

Université de Montréal

**Étude de l'impact de la charge de travail sur
les indicateurs biologiques d'exposition de l'acétone
et du styrène par la modélisation toxicocinétique**

par

Anick Bérubé

Département de santé environnementale et santé au travail
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en Santé environnementale et santé au travail

Avril 2010

©Anick Bérubé, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Étude de l'impact de la charge de travail sur
les indicateurs biologiques d'exposition de l'acétone
et du styrène par la modélisation toxicocinétique**

présenté par :
Anick Bérubé

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteure Michèle Bouchard, présidente-rapportrice
Docteur Robert Tardif, directeur de recherche
Docteur Michel Gérin, membre du jury

Mémoire accepté le :

RÉSUMÉ

L'effort physique a été reconnu comme l'un des déterminants majeurs qui affecte l'absorption pulmonaire et la cinétique des solvants industriels, composés volatils très répandus dans le milieu de travail. L'objectif global de ce projet était de caractériser la relation entre divers niveaux de charge de travail et les concentrations biologiques de l'acétone et du styrène ou de ses métabolites utilisés comme des indicateurs biologiques de l'exposition (IBEs) à ces solvants. Des modèles pharmacocinétiques à base physiologique ont été développés et validés afin de reproduire une exposition professionnelle à l'acétone et au styrène, individuellement et en combinaison, durant une semaine complète de travail (8h/jour, 5 jours). Les simulations ont été effectuées suivant une exposition aux valeurs limite d'exposition (500 ppm et 20 ppm, respectivement) et à des charges de travail de 12,5 W (repos), 25 W et 50 W. Les valeurs prédites par les modèles ont été comparées aux valeurs de référence des IBEs actuels. Le niveau d'acétone dans l'urine obtenu à la fin du dernier quart de travail était 3,5 fois supérieur à la valeur au repos (28 mg/L) pour un effort de 50 W, tandis que les niveaux de styrène dans le sang veineux et de ses métabolites dans l'urine ont augmenté d'un facteur d'environ 3,0 en comparaison avec les valeurs au repos, respectivement de 0,17 mg/L et 144 mg/g créatinine. Pour une co-exposition à des concentrations de 20 ppm de styrène et 200 ppm d'acétone et à une activité physique de 50 W, les simulations ont montré une augmentation de 10% du styrène sanguin et une faible diminution de ses métabolites dans l'urine. Les valeurs simulées par les modèles pour l'acétone ou le styrène montrent que des travailleurs dont la charge de travail équivaut à plus de 25 W sont susceptibles d'avoir des concentrations internes pouvant dépasser les valeurs de référence des IBEs respectifs de ces solvants et peuvent être à risque. Les résultats soulignent ainsi l'importance de tenir compte de la charge de travail dans la détermination d'une valeur de référence pour la surveillance biologique de l'acétone et du styrène.

Mots-clés: solvants industriels, activité physique, surveillance biologique, modèle TCBP

ABSTRACT

Workload has been recognized as a major determinant for the pulmonary absorption and the kinetics of industrial solvents, which are volatile compounds largely used in the workplace. This study was undertaken to characterize the relationship between different levels of workload and the biological levels of acetone and styrene or its metabolites used as biological exposure indices (BEIs). Physiologically based pharmacokinetic models were adapted and validated in order to simulate a typical week long occupational exposure (8h/day, 5 days) to acetone and styrene alone or in co-exposure. Simulations were conducted at the current threshold limit values of 500 ppm and 20 ppm, respectively, and under workload levels corresponding to rest (12,5 W), 25 W and 50 W. The predicted values were compared to the current reference value of the BEIs. The end-of-shift level of acetone in urine for a workload of 50 W showed a 3,5-fold increase compared to the value at rest (28 mg/L), whereas the level of styrene in venous blood and its metabolites in urine showed about 3,0-fold increases compared to rest (0,17 mg/L and 144 mg/g creatinine, respectively). Simulations showed that a combined exposure of 20 ppm of styrene with 200 ppm of acetone at 50 W lead to an increase of styrene in blood of 10% of the corresponding level without acetone, while the level of metabolites in urine was slightly decreased. The simulated values for both acetone and styrene showed that workers performing heavy tasks (>25 W) are more likely to present higher internal levels which exceed the current BEIs reference values and may lead to health effects. The models described well the impact of workload on internal exposure and highlighted that workload needs to be taken into account while determining reference values for biological monitoring of acetone and styrene.

Key words: industrial solvents, physical activity, biological monitoring, PBTK model

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------|
| PAGE TITRE | i |
| IDENTIFICATION DU JURY..... | ii |
| RÉSUMÉ | iii |
| ABSTRACT..... | iv |
| TABLE DES MATIÈRES..... | v |
| LISTE DES FIGURES..... | viii |
| LISTE DES TABLEAUX..... | ix |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | x |
| REMERCIEMENTS | xi |
| | |
| 1. CHAPITRE PREMIER : INTRODUCTION | 1 |
| 1.1. Considérations générales..... | 2 |
| 1.1.1. Les solvants industriels..... | 2 |
| 1.1.2. Exposition professionnelle aux solvants..... | 2 |
| 1.1.3. La voie d'inhalation..... | 4 |
| 1.1.4. Surveillance de l'exposition en milieu de travail..... | 5 |
| 1.1.4.1. Surveillance environnementale..... | 5 |
| 1.1.4.2. Surveillance biologique de l'exposition..... | 7 |
| 1.1.5. Charge de travail et cinétique des solvants..... | 8 |
| 1.1.6. Charge de travail et indicateurs biologiques d'exposition..... | 12 |
| 1.2. Les modèles toxicocinétiques à base physiologique | 13 |
| | |
| 2. CHAPITRE DEUXIÈME : LES SOLVANTS À L'ÉTUDE | 16 |
| 2.1. L'acétone..... | 17 |
| 2.1.1. Caractéristiques physico-chimiques | 17 |
| 2.1.2. Sources d'exposition | 17 |
| 2.1.3. Voies d'exposition..... | 18 |
| 2.1.4. Normes d'exposition en milieu de travail..... | 19 |
| 2.1.5. Toxicocinétique..... | 19 |
| 2.1.5.1. Absorption..... | 19 |
| 2.1.5.2. Distribution..... | 20 |
| 2.1.5.3. Biotransformation..... | 20 |

| | |
|---|----|
| 2.1.5.4. Élimination..... | 21 |
| 2.1.6. Toxicité..... | 22 |
| 2.1.6.1. Mécanismes de toxicité..... | 22 |
| 2.1.6.2. Effets toxiques aigus..... | 22 |
| 2.1.6.3. Effets toxiques chroniques..... | 23 |
| 2.1.7. Interaction avec d'autres substances..... | 23 |
| 2.1.8. Modèles TCBP pour l'acétone..... | 24 |
| 2.2. Le styrène..... | 25 |
| 2.2.1. Caractéristiques physico-chimiques | 25 |
| 2.2.2. Source d'exposition | 26 |
| 2.2.3. Voies d'exposition | 26 |
| 2.2.4. Normes d'exposition en milieu de travail..... | 27 |
| 2.2.5. Toxicocinétique..... | 27 |
| 2.2.5.1. Absorption | 27 |
| 2.2.5.2. Distribution..... | 28 |
| 2.2.5.3. Biotransformation | 28 |
| 2.2.5.4. Élimination..... | 30 |
| 2.2.6. Toxicité..... | 30 |
| 2.2.6.1. Mécanismes de toxicité..... | 30 |
| 2.2.6.2. Effets toxiques aigus..... | 31 |
| 2.2.6.3. Effets toxiques chroniques..... | 31 |
| 2.2.7. Interaction avec d'autres substances..... | 32 |
| 2.2.8. Modèles TCBP pour le styrène..... | 32 |
| 2.3. Exposition combinée à l'acétone et au styrène..... | 33 |
| 3. CHAPITRE TROISIÈME: OBJECTIFS ET DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE..... | 35 |
| 3.1. Problématique..... | 36 |
| 3.2. Objectifs..... | 36 |
| 3.2.1. Objectif général..... | 36 |
| 3.2.2. Objectifs spécifiques..... | 36 |
| 3.3. Démarche expérimentale..... | 37 |
| 3.3.1. Revue de la littérature..... | 37 |
| 3.3.2. Modélisation TCBP : l'acétone..... | 38 |

| | |
|---|--------|
| 3.3.2.1. Description du modèle TCBP retenu..... | 38 |
| 3.3.2.2. Validation des différents modèles..... | 39 |
| 3.3.2.3. Scénarios d'exposition..... | 40 |
| 3.3.3. Modélisation TCBP : le styrène..... | 41 |
| 3.3.3.1. Description du modèle TCBP..... | 41 |
| 3.3.3.2. Validation du modèle..... | 42 |
| 3.3.3.3. Scénarios d'exposition..... | 42 |
| 3.3.4. Modélisation TCBP : exposition combinée..... | 43 |
| | |
| 4. CHAPITRE QUATRIÈME : IMPACT DE LA CHARGE DE TRAVAIL SUR LES INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION DE L'ACÉTONE ET DU STYRÈNE (présentation de l'article)..... | 45 |
| | |
| 5. CHAPITRE CINQUIÈME : RÉSULTATS NON PUBLIÉS..... | 88 |
| 5.1. Comparaison des modèles avec les données expérimentales : l'acétone..... | 89 |
| 5.2. Discussion des résultats de validation..... | 92 |
| 5.3. Autres résultats..... | 94 |
| | |
| 6. CHAPITRE SIXIÈME : DISCUSSION ET CONCLUSION..... | 95 |
| | |
| 7. CHAPITRE SEPTIÈME : BIBLIOGRAPHIE..... | 102 |
| | |
| 8. ANNEXES..... | xii |
| ANNEXE I : Modèle TCBP de l'exposition combinée..... | xiii |
| ANNEXE II : Autorisation des co-auteurs de l'article..... | xxiv |
| ANNEXE III : Données complémentaires à l'article : l'acétone..... | xxvi |
| ANNEXE IV : Données complémentaires à l'article : le styrène..... | xxviii |
| ANNEXE V : Données complémentaires à l'article : exposition combinée..... | xxxi |

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE PREMIER : INTRODUCTION

| | | |
|------------|---|----|
| Figure 1 : | Types d'échantillons pour caractériser une exposition de 8 heures..... | 6 |
| Figure 2 : | Influence de l'exercice physique sur l'absorption pulmonaire relative des solvants..... | 11 |
| Figure 3 : | Modèle TCBP générique..... | 14 |

CHAPITRE DEUXIÈME: LES SOLVANTS À L'ÉTUDE

| | | |
|------------|------------------------------------|----|
| Figure 4 : | Voie métabolique de l'acétone..... | 21 |
| Figure 5 : | Voie métabolique du styrène..... | 29 |

CHAPITRE TROISIÈME : OBJECTIFS ET DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 6 : | Modèle TCBP développé pour l'acétone..... | 39 |
| Figure 7 : | Représentation schématique des scénarios d'exposition utilisés pour l'acétone sur une période de 24h avec des variations dans le niveau d'activité physique..... | 41 |
| Figure 8 : | Modèle TCBP développé pour le styrène et ses métabolites AM et APG..... | 42 |

CHAPITRE CINQUIÈME : RÉSULTATS NON PUBLIÉS

| | | |
|-------------|--|----|
| Figure 9 : | Comparaison entre les valeurs simulées par trois modèles TCBP et les valeurs expérimentales d'acétone urinaire mesurées par Tardif et coll. (2007) chez des volontaires exposés à 500 ppm et à plusieurs degrés d'activité physique durant (A) 3h et (B) 7h incluant une pause de 1h sans exposition..... | 90 |
| Figure 10 : | Comparaison entre les valeurs simulées par trois modèles TCBP (lignes) et les valeurs expérimentales d'acétone dans le sang artériel (♦ : moyenne ± écart-type) mesurées par Wigaeus et coll. (1981) chez des volontaires exposés (A) 2h à 550 ppm et au repos et (B) 30 minutes au repos suivi de 90 minutes à 50W..... | 91 |

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE PREMIER : INTRODUCTION

| | |
|---|---|
| Tableau I : Consommation de solvants au Canada en 1991..... | 3 |
|---|---|

CHAPITRE DEUXIÈME : LES SOLVANTS À L'ÉTUDE

| | |
|---|----|
| Tableau II : Principales caractéristiques physico-chimiques de l'acétone..... | 18 |
| Tableau III : Principales caractéristiques physico-chimiques du styrène | 25 |

CHAPITRE TROISIÈME : OBJECTIFS ET DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

| | |
|---|----|
| Tableau IV : Scénarios d'exposition des études expérimentales sur des volontaires humains exposés à l'acétone ayant servi à la validation du modèle TCBP..... | 40 |
| Tableau V : Scénarios d'exposition des études expérimentales sur des volontaires humains exposés au styrène ayant servi à la validation du modèle TCBP..... | 43 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE-U : Acétone urinaire
ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AM : Acide mandélique
APG : Acide phénylglyoxylique
ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (États-Unis)
ACSL : Advanced Continuous Simulation Language
CAS : Chemical Abstracts Service
CCOHS : Canadian Centre for Occupational Health and Safety (Canada)
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
Cmax : Concentration maximale
CSST : Commission de la santé et sécurité du travail (Québec)
CYP-450 : Cytochrome P-450
EPA : Environmental Protection Agency (États-Unis)
Fx : Fraction métabolisée
IBE : Indicateur biologique d'exposition
INRS : Institut national de recherche et de sécurité (France)
IPCS : International Programme on Chemical Safety
IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail
Km : Constante d'affinité de Michaelis-Menten
Kow : Coefficient de partage octanol:eau
Kx : Constante d'excrétion
MA : Mandelic acid
PBTK : Physiologically based toxicokinetic
PGA : Phenyglyoxylic acid
RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail
SNC : Système nerveux central
STY-B : Styrène sanguin
TCBP: Toxicocinétique à base physiologique
TLV-STEL : Threshold Limit Value Short-Term Exposure Limit
TLV-TWA : Threshold Limit Value Time Weighted Average
VECD : Valeur d'exposition de courte durée
VEMP : Valeur d'exposition moyenne pondérée
Vmax : Vitesse maximale de biotransformation

REMERCIEMENTS

Les différentes et nombreuses étapes qui ont composé ma maîtrise ont été effectuées grâce à l'aide et la collaboration de personnes précieuses que je tiens à remercier ici.

Mes tout premiers remerciements s'adressent d'abord au docteur Robert Tardif qui s'est montré d'une patience et d'une aide énormes face à mes nombreux questionnements et ce, avec une disponibilité inégalée. Son expertise et ses judicieux conseils m'ont guidée dans le tortueux cheminement de mes recherches et de la rédaction du mémoire. Je tiens donc à lui démontrer ici toute mon estime.

Je tiens également à remercier spécialement Ginette Charest-Tardif pour m'avoir guidée dans mes démêlés avec les ordinateurs et le monde de la simulation. Son expertise, sa rigueur au travail et particulièrement son dynamisme et son sourire à toute épreuve ont fait d'elle une aide précieuse. J'ai également eu la joie de connaître Irène Sari-Minodier, professeure invitée au département, qui m'a accompagné dans les premiers moments de ma maîtrise. Bien qu'on n'ait pu se côtoyer que quelques mois, j'ai beaucoup apprécié son dynamisme et ses conseils, qu'elle a continué à me prodiguer même une fois de retour en France!

Je tiens à remercier tous les étudiants du département qui ont largement contribué à une ambiance de travail agréable. Merci particulièrement à Cyril, mon voisin de bureau, toujours joyeux et théâtral, qui a permis à la voix mélodieuse de Michel Sardou de m'accompagner durant mes longues heures de bureau.

Finalement, j'adresse un remerciement spécial à tous ceux de ma famille et de mon entourage qui m'ont soutenue pendant ces deux ans, particulièrement à mon conjoint, David, qui a supporté mes périodes de stress et a su m'offrir un grand réconfort moral. Un grand merci à tout le monde !

CHAPITRE PREMIER
INTRODUCTION

1.1. Considérations générales

1.1.1. Les solvants industriels

Au Canada, les solvants organiques se classent parmi les substances les plus répandues en milieu de travail. Ils peuvent être définis comme des composés chimiques liquides entre 0°C et 250°C, volatils et peu réactifs chimiquement. Ils sont notamment utilisés pour le dégraissage et le nettoyage de différentes pièces de production ainsi que pour l'extraction, la dissolution et la suspension de substances insolubles dans l'eau lors de divers procédés chimiques (Gérin, 2002). La consommation la plus importante de solvants dans l'industrie québécoise est retrouvée, selon un ordre décroissant d'utilisation, dans la fabrication de peintures, la fabrication d'encre et le dégraissage des métaux (Gérin et Bégin, 1995).

Au niveau mondial, l'utilisation annuelle des solvants dans l'industrie a récemment été évaluée à 14 millions de tonnes (Bégin et coll., 2008). À l'échelle canadienne, la consommation des solvants les plus utilisés en 1991 a été de 1331,1 kilotonnes, si l'on inclut les solvants servant de réactifs dans la synthèse de substances chimiques, alors que cette donnée s'élevait à 138,5 kilotonnes au Québec. Par ordre décroissant d'importance, les solvants les plus impliqués dans les processus industriels ont été recensés comme suit : les hydrocarbures, les alcools, les glycols, les solvants halogènes, les cétones et les esters (Tableau I) (Gérin et Bégin, 1995). Ces données n'étant cependant pas récentes, il est à noter que l'avènement ultérieur d'une réglementation de plus en plus sévère basée sur la mise à jour d'effets délétères de certains solvants a pu amener à une utilisation réduite (exemple : trichloroéthylène) ou pousser à leur élimination.

1.1.2. Exposition professionnelle aux solvants

La venue d'études toxicologiques contribuant à la connaissance des effets des solvants a mis en lumière le danger croissant que représente leur consommation massive qui mène alors à des contraintes quant à leur utilisation. Outre les effets environnementaux tels que les dommages à la couche d'ozone, le smog photochimique et la contamination de l'eau potable, l'utilisation des solvants engendre des inquiétudes

quant à la santé d'une partie de la population dû aux dangers qu'ils représentent en milieu de travail. En effet, la plupart des solvants industriels comportent des risques pour les travailleurs qui préoccupent les intervenants en santé et sécurité au sein du milieu de travail. Chez l'humain, on parle, entre autres, d'effets neurologiques aigus et chroniques, d'irritation de la peau et des muqueuses, de dommages au foie et dans certains cas du cancer. Certains solvants peuvent également être à l'origine d'incendies et d'explosions en milieux confinés (Flick, 1998; Gérin, 2002).

Tableau I : Consommation de solvants au Canada en 1991 (D'après Gérin et Bégin, 1995)

| Type de solvants | Kilotonnes ¹ | Type de solvants | Kilotonnes ¹ |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Hydrocarbures | 317,3 | Solvants halogènes | 56,6 |
| Naphta | 161,0 | Chlorofluorocarbures | 17,2 |
| Xylènes | 56,0 | 1,1,1-Trichloroéthane | 16,0 |
| Toluène | 52,0 | Tétrachloroéthylène | 12,0 |
| Aromatiques lourds | 20,0 | Dichlorométhane | 8,2 |
| n-Hexane | 15,8 | Trichloroéthylène | 3,2 |
| Alcools | 186,8 | Cétones | 32,2 |
| Méthanol | 131,0 | Acétone | 16,0 |
| Éthanol | 28,5 | Méthyléthylcétone | 11,0 |
| Isopropanol | 20,0 | Méthylisobutylcétone | 5,2 |
| Méthylisobutyl carbinol | 3,7 | Esters | 16,7 |
| Butanols | 3,6 | Acétate d'éthyle | 6,3 |
| Glycols | 120,9 | Acétate de butyle | 5,4 |
| Éthylène glycol | 104,0 | Acétate de propyle | 4,0 |
| Propylène glycol | 10,8 | Autres esters | 1,0 |
| Éthers de glycol et leurs esters | 6,1 | | |
| Total | | | 746,4 |

¹ Les totaux ne correspondent pas tous à la somme des quantités des solvants de chaque catégorie, certains d'entre eux ayant été omis par soucis de concision.

Bien qu'il n'existe pas de données précises sur le nombre de travailleurs exposés à au moins un solvant industriel au Québec, Bégin et coll. (2008) ont pu estimer ce nombre à 450 000 travailleurs à partir d'une extrapolation des données d'une étude concernant les salariés de l'industrie en France. Ils ont également rapporté que près de 10% des personnes questionnées dans le cadre d'une enquête sur la santé au Québec ont déclaré être souvent ou très souvent exposés aux solvants. Cette enquête avait été réalisée en 1998 auprès de 11 989 ménages (20 773 répondants) distribués dans la population. En industrie, les expositions les plus fortes aux solvants se produisent lors de leur utilisation et non de leur fabrication. Ainsi, le Health and Safety Executive, organisme qui gère la santé et sécurité des travailleurs au Royaume-Uni, a évalué les types de situation pouvant causer une plus grande fréquence de surexposition aux solvants comme suit (rapporté par Parker, 1989) :

- Application de revêtements (notamment de fibre de verre);
- Immersion (notamment le décapage des meubles);
- Nettoyage (notamment l'utilisation de chiffons imbibés de solvants);
- Application de peintures (pulvérisation, évaporation du solvant intentionnelle);
- Pulvérisation (notamment les adhésifs).

1.1.3. La voie d'inhalation

Le caractère volatil commun à tous les solvants organiques constitue la principale source de danger pour les travailleurs qui les manipulent dû à leur présence en abondance dans l'air sous forme de vapeur. La principale voie d'absorption des solvants est donc la voie pulmonaire, qui entraîne la plupart des effets sur la santé associés à une exposition en milieu de travail (Gérin, 2002). L'absorption d'un solvant par la voie d'inhalation est principalement déterminée par la ventilation pulmonaire, le rythme cardiaque, le coefficient de partage sang:air et le taux de clairance métabolique qui détermine la dose absorbée et les concentrations sanguines. La fraction d'absorption des vapeurs acheminées aux alvéoles jusque dans la circulation sanguine dépend surtout du coefficient de partage sang:air de la substance. Une fraction des composés atteignant les alvéoles est également éliminée dans l'air expiré. Lors d'une exposition, les concentrations des solvants dans le sang suivent la même cinétique à travers le temps, soit une absorption rapide qui diminue

progressivement jusqu'à ce que l'équilibre entre les différents organes et le sang soit atteint (Rozman et Klassen, 2001).

Certains solvants organiques sont solubles dans l'eau et peuvent, par conséquent, se distribuer dans la phase aqueuse présente à la surface des muqueuses tapissant l'épithélium des voies respiratoires (Hlastala, 2003). Ce phénomène, appelé l'effet *wash-in/wash-out*, résulte en une absorption moins élevée dans la circulation sanguine que ce qui serait attendue pour un solvant ayant un coefficient de partage sang:air élevé. Ainsi, lors du passage d'un tel solvant dans les voies respiratoires durant la phase d'inhalation, une fraction de la dose inhalée est absorbée dans les muqueuses. Une fraction du solvant retenu dans ces muqueuses est ensuite expirée suite au passage de l'air dans les voies respiratoires durant la phase d'expiration (Shrikker et coll., 1985). L'effet *wash-in/wash-out* observé pour certains solvants est donc un élément important à prendre en compte dans l'étude de leur toxicocinétique au niveau pulmonaire.

