la littérature (Tableau 4 et 5), à l'exception du pourcentage des métabolites transformés en OCRU. La validation du modèle du toluène, chez l'humain, en ce qui concerne la description des concentrations sanguines a déjà fait l'objet d'études précédentes (Tardif et coll., 1997).

4.2.2 Constantes d'excrétion de l'o-crésol

Afin de prédire de façon adéquate les concentrations urinaires de l'OCRU, il est apparu pertinent d'ajouter au modèle TCBP, un sous-compartiment permettant de décrire la transformation des métabolites urinaires en OCRU. L'optimisation de la fraction de métabolites transformée en OCRU ($F=0,00078$) a été effectuée à partir de données expérimentales, obtenues chez les travailleurs exposés au toluène dans différentes usines de

Tableau 4. Paramètres physico-chimiques du TOL et coefficients de variation utilisés lors des simulations Monte-Carlo.

Paramètres	Valeur	Ecart-type	Dist ⁽³⁾	CV%
<i>Coefficient de partage</i>				
Sang: air	15,6 ⁽¹⁾	1,7	L	10,9
Foie :air	83,6 ⁽²⁾	5,8	L	6,9
Richement perfusés : air	83,6	5,8	L	6,9
Pauvrement perfusés : air	27,7	4,0	L	14,8
Gras :air	1021,0	11,0	L	1,1

1. Sato A., 1979.

2. Gargas et Burgess, 1989.

3. Portier et coll., 1989.

Tableau 5. Paramètres métaboliques du TOL, distribution et coefficients de variation utilisés lors des simulations Monte-Carlo.

Paramètres	Coefficient d'extrapolation	Formule d'extrapolation	Valeur	Distr ⁵	CV % ⁶
Vitesse du métabolisme (mg/h/kg)	Kvmax	PC ^{0,75}	4,8 ⁽¹⁾	L	50
Constante d'affinité (mg/L)	Km		0,55 ⁽¹⁾	L	20
Constante d'excrétion o-crésol (h ⁻¹ .kg ⁻¹)	Kel	PC ^(-0,30)	0,715 ⁽²⁾	L	30,0
Fraction des métabolites totaux transformée en o-crésol	F ₁		7,8* 10 ⁻⁴ ⁽³⁾		
Rapport entre les fractions	F ₁ /F ₂		7,806* 10 ⁻⁴	L	35,0
Constante d'excrétion urinaire de la créatinine (µmol/h/kg)	Kcr	PC ^{0,90}	12,06 ⁽⁴⁾	N	30,0
Taux d'excrétion urinaire (ml/h/kg)	Kur	PC ^{0,82}	1,848 ⁽⁴⁾	L	20,0

1. Tardif R, et coll., 1997.

2. Baelum et coll., 1985.

3. Optimisé à partir des résultats expérimentaux obtenus précédemment, Truchon et coll. (1999b).

4. Laparé et coll., 1995.

5. Portier et coll., 1989; L : distribution lognormale ;

N : distribution normale

6. Thomas et coll., 1996b.

fabrication de peinture (Truchon et coll., 1999b). Nous avons alors validé notre modèle pour un homme effectuant une légère activité physique (50W) et plus précisément nos constantes d'excrétion de l'OCRU, à partir de la relation entre les concentrations d'OCRU obtenues en milieu de travail et les prédictions du modèle TCBP (r=0,936; pente=0,75) (Figure 3).

4.2.3 Valeurs prédites selon le modèle TCBP du toluène

Le modèle TCBP utilisé correspond à un homme ayant une charge de travail équivalente à 50W durant 12h suivie d'une période de repos de 12h. Ce modèle prédit des concentrations sanguines de toluène (TOL) inchangées égales à 1,4 mg/L, à la fin de la première période d'exposition, et de 119,7 µg/L avant le début de l'exposition de la dernière journée de la semaine de travail (début du jour 5). Les concentrations urinaires d'OCRU prédites sont égales à 0,77 µmol/mmol de créatinine (Tableau 6).

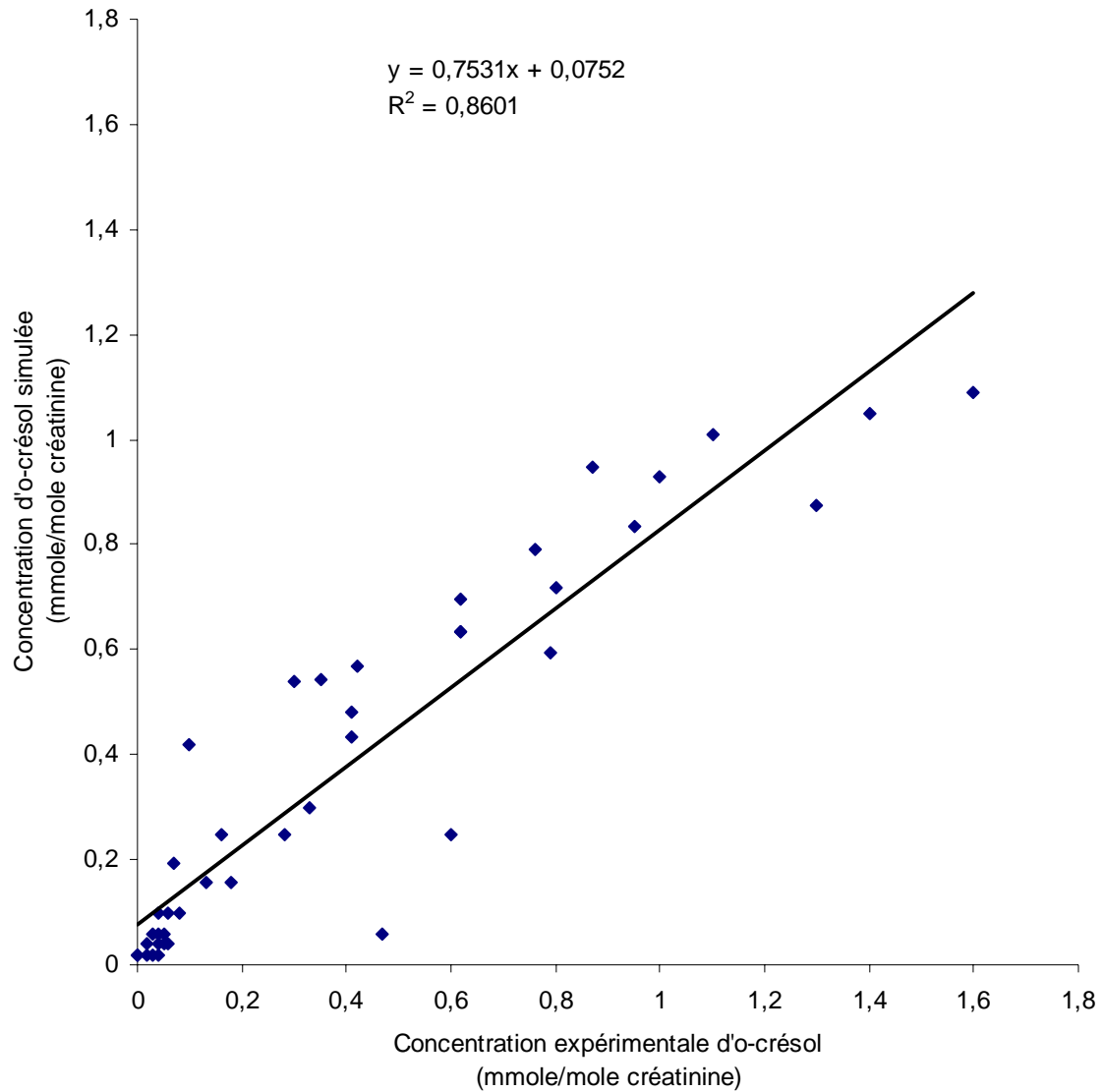


Figure 3. Relation entre les données expérimentales d'o-crésol urinaire (Truchon et coll.,1999) chez des travailleurs exposés au toluène, et les valeurs prédites par le modèle pour un homme en activité (50W).

Tableau 6. Statistiques portant sur les paramètres de surveillance biologique du TOL, pour une exposition à 50 ppm, 8h par jour, 4 journées consécutives pour un homme en activité durant 12h (50W) suivi d'une période de repos de 12h. (n=1000 simulations).

Indicateurs biologiques	o-crésol ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine) fin d'exposition Jr#1, (6 à 8 h)	Conc veineuse TOL (mg/L) fin exposition Jr #1, T= 8 hr	Conc veineuse TOL (ug/L) avant exposition Jr#5, T=0
IBE	0,72	-----	50,0
Valeur initiale de la variable	0,77	1,4	119,7
Moyenne géométrique	0,635	1,43	120,6
Médiane	0,632	1,42	121,3
Limites inf. et sup. 95% (Z= 1.96)	0,231 – 1,745	1,029 – 1,98	64,5 – 225,3
<i>Indice de l'étendue de la variabilité (IEV)</i>	7,55	1,92	3,50
Limites inf. et sup. 95% (Probit)	0,227 – 1,75	1,03 – 1,96	64,0 – 225,5
Coefficient de corrélation	0,998	0,998	0,998
Pente de la droite	4,42	14,1	7,17
Fréquence cumulée correspondant à la B.E.I.	60,1%	-----	0,30%

Variabilité appliquée à la valeur actuelle de l'IBE	
Indicateur biologique	o-crésol ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine) fin du quart de travail
IBE	0,72
Limites inférieure et supérieure 95%	0,216 – 1,63
IEV	7,55