1.1.4. Surveillance de l'exposition en milieu de travail

1.1.4.1. Surveillance environnementale

Les programmes de surveillance environnementale sont mis en place afin d'assurer qu'une exposition professionnelle à un contaminant chimique ne comporte pas de risques pour la santé des travailleurs. Les diverses méthodes utilisées par les intervenants en santé et sécurité au travail visent à évaluer et à mesurer les concentrations de divers contaminants dans l'air du milieu de travail. Ainsi, la qualité de l'air est vérifiée par l'analyse d'échantillons dans l'air prélevés de manière périodique (IRSST, 2005).

L'évaluation de l'exposition d'un travailleur implique la mesure d'échantillons prélevés dans sa zone respiratoire, qui est définie par l'Article 1 du Règlement sur la Santé et Sécurité au Travail (RSST) comme étant «la zone comprise à l'intérieur d'un hémisphère de 300 mm de rayon s'étendant devant le visage et ayant son centre sur une ligne imaginaire joignant les oreilles.» La quantification du niveau d'exposition des travailleurs est effectuée sur une période de 8 heures correspondant au quart de travail,

selon plusieurs stratégies d'échantillonnage présentées à la Figure 1 et est comparée à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) admissible. La VEMP admissible est une valeur de référence qui correspond à la concentration dans l'air à ne pas dépasser durant cette même période de temps. La réglementation québécoise inclut également comme référence une valeur d'exposition de courte durée (VECD) qui est associée à une période maximale de 15 minutes durant le quart de travail (IRSST, 2005).

Les valeurs de référence des contaminants dans l'air sont établies par des organismes compétents regroupant des experts, comme l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) qui émet des recommandations aux États-Unis. Elles sont le plus souvent basées sur les effets néfastes pour la santé associés à ces contaminants et servent à prévenir l'apparition de symptômes chez les travailleurs. Dans le cas des solvants, la surveillance environnementale est un moyen de prévention et de contrôle privilégié puisque la plupart des effets sur la santé se manifestent suite à l'inhalation (Gérin, 2002).

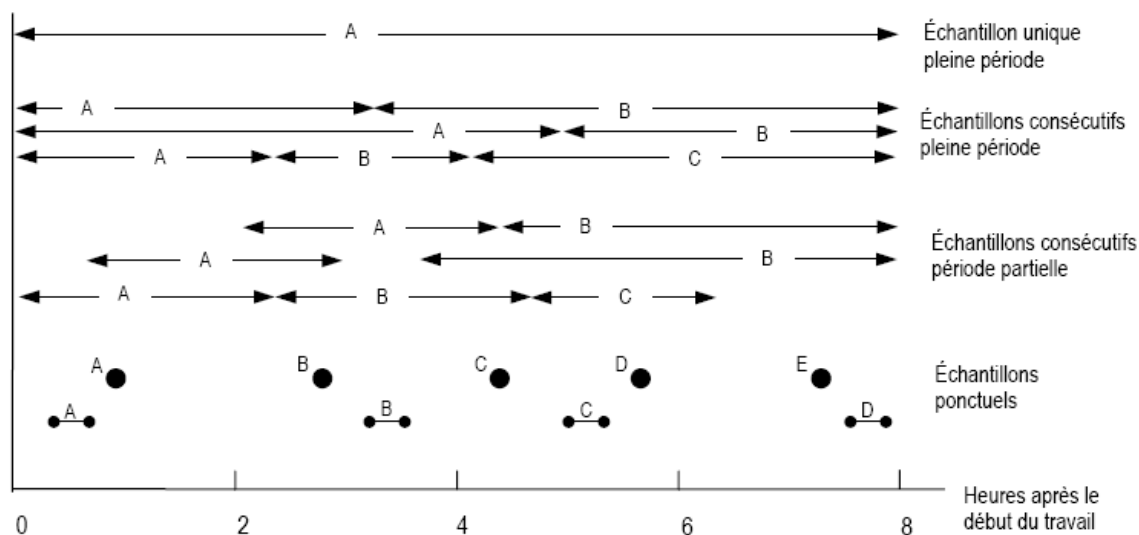


Figure 1 : Types d'échantillons pour caractériser une exposition de 8 heures. Les lettres (A à E) correspondent à des prélèvements différents effectués durant la même période de travail (Tiré de IRSST, 2005).

1.1.4.2. Surveillance biologique de l'exposition

La surveillance biologique de l'exposition consiste à mesurer les concentrations d'un agent chimique ou de ses métabolites dans les matrices biologiques (air expiré, sang, urine) d'un travailleur à un moment précis. Les niveaux de ces différents indicateurs biologiques d'exposition, aussi appelés biomarqueurs, sont alors comparés avec une valeur de référence. Contrairement à l'échantillonnage d'un contaminant dans l'air ambiant qui a pour but l'évaluation des concentrations auxquelles sont exposés les travailleurs, la surveillance biologique évalue l'exposition globale de l'organisme, soit les quantités qui y sont réellement pénétrées. Elle tient donc compte de plusieurs facteurs pouvant affecter les concentrations internes du contaminant comme l'absorption percutanée, les variations dans les conditions de travail et les différents facteurs liés à l'individu (Lauwerys et Hoet, 2001).

La surveillance biologique de l'exposition est basée sur les indices biologiques de l'exposition (IBE). Ces valeurs de référence correspondent aux niveaux biologiques du contaminant observés suite à une exposition professionnelle (8h/jour, 5 jours/semaine) à des concentrations ambiantes équivalentes à la VEMP. La plupart des IBE sont donc établis en fonction d'une corrélation directe avec les concentrations d'exposition dans l'air ambiant. Pour définir une valeur de référence associée à un contaminant de l'air, l'ACGIH se base en général sur les relations directes rapportées dans des études de terrain en milieu de travail impliquant les échantillons de la zone respiratoire et des fluides biologiques de plusieurs travailleurs exposés. Les résultats d'études de modélisation étudiant sa toxicocinétique peuvent également être tenus en compte. Dans le cas de certaines substances, comme le plomb, les IBE sont plutôt basés sur les effets nocifs pour la santé et sont associés avec des niveaux d'exposition inférieurs à la VEMP (Truchon, 2004).

De manière générale, la valeur d'un IBE correspond à une concentration en-dessous de laquelle presque tous les travailleurs ne devraient pas présenter d'effets sur la santé. Il est cependant à noter que les IBE représentent seulement une mesure biologique de l'exposition et que les risques à la santé sont plutôt liés à la VEMP (Truchon, 2004). La surveillance biologique de l'exposition est donc une démarche

complémentaire à la surveillance environnementale et est utilisée dans un contexte de prévention.

1.1.5. Charge de travail et cinétique des solvants

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer grandement la cinétique d'un contaminant dans l'organisme d'un individu exposé et, par conséquent, les niveaux biologiques de ce contaminant ou de ses métabolites. Plusieurs auteurs ont identifié en laboratoire l'activité physique comme étant un déterminant majeur des variations de la charge corporelle des substances volatiles suite à une exposition par inhalation (Lof et Johanson, 1998). Ces changements ont principalement été attribués à l'augmentation de la ventilation pulmonaire associée à l'effort physique, laquelle dépend de la fréquence respiratoire et du volume respiratoire courant. Ces modifications physiologiques entraînent alors l'absorption d'une plus grande quantité de contaminant pour la même période de temps d'exposition qu'au repos. Elles peuvent avoir un impact différent sur l'absorption et l'élimination par voie respiratoire selon les caractéristiques physico-chimiques du solvant (Csanady et Filser, 2001; Jakubowski et Wieczorek, 1988).

Outre l'augmentation de la ventilation alvéolaire, la charge de travail contribue à l'augmentation de la fréquence cardiaque et par conséquent celle du débit sanguin total. Il y a également une redistribution des débits sanguins acheminés aux différents organes et tissus, soit une augmentation de la perfusion sanguine aux muscles en activité et aux tissus adipeux et une diminution au niveau du foie, des tissus splanchniques et des reins. L'activité physique peut également avoir une influence moins grande sur la cinétique des contaminants au niveau de la température corporelle, des fonctions gastro-intestinales et du métabolisme via la diminution de la perfusion hépatique (LeMura et von Duvillar, 2004). Vu les changements survenant aux niveaux respiratoire et sanguin, l'importance de l'activité physique sur l'absorption pulmonaire des solvants organiques dépend donc de la solubilité de ces derniers dans le sang (coefficient de partage sang:air) et de la rapidité à laquelle ils sont métabolisés (Lof et Johanson, 1998).

Vu les modifications physiologiques induites par la charge de travail, il est possible de déduire que l'effort physique exigé par plusieurs tâches en milieu de travail puisse avoir des répercussions importantes sur les niveaux biologiques des solvants absorbés ou de leurs métabolites. Bien que la charge de travail soit un élément très peu documenté dans les études de terrain en industrie, plusieurs études contrôlées sur des volontaires ont permis de caractériser l'impact de l'effort physique sur les différents aspects de la cinétique de plusieurs solvants chez l'humain.

La caractérisation de la charge physique de travail effectuée par un individu est basée sur l'évaluation de la ventilation alvéolaire et du métabolisme moyen. La ventilation alvéolaire (Q_{alv}) peut être estimée selon une approche mathématique basée sur la relation entre la ventilation pulmonaire (Q_{pulm}), la fréquence respiratoire (F_r) et l'espace mort anatomique, qui correspond au volume d'air présent dans l'arbre respiratoire qui ne participe pas aux échanges gazeux et est de 0,15 L/respiration pour un homme moyen (Astrand, 1983). La ventilation alvéolaire est définie comme suit :

Équation 1

$$Q_{alv} = Q_{pulm} - (F_r * \text{Espace mort})$$

Malmberg et coll. (1987) ont déjà proposé des valeurs de référence quant à la relation entre les ventilations pulmonaire et alvéolaire chez différents sujets.

D'autre part, le métabolisme moyen est déterminé à partir de la relation existant entre la consommation d'oxygène et la fréquence cardiaque enregistrées sur une période représentative du travail dans des conditions définies. La consommation d'oxygène de l'organisme correspond au volume d'oxygène consommé par unité de temps lors d'un exercice dynamique en aérobie. Elle est estimée par la différence entre l'oxygène inhalé par le sujet et l'oxygène exhalé et peut être influencée par le type d'exercice. Outre ces méthodes, la charge de travail globale peut également être évaluée par calorimétrie (LeMura et von Duvillar, 2004).

Une position assise est considérée comme un travail très léger et pourrait correspondre à une situation de repos si l'individu demeure inactif. Dans une étude visant à vérifier l'impact de l'effort physique sur les biomarqueurs de certains solvants en laboratoire,

Nadeau et coll. (2006) ont évalué la charge de travail au repos comme étant équivalente à 12,5 watts. À titre de comparaison, une activité de 50 W correspond à porter une charge de 7 à 15 kg pour une durée de travail de 8h chez un sujet de 70 kg (LeMura et von Duvillar, 2004).

L'impact de la charge de travail sur l'absorption pulmonaire des solvants industriels a été grandement étudié en laboratoire. Jakubowski et Wieczorek (1988) ont exposé six volontaires à des vapeurs de solvants avoisinant la norme allemande sous des conditions de repos et à l'exercice (25 W, 50 W et 75 W). Ils ont ainsi mis en évidence une augmentation de l'absorption par la voie respiratoire de ces solvants associée à l'effort : acétone, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène et xylène. Les auteurs ont conclu que plus la solubilité dans le sang de la substance est élevée, plus l'influence de l'activité physique est importante au niveau alvéolaire. Ainsi, pour les substances qui ont un coefficient de partage sang:air élevé, la ventilation alvéolaire est le facteur limitant à l'absorption pulmonaire. Pour les substances qui ont un coefficient de partage beaucoup moins élevé, comme le *n*-hexane, l'absorption dépend principalement de leur solubilité dans le sang, de la perfusion pulmonaire et du taux de biotransformation (Lof et Johanson, 1998).

Pezzagno et coll. (1988) ont émis une conclusion semblable concernant les concentrations urinaires de l'acétone, du styrène, du tétrachloroéthylène, du toluène, du 1,1,1-trichloroéthane et du xylène en relation avec leurs concentrations dans l'air. Les auteurs considéraient que les niveaux urinaires des solvants inchangés dépendent de leurs concentrations sanguines qui dépendent de l'absorption pulmonaire. Les scénarios d'exposition utilisés dans le devis expérimental impliquaient 15 volontaires en santé soumis à une charge de travail correspondant au repos ou en alternance avec l'activité physique durant des périodes d'exposition de 2h à 4h.

Dans une revue de littérature sur les facteurs modifiant la toxicocinétique des solvants, Lof et Johanson (1998) illustrent l'importance de la charge de travail sur la pénétration de différents solvants dans la circulation sanguine (Figure 2). Il a été déduit dans les études concernées que les taux d'absorption pulmonaire des solvants solubles dans le sang sont approximativement proportionnels à la ventilation alvéolaire et ont donc une relation linéaire avec l'augmentation de la charge de travail. Ainsi, l'absorption relative

de ces solvants, qui correspond au rapport de la dose absorbée sur la dose inhalée, demeure constante malgré des variations dans l'effort physique. Plusieurs auteurs ont mesuré l'absorption relative des solvants au repos et à l'effort et ont confirmé ce phénomène (Jakubowski et Wiecsoiecz, 1988; Ernstgard et coll., 1999; Pezzagno et coll., 1988; Astrand et coll., 1983; Wigaeus et coll., 1981).

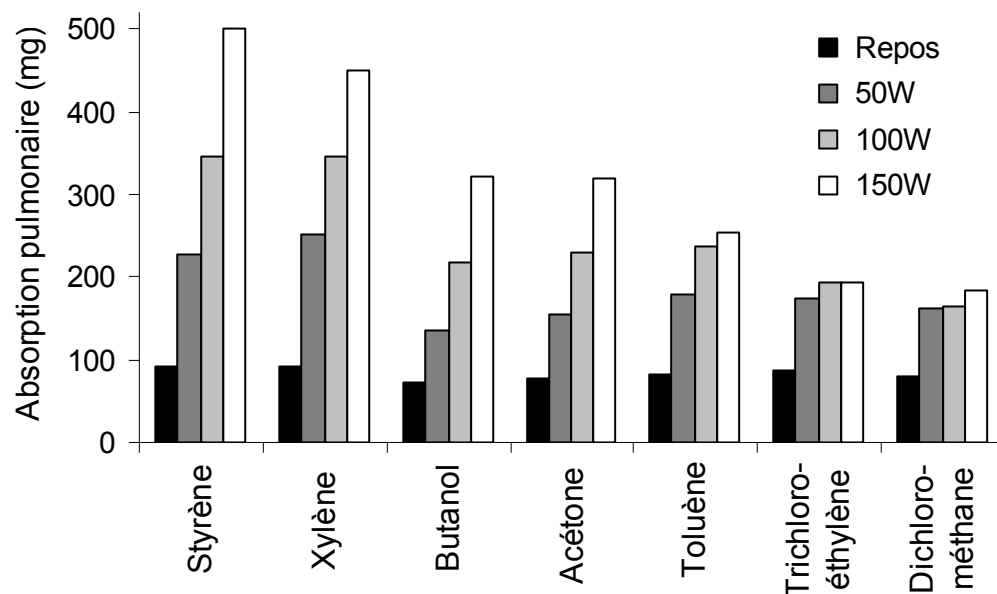


Figure 2 : Influence de l'exercice physique sur l'absorption pulmonaire relative des solvants. Les données expérimentales obtenues par Astrand (1983) ont été recalculées pour une exposition à 500 mg/m^3 pour chaque solvant (D'après Lof et Johanson, 1998).

Outre le processus d'inhalation, plusieurs études ont été effectuées sur les autres aspects de la toxicocinétique des solvants, soit l'impact de la charge de travail sur leur distribution, leur métabolisme ou leur élimination. Astrand (1983) a trouvé des concentrations plus élevées dans le tissu adipeux sous-cutané des sujets à l'exercice en comparaison avec ceux au repos pour le toluène, le méthyl chloride, le styrène et le xylène, qui sont des solvants très solubles dans les lipides. Cette hausse a été attribuée au débit sanguin plus élevé vers les tissus adipeux qui résulte d'une charge de travail élevée. Dans une autre étude concernant le toluène seulement, la concentration de toluène dans le tissu adipeux sous-cutané était 10 fois plus élevée

chez les sujets à l'exercice comparé à ceux au repos, alors que ce ratio correspondait à 2 pour le toluène dans le sang (Carlsson and Ljungquist, 1982).

La redistribution des débits sanguins aux organes et tissus caractéristique de l'effort physique peut également avoir des répercussions sur le métabolisme et l'élimination dans l'urine des solvants, en ce sens qu'une quantité moins importante du produit est acheminée vers le foie et les reins (Lof et Johanson, 1998). À l'inverse, les travaux de Vistisen et coll. (1991) ont montré une augmentation de l'activité du cytochrome P450 dans le foie de volontaires en santé soumis à un exercice lourd durant 30 jours, résultant en un taux de métabolisme plus élevé. Chez l'homme, l'excrétion de certains solvants peut être également ralentie par une réduction de 30% de la filtration glomérulaire suivant un exercice maximal (Somani et coll., 1991). D'un autre côté, concernant le toluène, Carlsson et Ljungquist (1982) mentionne une augmentation de la fraction éliminée du solvant dans l'air expiré entraînée par une augmentation de la ventilation alvéolaire des individus. Engstrom et coll. (1978) ont montré des résultats semblables pour une exposition au styrène, alors que l'élimination du styrène par les voies respiratoires était doublée avec une charge de travail de 50W.

1.1.6. Charge de travail et indices biologiques d'exposition

Quelques études se sont déjà penchées sur la relation entre la charge de travail et la concentration de biomarqueurs spécifiques à des solvants (Pezzagno et coll., 1988). Tardif et coll. (2007) ont étudié en laboratoire les concentrations des IBE respectifs de cinq solvants (acétone, styrène, *n*-hexane, toluène, trichloroéthylène) dans le sang, l'air expiré et l'urine de volontaires exposés à des concentrations dans l'air équivalentes aux normes québécoises (VEMP) et effectuant différents types d'exercice. Ils ont ainsi démontré qu'une augmentation de la charge physique de travail induisait une hausse significative des valeurs des IBE attribuée à une plus grande absorption pulmonaire, à l'exception du *n*-hexane qui est très peu soluble dans le sang.

La relation entre la charge de travail et les IBE a également été étudiée à partir de modèles pharmacocinétiques qui décrivent la physiologie d'un individu type. Ainsi, la variabilité dans les concentrations biologiques de certains contaminants issue de variations dans l'effort physique a été estimée par simulation. Les débits alvéolaire et

cardiaque ont alors été identifiés comme des paramètres de première importance influençant les données de surveillance biologique (Truchon et coll., 2003). Sari-Minodier et coll. (2009) ont développé deux modèles toxicocinétiques simulant des expositions professionnelles au toluène et au *n*-hexane. Ils ont démontré que les concentrations de toluène inchangé et de son métabolite (*o*-crésol) dans l'urine étaient deux fois plus grandes avec un exercice de 50 W qu'au repos, alors que les modifications des niveaux de *n*-hexane ont été considérée comme négligeables. Ces résultats confirmaient ainsi les données observées durant les études expérimentales

Finalement, la prise en compte de l'impact potentiel de la charge de travail sur les niveaux d'IBE des solvants industriels est très peu présente dans les études de terrain. La plupart de ces études, qui se déroulent en industrie, évaluent la relation entre les concentrations de solvants dans la zone respiratoire des travailleurs et les concentrations du solvant ou de ses métabolites dans les fluides biologiques, souvent dans le but de définir les IBE les plus appropriés à la surveillance biologique. Or, il est rare qu'il soit mention de la charge de travail ou des tâches des individus exposés dans ces études. La détermination de la valeur d'un IBE par l'ACGIH étant principalement basée sur les résultats des études de terrain, il serait important de comprendre dans quelle mesure la charge de travail à laquelle les travailleurs sont soumis influence l'absorption des solvants et par conséquent la valeur de leurs IBE.

1.2. Modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP)

Une approche possible pour étudier l'impact de l'effort physique sur les concentrations de solvants dans l'organisme est la modélisation toxicocinétique. En effet, l'utilisation des modèles TCBP est une méthode rapide pour l'évaluation des doses absorbées et des concentrations dans les matrices biologiques suite à une exposition via une ou plusieurs voies d'entrée. Un modèle TCBP décrit l'organisme comme un système de compartiments représentant des organes ou des groupes de tissus ayant des caractéristiques semblables et jouant un rôle de déterminant dans la toxicocinétique du contaminant. La cinétique de ce dernier dans l'organisme, soit l'absorption, la distribution dans les tissus, la biotransformation et l'excrétion, est ainsi décrite par des équations différentielles qui tiennent compte de l'apport et la clairance du contaminant par le sang à chacun des compartiments (Krishnan et Andersen, 2001). Ces équations

intègrent à la fois les caractéristiques physiologiques de l'individu ainsi que des paramètres spécifiques à la substance étudiée comme ses coefficients de partage entre le sang et l'air ou les tissus et le taux de métabolisation. Un modèle TCBP générique s'appliquant à un grand nombre de substances majoritairement absorbées par voie pulmonaire est montré à la Figure 3.

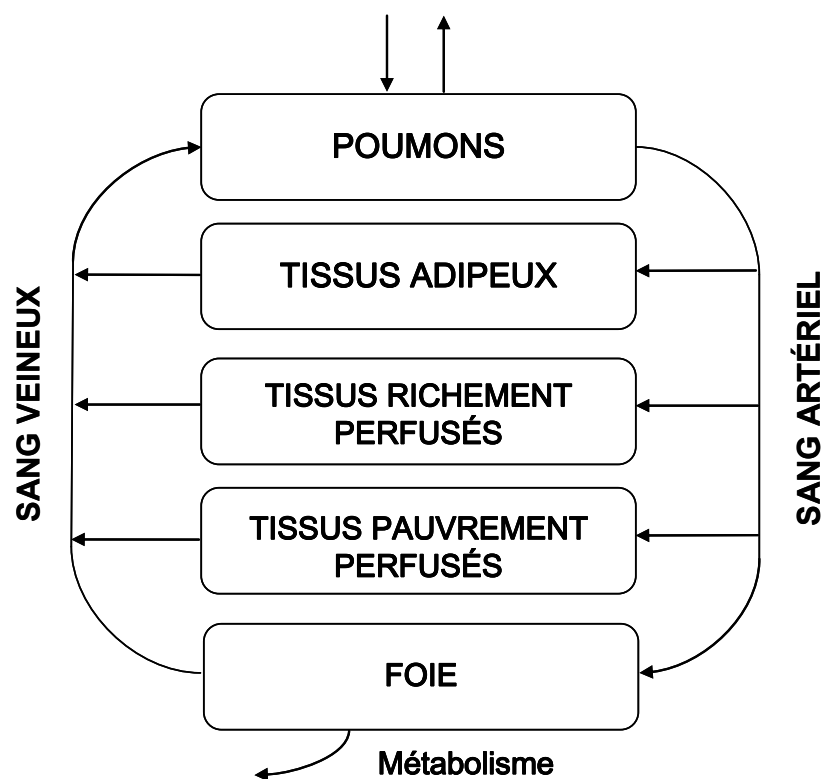


Figure 3 : Modèle TCBP générique (D'après Truchon et coll., 2003).

La modélisation TCBP est devenue un outil pratique pour la caractérisation de l'influence de plusieurs facteurs liés à l'environnement ou à l'individu sur les concentrations biologiques. Ainsi, il est possible de simuler différents scénarios montrant une variation dans la charge de travail d'un individu par la modification de certains paramètres physiologiques. En effet, la charge de travail peut être modélisée en faisant varier la ventilation pulmonaire, le débit cardiaque total ainsi que les différents débits sanguins apportés aux organes et groupes de tissus, modifiant principalement la pénétration et la distribution de la substance dans l'organisme. Lors d'une étude visant à quantifier la variabilité biologique, Truchon et coll. (2003) ont couplé des modèles TCBP à une simulation Monte Carlo et ont identifié la charge de

travail comme l'un des déterminants les plus importants dans la cinétique de certains produits chimiques, notamment par son impact sur la ventilation pulmonaire. Certains modèles TCBP développés pour un contaminant spécifique ont d'ailleurs déjà intégré les modifications associées à une augmentation de l'activité physique dans les paramètres définissant leurs équations.

La comparaison des concentrations biologiques issues des simulations effectuées à l'aide d'un modèle TCBP et celles obtenues dans des études expérimentales pour une exposition donnée permettent d'évaluer la validité du modèle. Advenant une concordance des résultats, un modèle ainsi validé devient un outil puissant pour la prédiction de la cinétique d'un solvant dans le corps humain suivant divers scénarios d'exposition (Krishnan et Andersen, 2001). Le modèle TCBP peut alors être utilisé afin de simuler les concentrations biologiques d'un individu à travers une semaine de travail et sous différentes conditions de travail. Une application possible dans cette optique pourrait également être la ré-évaluation de la valeur de référence d'un solvant donné lorsque sa VEMP est diminuée comme il a été le cas pour le toluène (Sari-Minodier, 2009). Lorsqu'un modèle TCBP est utilisé dans l'établissement d'une valeur de référence pour un biomarqueur donné, l'ACGIH utilise les paramètres d'un travailleur type (170 cm, 70 kg) avec une charge physique de travail de 50W (ACGIH, 2001).

CHAPITRE DEUXIÈME
LES SOLVANTS À L'ÉTUDE

L'acétone et le styrène sont des solvants industriels très répandus dans le milieu de travail et sont parfois utilisés simultanément. Étant donné la volatilité de ces substances, les travailleurs peuvent potentiellement y être exposés sous la forme liquide ou gazeuse.

2.1. L'acétone

2.1.1. Caractéristiques physico-chimiques

L'acétone [(CH₃)₂CO] est un composé organique hautement volatil de la famille des cétones qui se présente sous l'aspect d'un liquide incolore à des conditions d'atmosphère normales. Son odeur fruitée est détectable dans l'air à partir de concentrations entre 13 et 20 ppm pour les sujets plus sensibles, alors que la majorité de la population le détecte à environ 100 ppm (INRS, 2008). L'acétone est totalement miscible dans l'eau et dans un bon nombre d'autres solvants organiques comme l'éthanol et les esters. Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont résumées au Tableau I.

2.1.2. Sources d'exposition

L'acétone est un composé endogène produit naturellement dans le corps humain via le métabolisme des lipides et est donc présente à de faibles concentrations dans le sang, l'urine et l'air expiré (ATSDR, 1994). Des concentrations endogènes d'environ 1,4 mg/L dans le sang ont été retrouvées dans la population générale, c'est-à-dire non exposée dans un milieu de travail (Wigaeus, 1981). L'acétone peut aussi provenir de sources naturelles : production par certaines espèces d'arbres, émission importante dans l'atmosphère durant les feux de forêts ou les éruptions volcaniques. Il existe également plusieurs sources anthropiques, soit notamment l'émission dans l'environnement par les gaz d'échappement des véhicules, la combustion du bois et des déchets, la production pétrolière, la fumée de cigarette et le dégagement à partir de revêtements. On estime que les concentrations atmosphériques auxquelles est exposée la population générale demeurent cependant faibles, soit de moins de 3 ppm en région rurale et moins de 7 ppm dans les villes (ATSDR, 1994).

Tableau II : Principales caractéristiques physico-chimiques de l'acétone
(INRS, 2008; ATSDR, 1994)

| Caractéristique | Information pour l'acétone |
|--|---|
| CAS | 67-64-1 |
| Formule chimique | C ₃ H ₆ O |
| Synonymes | Diméthylcétone, diméthylformaldéhyde, 2-propanone |
| Apparence | Liquide incolore |
| Poids moléculaire | 58,08 g |
| Densité | 0,791 g/mL (à 20°C) |
| Solubilité dans l'eau | Complètement miscible |
| Densité de vapeur (air = 1) | 2,00 |
| Point de fusion | -94,7 °C |
| Point d'ébullition | 56,29 °C |
| Tension de vapeur | 181,72 mm Hg (à 20°C) |
| Concentration à saturation | 245 000 ppm |
| Taux d'évaporation (éther = 1) | 1,9 |
| Log K _{ow} | -0,24 |
| Facteur de conversion (ppm – mg/m ³) | 2,374 (à 25°C) |

Les niveaux d'exposition les plus élevés sont retrouvés dans les secteurs industriels où l'acétone est utilisée massivement comme solvant dans les formulations de divers produits : peintures, vernis et laques, adhésifs, teintures et fibres de verre (EPA, 2003). Elle est également utilisée comme intermédiaire dans la synthèse de nombreux matériaux et polymères et comme matières premières dans la synthèse d'autres solvants et produits chimiques. Dans certaines industries, l'acétone est employée pour le nettoyage et le dégraissage des pièces.

2.1.3. Voies d'exposition

En milieu de travail, l'acétone entre principalement dans le corps sous forme de vapeurs via la voie pulmonaire. L'absorption par voie percutanée aux vapeurs d'acétone est considérée comme négligeable. Des études ont montré une contribution modérée de la voie cutanée aux niveaux sanguins et urinaires d'acétone suite à une

exposition prolongée au solvant liquide (ACGIH, 2001). Cependant, l'ACGIH n'a émis aucune recommandation quant à l'absorption cutanée dans la prise en compte de la TLV-TWA. L'exposition gastro-intestinale des travailleurs est peu importante, bien qu'elle ait été observée suite à une ingestion accidentelle (Ross, 1973).

2.1.4. Normes d'exposition en milieu de travail

Au Québec, le Règlement sur la santé et la sécurité au travail (RSST) indique une VEMP admissible de 500 ppm d'acétone dans l'air. Cette valeur correspond à une concentration à ne pas dépasser dans le milieu de travail de façon à prévenir l'apparition d'effets toxiques chez les travailleurs pour une exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine pour la vie durant.

Aux États-Unis, l'ACGIH suggère également une TLV-TWA de 500 ppm dans l'air du milieu de travail pour la même période d'exposition. Cette valeur sanitaire est basée sur la prévention des effets locaux de l'acétone, soit l'irritation des muqueuses des voies respiratoires et des yeux. De plus, l'acétone n'est pas considérée comme étant cancérigène. La valeur d'exposition à court terme (TLV-STEL) proposée par l'ACGIH pour une période d'exposition maximale de 15 minutes est de 750 ppm. Un seul indice biologique d'exposition (IBE) est recommandé pour une exposition professionnelle, soit une concentration urinaire d'acétone de 50 mg/L mesurée à la fin du dernier quart de travail (ACGIH, 2001). Cette valeur est directement liée à la TLV-TWA, c'est-à-dire qu'elle est issue de la relation observée entre l'exposition aux vapeurs d'acétone dans l'air et son élimination dans l'urine.

2.1.5. Toxicocinétique

2.1.5.1. Absorption

Les différentes études de laboratoire conduites avec des volontaires afin de caractériser l'absorption de l'acétone ont surtout évalué l'exposition par voie pulmonaire. Étant donné son coefficient de partage sang:air très élevé, l'acétone acheminée à la région alvéolaire du poumon est rapidement intégrée à la circulation sanguine. Chez l'humain, les pourcentages d'acétone absorbée rapportés varient

beaucoup, allant de 30% à 80% (Brugnone et coll., 1980; Nomiyama et Nomiyama, 1974; Jakubowski et Wieczorek, 1988; Pezzagno et coll., 1986; Wigaeus, 1981). Ces variations sont attribuées à l'effet *wash-in wash-out* précédemment décrit, alors que le solvant peut être retenu par les cellules épithéliales des voies respiratoires lors de l'inhalation. Ce phénomène est à prendre en compte dans la toxicocinétique de l'acétone, puisqu'il peut mener à des concentrations sanguines moins élevées que ce qui serait attendu pour un solvant aussi soluble dans le sang. L'absorption par la voie pulmonaire a été démontrée comme étant proportionnelle à la concentration et la durée de l'exposition. L'activité physique, en raison de l'augmentation de la ventilation alvéolaire, peut augmenter la quantité de solvant absorbé jusqu'à un facteur de 5 selon son intensité (Astrand, 1983; Wigaeus, 1981).

2.1.5.2. Distribution

Dû à son hydrosolubilité, l'acétone est principalement distribuée de façon uniforme dans les tissus ayant une forte teneur en eau, c'est-à-dire les muscles, le foie et les tissus richement perfusés, à partir de la circulation sanguine. Elle ne s'accumule pas dans les tissus adipeux de l'organisme à la suite d'expositions répétées (ATSDR, 1994). L'acétone traverse la barrière placentaire et a été retrouvée en faibles quantités dans les 8 échantillons de lait maternel mesurés par Pellizari *et al.* (1982). Chez la souris, l'état d'équilibre entre les concentrations dans le sang et les tissus est atteint après 6 heures d'exposition (Wigaeus et coll., 1982).

2.1.5.3. Biotransformation

Wigaeus et coll. (1981) ont estimé que la fraction métabolisée de l'acétone correspond à environ 80% de la dose absorbée. La biotransformation de l'acétone endogène et exogène, présentée à la Figure 1, a principalement lieu dans le foie et est indépendante de la voie d'exposition. Elle implique trois voies métaboliques dont les produits entrent dans la formation du glucose. La réaction initiale qui est commune aux trois voies est une hydroxylation d'un groupement méthyle de l'acétone qui résulte de l'activité enzymatique du cytochrome P450, plus précisément de son isoforme CYP 2E1, et conduit à la formation d'acétol. La voie métabolique majeure de l'acétone comprend l'oxydation de ce dernier en méthylglyoxal qui sera converti en D-glucose. Les deux

autres voies, moins importantes, sont extra-hépatiques et débutent par la réduction de l'acétol en L-1,2-propanediol, qui retourne ensuite au foie pour d'autres transformations. Le mécanisme extra-hépatique impliqué dans ces deux voies a été peu caractérisé (ATSDR, 1994).

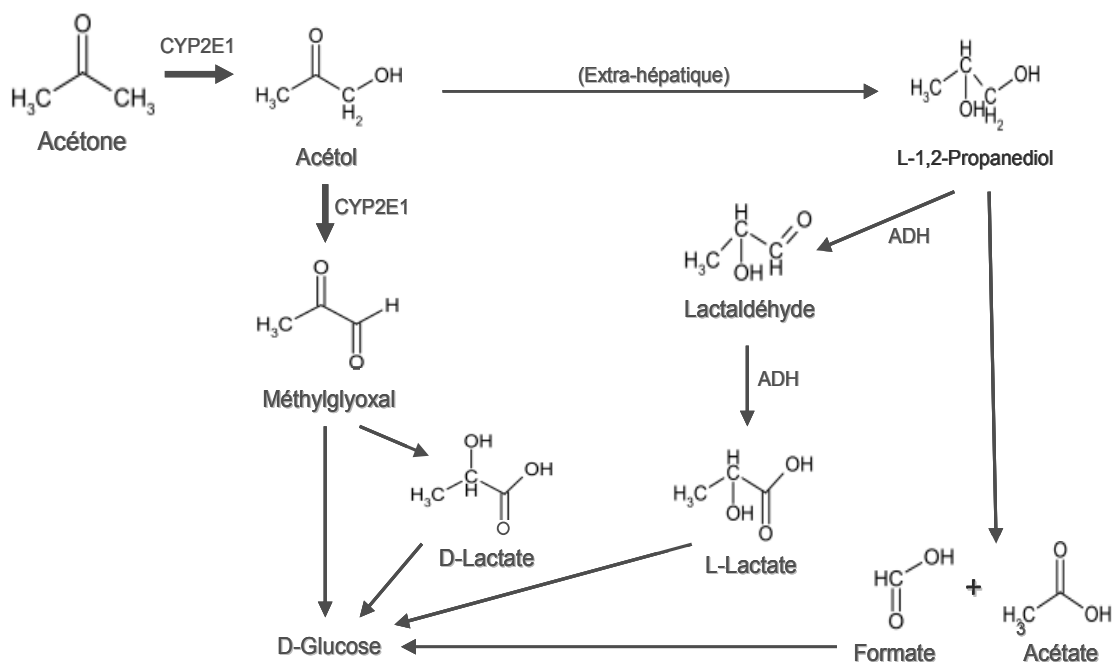


Figure 4 : Voies métaboliques de l'acétone (D'après ATSDR, 1994).

2.1.5.4. Élimination

La dose d'acétone absorbée est principalement éliminée par la voie pulmonaire, soit dans l'air expiré sous forme d'acétone inchangée (20%) ou de dioxyde de carbone, produit en quantité importante lors de sa biotransformation (Lauwerys et Hoet, 2001; Wigaeus, 1981). Outre la conversion de certains métabolites en glucose, l'élimination urinaire de l'acétone s'effectue sous forme inchangée (1%) ou sous forme d'acide formique. Le passage de l'acétone inchangé entre la circulation sanguine et les tubules rénaux s'effectue par diffusion, ce qui signifie que la quantité d'acétone éliminée via l'urine est proportionnelle à la dose absorbée (EPA, 2003). Suite à une exposition de 2h à 300 ppm ou 552 ppm, les concentrations d'acétone dans l'urine ont atteint un pic entre 3-3,5 heures suivant la fin de l'exposition et déclinaient ensuite avec une demi-vie de 4h (Wigaeus, 1981).

2.1.6. Toxicité

2.1.6.1. Mécanismes de toxicité

La plupart des intermédiaires et des métabolites de l'acétone ne sont pas considérés comme toxiques chez l'humain. Bien que ses mécanismes de toxicité soient peu connus, on estime que son action irritante sur les yeux et les voies respiratoires seraient dues à une interaction avec les lipides des membranes cellulaires, causant une altération de leur composition et de leur perméabilité aux ions (ATSDR, 1994). Les mécanismes d'action quant à des effets sur le système nerveux central (SNC) ne sont pas connus, mais sont présumés comme étant également une action sur l'altération des membranes. À de très fortes concentrations d'exposition, la toxicité de l'acétone sur les reins (INRS, 2008) semble être attribuée à l'un de ses métabolites, le formate.

2.1.6.2. Effets toxiques aigus

Pour la plupart des sujets, une exposition aux vapeurs d'acétone à des concentrations de plus de 500 ppm entraîne des symptômes locaux, principalement l'irritation de la muqueuse des yeux et des voies respiratoires supérieures (INRS, 2008). Au niveau du SNC, des effets légers (altération de la performance lors de tests neurologiques) ont été observés suite à une exposition de 4h à 250 ppm (Dick, 1989), alors qu'une dépression plus importante apparaît à des concentrations entre 1000 et 2000 ppm : maux de tête, vertiges, sensations d'ébriété, nausées et vomissements (CCOHS, 2009). Une étude impliquant une exposition répétée de 6h à 500 ppm d'acétone durant 6 jours consécutifs a démontré une atteinte hématologique des volontaires, soit une diminution de l'activité phagocytaire des neutrophiles (ATSDR, 1994). Des atteintes légères au niveau du foie et du rein ainsi que la perte de conscience ont déjà été observés lors de l'inhalation de plus de 10 000 ppm qui résulte d'expositions accidentelles (CCOHS, 2009).

À des concentrations suffisantes, l'exposition à l'acétone par voie orale ou cutanée peut causer les mêmes effets neurologiques que par inhalation (INRS, 2008). L'ingestion d'acétone liquide provoque également une irritation des muqueuses buccale et oesophagienne et un gonflement de la gorge, tandis qu'une application sur la peau

mène à un érythème léger. En milieu de travail, les effets sur la santé les plus signalés demeurent l'inconfort lié à l'irritation des muqueuses suite à une exposition aux vapeurs d'acétone (EPA, 2003).

2.1.6.3. Effets toxiques chroniques

L'exposition prolongée à l'acétone peut amener une tolérance à ses effets sur la santé et son odeur, c'est-à-dire que ces derniers seront perçus à des concentrations plus élevées qu'au début de l'exposition. Les données permettant une caractérisation adéquate des lésions chroniques dues à l'acétone chez l'humain sont cependant limitées, la plupart étant basées sur des examens médicaux effectués chez des travailleurs suite à une seule journée de travail ou dans des études de laboratoire échelonnées sur quelques jours (ATSDR, 1994). Outre les effets d'irritation oculaire et respiratoire, des expositions répétées à l'acétone provoquent des troubles du SNC semblables à une exposition aiguë, en plus de la somnolence et d'un état d'affaiblissement prolongé (asthénie). Une exposition cutanée prolongée peut entraîner une dermatose d'irritation (INRS, 2008).

Les données provenant de travailleurs exposés à l'acétone de 3 mois à 23 ans dans une usine de fabrication de fibres de cellulose n'ont montré aucune atteinte du système cardiovasculaire. Bien que des effets délétères de l'acétone sur le développement aient été observés chez le rat et la souris, les données insuffisantes chez l'humain n'ont pas permis de prouver une tératogénéicité ou reprotoxicité (ATSDR, 1994). L'acétone est considérée comme une substance non classifiable comme cancérigène pour l'homme cancérigène par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), les données se limitant à des études rétrospectives où aucune évidence n'a été démontrée.

2.1.7. Interaction avec d'autres substances

L'acétone est un inducteur de l'activité enzymatique du cytochrome CYP 2E1 et augmente ainsi le métabolisme des substances dont la biotransformation s'effectue via cette voie (ATSDR, 1994). Ainsi, elle potentialise les effets toxiques de certaines substances dont les métabolites sont réactifs, en particulier l'éthanol, les hydrocarbures chlorés et le benzène (INRS, 2008). Une étude en milieu de travail a démontré une

diminution de la concentration urinaire des métabolites du styrène lors d'une utilisation simultanée avec l'acétone, phénomène qui résulterait d'une inhibition compétitive des solvants causant une diminution du métabolisme du styrène. Ce phénomène a également été observé suite à une exposition combinée à l'acétone et au thiobenzamide, dont la bioactivation était alors ralentie. L'acétone est un métabolite de l'alcool isopropylique et peut être mesurée en plus grandes concentrations dans le sang et l'urine lorsqu'il y a une exposition combinée avec ce dernier (ATSDR, 1994). Une situation de jeûne ou le diabète sont également des facteurs qui augmentent la concentration d'acétone dans l'organisme dû à la sollicitation du métabolisme des lipides (ACGIH, 2001).

2.1.8. Modèles TCBP pour l'acétone

Plusieurs modèles TCBP développés pour l'acétone ont été publiés. Les modèles validés avec des données expérimentales chez l'humain incluent une description des poumons en plusieurs sous-compartiments qui prennent en compte les muqueuses des voies respiratoires lors d'une exposition par inhalation (effet *wash-in wash-out*). Par exemple, le modèle de Kumagai et Matsunaga (1995) décrit l'absorption et la désorption de l'acétone dans les voies respiratoires ainsi que l'échange du solvant entre les alvéoles du poumon et la circulation sanguine suite à ce phénomène. De la même façon, Mork et Johanson (2006) ont décrit le passage de l'acétone à travers plusieurs régions des voies respiratoires et les alvéoles (bronches, bronchioles). Ce modèle inclut cependant un échange supplémentaire du solvant entre le sang et les muqueuses. Afin de tenir compte de l'effort physique, les auteurs ont également séparé les tissus pauvrement perfusés en deux compartiments, soit les muscles au repos et ceux à l'activité. Finalement, Laparé (1997) a intégré à son modèle 9 sous-compartiments qui correspondent aux différentes régions de l'arbre respiratoire, chacun d'eux effectuant un échange avec la muqueuse. Pour les trois modèles, les autres compartiments décrivant la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'acétone sont les tissus hautement perfusés, les tissus adipeux, le foie et dans l'un des modèles, les reins.

2.1. Le styrène

2.1.1. Caractéristiques physico-chimiques

Le styrène [$C_6H_5CH=CH_2$] est un composé organique aromatique possédant un groupement vinyle (double liaison carbone-carbone) qui favorise sa polymérisation. À température et pression ambiantes, il a l'apparence d'un liquide visqueux de couleur transparente à jaunâtre. Son odeur, détectable à partir de 0,14 ppm, est douce et florale à de faibles concentrations dans l'air et devient désagréable vers 100 ppm. Bien que miscible dans la plupart des solvants organiques comme l'acétone, l'éthanol et le benzène, le styrène est peu soluble dans l'eau. Le styrène commercialisé est stabilisé par l'ajout d'un produit qui inhibe sa polymérisation en présence d'oxygène (INRS, 2006). Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont résumées au Tableau I.

Tableau III : Principales caractéristiques physico-chimiques du styrène (INRS, 2006)

| Caractéristique | Information pour le styrène |
|---|--|
| CAS | 100-42-5 |
| Formule chimique | C_8H_8 |
| Synonymes | Cinnamène, phényléthylène, vinyl benzène, styrol |
| Apparence | Liquide incolore ou jaunâtre |
| Poids moléculaire | 104,15 g |
| Densité | 0,906 g/mL (à 20°C) |
| Solubilité dans l'eau | 300 mg/L (à 20°C) |
| Densité de vapeur (air = 1) | 3,59 |
| Point de fusion | -30,6 °C |
| Point d'ébullition | 145,2 °C |
| Tension de vapeur | 5 mm Hg (à 20°C) |
| Concentration à saturation | 5 900 ppm |
| Taux d'évaporation (éther = 1) | 12,4 |
| Log K_{ow} | 2,95 |
| Facteur de conversion (ppm – mg/m^3) | 4,33 (à 25°C) |

2.2.2. Sources d'exposition

Le styrène peut être naturellement présent en faibles quantités dans l'alimentation, soit dans certains fruits, légumes, noix et viandes (IPCS, 1983). Aux États-Unis, des concentrations de styrène allant de 0,02 à 11 ppm dans l'air intérieur ont été attribuées à son émission à partir des matériaux de la structure du bâtiment, de produits de consommation et principalement de la fumée de cigarette. Outre la fumée de tabac, le styrène présent dans l'air extérieur provient des gaz d'échappement des voitures et a été mesuré en concentrations plus faibles que dans l'air intérieur, soit des niveaux moyens allant de 0,06 à 4,6 ppm (ATSDR, 2007).