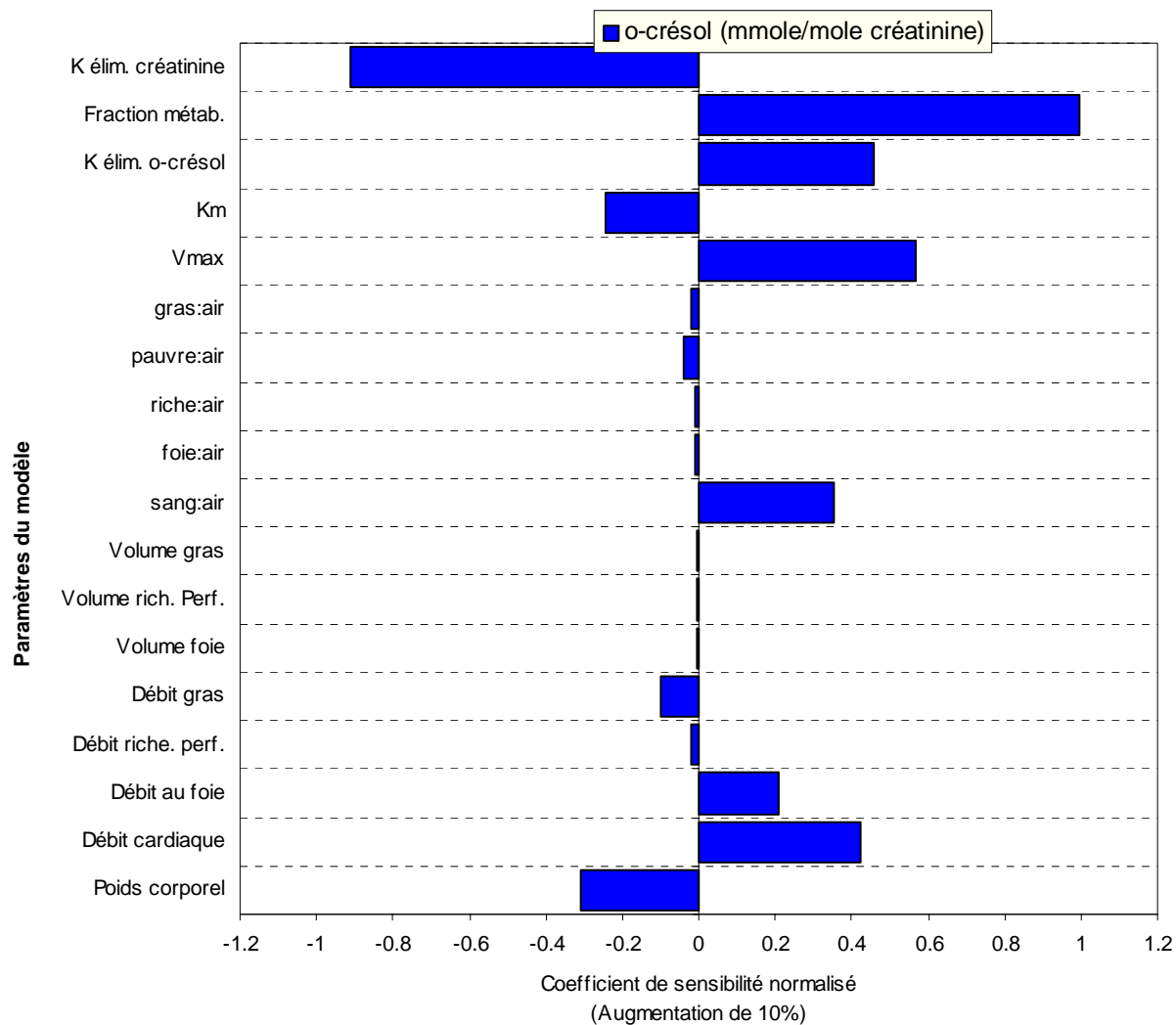
4.2.4 Analyse de sensibilité

Le tableau 7 et la figure 4 présentent les résultats de l'analyse de sensibilité sur les variables du modèle, pour un travailleur moyen (70 kg) exposé au TOL. Dans le cas d'une exposition à 50 ppm, 8 h par jour, 5 journées consécutives, la concentration d'OCRU est particulièrement sensible aux changements de la valeur des paramètres suivants, présentés par ordre décroissant :

- les constantes d'excrétion de l'OCRU (K_e , F , K_{cr});
- les constantes métaboliques (K_m et V_{max});
- le débit cardiaque et par conséquent le débit alvéolaire ($Q_{alv}=Q_c * F$), durant la période d'exposition;
- le coefficient de partage sang:air.

Tableau 7. Coefficients de sensibilité normalisés, pour plusieurs variables importantes, par rapport aux différents paramètres du modèle TCPB du TOL pour un homme en activité durant 12 h (50W) suivi d'une période de repos de 12 h (augmentation de +10 % ou égale à l'écart-type).

PARAMÈTRES	Initial	Ajouté	Coefficient de sensibilité normalisé		
			o-crésol (μ mole/m mole créat.) fin d'exposition Jr#1, (6 à 8 hr)	Conc veineuse (mg/L) fin exposition Jr #1, T= 8 hr	Conc veineuse (ug/L) avant exposition Jr#5, T=0
Poid corporel (kg)	70,0	77,0	-0,31	-0,038	-0,047
Débit cardiaque 50 WATTS (L/hr/kg)	30,79	33,87	0,4221	0,3824	0,5292
Fraction du débit (Débit total=1.0) 50 WATTS					
Foie	0,16	0,1760	0,207	-0,0977	-0,5141
Tissus richement perfusés	0,27	0,2970	-0,002	-0,0001	0,0006
Tissus pauvrement perfusés	différence				
Gras	0,06	0,0660	-0,0999	-0,1844	0,841
Fraction du volume (Volume total=0.886)					
Foie	0,026	0,0286	-0,0061	-0,0001	-0,0005
Tissus richement perfusés	0,05	0,0550	-0,0069	-0,0019	0,0032
Tissus pauvrement perfusés	différence				
Gras	0,19	0,2090	-0,003	-0,058	-0,125
Paramètres physico-chimiques du TOLUÈNE					
Sang: air	15,6	17,3	0,353	0,7025	0,8958
Foie:air	83,6	89,4	-0,0085	-0,0006	0,0002
Tissus richement perfusés: air	83,6	89,4	-0,0122	-0,0028	0,0047
Tissus pauvrement perfusés:air	27,7	31,7	-0,0403	-0,0125	0,019
Gras:air	1021	1032,0	-0,022	-0,066	-0,105
Paramètres métaboliques					
KVmax (mg/hr/kg)	4,8	5,28	0,569	-0,2918	-0,4419
Km (mg/L)	0,550	0,6050	-0,243	0,118	0,315
Excrétion o-crésol					
Ke (hr-1) o-crésol	0,715	0,7865	0,456	-----	-----
F (fraction métabolisée)	0,00078	0,000858	0,9975	-----	-----
Kcr (μ mole/hr/kg)			-0,912	-----	-----



pour les différents paramètres du modèle TCPB du TOL. Le débit cardiaque et le débit sanguin aux différents compartiments correspond aux valeurs en activité, 50W (augmentation de 10 % ou égal à l'écart-type).

La concentration sanguine de TOL inchangé à la fin de l'exposition (Jour 1) et avant le début de l'exposition (Jour 5) est particulièrement sensible à des variations des débits cardiaque et alvéolaire, du coefficient de partage sang:air et finalement des constantes métaboliques. À noter, l'impact du volume et du débit sanguin au compartiment représentant le tissu adipeux est beaucoup plus important sur la concentration sanguine de toluène au début du Jour 5, que sur la concentration sanguine à la fin de l'exposition. Cela s'explique sans doute par la capacité de stockage du TOL dans ce même compartiment adipeux.

4.2.5 Simulation Monte-Carlo

La figure 5 représente les histogrammes de la distribution des valeurs d'OCRU obtenues après 1000 simulations (Monte-Carlo), après une variation de tous les paramètres du modèle TCBP. Après la transformation logarithmique des valeurs nous avons obtenu une distribution normale. En effet la moyenne géométrique et la médiane se rapproche considérablement, ce qui est aussi le cas pour les concentrations sanguines de TOL (Tableau 6). De plus, la droite de régression obtenue à partir de la transformation « *probit* » donne un coefficient de régression égal à 0.998 (Figure 6), ce qui nous permet de confirmer les limites obtenues grâce à la cote Z (Tableau 6). Il existe peu de différences entre les limites obtenues selon les deux méthodes de calcul et ce pour tous les paramètres biologiques.

4.2.6 Étendue de la variabilité et principaux facteurs de variation

L'analyse de sensibilité démontre clairement que la concentration d'OCRU est principalement influencée par les facteurs qui contrôlent l'excrétion et le métabolisme, les autres paramètres du modèle, (sauf les facteurs qui influencent les phénomènes d'absorption : Q_c , Q_{alv} , coefficient de partage sang :air), ont un rôle plus limité comparativement à ces facteurs. D'autre part, les concentrations sanguines sont presque essentiellement influencées par les facteurs d'absorption du solvant, ce qui explique la faible étendue de la variabilité obtenue après les simulations Monte-Carlo (Tableau 6).

Les simulations Monte-Carlo ont produit une moyenne géométrique de concentration d'OCRU ($0,635 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine) légèrement plus faible que la valeur de l'IBE proposée ($0,72 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine), les limites inférieure et supérieure (95%) étant relativement éloignées (0,23 - 1,74).

La distribution des concentrations d'OCRU (après 1000 simulations Monte-Carlo), suggère que 60,1% des valeurs sont inférieures à $0,72 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine (Tableau 6). Dans le cas de la concentration sanguine de TOL (jour 5), 99,7% des valeurs simulées sont supérieures à la valeur de $50 \mu\text{g}/\text{L}$ proposée par l'ACGIH. On remarque une grande discordance entre la concentration sanguine de TOL simulée et la valeur de l'IBE proposée (moyenne: 120,6; limites: 64,4 – 225,7).

L'ajout d'un IEV permet de comparer rapidement la variabilité affectant les différents biomarqueurs. Le tableau 6 montre clairement que les concentrations sanguines de TOL à la fin de l'exposition (Jour 1) (IEV= 1,92), est le biomarqueur le moins variable (Jour 5. IEV : 3,5). Les concentrations d'OCRU montre une variabilité nettement supérieure (IEV :7,55).

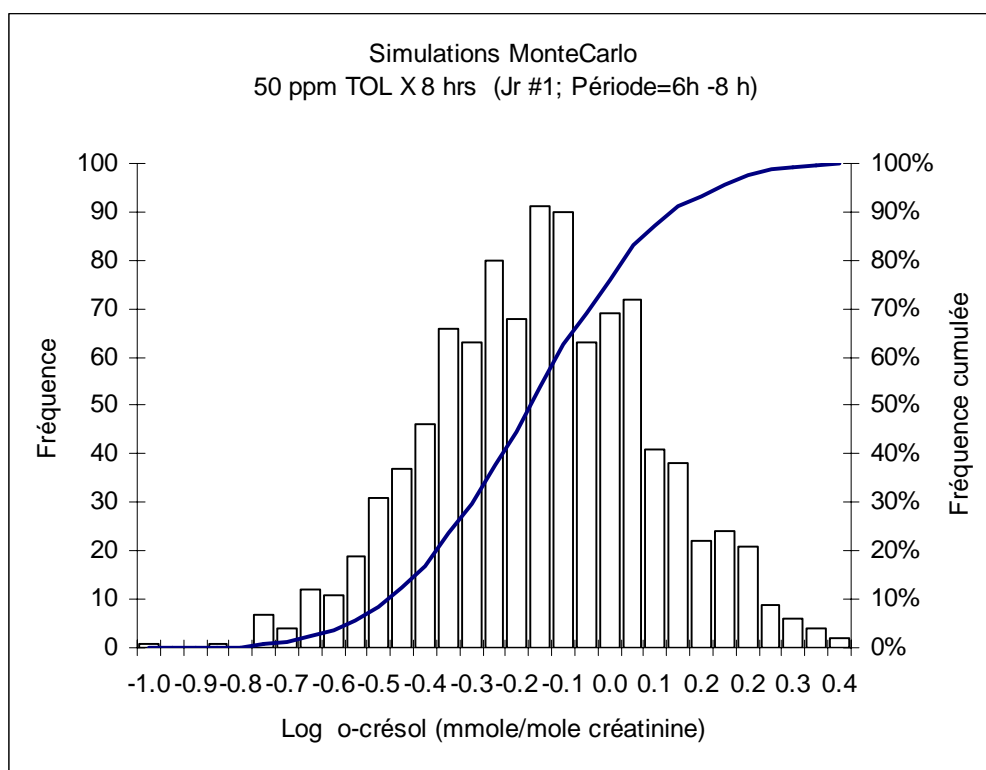


Figure 5. Histogrammes représentant la distribution des valeurs d'excrétion urinaire d'o-crésol (mmole/mole de créatinine ou $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine), à la fin de la première journée d'exposition (variation de tous les paramètres).

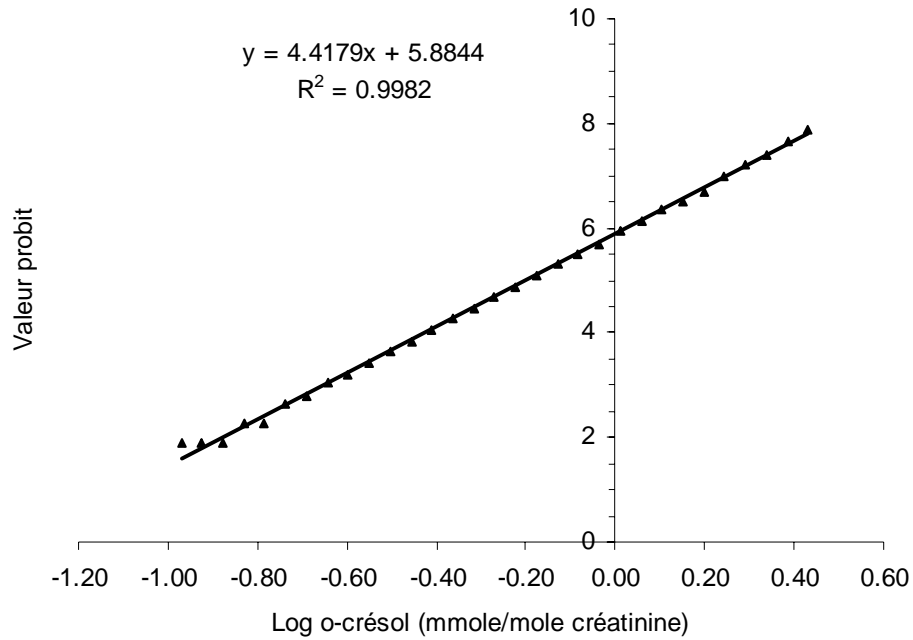


Figure 6. Représentation graphique de la droite de régression obtenue à partir de la transformation des fréquences cumulées « *Probit* », en fonction des données d'o-crésol urinaires, apparaissant à la figure 5.

4.2.7 Autres substances étudiées à l'aide de l'approche TCBP

Les résultats obtenus pour les autres substances visées par la présente étude (acétone, éthylbenzène, n-hexane, méthanol, styrène, tétrachloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane, trichloroéthylène et xylène) sont présentés au tableau 10.

4.3 Modèle compartimental

4.3.1 Modèle du cobalt

Le modèle du cobalt est composé d'un compartiment central représentant le *Total Body Water* et d'un compartiment périphérique représentant les tissus richement perfusés (RP) qu'on suppose comme étant les principaux sites d'accumulation. Le modèle possède une seule voie d'excrétion via l'urine depuis le compartiment central. La demi-vie biologique du cobalt étant relativement courte, seule une faible accumulation est observée et une simulation de quelques semaines d'exposition suffit à obtenir un état d'équilibre.

Le compartiment périphérique est représenté physiologiquement par les tissus richement perfusés (RP) – foie, reins, etc. – qui ont une affinité pour le cobalt supérieure aux autres organes du corps humain (Clarkson et coll., 1988). Le volume de ces tissus représente 7.6% du poids corporel (Tardif et coll., 1997). Le flux sanguin dans ces tissus correspond à 70% du débit cardiaque au repos et à 43% lors d'une activité physique équivalente à 50W (Tardif et coll., 1997).

La concentration d'exposition est fixée, conformément au Guide de surveillance biologique (Truchon, 1999a), à $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. On suppose que seulement 30% de ces $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sont déposés et absorbés puisqu'il s'agit d'une exposition à un mélange de fumées et de poussières (Cohen et al., 1995).

4.3.2 Les paramètres du modèle

Les paramètres du modèle sont présentés au tableau 8. Le premier paramètre à être déterminé est le coefficient d'affinité entre le sang et le compartiment central. Il est fixé à partir de la demi-vie pour le transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique. Cette première demi-vie a été fixée à 12 heures. Il s'agit de la demi-vie du compartiment rapide pour l'élimination du cobalt sanguin (Truchon, 1999a). À partir de cette demi-vie et des paramètres déjà connus, la valeur du coefficient d'affinité est calculée à 130. Ce paramètre doit ensuite être séparé entre le coefficient d'affinité du compartiment central et le coefficient de perméabilité du compartiment périphérique. Les fractions sont choisies d'après le niveau attendu de cobalt dans le compartiment central à la fin du dernier quart de travail de la semaine – environ $40 \text{ nmol}/\text{L}$ (Truchon, 1999a). Ainsi, le coefficient d'affinité vaut 65 et le coefficient de perméabilité 2.

Le retour du compartiment périphérique au compartiment central est régi par le coefficient d'affinité entre les deux compartiments. Le paramètre manquant est le coefficient d'affinité du compartiment périphérique. Il est déterminé à partir de la demi-vie choisie pour le

compartiment périphérique – environ 2 ans – qui correspond à l'élimination lente du cobalt de l'organisme (Truchon, 1999a). La valeur de ce paramètre est 2×10^6 .

Tableau 8 - Valeurs des paramètres du modèle

Paramètres	Au repos	50 W	Distribution ^h	CV [%] ⁱ
Exposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	50 ^{c, 1}		-	-
Total Body Water (TBW) ^a	0.62 – RP		-	-
Volume des tissus RP ^a	0.076 ^d		normal	20
Flux sanguin dans les tissus RP ^b	0.70 ^d	0.43 ^d	normal	20
Coefficient d'affinité TBW : sang [-]	2 ^e		log normal	10
Coefficient de perméabilité des tissus RP [-]	65 ^e		log normal	10
Coefficient d'affinité tissus RP : sang [-]	2×10^6 ^f		log normal	10
Constante d'excrétion urinaire [$\text{h}^{-1}/\text{kg}^{-0.3}$]	0.03444 ^g		log normal	30

¹ les travailleurs sont exposés à $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ mais seulement 30% d'un mélange de poussières et de fumées se dépose dans les alvéoles (Cohen et al., 1995)

^a exprimé en fraction du poids corporel; ^b exprimé en fonction du flux sanguin cardiaque; ^c (Truchon, 1999a); ^d (Tardif et al., 1997); ^e déterminé selon les hypothèses suivantes : (1) la demi-vie du transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique est de 12 heures (Truchon, 1999a) ; (2) la concentration sanguine de cadmium à l'état d'équilibre est de l'ordre de 40 nmol/l (Truchon, 1999a) ; ^f déterminé selon l'hypothèse suivante : la demi-vie du cadmium dans les tissus RP est de 2 ans (Truchon, 1999a); ^g déterminé selon l'hypothèse suivante : la demi-vie du cadmium urinaire et sanguin est de 3 jours (Truchon, 1999a); ^h (Thomas et al., 1996b); ⁱ valeurs choisies par défaut dans cette étude.

L'excrétion urinaire est réglée par une constante d'excrétion dont les unités sont exprimées en $\text{h}^{-1}/\text{kg}^{-0.3}$, car aucune donnée provenant de la littérature n'a permis d'en déterminer la valeur de la clairance rénale. Ce paramètre est fixé à partir de la demi-vie rapide choisie pour l'excrétion urinaire qui est de 3 jours (Truchon, 1999a). On peut noter qu'elle correspond également à la demi-vie du deuxième compartiment de l'élimination du cobalt sanguin (Truchon, 1999a). Cette constante vaut 0.03444.

Les paramètres ne provenant pas de la littérature se sont vus attribués des coefficients de variation selon le type de paramètre. Ainsi, le volume des tissus RP a un coefficient de variation de 20%, la fraction du débit cardiaque allant dans le compartiment périphérique a un coefficient de 20%, les coefficients d'affinité et de perméabilité ont des coefficients de 10% et la constante d'excrétion par l'urine a un coefficient de 30%.

4.3.3 Valeurs prédites selon le modèle compartimental du cobalt

Avec ces paramètres, le modèle donne les résultats suivants: un niveau de cobalt urinaire de 431 nmol/L et un niveau de cobalt sanguin de 38 nmol/L pour un prélèvement à la fin du dernier quart de travail de la semaine (Tableau 9). Les valeurs provenant de la littérature donnent toutes des valeurs supérieures pour une exposition à 50 µg/m³. Ainsi, les niveaux dans l'urine varient entre 500 et 600 nmol/L alors que les niveaux sanguins se situent entre 40 et 60 nmol/L (Ichikawa et coll., 1985 ; Alexandersson, 1988). La différence étant cependant faible, il a été choisi de ne pas ajuster le modèle.

4.3.4 Simulation Monte-Carlo

La simulation des 500 individus générés d'après les moyennes et les coefficients de variation choisis a permis de déterminer que les IEV pour les deux indicateurs biologiques de l'exposition du cobalt sont 3.68 et 2.01 (Tableau 9).

4.3.5 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité du modèle a également permis de déterminer que les paramètres qui influencent le plus la variabilité pour le cobalt urinaire sont le débit urinaire, la constante d'excrétion via l'urine, l'affinité du compartiment central et la perméabilité des tissus RP. Quand au cobalt sanguin, les paramètres les plus importants sont la perméabilité des tissus RP, le débit cardiaque et le volume des tissus RP (Tableau 9 et Figure 7).

Les profils toxicocinétiques du cobalt urinaire et sanguin sont présentés aux figures 8 et 9.

Tableau 9 – Statistiques portant sur les IBE du cobalt et principaux facteurs de variation¹

Valeur d'exposition moyenne pondérée selon le RSST: 50 µg/m ³ (fumées et poussières)		
Paramètre biologique	Cobalt urinaire [nmol/L]	Cobalt sanguin [nmol/L]
Moment du prélèvement	Fin du dernier quart de travail de la semaine	Fin du dernier quart de travail de la semaine
IBE	510	43
Valeur du modèle	431	38
Moyenne géométrique	415	37
Intervalle à 95%	216 – 796	26 – 53
IEV	3.68	2.01
Principaux facteurs	Débit urinaire (-) Constante d'excrétion via l'urine(+) Affinité du compartiment central(+) Perméabilité des tissus RP (+)	Perméabilité des tissus RP(+) Débit cardiaque (+) Volume des tissus RP (-)

¹ Déterminés lors de l'analyse de sensibilité

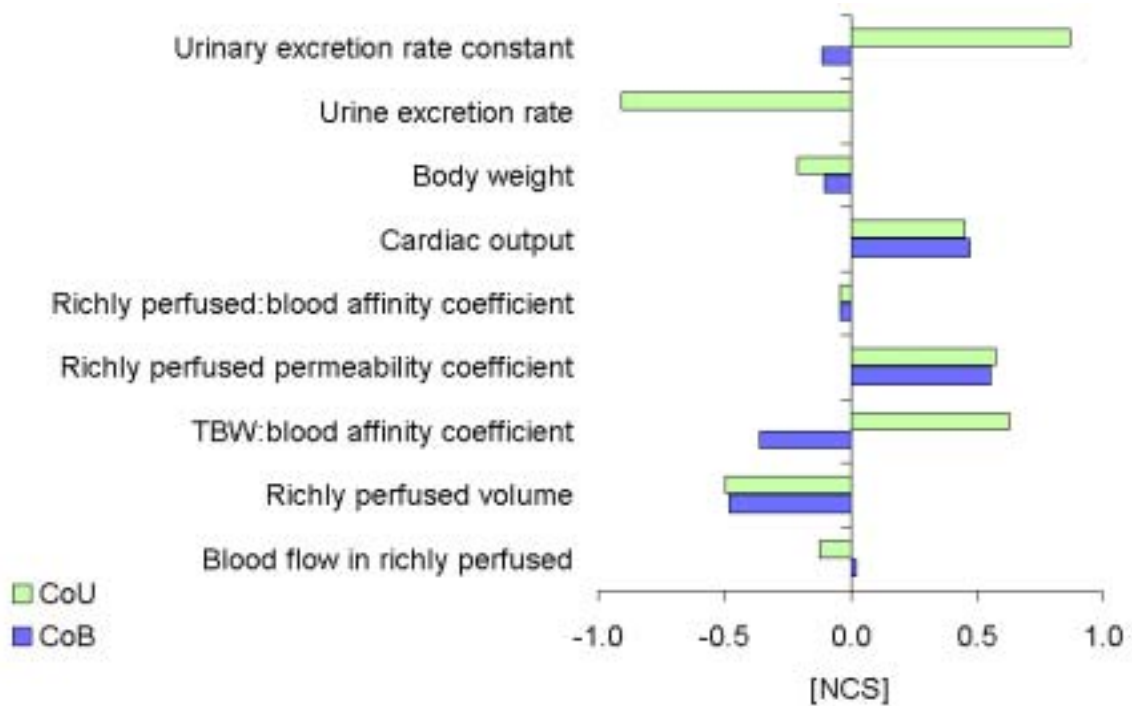


Figure 7 - Analyse de sensibilité du modèle du cobalt
NCS : coefficient de sensibilité normalisé