Dans l'industrie, le styrène est utilisé dans la fabrication de matières plastiques et de caoutchoucs tels que les polymères, les résines et certains copolymères ainsi que comme solvant dans la synthèse de produits chimiques (ATSDR, 2007). Les usines produisant des pièces de plastique renforcé, des bateaux en fibres de verre ainsi que du polystyrène présentent le plus grand potentiel d'exposition pour les travailleurs, allant de 5 ppm à 50 ppm avec des pics de concentrations jusqu'à 1500 ppm (Viskocyl et coll., 1997). L'exposition peut également être élevée lors de la synthèse du styrène à partir d'éthylbenzène et son transport. Au Québec, l'industrie qui a la plus grande utilisation du styrène est la production d'objets en polyester stratifié (CSST, 2002).

2.2.3. Voies d'exposition

Malgré une volatilité plus faible que celle de l'eau, la principale voie d'absorption du styrène en milieu de travail est l'inhalation, qui est responsable de la majorité des cas d'empoisonnements (IPCS, 1983). L'exposition cutanée au styrène en phase liquide est également probable vu la faible volatilité du solvant, qui demeure alors longtemps sur la peau et favorise l'absorption. À cet égard, la notation « *Pc* », qui indique « une contribution potentiellement significative par la voie cutanée à l'exposition globale », a été attribuée au styrène dans le RSST. Cependant, bien que l'ACGIH ait reconnu que les propriétés physico-chimiques du styrène puissent favoriser son absorption, aucune notation n'a été mentionnée en ce sens dans les recommandations. L'exposition gastro-intestinale des travailleurs est considérée comme peu importante (ACGIH, 2003).

2.2.4. Normes d'exposition en milieu de travail

Dans le cas du styrène, une disparité est présente entre la norme d'exposition actuellement en vigueur dans la réglementation québécoise et celle qui est recommandée par l'ACGIH. Au Québec, le RSST permet une concentration de styrène moyenne dans l'air de 50 ppm pour un quart de travail de 8h et de 100 ppm pour une période de 15 minutes. Le styrène s'est vu attribuer la mention C3 qui dénote un effet cancérigène démontré chez l'animal mais non chez l'humain, à l'inverse des recommandations de l'ACGIH qui considère les données animales comme non concluantes en ce sens. Aux États-Unis, les valeurs sanitaires proposées depuis 1997 par l'ACGIH sont une TLV-TWA de 20 ppm de styrène dans l'air pour une période de 8h de travail et 40 ppm pour une période de 15 minutes (TLV-STEL). Ces valeurs, qui tenaient auparavant compte des effets irritants du styrène pour les yeux et les muqueuses des voies respiratoires, sont basées sur la démonstration d'effets toxiques sur le SNC à des concentrations ambiantes inférieures à 50 ppm (ACGIH, 2003).

Outre les mesures des concentrations de styrène dans l'air du milieu de travail, la sécurité des travailleurs est assurée par la mesure de plusieurs indicateurs biologiques d'exposition à la fin du quart de travail. En effet, les indices biologiques associés à une exposition de 8h à 20 ppm sont le styrène sanguin (0,2 mg/L) et ses métabolites dans l'urine (400 mg/g créatinine), soit l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique (ACGIH, 2003). La mesure de ces métabolites est cependant non spécifique au styrène puisqu'ils sont également retrouvés suite à une exposition à d'autres contaminants comme l'éthylbenzène.

2.2.5. Toxicocinétique

2.2.5.1. Absorption

L'absorption par les voies respiratoires est rapide et constitue la voie d'entrée majeure du styrène dans l'organisme (Ramsey et coll., 1980). Plusieurs études de laboratoire effectuées sur des volontaires ont montré qu'une proportion entre 65% et 93% du styrène inhalé est absorbé dans la circulation sanguine (Bardodej, 1978; Fiserova-Bergerova et Teisinger, 1965; Wigaeus et coll., 1983). L'ACGIH indique également que

le styrène a tendance à s'adsorber sur les parois externes des muqueuses respiratoires (ACGIH, 2003). Astrand et coll. (1974) ont montré une augmentation de la concentration de styrène sanguin d'un facteur de 3 résultant d'une activité physique de 50 W pour des expositions allant de 50 à 150 ppm. L'importance de l'absorption dermale du styrène sous forme de vapeurs a été évaluée comme très faible, soit au maximum 2% de la contribution de la voie respiratoire suite à une exposition de 300 à 600 ppm pendant 3,5 heures (ATSDR, 2007; Viskocyl et coll., 1998).

2.2.5.2. Distribution

Les études concernant la distribution du styrène chez l'humain sont limitées à la mesure de ses concentrations dans le sang, l'air expiré et le tissu adipeux. Suite à son absorption, le styrène est distribué à travers tous les tissus et organes, les plus fortes concentrations ayant été mesurées dans les tissus adipeux où il peut s'accumuler. Aucune liaison du styrène ou de ses métabolites avec des protéines sanguines n'a été démontrée chez l'humain (ACGIH, 2003). Ramsey et Young (1978) ont observé un état d'équilibre du styrène sanguin après 75 minutes d'exposition de volontaires à 70 ppm. Le styrène traverse la barrière placentaire (ACGIH, 2003).

2.2.5.3. Biotransformation

La biotransformation du styrène est principalement effectuée dans le foie à travers une voie métabolique majeure similaire chez l'homme et chez l'animal. Les étapes de la biotransformation sont présentées à la Figure 2 et débutent par la métabolisation du styrène en oxyde de styrène (styrène-7,8-époxyde), considéré comme le responsable des effets cancérigènes liés à une exposition au solvant. Cette réaction est catalysée par l'isoforme CYP 2E1 du cytochrome P450, qui est la forme la plus active chez l'humain à des concentrations de styrène normalement retrouvées en milieu de travail, ou par l'isoforme CYP 2B6 à de hautes concentrations (ATSDR, 2007). L'oxyde de styrène est ensuite détoxifié en formant le styrène glycol (phényléthylène glycol) via l'époxyde-hydratase des microsomes. Le styrène glycol est majoritairement transformé en acide mandélique (AM) qui sera ensuite métabolisé en acide phénylglyoxylique (APG), soit les deux métabolites urinaires du styrène qui prédominent chez l'humain, ou en acide benzoïque puis en acide hippurique. Une autre voie de biotransformation

mineure chez l'homme est la détoxification de l'oxyde de styrène par la glutathion-S-transférase, qui possède plusieurs polymorphismes génétiques modifiant son activité enzymatique. Cette voie conduit à la formation d'un acide mercapturique qui est également retrouvé dans l'urine (ACGIH, 2003).

Le métabolisme du styrène est un processus de premier ordre et arrive à saturation à 150 ppm, soit une concentration plus élevée que ce qui est retrouvé en milieu de travail (ACGIH, 2003). Le métabolisme du styrène dans d'autres tissus a été démontré, notamment dans les poumons et la cavité nasale suivant une exposition par inhalation (ATSDR, 2007). L'activité de ces sites est cependant moins importante que le métabolisme hépatique.

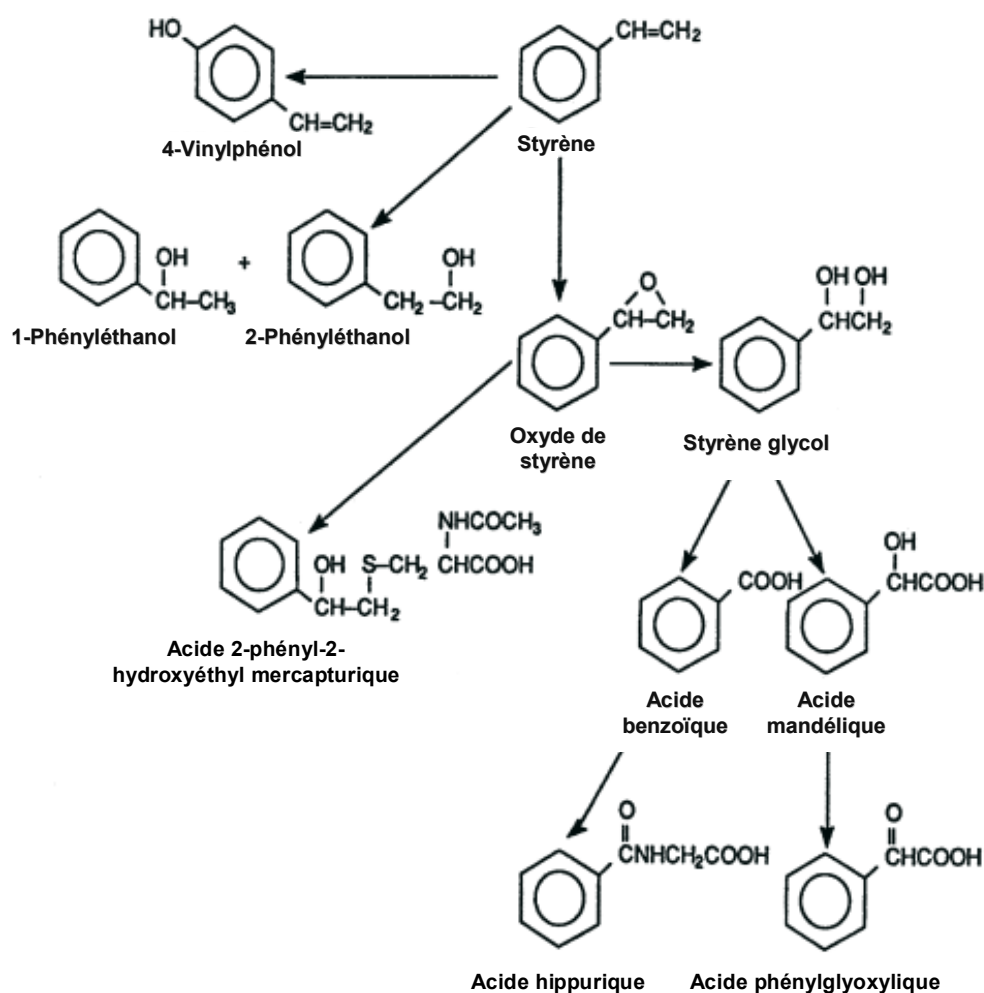


Figure 5 : Voies métaboliques du styrène (D'après ACGIH, 2003).

2.2.5.4. Élimination

Une faible quantité de styrène est excrétée sous forme inchangée dans l'air expiré (2,6%) ou dans l'urine (moins de 1%) (ACGIH, 2003; INRS, 2006). Le styrène est donc majoritairement éliminé sous la forme de ses métabolites dans l'urine. Guillemain et Berode (1988) ont calculé que l'AM, l'APG et l'acide hippurique excrétés dans l'urine correspondent respectivement à environ 56,9%, 33% et 7,5% de la dose absorbée. Une étude effectuée sur des volontaires exposés à 80 ppm de styrène a montré une clairance biphasique du styrène dans le sang, soit une demi-vie de 0,5h pour la première phase et de 13h pour la seconde (Ramsey et coll., 1980). Cette dernière est attribuée à l'accumulation du styrène dans les tissus adipeux. Les concentrations maximales d'AM et d'APG mesurés dans l'urine ont été atteintes environ 2h suivant la fin de l'exposition chez des individus à l'exercice exposés à 50 ppm durant 2h (Johanson et coll., 2000).

2.2.6. Toxicité

2.2.6.1. Mécanismes de toxicité

Dans les cellules épithéliales des poumons, la toxicité du styrène est associée à l'induction de stress oxydatif et l'activation de médiateurs de l'inflammation qui causent l'irritation des voies respiratoires (INRS, 2006). Le potentiel cancérigène du styrène observé chez la souris dans cette région de l'organisme est cependant attribué à l'action de son métabolite, l'oxyde de styrène, qui réagit avec l'ADN pour former des adduits. L'oxyde de styrène a également tendance à se lier de façon covalente avec les lipides de la membrane des hépatocytes où il est formé et à altérer leurs fonctions. D'autre part, certains des effets toxiques du styrène sur le système nerveux seraient le résultat du blocage de l'inhibition du système vestibulaire-oculomoteur (ATSDR, 2007). Le mécanisme d'action concernant ses effets neurotoxiques est cependant très peu documenté et serait associé à un ralentissement de la conduction des nerfs.

2.2.6.2. Effets toxiques aigus

L'effet immédiat constaté chez des volontaires exposés au styrène par inhalation est une atteinte du SNC qui se traduit par des céphalées, des vertiges, de la somnolence et des troubles de coordination. L'inhalation des vapeurs à des concentrations de plus de 800 ppm entraîne un affaiblissement musculaire qui peut être suivi du coma et même de la mort si l'exposition est prolongée. Contrairement à l'acétone, le styrène est considéré comme un irritant faible pour les yeux et la peau, alors qu'une sensation d'irritation dans les voies respiratoires supérieures est rapportée à partir d'une concentration de 50 ppm (INRS, 2006). Selon la documentation de l'ACGIH (2003), une concentration d'exposition au styrène moins élevée est cependant suffisante pour induire des dommages au foie causés par son métabolite réactif. Une étude concernant l'ingestion accidentelle d'eau contaminée à des niveaux élevés de styrène a révélé que le principal symptôme attribué à cette exposition a été des douleurs abdominales.

2.2.6.3. Effets toxiques chroniques

L'exposition prolongée au styrène peut amener une tolérance à ses effets neurotoxiques et à son odeur. Les tests médicaux effectués sur des travailleurs, entre autres des électro-encéphalogrammes et des tests neurocomportementaux, ne permettent pas de distinguer si les effets observés sont dus à des expositions aiguës ou chroniques. En effet, l'exposition répétée au styrène engendre des atteintes du SNC semblables à une exposition aiguë, soit des maux de tête, des nausées, des pertes d'équilibre, etc. (INRS, 2006). Une atteinte au système nerveux périphérique a cependant été observée suite à des expositions prolongées qui se traduit par un temps de réaction plus lent et une difficulté dans la perception des couleurs. Les études concernant les autres effets du styrène sur l'organisme à long terme ont été peu concluantes, bien que des anomalies dans des constantes hématologiques, rénales et hormonales aient été rapportées chez l'homme (Vyskocil et coll., 1998). L'exposition à des fortes doses chez des rats a montré des effets délétères sur le développement postnatal. Finalement, chez des travailleurs, le contact répété et prolongé du styrène avec la peau a causé des rougeurs, de la desquamation et des fissurations qui seraient attribuées à son action dégraissante (INRS, 2006).

L'association entre l'exposition au styrène et une augmentation du risque de développer un cancer (lymphome, leucémie) suggérée par des études épidémiologiques en milieu de travail est controversée dû à la présence d'un grand nombre de facteurs confondants. D'autres études épidémiologiques ont quant à elles rapporté des résultats négatifs en ce sens (ATSDR, 2007). Le styrène est classé dans le groupe 2B par le CIRC, c'est-à-dire qu'il est considéré comme possiblement cancérigène pour l'homme. Cette classification est fondée sur des données limitées issues d'études sur les animaux et sur les humains. La réglementation québécoise mentionne des effets cancérigènes démontrés chez l'animal, mais précise que ces résultats ne sont pas transposables chez l'humain.

2.2.7. Interaction avec d'autres substances

Certaines études ont montré une inhibition compétitive lors de l'exposition au styrène avec certains solvants organiques (toluène, trichloroéthylène, éthyl benzène), alors que les quantités de métabolites du styrène excrétées étaient moins élevées (Ikeda et Hirayama, 1978). Bien que les résultats diffèrent selon les études, certains auteurs ont également conclu à une inhibition compétitive entre le styrène et l'acétone impliquant l'activité enzymatique du cytochrome P450 2E1 (Marhuenda et coll., 1997; Vainio et Zitting, 1978). L'éthanol diminue l'excrétion des métabolites du styrène, suggérant une interaction entre les deux produits au niveau du foie (Lauwerys et Hoet, 2001). À l'inverse, le métabolisme du styrène peut être augmenté suite à une interaction avec un inducteur des enzymes microsomiales comme le phénobarbital, résultant en une augmentation de son potentiel toxique (ACGIH, 2003). Lof et coll. (1986) ont suggéré que le styrène lui-même pouvait induire son propre métabolisme lors d'une exposition à long terme, alors que le solvant était éliminé plus rapidement chez les travailleurs que chez les sujets n'ayant pas été exposés. L'ACGIH (2003) mentionne une interaction du styrène avec le butadiène, lors d'une co-exposition en milieu de travail, qui a mené à la formation d'un sensibilisant présumé, le 4-phénylglycol-hexène.

2.2.8. Modèles TCBP pour le styrène

Comme la cinétique et les effets toxiques du styrène ont été amplement étudiés, plusieurs modèles TCBP décrivant ses concentrations ou les concentrations de ses

métabolites dans l'organisme ont déjà été développés. Bien que les compartiments déterminants dans la cinétique du styrène soient semblables d'un modèle à l'autre, ceux qui incluent une description de l'excrétion des métabolites (AM et APG) sont mentionnés ici. Dans leur modèle mathématique, Droz et Guillemin (1983) ont utilisé des taux de transformation d'un métabolite à l'autre pour décrire le métabolisme, en incluant le styrène glycol comme métabolite intermédiaire. Perbellini et coll. (1988) ont plutôt intégré des sous-compartiments au foie, soit l'eau et l'urine. Les auteurs ont utilisé des taux de transfert d'un milieu à l'autre pour présenter la cinétique de chaque métabolite. Outre le foie, les deux derniers modèles incluaient les tissus hautement perfusés, les tissus faiblement perfusés, les tissus adipeux et les poumons, qui n'étaient cependant pas élaborés.

2.3. Exposition combinée à l'acétone et au styrène

Dans les industries de fabrication de plastiques et résines, l'acétone et le styrène sont régulièrement utilisés simultanément, l'acétone étant généralement employée pour le nettoyage des pièces dans ces situations. En effet, dans les publications d'études de terrain concernant une exposition au styrène, plusieurs auteurs mentionnent la présence d'acétone dans l'air (Apostoli et coll., 1983; Gobba et coll., 1993; Guillemin et coll., 1982; Imbriani et coll., 1990; Pezzagno et coll., 1985; Sollenberg et coll., 1988). En laboratoire ou dans les études de terrain, les résultats concernant l'interaction possible entre le styrène et l'acétone au niveau du métabolisme hépatique sont cependant mitigés.

Wigaeus et coll. (1984) ont mesuré les concentrations sanguines de styrène chez des volontaires exposés à 70 ppm de styrène et 520 ppm d'acétone comparativement à celles chez des volontaires exposés à 68 ppm de styrène seulement. Les résultats ont montré une augmentation du styrène sanguin chez les individus exposés aux deux solvants simultanément. L'effet démontré a cependant été considéré comme négligeable, les résultats n'ayant pas été significatifs. Des conclusions semblables ont été rapportées quant à l'excrétion des métabolites urinaires qui diminuait de façon non significative chez des travailleurs dans l'industrie des fibres de verre (De Rosa et coll., 1993; De Rosa et coll., 1996). D'un autre côté, Marhuenda et coll. (1997) ont suivi 19 travailleurs dans une manufacture de bateaux et ont montré une interférence possible

de l'acétone sur le métabolisme du styrène. En effet, l'excrétion urinaire d'AM et d'APG à la fin du quart de travail était inversement corrélée avec l'intensité de l'exposition à l'acétone. Les auteurs sont aboutis à la même conclusion dans une étude ultérieure effectuée sur 34 travailleurs exposés à 16 ppm de styrène et 156 ppm d'acétone (Pietro et coll., 2002). Dans une étude de laboratoire, le prétraitement de rats à des hautes doses d'acétone a affecté l'activité métabolique du styrène dans les microsomes du foie (Vainio et Zitting, 1978). Fait intéressant, Apostoli et coll. (1998) ont rapporté une diminution significative du degré de corrélation entre les concentrations de styrène dans l'air et celles de ses métabolites dans l'urine chez des travailleurs d'une manufacture de pièces de plastique lorsque ces derniers étaient également exposés à l'acétone.

Ainsi, l'exposition simultanée à deux solvants interagissant au niveau du foie est susceptible de modifier leurs concentrations biologiques. Vu les changements observés dans le métabolisme du styrène pouvant être causées par l'exposition combinée à l'acétone, l'étude de cette interaction apparaît importante dans l'interprétation des mesures de surveillance biologique.

CHAPITRE TROISIÈME
OBJECTIFS ET DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

Ce projet de recherche fait suite à un projet plus vaste intitulé « Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants » qui s'inscrit lui-même dans un programme d'étude sur les facteurs environnementaux et physiologiques qui sont à l'origine de la variabilité biologique. Cette étude contrôlée effectuée en laboratoire avec des volontaires humains a démontré l'ampleur de l'effet du niveau d'activité physique sur les biomarqueurs d'exposition de plusieurs solvants utilisés en industrie. Grâce aux données originales ainsi générées, l'utilisation de la modélisation TCBP permettra de mieux interpréter les données de surveillance biologique en milieu de travail et les valeurs de référence auxquelles elles sont comparées.

3.1. Problématique

Des études en laboratoire ont clairement montré qu'une augmentation de la charge de travail amène une absorption accrue de certains solvants et une modification des niveaux de leurs IBEs dans l'organisme. Ces indicateurs sont utilisés en surveillance biologique et servent à mesurer l'exposition des travailleurs et le risque à la santé qui pourrait en découler. Cependant, des incertitudes demeurent quant à la prise en compte de la charge de travail dans la détermination des valeurs de référence qui assurent la santé et la sécurité en milieu de travail.

3.2. Objectifs

3.2.1. Objectif général

L'objectif principal de ce projet était d'utiliser des modèles toxicocinétiques afin de préciser l'influence de la charge de travail sur les niveaux biologiques de l'acétone et du styrène ou de ses métabolites chez les travailleurs exposés.

3.2.2. Objectifs spécifiques

De façon spécifique, les modèles TCBP seront utilisés pour simuler une exposition professionnelle à l'acétone et/ou au styrène dans le but de :

- 1) Caractériser la relation entre divers niveaux de charge de travail et les indicateurs biologiques d'exposition de l'acétone et du styrène pour une exposition donnée
- 2) Comparer les valeurs prédites pour une semaine normale de travail avec les valeurs de référence recommandées (IBE) par l'ACGIH et celles obtenues dans les études de terrain pour ces biomarqueurs
- 3) Connaître ou estimer les conditions d'exposition des travailleurs qui prévalaient dans les études sur lesquelles est basée la détermination des biomarqueurs d'exposition de l'acétone et du styrène
- 4) Évaluer l'effet d'une exposition combinée à l'acétone sur les concentrations biologiques du styrène ou de ses métabolites et l'influence de la charge de travail sur l'ampleur de cet effet

3.3. Démarche expérimentale

La démarche expérimentale utilisée pour le développement des modèles TCBP pour l'acétone et le styrène seuls ou en exposition combinée est présentée sous forme d'un article au chapitre 4 et sera résumée dans la présente section. Les études ayant servi à la validation des différents modèles proposés seront détaillées ici, de même que les résultats concernant ces validations le seront suivant la présentation de l'article.