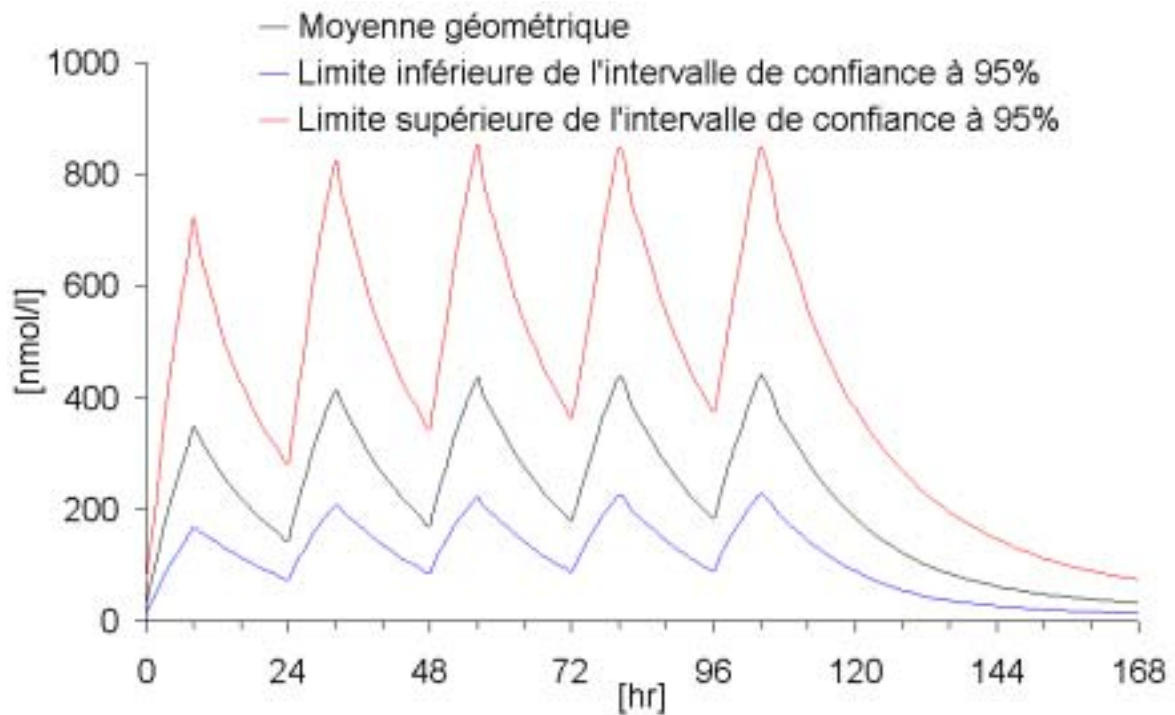


Figure 8 - Profil toxicocinétique du cobalt urinaire

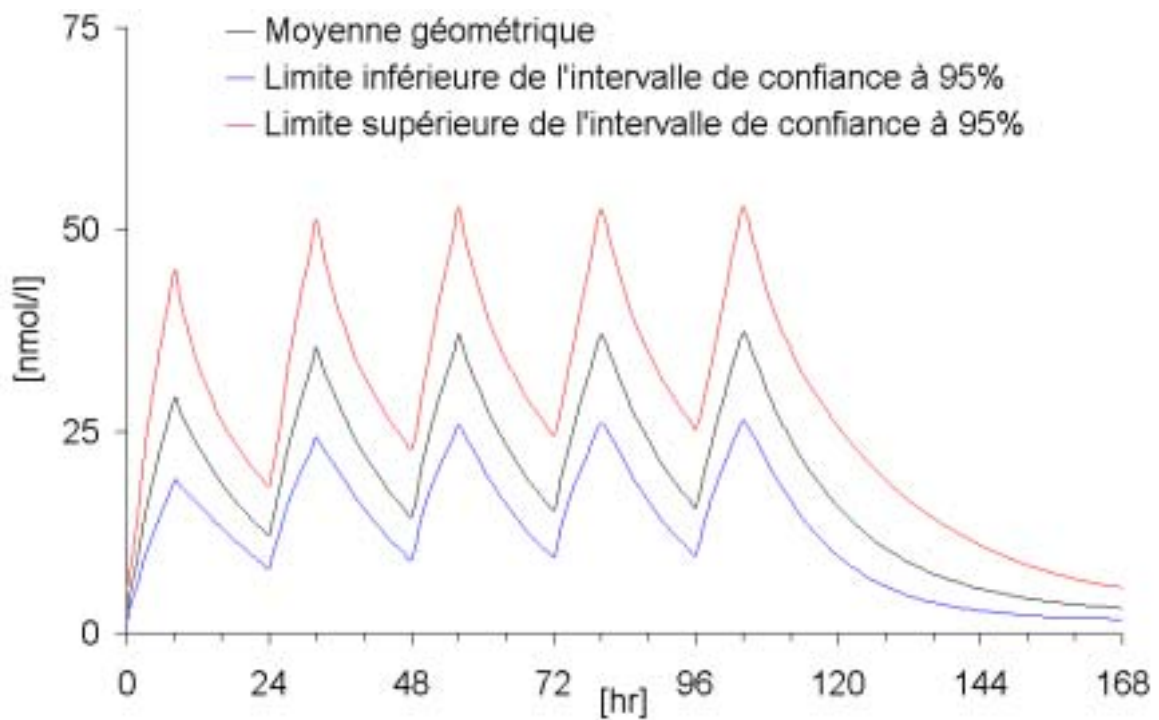


Figure 9 - Profil toxicocinétique du cobalt sanguin

4.3.6 Autres substances étudiées à l'aide de l'approche compartimentale

Les résultats obtenus pour les autres substances visées par la présente étude (arsenic, cadmium, chrome, éther monoéthylique de l'éthylène glycol, éthylbenzène, fluorures, manganèse, mercure, méthylisobutylcétone, monoxyde de carbone, pentachlorophénol, phénol, plomb et toluène) sont présentés au tableau 10.

4.4 Indices d'étendue de la variabilité et principaux facteurs d'influence

Dans cette section, nous présentons un résumé (Tableau 10) des indices d'étendue de la variabilité et des principaux facteurs d'influence pour l'ensemble des paramètres considérés dans la présente étude.

Tableau 10 - Indices d'étendue de la variabilité et principaux facteurs d'influence

Paramètre	IBE (prélèvement ¹)	Modèle TCBP Étendue (95%) (IEV ²)	Modèle compartimental Étendue (95%) (IEV)	Principaux facteurs d'influence ²
Acétone urinaire	1,7 mmol/L (FQ)	0,96-2,8 (3)	--	Coefficient de partage urine :air (+) Débits cardiaque et alvéolaire (+) Coefficient de partage du compartiment des tissus pauvrement perfusés (-)
Acide 2- éthoxyacétique urinaire (éther monoéthylique de l'éthylène glycol)	110 µmol/mmol cr. (FQS)	--	30-176 (6)	Débit cardiaque (+) Excrétion de la créatinine (-)
Acide mandélique urinaire (éthylbenzène)	1,1 mmol/mmol cr. (FQS)	0,39-2,3 (6)	0,40-2,5 (6)	Fraction métabolisée en ac. mandél. (+) Excrétion de la créatinine (-) Constantes métaboliques (+)
Acide mandélique urinaire (styrène)	0,60 mmol/mmol cr. (FQ)	0,20-1,2 (6)	--	Fraction métabolisée en ac. mandél. (+) Excrétion de la créatinine (-) Constantes métaboliques (+) Constantes d'excrétion urinaire de l'ac. mandél. (+)
Acide méthylhippurique urinaire (xylène)	0,89 mmol/mmol cr. (FQS)	0,34-2,0 (6)	--	Fraction des métabolites transformée en acide méthylhippurique (+) Excrétion de la créatinine (-) Constante métabolique (Vmax) (+)
Acide phénylglyoxylique urinaire (styrène)	0,18 mmol/mmol cr. (FQ)	0,05-0,42 (8)	--	Fraction métabolisée en acide phénylglyoxylique (+) Excrétion de la créatinine (-) Constantes métaboliques (+) Constantes d'excrétion urinaire de l'acide phénylglyoxylique (+)
Acide trichloroacétique urinaire (tétrachloroéthylène)	43µmol/L (FQS)	28-68 (2)	--	Constante métabolique (+) Volume sanguin au foie (+) Coefficient de partage foie :air (+)

Paramètre	IBE (prélèvement ¹)	Modèle TCBP Étendue (95%) (IEV ²)	Modèle compartimental Étendue (95%) (IEV)	Principaux facteurs d'influence ²
Acide trichloroacétique urinaire (1,1,1-trichloroéthane)	60 µmol/L (FQS)	18-156 (9)	--	Constante métabolique (Vmax) (+) Constante d'excrétion et de biotransformation du TCA (-)(+) Coefficient de partage sang :air (+)
Acide trichloroacétique urinaire (trichloroéthylène)	69 µmol/mmol cr. (FQS)	22-217 (10)	--	Excrétion de la créatinine (-) Coefficient de partage sang :air (+) Débits cardiaque et alvéolaire (+) Constante d'excrétion du TCA (+)
Acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaires (somme) (trichloroéthylène)	207 µmol/mmol cr. ³ (FQS)	78-553 (7)	--	Excrétion de la créatinine (-) Coefficient de partage sang :air (+) Débits cardiaques et alvéolaires (+)
Arsenic inorganique urinaire et ses métabolites	75 nmol/mmol cr. (FQS)	--	39-206 (5)	Débits cardiaque et alvéolaire (+) Excrétion de la créatinine (-)
Cadmium urinaire	5 nmol/mmol cr. (Disc.)	--	1,6-15 (9)	Poids corporel (-) Clairance rénale (+) Affinité du compartiment central (+) Excrétion de la créatinine (-) Volume des reins (-)
Cadmium sanguin	45 nmol/L (Disc.)	--	32-54 (2)	Perméabilité des reins (+) Débit sanguin dans les reins (-)
Carboxyhémoglobine	0,035 (FQ)	--	0,035-0,058 (2)	Taux de liaison (+) Coefficient de partition sang:air (+) Concentration d'hémoglobine (-)
Chrome urinaire	22 nmol/mmol cr. (Aug.Q)	--	7-47 (7)	Poids corporel (-) Clairance rénale (+) Excrétion de la créatinine (-) Débit cardiaque (+) Affinité pour le compartiment central (-)
Chrome urinaire	65 nmol/mmol cr. (FQS)	--	40-188 (5)	Poids corporel (-) Excrétion de la créatinine (-) Débit cardiaque (+) Clairance rénale (+)
Cobalt urinaire	510 nmol/L (FQS)	--	216-796 (4)	Débit urinaire (-) Constante d'excrétion via l'urine (+) Affinité du compartiment central (+) Perméabilité des tissus RP (+)
Cobalt sanguin	43 nmol/L (FQS)	--	26-53 (2)	Perméabilité des tissus RP (+) Débit cardiaque (+) Volume des tissus RP (-)
o-Crésol urinaire (toluène)	0,72 µmol/mmol cr. (FQ)	0,22-1,6 (8)	0,31-3,0 (9)	Fraction métabolisée en o-crésol (+) Constante d'excrétion de la créatinine (-) Constantes métaboliques (+)
Fluorures urinaires	18 µmol/mmol cr. (DQS)	--	6-42 (7)	Débit cardiaque (+) Excrétion de la créatinine (-)