3.3.1. Revue de la littérature

Selon la documentation de l'ACGIH, la détermination des IBEs peut être basée sur les résultats de trois types d'études : les études contrôlées sur des volontaires en laboratoire, les études de simulation et les études de terrain. Ces dernières, effectuées en milieu de travail, décrivent la relation entre les concentrations dans l'air d'un composé donné et les concentrations de ses IBEs mesurées chez les travailleurs par une équation de régression. Ainsi, la valeur d'un IBE attendue à une concentration d'inhalation équivalente à la TLV-TWA peut être extrapolée à partir de cette équation.

Dans la présente étude, une revue de la littérature a été effectuée dans le but de recenser les études de terrain dont les auteurs ont établi une équation de régression décrivant la relation entre les concentrations inhalées d'acétone ou de styrène et leurs biomarqueurs respectifs. Les équations fournies ont ensuite servi à l'extrapolation de la valeur de ces derniers à une exposition à la TLV-TWA. Une attention particulière était portée aux informations liées à la charge physique des travailleurs dans ces études, soit la charge de travail, le poste de travail ou la ventilation pulmonaire des sujets.

3.3.2. Modélisation TCBP : l'acétone

Vu la grande solubilité de l'acétone dans les muqueuses des voies respiratoires (effet *wash-in wash-out*), la description des poumons comme étant un compartiment inerte dans le modèle TCBP générique n'est pas appropriée (Mörk et Johanson, 2006). Ainsi, plusieurs auteurs ont déjà proposé des modèles TCBP incluant une description plus complexe des poumons. Les sous-compartiments décrivant le passage de l'air dans les muqueuses dans chacun de ces modèles ont été retenus et comparés avec des études expérimentales chez des volontaires afin de déterminer les plus adéquats à intégrer au présent modèle. Des simulations ont donc été réalisées suivant les différents modèles développés par Mörk et Johanson (2006), Kumagai et Matsunaga (1995) ainsi que Laparé (1997). Dans ce dernier cas, la description de l'arbre respiratoire a été simplifiée et limitée à l'échange entre les bronchioles et les muqueuses.

3.3.2.1. Description du modèle TCBP retenu

Le modèle TCBP développé par Kumagai et Matsunaga (1995) pour décrire la cinétique complexe de l'acétone dans les voies respiratoires a été adapté afin de prédire les concentrations d'acétone dans l'urine à travers une semaine de travail typique. Plusieurs charges de travail ont été simulées avec des variations dans la ventilation pulmonaire, le débit cardiaque ainsi que dans les débits sanguins acheminés aux différents groupes de tissus. Le modèle utilise des paramètres spécifiques à l'espèce humaine et à l'acétone qui ont été identifiés dans la littérature. Les différents compartiments du modèle TCBP ont été décrits dans l'article présenté au quatrième chapitre, alors que sa représentation schématique est donnée à la Figure 7. Les équations différentielles qui les définissent ont été résolues par le logiciel de

modélisation Advanced Continuous Simulation Language (version 2.4.0.11; Aegis Technologies Group) et sont détaillées à l'Annexe 1.

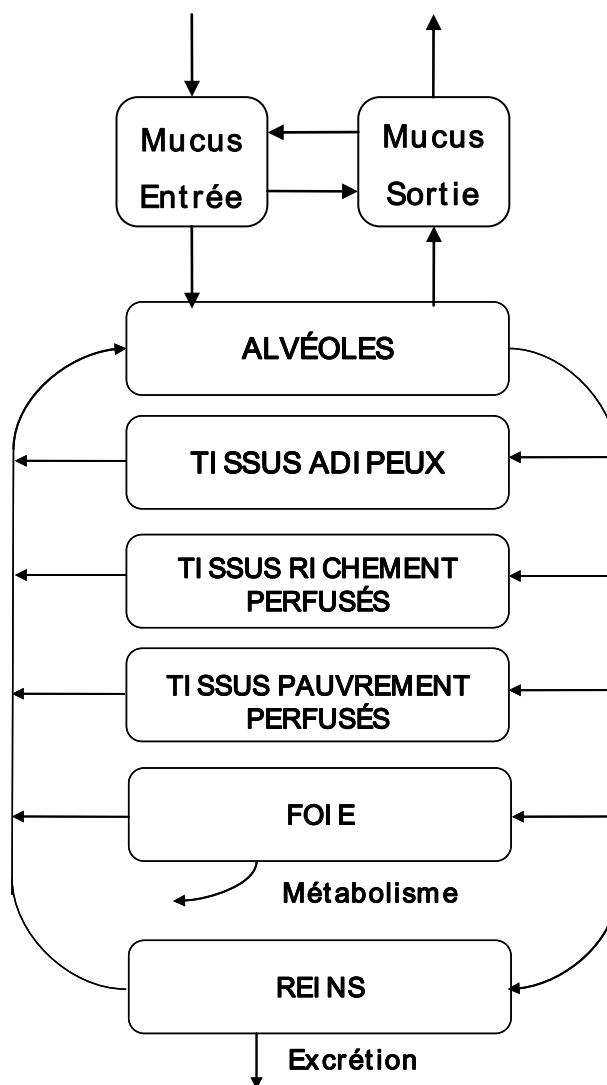


Figure 6 : Modèle TCBP développé pour l'acétone

3.3.2.2. Validation des différents modèles

Les résultats des trois modèles TCBP testés pour simuler une exposition à l'acétone ont été comparés aux données expérimentales de Tardif et coll. (2007) et Wigaeus et coll. (1981) mesurées chez l'humain. Les scénarios d'exposition décrits par les auteurs et simulés par les modèles sont détaillés au Tableau IV. Le modèle TCBP utilisé pour

cette étude a ensuite été validé avec les résultats expérimentaux des quatre autres études présentées dans ce tableau.

Tableau IV. Scénarios d'exposition des études expérimentales sur des volontaires humains exposés à l'acétone ayant servi à la validation du modèle TCBP

| Référence | Population | Concentration d'exposition | Temps d'exposition | Charge de travail | Indicateur biologique |
|--------------------------------------|------------|--|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Ernstgard et coll., 1999 | 10 H | 235 ppm | 2h | 50W | Ca |
| Jakubowski et coll., 1988 | 5 H | 84 ppm | 2h | Repos 25W 50W | R |
| Laparé et coll., 1997 | 2 H, 2 F | 100 ppm 300 ppm | 7h, 3 jours | Repos | Cu, Calv, Cv |
| Pezzagno et coll., 1986 ^A | 13 H, 2 F | 42-172 ppm 56-190 ppm 23-210 ppm | 2h 4h 6 x 20 min. | Repos Repos Repos/50W | Cu |
| Tardif et coll., 2007 | 4 | 500 ppm | 3h 7h (pause 1h) | 12.5-49W | Cu |
| Wigaeus et coll., 1981 | 8 H | 552 ppm 300 ppm | 2h 30/90 min. | Repos Repos/50W | Ca |

Abréviations: H: homme; F: femme; Cv: concentration dans le sang veineux (mg/L); Ca: concentration dans le sang artériel (mg/L); R: rétention pulmonaire (%); Cu: concentration dans l'urine (mg/L); Calv: concentration dans l'air alvéolaire (ppm)

^A Les valeurs ont été calculées pour une exposition à 200 ppm à partir de l'équation de régression donnée par les auteurs

3.3.2.3. Scénarios d'exposition

Le modèle TCBP a été utilisé pour simuler une exposition professionnelle à l'acétone durant une semaine typique de travail. Cette dernière est composée de cinq jours consécutifs comptant chacun une période de 7h de travail où il y a une exposition à la TLV-TWA divisée par une pause de 1h sans exposition. Les différents scénarios d'exposition pour une journée de travail typique sont illustrés à la Figure 8.

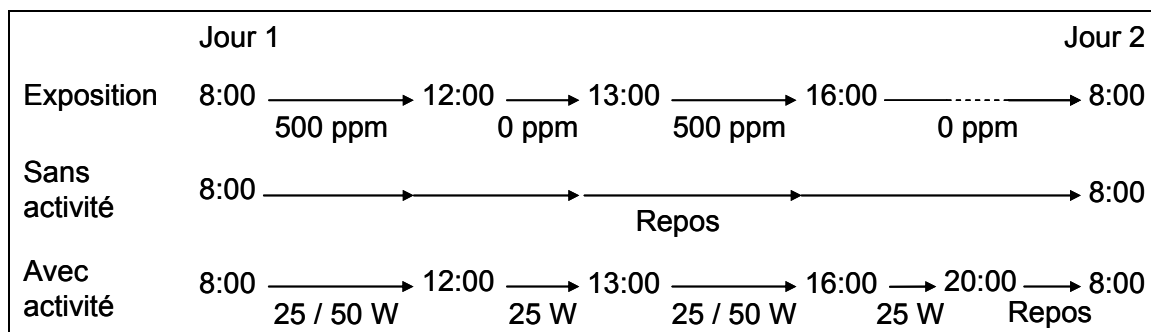


Figure 7 : Représentation schématique des scénarios d'exposition utilisés pour l'acétone sur une période de 24h avec des variations dans le niveau d'activité physique

3.3.3. Modélisation TCBP : le styrène

Parmi les modèles mathématiques et les modèles TCBP présents dans la littérature, ceux qui décrivent l'excrétion des métabolites du styrène ont utilisé des taux de transformation d'un métabolite à l'autre ou encore des taux de transfert entre le foie et les fluides de l'organisme.

3.3.3.1. Description du modèle TCBP

Un modèle développé par Hamelin et coll. (2005) pour le *n*-hexane décrit les métabolites du *n*-hexane comme étant des fractions de la substance-mère métabolisée qui sont ensuite excrétées directement dans l'urine. Dans la présente étude, ce modèle a été modifié afin de simuler la toxicocinétique du styrène et de ses métabolites dans le foie. Il a été utilisé pour prédire la concentration du styrène dans le sang et celle de l'AM et de l'APG dans l'urine suite à une exposition professionnelle au styrène. De la même manière que pour l'acétone, plusieurs niveaux d'activité physique ont été simulés. Les différents compartiments du modèle TCBP pour le styrène ont été décrits dans l'article présenté au quatrième chapitre et sa représentation schématique est donnée à la Figure 9. Les équations différentielles comprises dans le modèle sont également détaillées à l'Annexe 1.

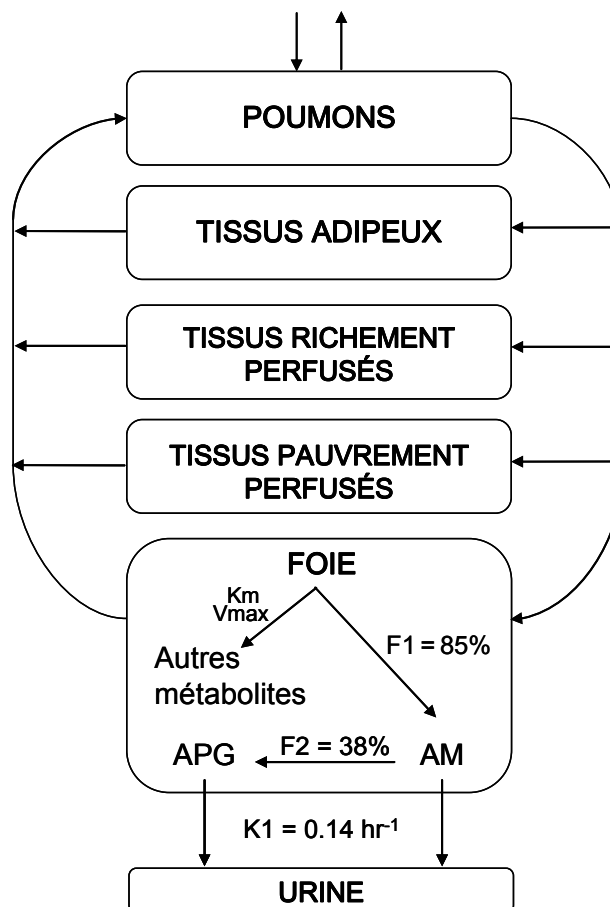


Figure 8 : Modèle TCBP développé pour le styrène et ses métabolites AM et APG.

3.3.3.2. Validation du modèle

Le Tableau V résume les scénarios d'exposition retrouvés dans les études expérimentales simulés par le modèle TCBP et ayant servi à sa validation.

3.3.3.3. Scénarios d'exposition

La description d'une journée et d'une semaine typique de travail simulées à l'aide du modèle TCBP est semblable aux scénarios d'exposition utilisés pour l'acétone. Les concentrations d'exposition durant les heures de travail correspondent cependant à la TLV-TWA du styrène, soit 20 ppm.

Tableau V. Scénarios d'exposition des études expérimentales sur des volontaires humains exposés au styrène ayant servi à la validation du modèle TCBP

| Référence | Population | Concentration d'exposition | Temps d'exposition | Charge de travail | Indicateur biologique |
|------------------------|------------|----------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| Astrand et coll., 1974 | 12 | 50 ppm 150 ppm | 2h | Repos 50W | Cv |
| Ramsey et coll., 1980 | 4 H | 80 ppm | 6h | Repos | Ca, Calv |
| Truchon et coll., 2009 | 4 | 20 ppm | 3h 7h (pause 1h) | 12.5-49W | AM+APG, Calv |
| Wigaeus et coll., 1984 | 8 H | 67.7 ppm | 2h | 50W | Cv |

Abréviations: H: homme; Cv: concentration dans le sang veineux (mg/L); Ca: concentration dans le sang artériel (mg/L); Calv: concentration dans l'air alvéolaire (ppm); AM+APG: somme d'acide mandélique et d'acide phénylglyoxylique dans l'urine

3.3.4. Modélisation TCBP : Exposition combinée à l'acétone et au styrène

Le modèle TCBP développé pour décrire la cinétique du styrène en présence d'acétone inclut les deux modèles développés pour chacun des solvants. Ces deux modèles sont interconnectés au niveau du compartiment où l'interaction a lieu, soit le foie. Le taux de métabolisme des solvants est calculé selon l'équation de Michaelis-Menten de la même manière que pour les modèles individuels (Équation 2). Cependant, le taux de métabolisme du styrène intègre un facteur de modulation (K_{i21}) qui reflète l'effet d'une compétition inhibitive de l'acétone (Équation 3). En l'absence de données expérimentales concernant l'inhibition du métabolisme du styrène par l'acétone, la constante d'inhibition incluse dans l'Équation 3 a été considérée comme équivalente à la constante d'affinité de l'acétone pour les enzymes du foie (K_m). L'absorption pulmonaire demeure la seule voie d'entrée des solvants dans l'organisme pour le modèle TCBP binaire.

Équation 2

$$T_{met} = (V_{max} * C_f) / (C_f + K_m)$$

Équation 3

$$T_{met_1} = (V_{max_1} * C_{f_1}) / (C_{f_1} + K_{m_1} * (1 + C_{f_2}/K_{i_{21}}))$$

Où,

T_{met} : Taux de métabolisme

V_{max} : Vitesse maximale pour une concentration saturante

C_f : Concentration dans le foie

K_m : Constante de Michaelis

$K_{i_{21}}$: Constante d'inhibition de la substance (1) par la substance (2)

CHAPITRE QUATRIÈME
IMPACT DE LA CHARGE DE TRAVAIL SUR LES INDICATEURS BIOLOGIQUES
D'EXPOSITION DE L'ACÉTONE ET DU STYRÈNE
(présentation de l'article)

Modeling the impact of physical exertion on the biological exposure indicators of acetone and styrene: comparison between single and combined exposures

Anick Bérubé,¹ Ginette Truchon,² Ginette Charest-Tardif,¹ Irène Sari-Minodier,³ Robert Tardif^{1,4}

¹ Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS) et Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal, Québec, Canada

² Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST), Montréal, Québec, Canada

³ Service de médecine et santé au travail, Laboratoire de biogénotoxicologie et mutagenèse environnementale, Faculté de médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France

Please address correspondence to:

Robert Tardif, Ph. D.
Département de santé environnementale et santé au travail
Université de Montréal
2375, Chemin de la Côte Ste-Catherine
Montréal, Québec
Canada
H3T 1A8
Tel.: (514) 343-6111 ext. 1515
Fax: (514) 343-2200

ABSTRACT

Workload has been recognized as a major determinant of the absorbed dose for many solvents. This study was undertaken to assess the impact of physical exertion on biological levels of acetone and styrene used as biological exposure indicators. Physiologically based toxicokinetic models were adapted and validated in order to simulate a typical weekly occupational exposure (8 h/day, 5 days) to acetone and styrene, separately or in co-exposure, at their current threshold limit values (ACGIH[®]) of 500 ppm and 20 ppm, respectively. Simulations were then conducted under workload levels corresponding to rest (12.5 W), 25 W and 50 W and the impact on the biological exposure indicators levels at the end of the last workshift of a week was examined for a typical worker. The predicted values were compared to results of both experimental and field studies which supported the adoption of the current biological exposure indices (BEIs) for styrene and acetone. For an exposure to 20 ppm, the end-of-shift value of styrene in venous blood for a workload of 50 W showed a 3-fold increase compared to the value at rest (0.17 mg/L), whereas the sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid in urine was 2.7 times higher than at rest (144 mg/g creatinine). The impact of workload was greater for urinary acetone following a 500-ppm exposure, where the end-of-shift values at 50 W showed a 3.5-fold increase compared to rest (28 mg/L). The co-exposure model predicted practically no effect of co-exposure to acetone on biological levels of styrene at these exposure levels. The model described well the impact of workload on internal exposure and revealed that workers with physical activity reaching 50 W present greater levels of biological exposure indicators for both solvents. Overall, these results showed that workload needs to be taken into account to avoid underestimations of the actual exposure to acetone and styrene for an optimal protection of workers.

KEYWORDS

Industrial solvents, workload, biological exposure indicators, toxicokinetic models

INTRODUCTION

The absorption of inhaled solvents and the levels of their biological exposure indicators could be influenced by physical exertion (workload), resulting mainly for an increase in pulmonary ventilation. Heavy tasks also cause a decrease in blood flow to the liver and kidneys and an increase in the blood flow to active skeletal muscles and skin.^(1, 2) According to the ACGIH[®], a workload level of 50 W, corresponding to a moderate exercise such as carrying weights from 7 to 15 kg, is assumed to be common in workplaces.⁽³⁾ Several studies conducted in volunteers exposed to solvents showed highest values of the biological indicators in individuals performing a physical task compared to those at rest.⁽⁴⁻¹⁰⁾ However, these studies often include an experimental design with exposure and exercise periods that are much shorter compared to usual occupational exposure conditions.

Modeling studies have also confirmed the important effect of variations in workload on several solvents kinetics.^(11, 12) Indeed, physiologically based toxicokinetic (PBTK) modeling allows characterizing the concentrations of contaminants in blood, breath, tissue groups and urine according to different scenarios.⁽¹³⁾ It can be used to assess the effects of various factors related to the exposure conditions, the properties of chemicals and the individuals' physiology on the kinetics of a given contaminant following occupational exposure.^(14, 15)

Acetone is an industrial solvent that is used in paint, plastic, artificial fibers and shoe factories. The ACGIH[®] adopted a threshold limit value time-weighted average (TLV-TWA) of 500 ppm for acetone to prevent local irritating effects on mucous membranes of the respiratory tract and the eyes. Based on the TLV-TWA value, a urinary concentration of 50 mg/L of acetone (ACE-U) at the end of an 8-hr workshift is recommended as a biological exposure indice (BEI[®]).⁽¹⁶⁾ Urinary concentrations of acetone have been found to be more correlated to airborne concentrations than acetone in the expired air or in blood.⁽¹⁷⁾

Styrene is a major chemical used in the manufacturing of polystyrene plastics and resins and is found in the air of several workplaces such as fiberglass boats and containers factories. A TLV-TWA of 20 ppm was adopted based on preventing toxic

effects on the central nervous system found at relatively low concentrations. The two recommended BEIs[®] proposed by the ACGIH[®] are the concentration of styrene in venous blood (0.2 mg/L) and the sum of mandelic acid (MA) and phenylglyoxylic acid (PGA) in urine (400 mg/g creatinine), both measured at the end of the workshift.⁽¹⁸⁾ In plastics and resins industries, styrene is often used simultaneously with acetone, which serves as an intermediate in chemical production and for clean-up purpose. Some authors reported co-exposure to these two solvents in humans which in some cases resulted in modifying both the concentration of styrene in blood (STY-B) and the amount of its metabolites in urine.^(4, 19, 20)

Water-soluble solvents such as acetone and styrene may interact with the respiratory tract when inhaled.⁽²¹⁾ This phenomenon was described as a washin-washout effect where the chemical is absorbed in the water of the wet mucous membranes of the respiratory tract during inhalation and desorbed during exhalation. This results in a lower uptake in the bloodstream than expected for hydrophilic solvents and shows that the mucous layer should be considered when studying their kinetics.^(22, 23) Thus, many PBTK models were proposed with detailed representations of the pulmonary airways in order to adequately describe the observed washin-washout effects of acetone and styrene.⁽²⁴⁻²⁹⁾ The particular behavior of such solvents is likely to be influenced by physical activity due to their solubility in water and blood. In general, the importance of workload as a potential determinant of BEI[®] values for solvents was not considered.

This study was undertaken to characterize the impact of workload on the biological levels of acetone and styrene or its metabolites in workers, both separately and in co-exposure, using PBTK modeling approach. It also aims to estimate retrospectively the level of workload in field studies that were used to determine the current BEIs[®] of these solvents.

METHODS

Description of the models

Two PBTK models were adapted to simulate the kinetics of acetone or styrene in humans under different workloads. Each model includes the liver, richly perfused tissues, slowly perfused tissues (muscles and skin) and fat as the main compartments. The acetone model included a renal compartment to account the urinary excretion of unchanged solvent. According to Kumagai and Matsunaga,⁽²⁴⁾ the gas exchange compartment was divided into three sub-compartments : the mucous layer lining the wall of the air tract during inhalation (MLI), the mucous layer lining the wall of the air tract during exhalation (MLE) and the alveolar area. In the case of styrene, a urine compartment was connected to the liver as described by Hamelin et al.⁽³⁰⁾ The metabolism of the two solvents was limited to the liver compartment and was described as a saturable process. In addition, a PBTK co-exposure model was constructed in order to describe the effect of a co-exposure to acetone on the kinetics of styrene in the human body. Based on previous modeling studies on solvent mixtures,⁽³¹⁻³³⁾ the individual models for acetone and styrene were interconnected via the liver where the mechanism of interaction (competitive inhibition) occurs to simulate co-exposure scenarios.

The volumes of the tissue groups and the partition coefficients are presented in Table I,^(6, 24, 27, 29, 30, 34-36) whereas the urinary output rate and the metabolic rate constants included in the model equations are presented in Table II.^(5, 18, 24, 37) The body weight was set to 70 kg and corresponds to a standard male worker. The relative volumes of the compartments are those used by Hamelin et al.⁽³⁰⁾ except for the renal compartment. Pulmonary ventilation and tissue blood flows, which are known to be modified by workload level, are presented in Table III^(22, 27, 30) for rest, 25 W and 50 W. Rest was assumed to be at 12.5 W on the basis of previous studies conducted in our laboratory in volunteers who remained seated in an inhalation chamber.^(38, 39) Blood flow to each tissue group corresponds to the fraction of the total cardiac output used in a PBTK model for hexane developed in our laboratory for different workloads.⁽³⁰⁾ The blood flow rate to the kidneys at rest and 50 W were taken from Astrand⁽²²⁾ and the value at 25 W was extrapolated linearly.