Paramètre	IBE (prélèvement¹)	Modèle TCBP Étendue (95%) (IEV²)	Modèle compartmental Étendue (95%) (IEV)	Principaux facteurs d'influence²
Fluorures urinaires	60 µmol/mmol cr. (FQ)	--	25-124 (5)	Débit cardiaque (+) Excrétion de la créatinine (-) Poids corporel (-)
2,5-Hexanedione urinaire (n-hexane)	5,0 µmol/mmol cr. (FQS)	1,7-11 (7)	--	Excrétion de la créatinine (-) Coefficient de partage sang :air (+) Fraction métabolisée en 2,5-HD (+) Constantes métaboliques (+)(-)
Manganèse urinaire	23* nmol/mmol cr. (Disc.) * valeur du modèle pour une exposition de 500 µg/m ³	--	8-69 (9)	Constante d'excrétion par les selles (-) Excrétion de la créatinine (-) Poids corporel (-) Affinité pour le compartiment central (-)
Mercure inorganique urinaire	20 nmol/mmol cr. (DQ)	--	5-51 (10)	Constante d'excrétion via l'urine (+) Excrétion de la créatinine (-) Volume des reins (-) Débit sanguin dans les reins (-) Constante d'excrétion via les selles (+)
Mercure inorganique sanguin	75 nmol/L (FQS)	--	40-108 (3)	Débit cardiaque (+) Constante d'excrétion via les selles (-)
Méthanol urinaire	470 µmol/L (FQ)	237-867 (4)	--	Débits cardiaque et alvéolaire (+) Coefficient de partage urine :air (+) Fraction absorbée (+)
MIBK urinaire	20 µmol/L (FQ)	--	16-97 (6)	Constante d'excrétion via l'urine (+) Excrétion de l'urine (-) Débit cardiaque (+) Constante du métabolisme (-)
PCP plasmatique libre	19 µmol/L (FQ)	--	7-26 (4)	Coefficient d'affinité pour le sang (+) Débit cardiaque (+) Affinité pour le compartiment central (-) Constante du métabolisme (-)
PCP urinaire total	850 nmol/mmol cr. (DQS)	--	369-1623 (4)	Excrétion de la créatinine (-) Poids corporel (-)
Phénol urinaire	300 µmol/mmol cr. (FQ)	--	147-771 (5)	Débit cardiaque (+) Excrétion de la créatinine (-) Poids corporel (-)
Plomb sanguin	2,42 µmol/L (Disc.)	--	1,42-4,94 (3)	Débit cardiaque (+) Poids corporel (+) Constante d'excrétion via l'urine (-) Débit sanguin dans les os (-)
Tétrachloroéthylène sanguin	6 µmol/L (DQS)	3,1-8,8 (3)	--	Coefficient de partage sang :air (+) Débit cardiaque aux tissus adipeux (+)
Trichloroéthanol sanguin (1,1,1- trichloroéthane)	6,7 µmol/L (FQS)	2,4-16 (7)	--	Constante métabolique (Vmax) (+) Volume de distribution du trichloro- éthanol (-) Coefficient de partage sang/air (+)
Trichloroéthanol sanguin (trichloroéthylène)	27 µmol/L (FQS)	13-54 (4)	--	Coefficient de partage sang :air (+) Débits cardiaque et alvéolaire (+)

Paramètre	IBE (prélèvement ¹)	Modèle TCBP Étendue (95%) (IEV ²)	Modèle compartimental Étendue (95%) (IEV)	Principaux facteurs d'influence ²
Trichloroéthanol urinaire (1,1,1-trichloroéthane)	200 µmol/L (FQS)	67-489 (7)	--	Constante métabolique (Vmax) (+) Constantes d'excrétion et de biotransformation du TCOH (-)(+) Coefficient de partage sang :air (+)
Trichloroéthanol et acide trichloroacétique urinaires (somme) (trichloroéthylène)	207 µmol/mmol cr. ³ (FQS)	78-553 (7,13)	--	Excrétion de la créatinine (-) Débits cardiaques et alvéolaires (+) Coefficient de partage sang :air (+) Constantes métaboliques (+/-) Constantes de transformation du trichloroéthanol en conjugué glucuronide (+/-)

1 Prélèvement : Aug.Q. ; augmentation pendant le quart de travail, Disc ; discrétionnaire, DQ ; début du quart de travail, DQS ; début du premier quart de travail de la semaine, FQ ; fin quart, FQS ; fin du dernier quart de travail de la semaine.

2 Principaux facteurs d'influence par ordre décroissant.

3 Trichloroéthanol exprimé en acide trichloroacétique

5. DISCUSSION

Les caractéristiques physiologiques, anatomiques ou métaboliques qui sont spécifiques aux individus peuvent expliquer que plusieurs personnes exposées à une même concentration d'un contaminant présentent des différences parfois importantes dans les valeurs des indicateurs biologiques d'exposition. En terme quantitatif, le facteur le plus important pour les solvants organiques est la charge de travail qui, en entraînant une augmentation de la ventilation alvéolaire, peut augmenter l'absorption d'un facteur 5 comparativement à une exposition au repos (Astrand, 1983). L'importance de la contribution de l'activité physique à l'absorption pulmonaire des solvants dépend de leur coefficient de partage sang:air de même que de la vitesse à laquelle ils sont métabolisés. La composition de l'organisme, la capacité métabolique innée ou acquise des individus, le genre, l'âge, la maladie et les habitudes alimentaires sont également des facteurs susceptibles d'expliquer la variabilité rencontrée dans les données de surveillance biologique. La plupart des articles publiés dans la littérature se limitent cependant à décrire de façon qualitative l'impact de ces divers facteurs (Löf and Johanson, 1998; Alessio, 1995, 1996; Tardif et coll., 1992; Krishnan et Brodeur, 1991; Droz, 1989).

5.1 Modélisation

Les approches de modélisation utilisées dans ce projet ont permis d'estimer l'importance de la variabilité pouvant affecter les IBE en tenant compte de la distribution (mesurée ou estimée) qui caractérisent la valeurs des paramètres physiologiques, physico-chimiques et biochimiques. Elles permettent de prédire et de donner une dimension quantitative à l'influence exercée par différents facteurs individuels spécifiques sur les résultats de surveillance biologique.

Dans plusieurs cas les exercices de modélisation ont montré qu'il existait un écart entre la valeur produite par le modèle et la valeur de l'IBE actuellement en application dans plusieurs endroits dont le Québec. Cependant, pour la plupart des substances, l'IBE se situe à l'intérieur de l'intervalle 95% associé à la valeur moyenne générée par les modèles. Pour l'acétone, le méthanol et le tétrachloroéthylène, les valeurs d'IBE et celles des modèles diffèrent cependant de façon significative. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces écarts. Par exemple, pour le méthanol et l'acétone, certaines caractéristiques des modèles, entre autre des restrictions en ce qui concerne l'ajustement de certains paramètres, tel le taux de production de l'urine, peuvent expliquer en partie ces différences. Également, le fondement même des études ayant menées à l'établissement des IBE peuvent être en cause. Ainsi, ces études présentent parfois des écarts importants dans les niveaux biologiques proposés pour une même exposition; par prudence, la valeur de référence retenue correspond souvent à la plus faible valeur rapportée. Également, plusieurs valeurs de référence (IBE) actuellement proposées sont basées sur des données produites à partir d'études menées en laboratoire chez des volontaires soumis à une activité d'intensité très légère (\approx repos), alors que d'autres sont tirées d'études menées chez des travailleurs soumis à des charges de travail très variables selon les milieux et les postes. Comme l'intensité de la charge de travail exerce une influence importante sur l'absorption pulmonaire des solvants, ceci peut expliquer certaines différences retrouvées entre les valeurs du modèle (niveau d'activité fixé à 50 W) et celles de la littérature (niveaux d'activité variables). Par exemple, les IBE retenus par l'ACGIH pour l'acétone et le méthanol tiennent

compte de l'effet de la charge de travail en multipliant par deux la valeur de l'IBE mesuré au repos pour tenir compte de l'impact de l'augmentation de la ventilation alvéolaire. Dans nos modèles, un niveau d'activité de 50 W implique plutôt une augmentation de la ventilation alvéolaire plus importante égale à 3,8.

En particulier, pour le tétrachloroéthylène, le coefficient de partage sang:air semble avoir une influence importante sur l'absorption pulmonaire. Compte tenu de cet impact et du fait que plusieurs valeurs différentes sont proposées dans la littérature pour ce paramètre, il serait utile d'en revoir expérimentalement la valeur.

La « variabilité » estimée par les modèles dans le cadre de ce projet est à notre avis tout à fait applicable et représentative de la variabilité réelle entourant la valeur d'un IBE (tableau 10) incluant les trois produits cités plus haut.

L'approche TCBP utilise des modèles complexes nécessitant la connaissance de plusieurs paramètres reliés à la substance étudiée (p.ex. constantes métaboliques, coefficients de partage). Cette complexité est souvent nécessaire pour assurer une description complète et adéquate de la toxicocinétique des xénobiotiques. Plus simple que le modèle TCBP, le modèle compartimental représente un compromis intéressant et parfois même le seul outil disponible permettant d'étudier une vaste gamme de substances très différentes, notamment des substances inorganiques. Ils ont l'avantage, par rapport aux modèles physiologiques, de ne pas demander une connaissance approfondie de la cinétique des composés. Un modèle compartimental peut être construit, théoriquement, uniquement à partir de la demi-vie biologique du composé. Cette approche a été choisie dans cette étude pour modéliser les composés dont les connaissances actuelles ne permettent pas de construire un modèle à base physiologique complet, donc essentiellement les métaux ainsi que certains composés organiques. Deux substances ont été retenues pour la comparaison des deux modèles ; le toluène et l'éthylbenzène. Les résultats obtenus concordent bien entre eux (tableau 10).

5.2 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a permis de vérifier l'impact spécifique des différents paramètres du modèle sur les concentrations biologiques des diverses substances étudiées. De manière générale, les volumes et les débits sanguins affectés aux différents compartiments des modèles exercent peu d'impact sur les concentrations biologiques. Cependant, dans la plupart des cas, les débits alvéolaires et cardiaques ont été identifiés comme étant des paramètres de première importance ce qui confirme l'importance du niveau de la charge de travail sur l'absorption des contaminants.

Lorsque les concentrations de certains métabolites sont utilisés comme paramètre de surveillance biologique, la fraction de métabolisme attribuée à la production d'un métabolite est toujours un paramètre important en regard de la variabilité. Dans le cas des métabolites urinaires, le rôle joué par la constante d'excrétion de la créatinine est prédominant, de même que la valeur de la constante d'excrétion urinaire.

5.3 Simulation Monte-Carlo

L'approche Monte-Carlo a permis d'évaluer l'étendue relative de la variabilité qui caractérise les différents IBE. On constate une grande diversité dans les IEV prédits allant de 1 à 10 (tableau 10). Il est important de mentionner que les indicateurs avec un IEV élevé ne sont pas forcément de mauvais paramètres de surveillance biologique. Il est possible que dans certains cas cette variabilité soit le reflet de différences dans les risques associés à l'exposition, ce qui est effectivement le cas des indicateurs pour lesquels les niveaux biologiques sont étroitement reliés aux effets à la santé. Les données de variabilité sont résumées au tableau 11 et ce, en fonction des différentes catégories d'indicateurs.