The equations describing the kinetics of acetone in the gas exchange compartments are from Kumagai and Matsunaga.⁽²⁴⁾ Due to the washin-washout effect, the acetone concentration in the alveolar air is distinguished from that in the expired air (C_{exp}). Thus, the latter corresponds to the sum of the fraction of the alveolar air (C_{out}) reaching the MLE and the fraction of the inhaled air (C_i) which was absorbed in the MLI during inhalation according to the following equation : $C_{exp}=F*C_{out}+(1-F)*C_i$, where F corresponds to 0.68 at rest and 0.89 with activity.⁽⁵⁾ An endogenous production rate of acetone set at 0.00283 mg/min/kg was considered in order to reproduce the basal blood concentration of 1.3 mg/L and the urinary concentration of 1.4 mg/L at steady-state (24 hours without exposure), as described by Wigaeus et al.⁽⁶⁾

The description of the lung compartment for styrene is based on a previous study in our laboratory.⁽⁵⁾ The alveolar ventilation rate was reduced to fractions of 0.68 and 0.70 for workloads corresponding to rest and activity, respectively. Styrene concentration in the expired air was calculated with the same equation as for acetone model, where F were set at 0.955 at rest and at 0.975 with activity.⁽⁵⁾ The synthesis of styrene metabolites in the liver was described according to Hamelin et al.⁽³⁰⁾ for n-hexane metabolite, where the metabolite is represented as a fractional yield of the total metabolized solvent. The transfer rates of styrene metabolites from the liver to urine were those used by Tardif et al.⁽⁵⁾ In our model, the amount of MA produced in the liver corresponded to 85% of total metabolized styrene as reported by ACGIH[®],⁽¹⁸⁾ whereas PGA amounts to 38% of MA based on the relative amounts of urinary metabolites reported previously.⁽³⁷⁾

The metabolic interaction between the two solvents for the co-exposure scenario was described as a competitive inhibition. The inhibition constant value (K_i) of acetone over styrene metabolism was set to be equal to its K_m value⁽³¹⁾ as described previously for other chemical mixtures.

Model validation

The simulation of the kinetics of acetone and styrene in humans following different exposure scenarios were performed with the software acsIXtreme (version 2.4.0.11; Aegis Technologies Group). The adequacy of the models to predict biological levels of acetone or styrene and its metabolites was verified by comparing simulated values to those obtained in experimental studies conducted among volunteers in our laboratory⁽⁵⁾.

^{10, 25)} and by other groups ^(4, 6, 8, 9, 22, 36) following different exposure schemes. The estimation of the pulmonary retention of the solvents was calculated using the difference between inhaled air and expired air.⁽⁷⁾ Urinary concentrations were predicted on the basis of the urine volume produced during the last two hours of exposure.

Exposure scenarios of a typical workweek

Occupational exposure was simulated to assess the biological concentrations in a typical worker. The workweek included a 7-hour per day (5 days) exposure (4 hours in the morning and 3 hours in the afternoon) with a 1-hour break and a 16-hour period after working hours without exposure. Simulations were conducted with an airborne concentration of 500 ppm for acetone and 20 ppm for styrene at 3 levels of workload. For co-exposure, the airborne concentration of styrene was set at 20 ppm while that of acetone were 200, 500 and 1000 ppm.

Field studies

A literature review was conducted in order to compare the biological concentrations found in workers to those obtained with model simulations. We compiled both field studies selected by the ACGIH[®] in the documentations related to acetone and styrene BEIs[®] and those which reported a linear regression between daily average airborne concentrations and biological exposure indicators concentrations in end-of-shift urinary or blood samples. Studies presenting a lack of information about the regression equations or very low exposure levels were excluded from the calculations. A special attention was brought to information on exposure conditions of workers such as physical efforts or the type of work. The level of biological indicators corresponding to exposure at TLV-TWA was calculated using each regression equation and compared to the results of the simulations over a workweek at three workload levels (rest, 25W, 50W).

RESULTS

Simulation of experimental data for model validation

The accuracy of the PBTK models to predict biological data in human volunteers exposed to acetone or styrene under different exposure scenarios and workloads is illustrated in Figures 1-4.

Acetone

Figure 1 shows the observed and simulated time courses of acetone concentration in alveolar air, venous blood and urine at rest based on a study from Laparé.⁽²⁵⁾ Good agreements were obtained between the sets of data and the results of PBTK simulations. Figure 2 presents the observed and predicted values of acetone in venous blood at rest and with an activity of 50 W for two hours measured by Wigaeus et al.⁽⁶⁾ A good correspondence was obtained between simulated and observed values at rest, while there was a slight overestimation of blood levels with increased workload compared to the observed values at rest followed by exercise.

Figure 3A shows simulations of the variation in ACE-U under different workloads compared to the results of Tardif et al.⁽⁵⁾ obtained in volunteers exposed to 500 ppm. Except for exposures at rest, simulated values were within one standard deviation of the observed mean values. Pezzagno et al.⁽⁸⁾ provided linear regression equations describing the relationship between acetone level in urine and air according to different scenarios at airborne concentrations from 23 to 210 ppm and for different durations of rest or exercise. ACE-U calculated from these equations were 6.3, 7.3 and 8.3 mg/L at 200 ppm for each exposure scenario, respectively, whereas the simulated values were 5.1, 7.2 and 8.6 mg/L. Those scenarios corresponded to exposures of 2h at rest, 4h at rest and 2h with alternate periods at rest or 50 W, respectively.

According to model predictions following a daily exposure (7h of work and 1h break) at 500 ppm, the fractions of acetone retained in the body correspond to 55%, 54% and 48% at rest, 25W and 50W, respectively, which agree well with the range of 40% to 53% reported previously.^(6, 7, 22, 23)

Styrene

The sum of MA and PGA in urine and the concentrations of styrene in alveolar air predicted by the PBTK model match well with the data from Truchon et al.⁽¹⁰⁾ following a 7-hr exposure at 20 ppm as illustrated in figure 3B. Values of STY-B reported by Astrand et al.⁽⁹⁾ for a 2-hr exposure at 50 ppm were 0.3 and 1.4 mg/L at rest and 50 W, respectively, compared to predicted values of 0.35 and 1.21 mg/L, respectively. The results for a similar exposure at 150 ppm of styrene were 1.0 (rest) and 4.7 mg/L (50W) compared to simulated values of 1.22 and 4.68 mg/L. Ramsey et al.⁽³⁶⁾ reported that the maximal concentration of styrene in arterial blood was 0.92 mg/L among 4 volunteers at the end of a 6-hr exposure to 80 ppm at rest, which is in very good agreement with the predicted value of 0.93 mg/L.

Prediction of workload impact on biological levels over a typical workweek

Acetone

The time course of predicted acetone concentrations in venous blood during a typical workweek at rest, 25 W and 50 W is shown in Figure 5A. Acetone level in blood increases continuously during working hours without reaching steady state levels and then decreases following the cessation of exposure. Values do not return to baseline endogenous levels of acetone by the next morning no matter the workload (7.42 mg/L at 50 W and 1.94 mg/L at rest on Friday morning). The time course of ACE-U during a workweek is similar to that in blood, except that maximal concentration occurs between 90 to 120 minutes following cessation of exposure depending on the workload level (data not shown).

Figure 6 presents the results of model simulations for ACE-U at various sampling times over the workweek for different workload levels. End-of-shift ACE-U did not increase significantly (less than 3%) between Day 1 and Day 5. For a 500-ppm exposure, the increase in end-of-shift ACE-U produced by physical activity compared with rest (27.5 mg/L) was 1.6-fold at 25 W and 3.5-fold at 50 W. ACE-U at 50 W was about 2-fold higher than the current recommended BEI[®] (50 mg/L). Interestingly, the level of workload corresponding to a urinary level of 50 mg/L in a typical worker exposed to 500 ppm of acetone at the end of a workweek was approximately 25 W.

Styrene

Repeated daily exposures result in a slight increase in STY-B, especially at 50 W (Figure 5B). Similarly to unchanged acetone in urine, maximal concentration of styrene metabolites in urine occurs at approximately 4.5 hours following the cessation of exposure (data not shown). The simulated relative uptake of styrene corresponded to 90% and 85% of absorbed styrene compared to inhaled solvent at rest and 50 W, respectively. The results of model simulations for end-of-shift STY-B and metabolites after the first and fifth day of the workweek (20 ppm at rest, 25 W and 50 W) are presented in Figure 7. The impact of workload is quite similar for urinary metabolites and STY-B. The Friday end-of-shift values of STY-B for an activity of 25 W and 50 W showed 1.5-fold and 3-fold increases compared to the value at rest (0.17 mg/L), whereas those of MA and PGA in urine were 1.4-fold and 2.7-fold higher than at rest (144 mg/g creatinine), respectively. The level of STY-B at 50 W was much higher than the recommended BEI[®] (0.2 mg/L) while the level of metabolites in urine at the same workload was nearly equal to the reference value. The level of workload corresponding to the BEIs[®] in the blood (STY-B) and the urine (MA and PGA) of a typical worker exposed to 20 ppm of styrene at the end of a workweek was calculated to be about 20 W and 50 W, respectively.

Impact of co-exposure

The combined model predicted that co-exposure to acetone modifies slightly the levels of STY-B and urinary metabolites depending on workload and acetone concentration (Table IV). For instance, following a workweek exposure at 20 ppm of styrene and 500 ppm of acetone, co-exposure increases STY-B both at rest (9%) and at 50 W (26%), respectively, whereas the sum of MA and PGA in urine remained almost unchanged (decrease of 1% and 6%, respectively).

Level of workload in published field studies

Tables V-VII present the selected field studies and the workplaces characteristics, *i.e.* industrial sectors, chemicals used in addition to acetone or styrene and airborne concentrations. The reported regression equations between inhaled concentrations and biological indicators concentrations for the two solvents in workers at the end of shift are also shown.^(8, 17, 40-61) The study from Kawai et al.⁽⁴¹⁾ was excluded from the calculations because the results were much higher compared to other studies due to a

very low range of levels of acetone in air (from 1 to 30 ppm) and great variations in data between workers. Studies cited in proceedings of annual meetings which presented incomplete regression equations were also excluded from calculations.

The level of biological exposure indicator corresponding to a 500-ppm exposure of acetone or a 20-ppm of styrene over a workweek was calculated for each study. For acetone, the arithmetic mean weighted by the number of subjects was 52.3 mg/L of ACE-U at the end of the shift, which agrees most with the predicted concentration for 25 W (45 mg/L) (Figure 6). The values STY-B and its metabolites were 0.48 mg/L and 438.6 mg/g creatinine, respectively. These values both correspond to a level of workload of 50 W predicted by the PBTK model (Figure 7).

Overall, there were no reports of the level of physical activity or the working position by the authors in the selected field studies. Indirectly, Pezzagno et al.,⁽⁴⁴⁾ who reported a similar regression equation as Ghittori et al.,⁽⁴⁰⁾ observed a pulmonary ventilation rate ranging between 12 and 18 L/min (light physical activity) in the workers, which was considered a light physical activity by the authors. Seven field studies measuring STY-B or MA and PGA in the urine of workers reported acetone concentrations in the air from 10 to 300 ppm with an average of 138 ppm.

DISCUSSION

A PBTK modeling approach was adapted to evaluate the influence of workload on the kinetics of acetone and styrene and to characterize the relationship between airborne concentrations and biological indicator levels in workers. Overall, simulations provided reasonable fits to observed data in volunteers exposed at rest and with variations of workload which validates the capacity of the models to predict the time course of biological concentrations of acetone and styrene under various workload levels.

PBTK modeling

The simulations were based on exposure scenarios with constant airborne concentrations and using workload and physiological parameters for a typical male worker of 70 kg. It is important to take into account that those conditions may vary during the day for a real worker and that kidney and liver functions may be different from one individual to another. However, the results obtained using typical values from workers and workplaces should apply to a majority of workers.

Acetone

Several PBTK models have been developed to predict the particular behavior of acetone in the human body.⁽²⁴⁻²⁷⁾ The description of the lungs proposed by Kumagai et al.⁽²⁴⁾ appeared to be appropriate to simulate acetone levels in blood, urine or breath following exposures at rest or with exercise. Although soluble solvents have been proven to be transferred to the blood via epithelial lining in the nose of rodents,⁽⁶²⁾ this route does not represent a significant portion of total uptake with a blood/water partition coefficient lower than one such as acetone (0.62).⁽⁶⁾ Moreover, uptake of solvents with blood/air partition coefficients higher than 500 (245 for acetone) is more likely to be modified by mucosal blood flow.⁽²⁸⁾

Styrene

Similarly, the kinetics of unchanged styrene and its metabolites into human body have been described by several PBTK models.⁽⁶³⁻⁶⁷⁾ The PBTK model developed in this study represents the metabolites as fractional yields of the metabolized styrene, which allows to link their production directly to the metabolism of styrene.

Co-exposure

To our knowledge, no PBTK model has been published to describe the effect of a co-exposure to acetone on styrene biological levels. The K_m value of acetone was used as the inhibition constant (K_i for competitive inhibition) due to a lack of appropriate data that would allow the optimization of another K_i value.^(4, 43, 68-70)

Characteristics of the chemicals

The transfer of highly blood-soluble and rapidly metabolized substances through the respiratory tracts is limited by alveolar ventilation.⁽²⁷⁾ A large portion of chemicals reaching the alveolar region is removed by the blood. Thus, the impact of workload on the pulmonary absorption of chemicals with high blood/air partition coefficient such as acetone and styrene is greater than for less soluble compounds such as n-hexane, as was confirmed by previous studies from our laboratory.^(11, 38, 39) The predicted relative uptakes of styrene at rest and 50 W (90% and 85%) were much higher than for acetone (55% and 48%). However, the simulated relative uptake of acetone in the body, which is relatively low considering the solubility of the solvent in blood, is due to an important washin-washout effect where only a fraction of inhaled acetone reaches the alveoli.^(6, 23)

As shown in the simulated results from Figures 6-7, the absorbed dose of acetone or styrene and their exposure indicators levels are higher for an activity of 50 W compared to rest. On the other hand, even if ACE-U or STY-B have not returned to background level the morning following an 8-hour workshift, a preceding 8-hour exposure has only little effect on the biological levels by the end of that day.⁽⁷¹⁾ Indeed, according to the PBTK model simulations of a workweek, end-to-shift biological levels at Day 5 compared to Day 1 are only slightly higher with an activity of 50 W than at rest or 25 W.

In the case of acetone only, a previous study from literature showed that conditions involving light workload does not have a significant effect on the endogenous production of acetone by the liver which remains constant.⁽⁷²⁾ This means that the impact of workload occurs mainly through the absorption of acetone in the lungs during exposure.

Characteristics of biomarkers and field studies

Acetone

Authors agree that urinary concentrations of acetone, uncorrected for specific gravity, are more suitable than other bioindicators to be used as an index of biological exposure.^(6, 17, 44, 71, 73) Furthermore, acetone is excreted through kidneys by simple diffusion.⁽⁶⁾ Unlike in alveolar air or blood, chemicals are continuously accumulated in the bladder.

Styrene

Unlike unchanged acetone, the amount of styrene metabolites in urine showed a better correlation with styrene concentration in ambient air when corrected for creatinine. However, MA and PGA are not specific indicators of styrene exposure since they are also metabolites of ethylbenzene,⁽¹⁸⁾ which means their measurement in workers should be taken along with STY-B. However, according to PBTK simulations, the latter decreases rapidly after cessation of exposure. Thus, sampling time may be very important for measurements.

Field studies

Field studies were examined in order to determine whether the workload has been taken into account while determining a BEI[®] for acetone or styrene exposure. Some discrepancies were observed between the results of those studies, which could be explained by differences in the working conditions including workload and use of protective equipment, in individual characteristics or in sampling times, techniques and storage. Kawai et al.⁽⁴¹⁾ explained the high results in their study by possible spontaneous desorption of acetone from the carbon cloth from sampling equipments. In some studies, the presence of another solvent which could modify the amount of chemicals in fluids was noted. For example, Kawai et al.⁽⁴²⁾ mentioned that co-exposure with 3-isopropanol, for which acetone is a metabolite, results in higher concentrations of acetone in urine. The study from Guillemin et al.⁽⁵⁸⁾ conducted in a plant using styrene, which mentioned concomitant exposure of the workers from 10 to 300 ppm of acetone in the air, showed the highest mean of MA and PGA in urine.

Biological monitoring and impact of the workload on the relationship between airborne and biological concentrations

BEIs[®] correspond to biological levels observed at the recommended maximum airborne concentration in the workplace. Those guidelines were established to prevent health effects resulting from an occupational exposure to a chemical. However, when the external exposure is the same for different workers, the amount that enters the body may differ depending on their alveolar ventilation. Simulations of a workweek exposure at the TLV-TWA showed quite different biological concentrations of acetone and styrene at various workload levels.

The PBTk models predicted that workload has a great impact on the relationship between the airborne concentration of acetone or styrene in a workday and the levels of their biological indicators. According to our scenario of an occupational exposure, which included two periods of exposure and a 1-hour break without exposure each day, the time-weighted average airborne concentrations of solvents over a workday are lower than the recommended TLV-TWA. The results of biological levels would have been a little higher in the case of a constant 8-hour exposure without break. However, the extent of these increases would not modify the importance of the impact of workload on biological levels. Moreover, the exposure scenario we used is more representative of the conditions in the workplaces.

As shown by PBTk simulations with an exposure at the TLV-TWA and an activity of 50 W, which is the reference workload level proposed by the ACGIH[®],⁽³⁾ the concentrations of ACE-U are 2-fold higher than the current BEI[®] value. Thus, since the BEI[®] value was set according to the TLV-TWA, a worker performing an activity of 50 W will present high biological levels (internal dose) which may cause systemic effects. The simulations also showed that the physical demand corresponding to the average ACE-U levels found in field studies concerning acetone exposure was around 25 W.

The concentrations of STY-B were much higher (2.5-fold) than the current BEI[®] value following a workweek exposure at the TLV-TWA and 50 W. Those levels may be harmful for workers performing heavy exercise. In such situation, biological monitoring should be used along with environmental monitoring in order to ensure the protection of all workers regardless of the workload. Inversely, following the same exposure

scenario, the concentrations of MA and PGA in urine at 50 W was similar to the corresponding BEI[®]. In both cases, the predicted level of workload found in styrene field studies corresponded to 50 W rather than 25 W.

It is not clear why such predicted levels of workload in field studies are different between acetone and styrene. The levels of workload estimated in those studies by the PBTK models suggest that the tasks performed by workers may be more demanding in styrene industries (50 W) than the ones using acetone as the main solvent (25 W). This could depend on the workers (and then on their tasks) who were monitored by the authors in the field studies⁽²⁾ or on other factors such as percutaneous absorption of styrene, and need further investigations. Workers having high internal values may perform activities exposing them to higher amounts of chemicals such as physical activity.

The PBTK simulations showed potential interactions between acetone and styrene which modifies the internal concentrations of styrene and its metabolites. Moreover, the increase in the concentrations of STY-B was enhanced by a higher level of workload. However, the common concentrations of airborne acetone reported in field studies conducted in styrene industries were lower than 300 ppm. At 200 ppm of acetone, the PBTK model predicted that the impact of co-exposure is less important, with an increase of 10% of STY-B at 50 W, which remains within the biological variability values. Thus, co-exposure with acetone may only slightly interfere in the biological monitoring of workers in styrene industries in normal conditions, though a special care should still be brought to the workload when monitoring workers exposed to those solvents.

CONCLUSION

The present PBTK models confirm and adequately describe the significant impact of workload on acetone and styrene kinetics and biological exposure indicators. The predictions also showed that a co-exposure to acetone could lead to slightly higher biological levels of styrene at airborne concentrations normally found in industries. Compared to the data from field studies, the simulated results of the PBTK models estimated that the level of workload corresponded to 25 W for acetone exposures and

to 50 W in styrene industries. Exposure to concentrations below the current TLV-TWA with workload above 25 W could lead to biological indicators values exceeding BEIs[®]. In other words, biological monitoring of workers exposed to these solvents may prevent underestimation of their actual internal exposure and health risk. As for acetone and styrene, PBTK models could help determining which chemicals' kinetics is more likely to be modified by variations in workload intensity. The present study highlighted the importance of taking workload into account for the re-evaluation of actual BEIs[®] and risk assessments in workplaces.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), France, and by the Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST), Québec, Canada.

REFERENCES

- 1 **Csanady, G.A., and J.G. Filser:** The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. *Arch Toxicol* 74(11): 663-672 (2001).
- 2 **Lof, A., and G. Johanson:** Toxicokinetics of organic solvents: a review of modifying factors. *Crit Rev Toxicol* 28(6): 571-650 (1998).
- 3 **ACGIH:** *Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices*. Cincinnati, Ohio: ACGIH Signature Publications, 2008.
- 4 **Wigaeus, E., A. Lof, and M.B. Nordqvist:** Uptake, distribution, metabolism, and elimination of styrene in man. A comparison between single exposure and co-exposure with acetone. *Br J Ind Med* 41(4): 539-546 (1984).
- 5 **Tardif, R., G. Charest-Tardif, G. Truchon and M. Brochu:** "Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants". In *Project 099-170*. Montréal: IRSST, 2007.
- 6 **Wigaeus, E., S. Holm, and I. Astrand:** Exposure to acetone. Uptake and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 7(2): 84-94 (1981).
- 7 **Jakubowski, M., and H. Wieczorek:** The effects of physical effort on pulmonary uptake of selected organic compound vapours. *Pol J Occup Med* 1(1): 62-71 (1988).
- 8 **Pezzagno, G., M. Imbriani, S. Ghittori, E. Capodaglio, and J. Huang:** Urinary elimination of acetone in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 12(6): 603-608 (1986).
- 9 **Astrand, I., A. Kilbom, P. Ovrum, I. Wahlberg, and O. Vesterberg:** Exposure to styrene. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism. *Work Environ Health* 11(2): 69-85 (1974).
- 10 **Truchon, G., M. Brochu, and R. Tardif:** Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: III. Styrene. *J Occup Environ Hyg* 6(8): 460-467 (2009).
- 11 **Sari-Minodier, I., G. Truchon, G. Charest-Tardif, A. Berube, and R. Tardif:** The effect of workload on biological monitoring of occupational exposure to toluene and n-Hexane: contribution of physiologically based toxicokinetic modeling. *J Occup Environ Hyg* 6(7): 415-432 (2009).
- 12 **Kumagai, S., I. Matsunaga, and T. Tabuchi:** Effects of variation in exposure to airborne acetone and difference in work load on acetone concentrations in blood, urine, and exhaled air. *Am Ind Hyg Assoc J* 59(4): 242-251 (1998).
- 13 **Krishnan, K., and M.E. Andersen:** Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. In *Principles and methods of toxicology*, A.W. Hayes (ed.), pp. 193-241. Philadelphia: Taylor & Francis, 2001.
- 14 **Droz, P.O.:** Pharmacokinetic modeling as a tool for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 65(1): S53-S59 (1993).
- 15 **Mason, H., and K. Wilson:** Biological monitoring: The role of toxicokinetics and physiologically based pharmacokinetic modeling. *American Industrial Hygiene Association Journal* 60(2): 237-242 (1999).
- 16 **ACGIH:** Acetone. In *Documentation of the Biological Exposure Indices*. Cincinnati, Ohio: ACGIH Signature Publications, 2001.
- 17 **Fujino, A., T. Satoh, T. Takebayashi, H. Nakashima, H. Sakurai, T. Higashi et al.:** Biological monitoring of workers exposed to acetone in acetate fibre plants. *Br J Ind Med* 49(9): 654-657 (1992).
- 18 **ACGIH:** Styrene. In *Documentation of the Biological Exposure Indices*. Cincinnati, Ohio: ACGIH Signature Publications, 2003.

- 19 **Dolara, P., G. Caderni, M. Lodovici, G. Santoni, M. Salvadori, and A. Baroni:** Determination of styrene in the urine of workers manufacturing polystyrene plastics. *Ann Occup Hyg* 28(2): 195-199 (1984).
- 20 **Elovaara, E., K. Engstrom, T. Nakajima, S.S. Park, H.V. Gelboin, and H. Vainio:** Metabolism of inhaled styrene in acetone-, phenobarbital- and 3-methylcholanthrene-pretreated rats: stimulation and stereochemical effects by induction of cytochromes P450IIE1, P450IIB and P450IA. *Xenobiotica* 21(5): 651-661 (1991).
- 21 **Hlastala, M.P.:** Highly soluble gases exchange in the pulmonary airways. *Arch Physiol Biochem* 111(4): 289-292 (2003).
- 22 **Astrand, I.:** Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. In *Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination*, V. Fiserova-Bergerova (ed.), pp. 107-130. Boca Raton: CRC Press, 1983.
- 23 **Schrikker, A.C., W.R. de Vries, A. Zwart, and S.C. Luijendijk:** Uptake of highly soluble gases in the epithelium of the conducting airways. *Pflugers Arch* 405(4): 389-394 (1985).
- 24 **Kumagai, S., and I. Matsunaga:** Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occup Environ Med* 52(5): 344-352 (1995).
- 25 **Laparé, S.:** Validation d'une approche permettant d'utiliser l'air expiré en vue de la surveillance biologique de l'exposition aux solvants industriels en milieu de travail. In Faculty of Medicine, pp. 366. Montréal: Université de Montréal, 1997.
- 26 **Mork, A.K., and G. Johanson:** A human physiological model describing acetone kinetics in blood and breath during various levels of physical exercise. *Toxicol Lett* 164(1): 6-15 (2006).
- 27 **Johanson, G.:** Modelling of respiratory exchange of polar solvents. *Ann Occup Hyg* 35(3): 323-339 (1991).
- 28 **Kumagai, S., and I. Matsunaga:** A lung model describing uptake of organic solvents and roles of mucosal blood flow and metabolism in the bronchioles. *Inhal Toxicol* 12(6): 491-510 (2000).
- 29 **Truchon, G., R. Tardif, P.O. Droz, G. Charest-Tardif, G. Pierrehumbert, and D. Drolet:** "Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation: Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition". In *Études et recherches*, R-337. Montréal: IRSST, 2003.
- 30 **Hamelin, G., G. Charest-Tardif, G. Truchon, and R. Tardif:** Physiologically based modeling of n-hexane kinetics in humans following inhalation exposure at rest and under physical exertion: impact on free 2,5-hexanedione in urine and on n-hexane in alveolar air. *J Occup Environ Hyg* 2(2): 86-97 (2005).
- 31 **Dennison, J.E., M.E. Andersen, and R.S. Yang:** Characterization of the pharmacokinetics of gasoline using PBPK modeling with a complex mixtures chemical lumping approach. *Inhal Toxicol* 15(10): 961-986 (2003).
- 32 **Haddad, S., G. Charest-Tardif, R. Tardif, and K. Krishnan:** Validation of a physiological modeling framework for simulating the toxicokinetics of chemicals in mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol* 167(3): 199-209 (2000).
- 33 **Tardif, R., G. Charest-Tardif, J. Brodeur, and K. Krishnan:** Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 144(1): 120-134 (1997).
- 34 **Fiserova-Bergerova, V., and M.L. Diaz:** Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *Int Arch Occup Environ Health* 58(1): 75-87 (1986).
- 35 **Sato, A., and T. Nakajima:** Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br J Ind Med* 36(3): 231-234 (1979).

- 36 **Ramsey, J.C., J.D. Young, R.J. Karbowski, M.B. Chenoweth, L.P. McCarty, and W.H. Braun:** Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 53(1): 54-63 (1980).
- 37 **Guillemin, M.P., and M. Berode:** Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 49(10): 497-505 (1988).
- 38 **Nadeau, V., G. Truchon, M. Brochu, and R. Tardif:** Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure of various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: I. Toluene. *J Occup Environ Hyg* 3(9): 481-489 (2006).
- 39 **Tardif, R., V. Nadeau, G. Truchon, and M. Brochu:** Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: II. n-Hexane. *J Occup Environ Hyg* 4(7): 502-508 (2007).
- 40 **Ghittori, S., M. Imbriani, G. Pezzagno, and E. Capodaglio:** The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 48(9): 786-790 (1987).
- 41 **Kawai, T., T. Yasugi, Y. Uchida, O. Iwami, and M. Ikeda:** Urinary excretion of unmetabolized acetone as an indicator of occupational exposure to acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 62(2): 165-169 (1990).
- 42 **Kawai, T., T. Yasugi, K. Mizunuma, S. Horiguchi, H. Iguchi, and M. Ikeda:** Curvi-linear relation between acetone in breathing zone air and acetone in urine among workers exposed to acetone vapor. *Toxicol Lett* 62(1): 85-91 (1992).
- 43 **Mizunuma, K., T. Yasugi, T. Kawai, S. Horiguchi, and M. Ikeda:** Exposure-excretion relationship of styrene and acetone in factory workers: a comparison of a lipophilic solvent and a hydrophilic solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 25(1): 129-133 (1993).
- 44 **Pezzagno, G., M. Imbriani, S. Ghittori, and E. Capodaglio:** Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents: effect of the work load. *Am Ind Hyg Assoc J* 49(11): 546-552 (1988).
- 45 **Satoh, T., K. Omae, T. Takebayashi, H. Nakashima, T. Higashi, and H. Sakurai:** Acetone excretion into urine of workers exposed to acetone in acetate fiber plants. *Int Arch Occup Environ Health* 67(2): 131-134 (1995).
- 46 **Apostoli, P., F. Brugnone, L. Perbellini, V. Cocheo, M.L. Bellomo, and R. Silvestri:** Occupational styrene exposure: environmental and biological monitoring. *Am J Ind Med* 4(6): 741-754 (1983).
- 47 **Bartolucci, G.B.:** Biomonitoring of occupational exposure to low styrene levels. *Ann Am Conf Governmental Ind Hyg* 12: 275-282 (1985).
- 48 **Bartolucci, G.B., P. Chiesura Corona, E. De Rosa, G.P. Gori, F. Brugnone, and L. Perbellini:** Environmental and biological monitoring of workers exposed to styrene. In *Biological monitoring of exposure to chemicals. Organic compounds*, M.H. Ho and H.K. Dillon (eds.), pp. 155-168. New York: John Wiley and Sons, 1987.
- 49 **Brugnone, F., L. Perbellini, G.Z. Wang, G. Maranelli, E. Raineri, E. De Rosa et al.:** Blood styrene concentrations in a "normal" population and in exposed workers 16 hours after the end of the workshift. *Int Arch Occup Environ Health* 65(2): 125-130 (1993).
- 50 **Gobba, F., C. Galassi, S. Ghittori, M. Imbriani, F. Pugliese, and A. Cavalleri:** Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health* 19(3): 175-182 (1993).
- 51 **Imbriani, M., F. Gobba, S. Ghittori, R. Di Rico, M. Piscitelli, E. Capodaglio, et al.:** Biological monitoring of occupational exposure to styrene. Comparison between

- urinary mandelic acid concentration and styrene concentration in urine and blood. *Appl Occup Environ Hyg* 5(4): 223-228 (1990).
- 52 **Kawai, T., T. Yasugi, K. Mizunuma, S. Horiguchi, H. Iguchi, Y. Uchida et al.:** Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 64(4): 223-234 (1992).
- 53 **Ong, C.N., C.Y. Shi, S.E. Chia, S.C. Chua, H.Y. Ong, B.L. Lee et al.:** Biological monitoring of exposure to low concentrations of styrene. *Am J Ind Med* 25(5): 719-730 (1994).
- 54 **Perbellini, L., L. Romeo, G. Maranelli, G. Zardini, C. Alexopoulos, and F. Brugnone:** Biological monitoring of fluctuating occupational exposures to styrene. *Med Lav* 81(5): 382-389 (1990).
- 55 **Bartolucci, G.B., L. Perbellini, G.P. Gori, F. Brugnone, P. Chiesura Corona, and E. De Rosa:** Occupational exposure to solvents: field comparison of active and passive samplers and biological monitoring of exposed workers. *Ann Occup Hyg* 30(3): 295-306 (1986).
- 56 **De Rosa, E., M. Cellini, G. Sessa, M.L. Scapellato, G. Marcuzzo and G.B. Bartolucci:** The importance of sampling time and co-exposure to acetone in the biological monitoring of styrene-exposed workers. *Appl Occup Environ Hyg* 11(5): 471-475 (1996).
- 57 **Elia, V.J., L.A. Anderson, T.J. Macdonald, A. Carson, C.R. Buncher, and S.M. Brooks:** Determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids in styrene exposed workers and a control population. *Am Ind Hyg Assoc J* 41(12): 922-926 (1980).
- 58 **Guillemin, M.P., D. Bauer, B. Martin, and A. Marazzi:** Human exposure to styrene. IV. Industrial hygiene investigations and biological monitoring in the polyester industry. *Int Arch Occup Environ Health* 51(2): 139-150 (1982).
- 59 **Ikeda, M., A. Koizumi, M. Miyasaka, and T. Watanabe:** Styrene exposure and biologic monitoring in FRP boat production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 49(3-4): 325-339 (1982).
- 60 **Scapellato, M.L., G. Marcuzzo, G. Mastrangelo, G. Sessa, M. Cellini, E. De Rosa, et al.:** Environmental and biological monitoring of styrene exposure: Urinary excretion of D-glucaric acid compared with exposure indices. *J Occup Health* 40(4): 313-318 (1998).
- 61 **Sollenberg, J., R. Bjurstrom, K. Wrangskog, and O. Vesterberg:** Biological exposure limits estimated from relations between occupational styrene exposure during a workweek and excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 60(5): 365-370 (1988).
- 62 **Morris, J.B.a.D.G.C.:** Deposition of ethanol and acetone vapors in the upper respiratory tract of the rat. *Fundam Appl Toxicol* 6: 78-88 (1986).
- 63 **Ramsey, J.C., and M.E. Andersen:** A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 73(1): 159-175 (1984).
- 64 **Jonsson, F., and G. Johanson:** Physiologically based modeling of the inhalation kinetics of styrene in humans using a bayesian population approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 179(1): 35-49 (2002).
- 65 **Csanady, G.A., A.L. Mendrala, R.J. Nolan, and J.G. Filser:** A physiologic pharmacokinetic model for styrene and styrene-7,8-oxide in mouse, rat and man. *Arch Toxicol* 68(3): 143-157 (1994).
- 66 **Droz, P.O., and M.P. Guillemin:** Human styrene exposure. V. Development of a model for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 53(1): 19-36 (1983).

- 67 **Perbellini, L., P. Mozzo, P.V. Turri, A. Zedde, and F. Brugnone:** Biological exposure index of styrene suggested by a physiologico-mathematical model. *Int Arch Occup Environ Health* 60(3): 187-193 (1988).
- 68 **Apostoli, P., G. Alessandro, D. Placidi, and L. Alessio:** Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health* 71(7): 445-452 (1998).
- 69 **De Rosa, E., M. Cellini, G. Sessa, C. Saletti, G. Rausa, G. Marcuzzo et al.:** Biological monitoring of workers exposed to styrene and acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 65(1 Suppl): S107-110 (1993).
- 70 **Marhuenda, D., M.J. Prieto, J.F. Periago, J. Marti, L. Perbellini, and A. Cardona:** Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 69(6): 455-460 (1997).
- 71 **Imbriani, M., and S. Ghittori:** Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health* 78(1): 1-19 (2005).
- 72 **Walther, A., and G. Neumann:** [The course of acetone elimination in the expiratory air in cyclists prior to, during and after a specific laboratory stress]. *Acta Biol Med Ger* 22(1): 117-121 (1969).
- 73 **Gobba, F., S. Ghittori, M. Imbriani, L. Maestri, E. Capodaglio, and A. Cavalleri:** The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ* 199(1-2): 3-12 (1997).

TABLE I. Tissue volumes and partition coefficients of acetone and styrene

| | Volume (L) ^A | λ tissue:air Acetone ^E | λ tissue:air Styrene ^H |
|--------------------------------------|-------------------------|--|--|
| Mucous layer of inhaled air tract | 0.001 ^B | 395 ^F | |
| Mucous layer of exhaled air tract | 0.001 ^B | 395 ^F | |
| Alveolus of lung | 0.029 x BW ^C | 245 ^F | 52 ^I |
| Fat | 0.190 x BW | 86 | 2600 |
| Liver | 0.026 x BW | 146 | 140 |
| Richly perfused tissues ^D | 0.046 (0.05) x BW | 146 | 296.4 |
| Slowly perfused tissues | 0.620 x BW | 151 | 52 |
| Kidney | 0.004 x BW ^C | 146 | |
| Urine:air partition coefficient | | 325 ^G | |

Abbreviations: λ : partition coefficient; BW: body weight (kg)

^AVolumes from Hamelin et al. ⁽³⁰⁾ (except for mucous layers, lungs and kidney compartments)

^BFrom Johanson, ⁽²⁷⁾ for outermost layer only (1-5 μm thick and area of 5000 cm^2)

^CCalculated by Kumagai and Matsunaga ⁽²⁴⁾

^DThe value in parentheses is for styrene model (without kidney compartment)

^EFrom Fiserova-Bergerova et al. ⁽³⁴⁾ (except for mucous layers)

^FFrom Sato and Nakajima, ⁽³⁵⁾ the mucosa:air distribution equals to water:air partition coefficient and the lung:air distribution equals to blood:air partition coefficient

^GFrom Wigaeus et al. ⁽⁶⁾

^HFrom Truchon et al. ⁽²⁹⁾

^IFrom Ramsey et al., ⁽³⁶⁾ the lung:air distribution equals to blood:air partition coefficient

TABLE II. Metabolic constants and urinary excretion rates of acetone and styrene

| | Acetone ^A | Styrene ^B |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Vmax (mg/min/kg) | 0.31 x BW ^{0.75} | 0.10675 x BW ^{0.75} |
| Km (mg/L) | 48.4 | 0.36 |
| Fraction of styrene metabolized to MA ^C | | 0.85 |
| Fraction of MA metabolized to PGA ^D | | 0.38 |
| Urinary excretion rate of MA and PGA (min ⁻¹ .kg ⁻¹) ^E | | 0.00822 x BW ^{-0.3} |
| Urine output (mL/min/kg) ^A | 0.0308 x BW ^{0.82} | |

Abbreviations: BW: body weight (kg); MA: mandelic acid; PGA: phenylglyoxylic acid

^ACalculated by Kumagai and Matsunaga⁽²⁴⁾

^BMetabolic constants from Truchon et al.⁽²⁹⁾

^CFrom ACGIH[®]⁽¹⁸⁾

^DCalculated for a total excretion of PGA equal to 33% of the amount of metabolites in urine⁽³⁷⁾

^EExcretion rate from Tardif et al.⁽⁵⁾

TABLE III. Alveolar ventilation rate and blood flow rate at rest, 25 W and 50 W^A

| | Rest | 25 W | 50 W |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Alveolar ventilation (L/min) | 5.87 | 8.98 | 17.97 |
| Cardiac output (L/min) | 5.87 | 7.55 | 10.04 |
| Fraction of total cardiac output | | | |
| Fat | 0.05 | 0.06 | 0.06 |
| Liver | 0.26 | 0.21 | 0.16 |
| Richly perfused tissues ^B | 0.24 (0.44) | 0.17 (0.32) | 0.16 (0.27) |
| Slowly perfused tissues | 0.25 | 0.41 | 0.51 |
| Kidney ^C | 0.20 | 0.15 | 0.11 |
| Respiratory rate (min ⁻¹) ^D | 14 | 15.3 | 18 |

^AFrom Hamelin et al. ⁽³⁰⁾ (except for kidney compartment)

^BThe values in parentheses are for styrene model (without kidney compartment)

^CFrom Åstrand ⁽²²⁾ (at rest and 50 W; value for 25 W was calculated by linear interpolation between the two latter values)

^DFrom Johanson ⁽²⁷⁾ (at rest and 50 W; value for 25 W was calculated by linear interpolation between the two latter values)

TABLE IV. Predicted concentrations of styrene in venous blood and mandelic acid and phenylglyoxylic acid in urine following co-exposure to styrene (20 ppm; 8 h/day for 5 consecutive days) and various concentrations of acetone at rest, 25 W and 50 W.

| Acetone exposure (ppm) | STY-B (mg/L) | | | MA+PGA (mg/g cr) | | |
|---------------------------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|
| | Rest | 25 W | 50 W | Rest | 25 W | 50 W |
| 0 ^A | 0.17 | 0.25 | 0.52 | 146 | 214 | 404 |
| 200 | 0.17 | 0.27 | 0.57 | 145 | 212 | 395 |
| 500 | 0.18 | 0.29 | 0.65 | 144 | 209 | 380 |
| 1000 | 0.20 | 0.33 | 0.79 | 143 | 204 | 354 |

Abbreviations: STY-B: venous blood styrene concentration; MA+PGA: sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid in urine; cr: creatinine

^AAcetone endogenous concentration only

TABLE V. End-of-shift acetone concentration in urine corresponding to 500-ppm acetone exposure, calculated from regression equations based on field studies

| Reference | Industry | Co-exposure | Airborne concentration (ppm) | Regression equation ($x = C_i$; $y = C_u$) | ACE-U (mg/L) |
|-----------------|--|---------------|------------------------------|---|--------------------|
| 8 ^A | Paint, plastics and artificial fiber factories | Styrene | 1-1600 | $y(\mu\text{mol} / \text{L}) = 0.033x(\mu\text{mol} / \text{m}^3) - 0.005$ ($r=0.94$; $n=104$; $p<nr$) | 39.2 |
| 17 | Acetate fibre manufacturing plant | - | 10-1200 (mean 372) | $y(\text{mg} / \text{L}) = 0.1x(\text{ppm}) + 1.61$ ($r=0.71$; $n=207$; $p<0.001$) | 51.6 |
| 40 ^A | Plastic boat, chemical, plastic button, paint and shoe factories | - | Not specified | $y(\mu\text{mol} / \text{L}) = 0.033x(\mu\text{mol} / \text{m}^3) - 0.3$ ($r=0.94$; $n=104$; $p<nr$) | 39.2 |
| 41 ^C | Fiber-reinforced plastics factory | Styrene | 1-30 | $y(\text{mg} / \text{L}) = 0.4x(\text{ppm}) + 0.1$ ($r=0.90$; $n=38$; $p<0,01$) | 200.1 ^B |
| 42 ^C | Fiber-reinforced plastics factory | 3-isopropanol | 1-65 | $y(\text{mg} / \text{L}) = 0.208x(\text{ppm}) + 0.4$ ($r=0.84$; $n=45$; $p<0,01$) | 104.0 |
| 43 ^C | Fiber-reinforced plastics factory | Styrene | 1-165 | $y(\text{mg} / \text{L}) = 0.208x(\text{ppm}) - 0.34$ ($r=0.90$; $n=41$; $p<0,01$) | 103.7 |
| 44 ^A | Unspecified | - | Not specified | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 33.61x(\text{mg} / \text{m}^3) - 0.33$ ($r=0.87$; $n=104$; $p<nr$) | 40.0 |

(Continued on next page)

| Reference | Industry | Co-exposure | Airborne concentration (ppm) | Regression equation ($x = C_i$; $y = C_u$) | ACE-U (mg/L) |
|-----------------|------------------------------------|-------------|------------------------------|---|--------------------|
| 45 ^D | Acetate fibre manufacturing plants | Styrene | 10-1000 | $y(\text{mg / L}) = 0.103x(\text{ppm}) - 1.618$ ($r=0.71$; $n=110$; $p<0,001$) | 49.9 |
| | | | | N ^E | 7 |
| | | | | AM \pm ASD ^F | 61.1 \pm 29.7 |
| | | | | Weighted AM ^G | 52.3 |

Abbreviations: C_i: inhaled concentration; C_u: urinary concentration; ACE-U: acetone concentration in urine at 500 ppm; AM: arithmetic mean; ASD: arithmetic standard deviation; nr: not reported

^A Spot samples after first half of the shift, the environmental concentration of solvent was measured during the 4h-exposure

^B Excluded from the calculations

^C Spot samples at the end of the week (5 days)

^D Spot samples on the 2nd day

^E Number of regression equations

^F Mean of values obtained from regression equations

^G Mean of values obtained from regression equations, weighted by the number of subjects (or samples) included in the regression equation

TABLE VI. End-of-shift styrene concentration in venous blood corresponding to 20-ppm styrene exposure, calculated from regression equations based on field studies

| Reference | Industry | Co-exposure | Airborne concentration (ppm) | Regression equation ($x = C_i$; $y = C_v$) | STY-B (mg/L) |
|-----------------|--|----------------------|------------------------------|---|--------------|
| 46 ^A | Fiber-reinforced plastics factory | Acetone (25-147 ppm) | 28-158 (mean 83) | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 4.92x(\mu\text{g} / \text{L}) - 246$ ($r=0.92$; $n=22$; $p<0.001$) | 0.18 |
| 47 | Refrigerating containers plant, flooring tiles factory, fiberglass factory | - | 4-46 | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 4.33x(\text{mg} / \text{m}^3) + 9.16$ ($r=0.74$; $n=17$; $p<0.001$) | 0.38 |
| 48 | Polyester resins production | - | 1-98 (mean 23) | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 4.32x(\text{mg} / \text{m}^3) + 9.9$ ($r=0.74$; $n=17$; $p<0.001$) | 0.38 |
| 49 | Reinforced plastics factory | - | 4-158 (mean 47) | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 3.4x(\mu\text{g} / \text{L}) + 528$ ($r=0.64$; $n=90$; $p<0.00001$) | 0.82 |
| 50 ^B | Fiber-reinforced plastics factory | Acetone (<210 ppm) | 1-178 (mean 20) | $y(\mu\text{mol} / \text{L}) = 0.002x(\mu\text{mol} / \text{m}^3) + 1.68$ ($r=0.88$; $n=36$; $p<nr$) | 0.35 |
| 51 | Styrene resins production | Acetone (80 ppm) | 1-163 (TWA 40) | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 1.646x(\text{mg} / \text{m}^3) + 153.9$ ($r=0.72$; $n=43$; $p<0.0001$) | 0.3 |
| 52 | Button production | - | mean 25 | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 1.81x(\text{ppm}) + 9$ ($r=0.67$; $n=23$; $p<0.01$) | 0.05 |