Il ressort que la mesure de la substance inchangée dans le sang, dans l'air alvéolaire ou dans l'urine présente une moins grande variabilité que la mesure des métabolites que ce soit dans le sang ou l'urine. De plus, nous avons observé qu'il existait une relation directe entre la valeur du coefficient de partage sang:air et la variabilité de la mesure des substances inchangées. En effet plus la valeur du coefficient de partage (sang:air) est élevée, plus la variabilité augmente. La variabilité associée à la mesure des métaux urinaires ou sanguins est en général moins élevée que celle associée aux substances organiques qui sont davantage métabolisées.

L'impact de la variabilité sur l'interprétation des données de surveillance biologique dépend principalement de la relation qui unit l'indicateur d'exposition mesuré et les effets sur la santé. Si l'indicateur est assimilable à la substance responsable des effets néfastes, toute variation dans les niveaux biologiques de cet indicateur reflètera une différence dans les risques associés à l'exposition. Pour les autres indicateurs, la variabilité biologique doit alors être traitée mathématiquement comme une erreur associée à l'estimation de l'exposition. Dans ces circonstances, l'évaluation de l'exposition basée sur la moyenne obtenue à partir d'un groupe de travailleurs ou encore suite à des mesures répétées chez un même individu semblent plus indiquées.

Il est difficile de porter un jugement définitif sur la représentativité des valeurs d'IEV obtenus, et ce, parce qu'il existe peu de données expérimentales (études chez des volontaires ou des travailleurs) permettant de faire la comparaison. Il faut aussi mentionner que la variabilité observée lors d'études chez des travailleurs n'est pas directement comparable car elle reflète aussi la variabilité de l'exposition, qui n'est pas prise en compte dans cette étude. Toutefois, les données obtenues pour l'o-crésol ont pu être comparés à celles produites dans une étude faite chez 4 volontaires exposés simultanément à 50 ppm de toluène (Tardif et coll., 1998). Selon cette étude, les niveaux d'o-crésol obtenus chez les volontaires variaient de 0,47 à 0,97 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ cr comparativement à 0,22 à 1,6 selon les données de la présente étude. Même si la plupart des résultats de notre étude ne peuvent être directement comparés aux valeurs rapportées dans la littérature, la variabilité prédite semble réaliste. Par ailleurs de façon générale la gamme des valeurs simulées correspond relativement bien à ce qui est connu, notamment dans le domaine de la pharmacologie pour des paramètres tels que la surface sous la courbe, la concentration maximale atteinte, ou la demi-vie (Hattis et coll., 1994). Un effort devrait toutefois être fait dans le futur pour apporter des confirmations expérimentales ou épidémiologiques à ces prédictions.

Tableau 11 – Indices de variabilité et principaux facteurs d'influence pour les différentes catégories d'indicateurs

Paramètres biologiques	Indice de variabilité	Principaux facteurs d'influence
Métabolites / urine	6 – 10	Débits cardiaque et alvéolaire Excrétion de la créatinine Métabolisme Coefficient de partage sang :air
Métaux / urine	4 – 10	Débits cardiaque et alvéolaire Excrétion de la créatinine Clairance rénale Affinité pour les tissus
Métabolites / sang	2 - 7	Constantes métaboliques Coefficient de partage sang :air
Substances organiques inchangées / urine	3 - 5	Fraction absorbée Excrétion urinaire Débits cardiaque et alvéolaire Métabolisme
Substances organiques inchangées / sang	1 - 4	Coefficient de partage sang :air Métabolisme Débit sanguin aux tissus adipeux Débit cardiaque
Métaux / sang	2-3	Débit sanguin aux reins, os Perméabilité des tissus
Substances organiques inchangées / air expiré	1 - 2	Coefficient de partage sang :air

Les simulations réalisées dans le cadre de ce projet ont été limitées à la variabilité associée au système biologique. Il est important de rappeler que la variabilité totale observée lors de la surveillance des travailleurs provient non seulement de différences biologiques entre les individus, mais aussi de la variabilité affectant les concentrations d'exposition, à l'intérieur d'un quart ou d'un quart à l'autre. En effet, l'exposition fluctue durant une journée de travail, ce qui a pour effet de modifier les concentrations dans les liquides biologiques. L'ampleur de ces modifications est fonction du comportement cinétique du système. Les modèles toxicocinétiques développés ici pourraient être adaptés afin d'inclure les sources de variabilité environnementale, ce qui permettrait d'obtenir une estimation de la variabilité totale que l'on peut attendre dans les résultats de surveillance biologique chez des travailleurs exposés dans des conditions réalistes.

6. CONCLUSION

L'approche que nous avons utilisée a permis de quantifier la variabilité associée à une série d'indicateurs biologiques d'exposition. La variabilité associée à certains paramètres est importante ce qui peut restreindre la portée ou l'utilité de la surveillance biologique. L'impact de cette variabilité sur l'utilisation des données de surveillance biologique dépendra principalement de la signification toxicologique du paramètre concerné. En d'autres mots, l'utilité de la surveillance biologique dans le cas de forte variabilité dépendra grandement du fait que cette variabilité est le reflet ou non des différences dans les risques associés à l'exposition.

Cette approche a également permis d'identifier, pour une même substance, les paramètres présentant le moins de variabilité. La mesure de la substance inchangée dans l'air expiré, le sang ou l'urine peut présenter certains avantages comparativement à la mesure des métabolites, si l'on considère la variabilité associée à ces différentes catégories d'indicateurs. D'autres critères doivent également guider le choix de l'indicateur, parmi les principaux notons, la disponibilité de valeur de référence, le $t_{1/2}$ et la signification toxicologique du paramètre.

Les résultats obtenus dans le cadre de ce projet suggèrent plusieurs pistes pour des travaux futurs de recherche qui viseraient, entre autres, à mieux comprendre l'impact exercé par les paramètres qui sont les plus susceptibles d'influencer fortement la valeur des IBE, en particulier, l'influence de la variabilité aléatoire de l'exposition et l'influence du niveau d'activité physique. Des études plus approfondies portant sur l'impact exercé par ces différents facteurs contribueraient sans doute à augmenter la fiabilité des prédictions obtenues par les modèles et de proposer des stratégies de surveillance adaptées aux différents scénarios d'exposition. La modélisation toxicocinétique est un outil de plus en plus utilisé dans le domaine de la toxicologie. Appliquée plus particulièrement à la surveillance biologique de l'exposition, cet outil s'avère très précieux pour l'étude et l'intégration de l'ensemble des facteurs pouvant influencer les données de surveillance biologique.

7. APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS

Les résultats obtenus permettent de donner une dimension quantitative à la variabilité biologique, cet aspect ayant été peu couvert jusqu'à maintenant dans la littérature scientifique. Les données issues de cette recherche seront intégrées dans la prochaine version du guide de surveillance biologique de l'IRSST fournissant ainsi aux médecins et hygiénistes des informations supplémentaires pouvant les guider dans le choix du meilleur indicateur d'exposition en fonction des différents scénarios d'exposition rencontrés en milieu de travail.

8. RETOMBÉES ÉVENTUELLES

Une meilleure connaissance de la variabilité associée aux différents paramètres mènera à une utilisation plus rationnelle de la surveillance biologique. Les résultats de cette recherche permettront de consolider notre expertise dans le domaine de la surveillance biologique de l'exposition, entre autres, par la bonification du contenu du guide de surveillance biologique par des données originales. Les résultats de cette recherche seront également présentés au niveau international dans le cadre de communications et trois publications scientifiques sont prévues.

9. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS RÉALISÉES DANS LE CADRE DE CETTE RECHERCHE

- R. Tardif, P.O. Droz, G. Charest-Tardif, G. Pierrehumbert et G. Truchon. Impact of Human Variability on the Biological Monitoring of Exposure to Toluene. I. Physiologically Based Toxicokinetic Modelling. *Toxicol. Lett.* 134 : 155-163, 2002.
- G. Pierrehumbert, P.O. Droz, R. Tardif, G. Charest-Tardif et G. Truchon. Impact of Human Variability on the Biological Monitoring of Exposure to Toluene, Phenol, Lead and Mercury. II. Compartmental Based Toxicokinetic Modelling. *Toxicol. Lett.* 134 : 165-175, 2002.
- G. Hamelin, G. Charest-Tardif, G. Truchon et R. Tardif. Caractérisation de la variabilité affectant les indicateurs d'exposition du 1,1,1-trichloroéthane à l'aide de la simulation toxicocinétique à base physiologique : étude de sensibilité et simulation Monte-Carlo. Colloque CIRTOX, UQAM, Montréal, mai 2002.
- G. Hamelin, G. Charest-Tardif, G. Truchon et R. Tardif. Caractérisation de la variabilité affectant les indicateurs d'exposition du 1,1,1-trichloroéthane à l'aide de la simulation toxicocinétique à base physiologique : étude de sensibilité et simulation Monte-Carlo. Symposium annuel de la Société de Toxicologie du Canada, Montréal, décembre 2001.
- R. Tardif, P.O. Droz, G. Charest-Tardif, G. Pierrehumbert et G. Truchon. Impact of Human Variability on the Biological Monitoring of Exposure to Toluene. Physiologically Based Toxicokinetic Modelling. First National Symposium of the Canadian Association for Research and Health (CARWH), Toronto, novembre 2001.
- R. Tardif, P.O. Droz, G. Charest-Tardif, G. Pierrehumbert et G. Truchon. Impact of Human Variability on the Biological Monitoring of Exposure to Toluene. I. Physiologically Based Toxicokinetic Modelling. Fifth International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health, Banff, Alberta, Canada, Septembre 2001.
- G. Pierrehumbert, P.O. Droz, R. Tardif, G. Charest-Tardif et G. Truchon. Impact of Human Variability on the Biological Monitoring of Exposure to Toluene, Phenol, Lead and Mercury. II. Compartmental Based Toxicokinetic Modelling. Fifth International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health, Banff, Alberta, Canada, Septembre 2001.

10. RÉFÉRENCES

- ACGIH, American Conference of Governmental Hygienists. Documentation of threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., ACGIH, Cincinnati, Ohio, 2001.
- Alessio, L., Apostoli, P. et Crippa, M. Influence of individual factors and personal habits on the levels of biological indicators of exposure, *Toxicol. Lett.* 77: 93-103, 1995.
- Alessio, L. Multiple exposure to solvents in the workplace, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 69: 1- 4, 1996.
- Alexandersson, R. Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Arch. Environ. Health* 43(4):299, 1988.
- Anderson, K.E., Conney, A.H. et Kappas, A. Nutrition as an environmental influence on chemical metabolism in man, *Ethnic Differences in Reactions to Drugs and Xenobiotics*, Alan R, Liss, Inc, New York, p. 39, 1986.
- Angerer, J. et Lehnert, G. Occupational chronic exposure to organic solvents. VIII. Phenolic compounds – metabolites of alkylbenzenes in man. Simultaneous exposure to ethylbenzene and xylenes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 43: 145, 1979.
- Apostoli, P., Minoia, C. et Hamilton, E.I. Significance and utility of reference values in occupational medicine. *Sci. Total Environ.* 209 : 69, 1998.
- Astrand. L. Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man, *Modeling of Inhalation Exposure to Vapors: Uptake, Distribution and Elimination*, Vol. 2, Fiserove-Bergerova V, Ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 107, 1983.
- Baelum, J., Dossing, M., Hansen, S.H.L. et Lundqvist, G.R. Hippuric acid and orthocresol as indices of toluene exposure. *Ann. Am. Conf. Ind. Hyg.* 12: 305, 1985.
- Baetjer, A. Dehydration and susceptibility to toxic chemicals. *Arch. Environ. Health*, 26(2) : 61-63 , 1973.
- Bell, D.A., Taylor, J.A., Butler, M.A., Stephens, E.A., Wiest, J., Brubaker, L.H., Kadlubar, F.F., Lucier, G.W. Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis.* 14(8):1689-92, 1993.
- Bergamaschi, E., Brustolin, A., De Palma, G., Manini, P., Mozzoni, P., Andreoli, R., Cavazzini, S. et Mutti, A. Biomarkers of dose and susceptibility in cyclists exposed to monoaromatic hydrocarbons. *Toxicol. Lett.* 108(2-3):241-7, 1999.
- Berget, K.L. et Nestler, K. Solvent uptake in relation to physical activity, *Sci. Tot. Environ.* 101: 111, 1991.

- Berode, M., Droz, P.O., Boillat, M.A. et Guillemin, M. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl. Ind. Hyg.* 1 : 25, 1986.
- Blouin, R.A., Kolpek, J.H. et Mann, H.J. Influence of obesity on drug disposition. *Clin. Pharm.* 6(9):706-14, 1987.
- Blouin, R.A. et Warren, G.W. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J. Pharm. Sci.* 88(1) : 1, 1999.
- Boel, J., Anderson, L.B., Rasmussen, B., Hansen, S.H. et Dossing, M. Hepatic drug metabolism and physical fitness. *Pharmacol. Ther.* 36 : 121, 1984.
- Boobis, A.R. et Davies, D.S. Human cytochromes P-450. *Xenobiotica.* 14(1-2):151-185, 1984.
- Brockmoller, J., Kerb, R., Drakoulis, N., Nitz, M. et Roots, I. Genotype and phenotype of glutathione S-transferase class mu isoenzymes mu and psi in lung cancer patients and controls. *Cancer Res.* 53(5):1004-11, 1993.
- Brown, E.A., Shelley, M.L. et Fisher, J.W. A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender. *Risk Anal.* 18(2):205-13, 1998.
- Campbell, L., William, H.K., Samuel, A.M. et Gompertz, D. Interaction of m-xylene and aspirin metabolism in rats. *Br. J. Ind. Med.* 45: 127, 1988.
- Carlsson, A. et Lindqvist, T. Exposure of animals and man to toluene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 3 : 133, 1977.
- Carlsson, A. et Ljungquist, E. Exposure to toluene: concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health.* 8(1):56-62, 1982.
- Cascorbi, I., Drakoulis, N., Brockmoller, J., Maurer, A., Sperling, K. et Roots, I. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am. J. Hum. Genet.* 57(3):581-592, 1995.
- Chénier, V. et Viau, C. Mesure des variations de l'excrétion urinaire du 1-hydroxypyrene chez des individus sans exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, *Travail et Santé*, 13(4) : S-21, 1997.
- Clarkson, T.W., Friberg, L., Nordberg, G.F. et Sager, P.R. Biological monitoring of toxic metals. Plenum Press, New York, 1988.
- Cody, R.J. Physiological changes due to age : implications for drug therapy of congestive heart failure. *Drug Aging*, 3 : 320, 1993.
- Cohen, B.S. et Hering, S.V. Air sampling instruments for evaluation of atmospheric contaminants. 8th Edition, ACGIH, Cincinnati, 1995.

- Daly, A.K., Cholerton, S., Gregory, W. et Idle, J.R. Metabolic polymorphisms, *Pharmacol. Therap.* 57 : 129, 1993.
- Desgagné, M. et Bélanger, P.M. Chronohepatotoxicity of styrene in rats. *Annal. Rev. Chronopharma.* 3: 103, 1986.
- Dolara, P., Lodovid, M., Salvadori, M., Santoni, G., Caderal, G., Bulatti, E. et Barazzano, P. Enzyme induction in humans exposed to styrene. *Ann. Occup. Hyg.* 27: 183, 1983.
- Droz, P.O. Biological Monitoring I : Sources of variability in human response to chemical exposure, *Appl. Ind. Hyg.* 4(1) : F20 - F24, 1989.
- Dunnill, M.S. et Halley, W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J. Pathol.* 110: 113, 1973.
- Engström, K., Riihimäki, V. et Laine, A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 54 : 355, 1984.
- Evans, M.V. et Andersen, M.E. Sentivity analysis and the design of gas uptake inhalation studies. *Inhalation Toxicol.* 7:1075, 1995.
- Evelo, C.T.A., Palmen, N.G.M., Artur, Y. et Janssen, G.M.E. Changes in blood glutathione concentrations, and erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur. J. Appl. Physiol.* 64 : 354, 1992.
- Fiserova-Bergerova, V. et Diaz, M.L. Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 58(1):75-87, 1986.
- Fishbeck, W.A. et Langner, R.R. Elevated urinary phenol levels not related to benzene exposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36 : 820, 1975.
- Fontana, R.J., Lown, K.S., Paine, M.F., Fortlage, L., Santella, R.M., Felton, J.S., Knize, M.G., Greenberg, A. et Watkins, P.B. Effects of a chargrilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers. *Gastroenterol.* 117(1):89-98, 1999.
- Frezza, M., Di Padova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. et Lieber, C.S. High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N. Engl. J. Med.* 322: 95, 1990.
- Gaedigk, A., Tyndale, R.F., Jurima-Romet, M., Sellers, E.M., Grant, D.M. et Leeder, J.S. NAD(P)H: quinone oxydoreductase: polymorphisms and allele frequencies in Caucasian, Chinese and canadian native Indian and Inuit populations. *Pharmacogenetics* 8(4): 305, 1998.

- Gargas, M.L., Burgess, R.J., Voisard, D.J., Cason, G.H. et Andersen, M.E. Partition coefficients of low -molecular -weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98: 87, 1989.
- Gleiter, C.H. et Gundert-Remy, U. Gender differences in pharmacokinetics. *Eur. J. Drug Metab. Pharm.* 21: 123, 1996.
- Götell, P., Axelson, O. et Lindelöf, B. Field studies on human styrene exposure. *Work Environ. Health.* 9: 76, 1972.
- Harabuchi, I., Kishi, R., Ikeda, T., Kiyosawa, H. et Miyake, H. Circadian variations of acute toxicity and blood and brain concentrations of inhaled toluene in rats. *Br. J. Ind. Med.* 50: 280, 1993.
- Hattis, D. et Silver, K. Human interindividual variability – a major source of uncertainty in assessing risks for noncancer health effects. 1994. *Risk Anal* 14(4):421-431.
- Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S. et Vainio, H. The GSTM1 null genotype as a potential risk modifier for squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinog.* 14(7):1479-81, 1993.
- Ichikawa, Y., Kusaka, Y. et Goto, S. Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55:269, 1985.
- Idle, J.R., Armstrong, M., Boddy, A.V., Boustead, C., Cholerton, S., Cooper, J., Daly, A.K., Ellis, J., Gregory, W., Hadidi, H., Höfer, C., Holt, J., Leathart, J., McCracken, N., Monkman, S.C., Painter, J.E., Taber, H., Walker, D. et Yule, M. The pharmacogenetics of chemical carcinogenesis, *Pharmacogen.* 2 : 246, 1992.
- Ingelman-Sundberg, M., Johansson, I., Persson, I., Oscarsson, M., Hu, Y., Bertilsson, L., Dahl, M.L., Sjöqvist, F., Genetic polymorphism of cytochrome P450. Functional consequences and possible relationship to disease and alcohol toxicity, *EXS*, 71 : 197, 1994.
- Inoue, O., Seiji, K., Watanabe, T., Kasahara, M., Nakatsuka, H., Yin, S., Li, G., Jin, C. et Ikeda, M. Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 60 : 15, 1988.
- Inoue, O., Seiji, K., Kawai, T., Watanabe, T., Jin, C., Cai, S.X., Chen, Z., Qu, Q.S., Zhang, T. et Ikeda, M. Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture : comparison among three xylene isomers and toluene, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 64: 533, 1993.
- Jakubowski, M. et Wieczorek. The effect of physical effort on pulmonary uptake of selected organic compounds vapours, *Pol. J. Occup. Med.*, 62, 1988.

- Jang, J.Y., Droz, P.O. et Berode, M. Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 69(5) :343-349, 1997.
- Johanson, G. et Boman, A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br. J. Ind. Med.* 48: 788, 1991.
- Johanson, G. et Filser, J.G. Experimental data from closed chamber gas uptake studies in rodents suggest lower uptake rate of chemical than calculated from literature values on alveolar ventilation. *Arch. Toxicol.* 66 : 291, 1992.
- Johanson, G. Toxicokinetics : modelling disposition, In : *Comprehensive toxicology*, vol 1, Sipes IG, McQueen, CA and Gandolfi AJ, Eds., Elsevier, New York, 1997, 167.
- Kawamoto, T., Koga, M., Murata, K., Matsuda, S. et Kodama, Y. Effects of ALDH2, CYP1A1, and CYP2E1 genetic polymorphisms and smoking and drinking habits on toluene metabolism in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133(2):295-304, 1995.
- Kihara, M., Noda, K. et Kihara, M. Distribution of GSTM1 null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients. *Pharmacogen.* 5: S74-9, 1995.
- Klotz, U. et Ammon, E. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54(1):7-12, 1988.
- Krishnan, K. et Brodeur, J. Toxicological consequences of combined exposure to environmental pollutants, *Arch. Complex Environment Studies*, 3: 1-106 , 1991.
- Laparé, S., Tardif, R. et Brodeur, J. 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, 1995.
- Lauwerys, R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 4^{ième} éd., Masson, Paris, 1999.
- Liira, J., Riihimäki, V., Engström, K. et Pfäffli, P. Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone : kinetics and metabolism. *Scand. J. Work Environ. Health* 14 : 322, 1988.
- Liira, J., Riihimäki, V. et Engström, K. Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethyl ketone in man. *Br. J. Ind. Med.* 47 : 325, 1990a.
- Liira, J., Johanson, G. et Riihimäki, V. Dose dependent kinetics of inhaled methylethylketone in man. *Toxicol. Lett.* 50 : 195, 1990b.
- Löf, A., Lundgren, E. et Nordqvist, M.B. Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: a comparison with subjects not previously exposed. *Br. J. Ind. Med.* 43(8):537-43, 1986.

- Löf, A., Wallen, M. et Wigaeus, E. Influence of paracetamol and acetylsalicylic acid on toxicokinetics of toluene. *Pharmacol. Toxicol.* 66: 138, 1990.
- Löf, A. et Johanson, G. Dose-dependent kinetics of inhaled styrene in man, *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards*, Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds., IARC Scientific publications No. 127, Lyon, p. 89, 1993.
- Löf, A., Johanson G., Toxicokinetics of organic solvents, *Critical Reviews in Toxicology*. 28 :571-650,1998.
- London, S.J., Daly, A.K., Cooper, J., Navidi, W.C., Carpenter, C.L. et Idle, J.R. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California. *Natl. Cancer Inst.* 87(16):1246-5, 1995.
- Lucas, D., Farez, C., Bardou, L.G., Vaisse, J., Attali, J.R. et Valensi, P. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 12(5):553-8, 1998.
- Mason, H.J., Williams, N.R., Morgan, M.G., Stevenson, A.J. et Armitage, S. Influence of biological and analytical variation on urine measurements for monitoring exposure to cadmium, *Occup. Environ. Med.* 55: 132, 1998.
- Mashimo, M., Suzuki, T., Abe, M. et Deguchi, T. Molecular genotyping of N-acetylation polymorphism to predict phenotype. *Hum. Genet.* 90(1-2):139-43, 1992.
- Morgan, E.T., Koop, D.R. et Coon, M.J. Catalytic activity of cytochrome P450 isoenzyme 3a isolated from liver microsomes of ethanol-treated rabbits, *J. Biochem. Chem.* 257: 13951, 1982.
- Müller, G., Spassowski, M. et Henschler, D. Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch. Toxicol.* 33 : 173, 1975.
- Nomiyama, K. et Nomiyama, H. Metabolism of trichloroethylene in human. Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28(1):37-48, 1971.
- Ohno, H., Yahala, T., Sato, Y., Yamamura, K. et Taniguchi, N. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 57: 173, 1988.
- Okey, A.B. Enzyme induction in the cytochrome P450 system. *Pharmacol. Ther.* 45: 241, 1990.
- Perret, D., Bilat, D., Schenk, O. et Maillard, J-M. Circadian rythms in the urinary excretion of cadmium : consequences for biological monitoring. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 9(1) : 36-39, 1994.

- Petruzzelli, S., Camus, A.M., Carrozzi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G., Angeletti, C.A., Ahotupa, M., Hietanen, E., Aitio, A. et al. Long-lasting effects of tobacco smoking on pulmonary drug-metabolizing enzymes: a case-control study on lung cancer patients. *Cancer Res.* 48(16):4695-700, 1988.
- Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S. et Capodaglio, E. Urinary concentration, environmental concentration and respiratory uptake of some solvents: effect of workload, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 49: 5465 – 552, 1988.
- Piotrowski, J.K., Trojanowska, B. et Mogilnicka, E.M. Excretion kinetics and variability of urinary mercury in workers exposed to mercury vapor. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 35 : 245-256, 1975.
- Portier, C.J. et Kaplan, N.L. Variability of safe dose estimates when using complicated models of the carcinogenic process. A case study: methylene chloride. *Fund. Appl. Toxicol.* 13(3):533, 1989.
- Ramsey, J.C. et Andersen, M.E. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73: 159, 1984.
- Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST), décret 885-2001, Éditeur officiel du Québec, 2001.
- Riihimaki, V., Salvolainen, K., Pfäffli, P., Pikari, K., Sippel, H.W. et Laine, A. metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch. Toxicol.* 49 : 253, 1982.
- Roels, H., Buchet, J.P., Truc, J., Croquet, F. et Lauwerys, R. The possible rôle of direct ingestion on the overall absorption of cadmium or arsenic in workers exposed to CdO or As₂O₃ dust. *Am. J. Ind. Med.* 3 : 53, 1982.
- Rosenberg, J. Biological monitoring IX Concomitant exposure to medications and industrial chemicals, *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 9(5): 341, 1994.
- Rothman, N., Hayes, R.B., Bi, W., Caporaso, N., Broly, F., Woosley, R.L., Yin, S., Feng, P., You, X. et Meyer, U.A. Correlation between N-acetyltransferase activity and NAT2 genotype in Chinese males. *Pharmacogen.* 3(5):250-5, 1993.
- Rothman, N., Smith, M.T., Hayes, R.B., Traver, R.D., Hoener, B., Campleman, S. et coll. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609→T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res.* 57(14): 2839, 1997.
- Rowland, M. et Tozer, T.N. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1995.

- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. et Murayama, N. Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication - with special reference to body fat content. *Br. J. Ind. Med.* 32(4):321-328,1975.
- Sato, A. et Nakajima, T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *British Journal of Industrial Medicine.* 36(3):231, 1979.
- Sato, A. The effect of environmental factors on the pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *Ann. Occup. Hyg.* 35 : 525, 1991.
- Schein, J.R. Cigarette smoking and clinically significant drug interaction. *Ann. Pharmacother.* 29:1139-1148, 1995.
- Schumucker, D.L. Aging and drug disposition: an update. *Pharmacol. Rev.* 37: 133, 1985.
- Seidegard, J., DePierre, J.W. et Pero, R.W. Hereditary interindividual differences in the glutathione transferase activity towards trans-stilbene oxide in resting human mononuclear leukocytes are due to a particular isozyme(s). *Carcinogen.* 6(8):1211-6, 1985.
- Seidegard, J., Vorachek, W.R., Pero, R.W. et Pearson, W.R. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S .A.* 85(19):7293-7, 1988.
- Shibata, E., Löf, A., Johanson, G., Ernstgard, L., Gullstrand, E. et Sigvardsson, K. Changes in n-hexane kinetics in human volunteers due to co-exposure to methyl ethyl ketone. International Society of exposure analysis (ISEA) Annual meeting, Research triangle park, NC, 1997.
- Siwinska, E., Mielzynska, D., Smolik, E., Bubak, A. et Kwapulinski, J. Evaluation of intra- and interindividual variation of urinary 1-hydroxypyrene, a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Sci. Total Environ.* 217 : 175, 1998.
- Slaughter, R.L. et Edwards, D.J. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother.* 29(6):619-24,1995.
- Somani, S.M., Gupta, S.K., Frank, S. et Corder, C.N. Effect of exercise on disposition and pharmacokinetics of drugs. *Drug Develop. Res.* 20: 251, 1990.
- Stamatoyannopoulos, G., Chen, S-H. et Fukui, M. Liver alcohol dehydrogenase in Japanese: high population frequencies of atypical form and its possible role in alcohol sensitivity. *Am. J. Hum. Genet.* 27: 789, 1975.
- Stewart, R.D., Hake, C.L. et Peterson, J.E. Degreasers flush : dermal response to trichloroethylene and ethanol. *Arch. Environ. Health.* 29 : 1, 1974.

- Strum, D.P., Eger, E.I., Unadkat, J.D., Johnson, B.H. et Carpenter, R.L. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesth. Analg.* 73: 310, 1991.
- Tam, Y.K. Individual variation in first-pass metabolism. *Clin. Pharmacokinet.* 25: 300, 1993.
- Tantcheva-Poor, I., Zaigler, M., Rietbrock, S. et Fuhr, U. Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. *Pharmacogen.* 9(2):131-44, 1999.
- Tardif, R., Laparé, S., Plaa, G.L. et Brodeur, J. Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63 : 279, 1991.
- Tardif, R., Goyal, R. et Brodeur, J. Assessment of occupational health risk from multiple chemical exposure. Review of industrial solvent interaction and implication for biological monitoring exposure, *Toxicol. Ind. Health*, 8: 37-52, 1992.
- Tardif, R., Sato, A., Laparé, S. et Brodeur, J. Ethanol induced modification of m-xylene toxicokinetics in humans, *Occup. Environ. Med.* 51: 187, 1994.
- Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. et Krishnan, K. Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture alkyl benzenes in rats and humans *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144(1):120, 1997.
- Tardif, R., Truchon, G. et Brodeur, J. Comparison of hippuric acid and o-cresol in urine and unchanged toluene in alveolar air for the biological monitoring of exposure to toluene in human volunteers. *Appl. Occup. Environ. Health* 13(2): 127, 1998.
- Thomas, R.S., Bigelow, P.L., Keefe, T.J. et Yang, R.S. Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 57(1):23, 1996a.
- Thomas, R.S., Lytle, W.E., Keefe, T.J., Constan, A.A. et Yang, R.S. Incorporating Monte Carlo simulation into physiologically based pharmacokinetic models using advanced continuous simulation language (ACSL): a computational method. *Fund. Appl. Toxicol.* 31(1):19, 1996b.
- Truchon, G. Guide de surveillance biologique. Prélèvement et interprétation des résultats. 5^e édition, IRSST, 1999a.
- Truchon, G., Tardif, R. et Brodeur, J. o-Crésol : A good indicator of exposure to low levels of toluene. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 14 : 677, 1999b.
- Truchon, G., Brodeur, J., Drolet, D. et Petitjean-Roget, T. La variabilité biologique dans l'excrétion urinaire du mercure: influence sur la prise de décision en matière de retrait préventif. *Travail et santé* 16(2): S7-S10, 2000.

- Vahter, M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its rôle in toxicity. *Toxicol. Lett.* 112-113 : 209, 2000.
- Valleron, A-J. *Introduction à la biostatistique*. Paris, Masson, Collection "Évaluation et statistique"; 1998. xvi.
- Van Baak, M.A. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs, *Clin. Pharmacokinetic*, 19 : 32, 1990.
- Van Engelen, J.G.M., Rebel-de-Haan, W., Opdam, J.J.G. et Mulder, G.J. Effect of coexposure to methyl ethyl ketone (MEK) on n-hexane toxicokinetics in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144 : 385, 1997.
- Vincent, J.H., Jones, A.D., Johnston, A.M., McMillan, C., Bolton, R.E. et Cowie, H. Accumulation of inhaled mineral dust in the lung and associated lymph nodes: implications for exposure and dose in occupational lung disease. *Ann. Occup. Hyg.* 31(3):375, 1987.
- Vistisen, K., Loft, S. et Poulsen, H.E. Cytochrome P450 1A2 activity in man measured by caffeine metabolism : effect of smoking, broccoli and exercise, in *Biological Reactive Intermediates IV : Molecular and cellular effects and their impact on human health*, Vol. 283, Whitmer, C. and Snyder, R., eds., Plenum Press, NY, 1991, p. 407.
- Waldron, H.A., Cherry, N. et Johnston, J.D. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 51(4):365-9, 1983.
- Wallén, M., Näslund, P.H. et Byfält Nordqvist, M. The effects of ethanol on the kinetics of toluene in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76 : 414, 1984.
- Waxman, D.J. et Chang, T.K.H. Hormonal regulation of liver cytochrome p450 enzymes, In *Cytochrome p450: structure, mechanism, and biochemistry*, 2th ed., Ortiz de Montellano, P.R. ed., Plenum Press, New York, 1995, 391.
- Welling, P.G. et Pool, W.F. Effect of liver disease on drug metabolism and pharmacokinetics, In *Drug induced hepatotoxicity*, Cameron, R.G., Feuer, G. et Delaiglesia, F.A. eds, Springer-Verlag, Berlin, 1996, 367.
- Wigaeus Hjelm, E., Näslund, P.H. et Wallen, M. Influence of cigarette smoking on the toxicokinetics of toluene in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 25 : 155, 1988.
- Wilson, H.K., Robertson, S.M., Waldron, H.A. et Gompertz, D. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br. J. Ind. Med.* 40 : 75, 1983.
- Wilson, K. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin. Pharmacokinetic.* 9: 189, 1984.

- Windemuller, F. J.B. et Ettema, J.H. Effects of combined exposure to trichloroethylene and alcohol on mental capacity. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 41: 77, 1978.
- Woodhouse, K. and Wynne, H.A. Age-related changes in hepatic function. Implications for drug therapy. *Drugs Aging* 2: 243, 1992.
- Wrighton, S.A. et Stevens, J.C. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism, *Crit. Rev. Toxicol.* 22 : 1, 1992.
- Wu, M.T., Huang, S.L., Ho, C.K., Yeh, Y.F. et Christiani, D.C. Cytochrome P450 1A1 MspI polymorphism and urinary 1-hydroxypyrene concentrations in coke-oven workers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7(9):823-9,1998.
- Yokoyama, K., Araki, S., Sato, H. et Aono, H. Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma, erythrocytes and urine in men : observation in metal workers. *Ind. Health* 38 : 205-212, 2000.
- Yu, R.C., Hattis, D., Landaw, E.M. et Froines, J.R. Toxicokinetic interaction of 2,5-hexanedione and methyl ethyl ketone. *Arch. Toxicol.* 75: 643-652, 2002.