(Continued on next page)

| Reference | Industry | Co-exposure | Airborne concentration (ppm) | Regression equation ($x = C_i$; $y = C_v$) | STY-B (mg/L) |
|---------------------------|--|-------------|------------------------------|---|--------------|
| 53 ^C | Fiber-reinforced plastics boat manufacturing plant | - | 2-40 (TWA 10) | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 31.86x(\text{ppm}) - 195$ ($r=0.87$; $n=39$; $p<nr$) | 0.44 |
| 54 ^A | Refrigerator factory | - | 1-26 (mean 8) | $y(\mu\text{g} / \text{L}) = 6.5x(\mu\text{g} / \text{L}) + 297$ ($r=0.88$; $n=9$; $p<0.01$) | 0.86 |
| N ^D | | | | | 9 |
| AM \pm ASD ^E | | | | | 0.42 \pm |
| Weighted AM ^F | | | | | 0.27 |
| | | | | | 0.48 |

Abbreviations: C_i : inhaled concentration; C_v : venous blood concentration; STY-B: venous blood styrene concentration at 20 ppm; AM: arithmetic mean; ASD: arithmetic standard deviation; nr: not reported

^A Spot samples at the end of the week

^B Spot samples after 4h-exposure

^C Spot samples in the midweek

^D Number of regression equations

^E Mean of values obtained from regression equations

^F Mean of values obtained from regression equations, weighted by the number of subjects (or samples) included in the regression equation

TABLE VII. End-of-shift mandelic acid and phenylglyoxylic acid concentration in urine corresponding to 20-ppm styrene exposure, calculated from regression equations based on field studies

| Reference | Industry | Co-exposure | Airborne concentration (ppm) | Regression equation ($x = C_i$; $y = C_{met}$) | MA+PGA (mg/g cr) |
|-----------------|--|-------------|------------------------------|--|------------------|
| 47 | Refrigerating containers plant, flooring tiles factory, fiberglass factory | - | 4-46 | $y(mg / gcr) = 4.64x(mg / m^3) - 55.43$ ($r=0.74$; $n=20$; $p<0.001$) | 457.3 |
| 48 | Polyester resins production | - | 1-98 (mean 23) | $y(mg / gcr) = 4.96x(mg / m^3) + 29.97$ ($r=0.75$; $n=17$; $p<0.001$) | 459.5 |
| 53 ^A | Fiber-reinforced plastics boat manufacturing plant | - | 2-40 (TWA 10) | $y(mg / gcr) = 9.83x(ppm) + 20.5$ ($r=0.86$; $n=39$; $p<n$) | 217.1 |
| 55 | Fiberglass industry | - | 2-64 (mean 19) | $y(mg / gcr) = 5.4x(mg / m^3) - 88$ ($r=0.81$; $n=13$; $p<0.001$) | 379.6 |
| 56 ^B | Fiberglass industry | Acetone | 2-120 | $y(mg / gcr) = 2.25x(mg / m^3) + 225.6$ ($r=0.60$; $n=44$; $p<0,001$) | 420.5 |
| 56 ^C | Fiberglass industry | Acetone | 2-120 | $y(mg / gcr) = 3.63x(mg / m^3) + 147.8$ ($r=0.77$; $n=44$; $p<0,001$) | 462.2 |
| 57 | Reinforced plastics factory | - | 24-244 (TWA 83) | $y(mg / gcr) = 18.89x(ppm) - 23.4$ ($r=0.74$; $n=55$; $p<0.001$) | 354.4 |

(Continued on next page)

| Reference | Industry | Co-exposure | Airborne concentration (ppm) | Regression equation ($x = C_i$; $y = C_{met}$) | MA+PGA (mg/g cr) |
|--------------------------|---|---|------------------------------|--|------------------|
| 58 ^D | Glassfiber reinforced polyester plants | Acetone (10-300 ppm); Ozone (0.02-0.05 ppm) | 2-200 | $y(mg / gcr) = 2.785x(ppm * h) + 149.5$ ($r=0.75$; $n=90$; $p<nr$) | 595.1 |
| 59 | Fiberglass reinforced plastics boat plant | - | 1-256 (TWA 40-50) | $y(mg / gcr) = 19.4x(ppm) + 93$ ($r=0.88$; $n=118$; $p<0,01$) | 481.0 |
| 60 ^C | Fiberglass plant | - | 2-96 | $y(mg / gcr) = 4.06x(mg / m^3) - 36.05$ ($r=0.92$; $n=27$; $p<0.001$) | 315.6 |
| 61 ^B | Fiber-reinforced plastics industry | Acetone (<25 ppm) | 3-30 (mean 9) | $y(mmol / mmolcr) = 0.013x(ppm) + 0.053$ ($r=0.62$; $n=18$; $p<nr$) | 288.2 |
| N ^E | | | | | 11 |
| AM±ASD ^F | | | | | 402.8 ± 105.5 |
| Weighted AM ^G | | | | | 438.6 |

Abbreviations: C_i : inhaled concentration; C_{met} : sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid in urine; MA+PGA: sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid in urine at 20 ppm; cr: creatinine; AM: arithmetic mean; ASD: arithmetic standard deviation; nr: not reported

^A Spot samples in the midweek

^B Spot samples on Monday

^C Spot samples on Thursday

^D Calculated for 8h-exposure

^E Number of regression equations

^F Mean of values obtained from regression equations

^G Mean of values obtained from regression equations, weighted by the number of subjects (or samples) included in the regression equation

Caption to figures

FIGURE 1. Comparison of simulated values (lines) and experimental data of Laparé et al. ⁽²⁵⁾ on the concentration time course of acetone (A) in alveolar air, (B) in venous blood and (C) in urine (symbols, mean \pm SD) of 4 volunteers exposed to 100 ppm during 7 h/day for 3 consecutive days at rest.

FIGURE 2. Comparison of simulated values (lines) and experimental data of Wigaeus et al. ⁽⁶⁾ on the concentration time course of acetone in arterial blood (squares, mean \pm SD) of 8 volunteers exposed (A) to 550 ppm during 2 hours at rest and (B) to 300 ppm during 30 minutes at rest and 90 minutes at 50 W.

FIGURE 3. Comparison of simulated values and experimental data of Tardif et al. ⁽⁵⁾ and Truchon et al. ⁽¹⁰⁾ on the concentration time course of (A) acetone in urine (mean \pm SD) of 4 volunteers exposed to 500 ppm and (B) mandelic acid (MA) and phenylglyoxylic acid (PGA) concentration in urine (mean \pm SD) of 4 volunteers exposed to 20 ppm under various levels of workload during 7 hours including an 1-hour break without exposure

FIGURE 4. Comparison of simulated values (lines) and experimental data of Truchon et al. ⁽¹⁰⁾ on the concentration time course of styrene in alveolar air (mean \pm SD) of 4 volunteers exposed to 20 ppm during 7 hours including an 1-hour break without exposure at (A) rest and (B) 49 W.

FIGURE 5. Simulated time courses of (A) acetone concentrations in venous blood at 500 ppm and (B) styrene concentrations in venous blood at 20 ppm over a workweek (8h/day, 5 consecutive days) and at rest, 25 W and 50 W.

FIGURE 6. Simulated relation between level of workload and acetone concentration in urine at the end of exposure following a typical workweek (8h/day, 5 consecutive days) at 500 ppm. The solid line corresponds to the current BEI and the dotted line corresponds to the weighted mean of urinary values in field studies calculated for a 500-ppm exposure (see Table V).

FIGURE 7. Simulated relation between level of workload and (A) styrene concentration in venous blood and (B) mandelic acid (MA) and phenylglyoxylic acid (PGA) concentration in urine at the end of exposure following a typical workweek (8h/day, 5 consecutive days) at 20 ppm. The solid lines correspond to the current BEIs and the dotted lines correspond to the weighted mean of venous blood values in field studies calculated for a 20-ppm exposure (see Tables VI-VII).

FIGURE 1

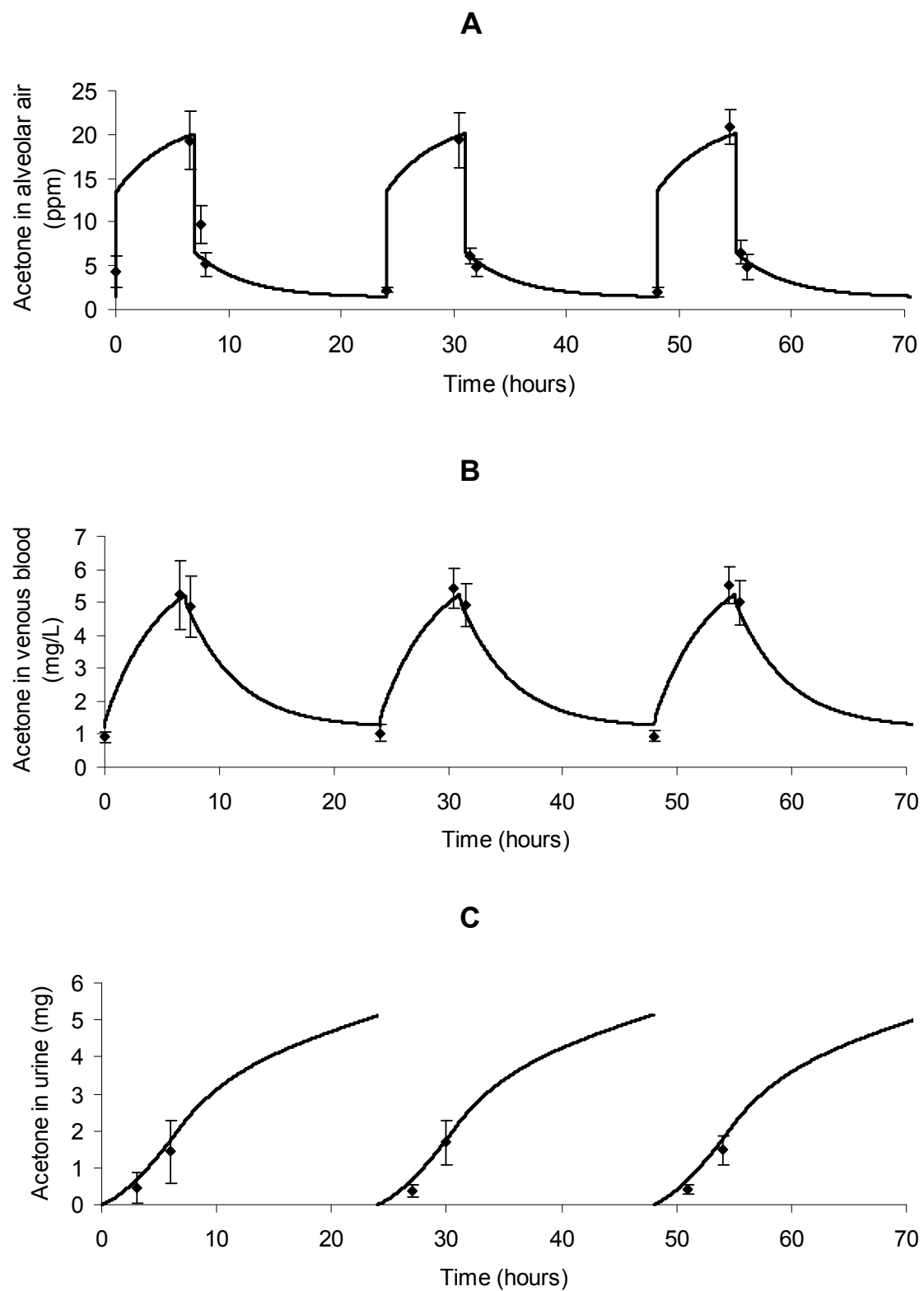


FIGURE 2

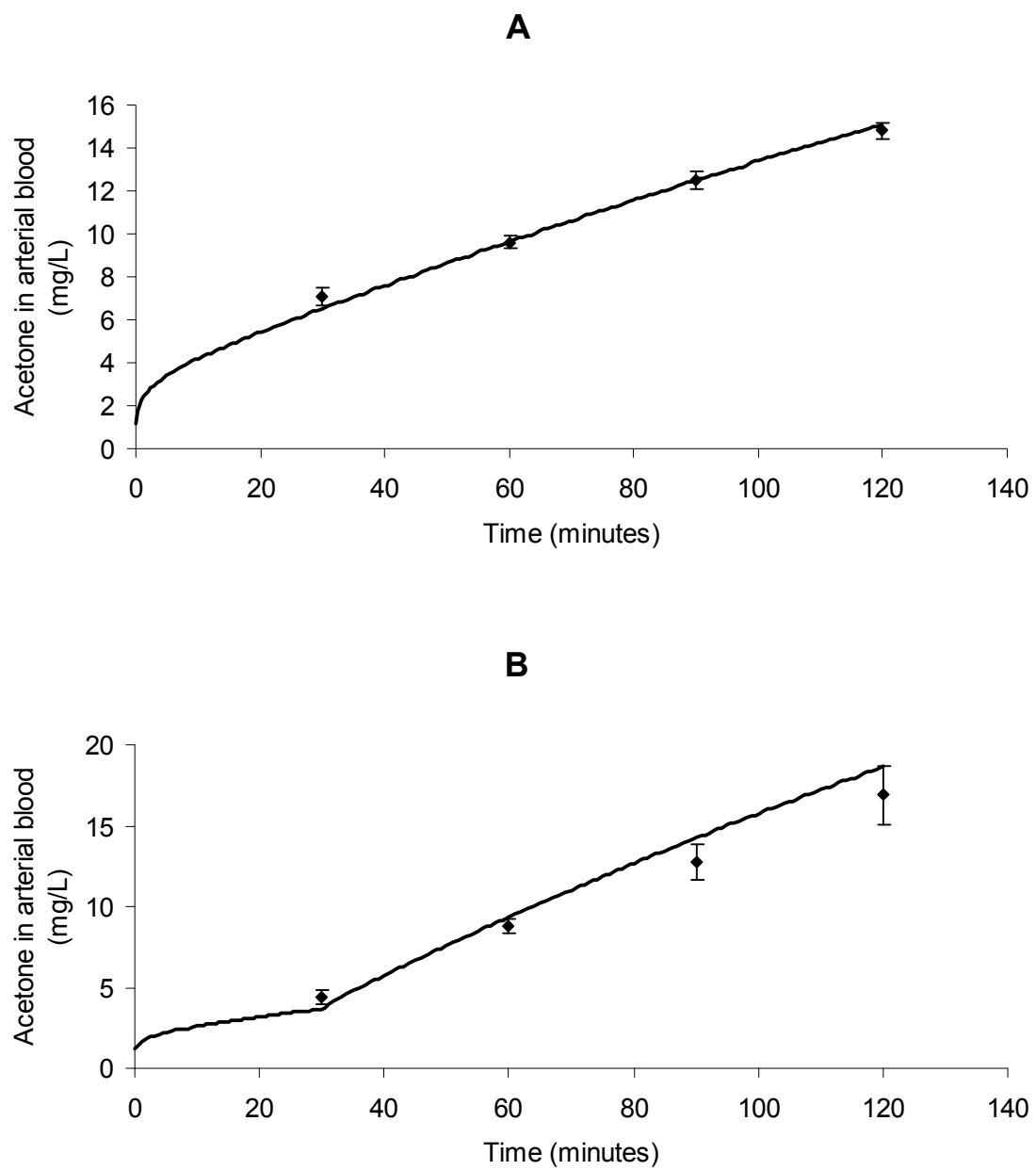


FIGURE 3

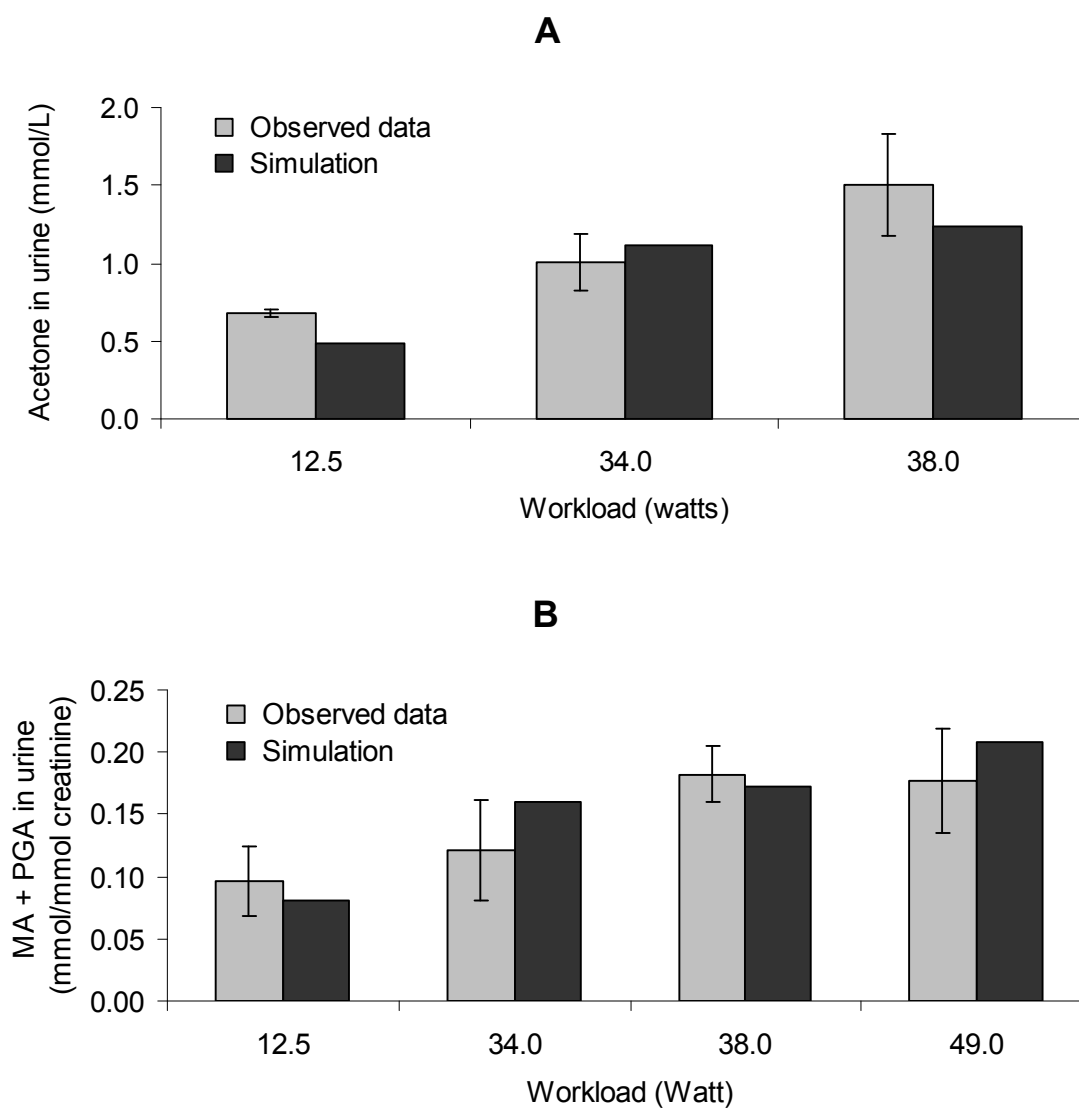


FIGURE 4

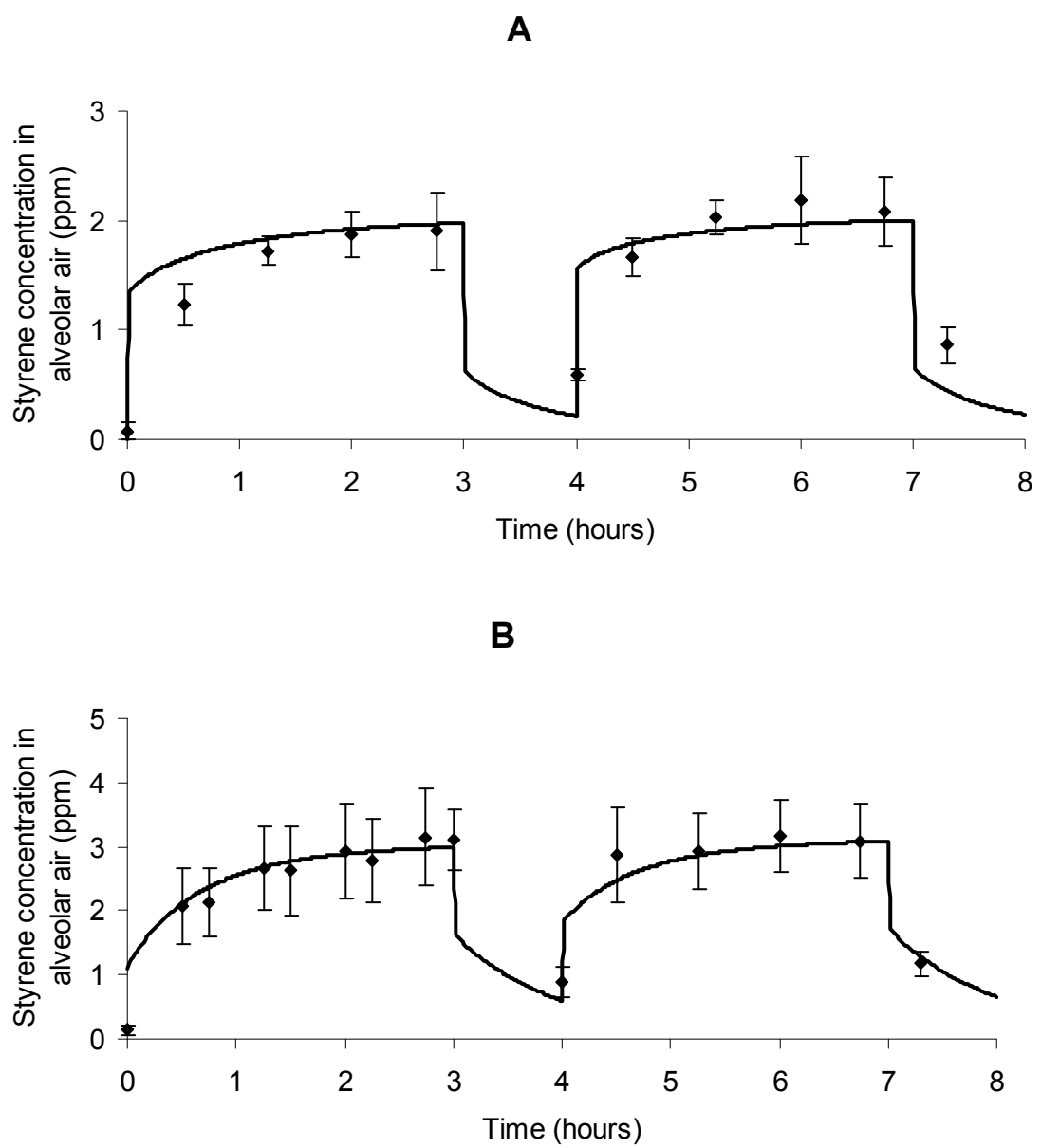


FIGURE 5

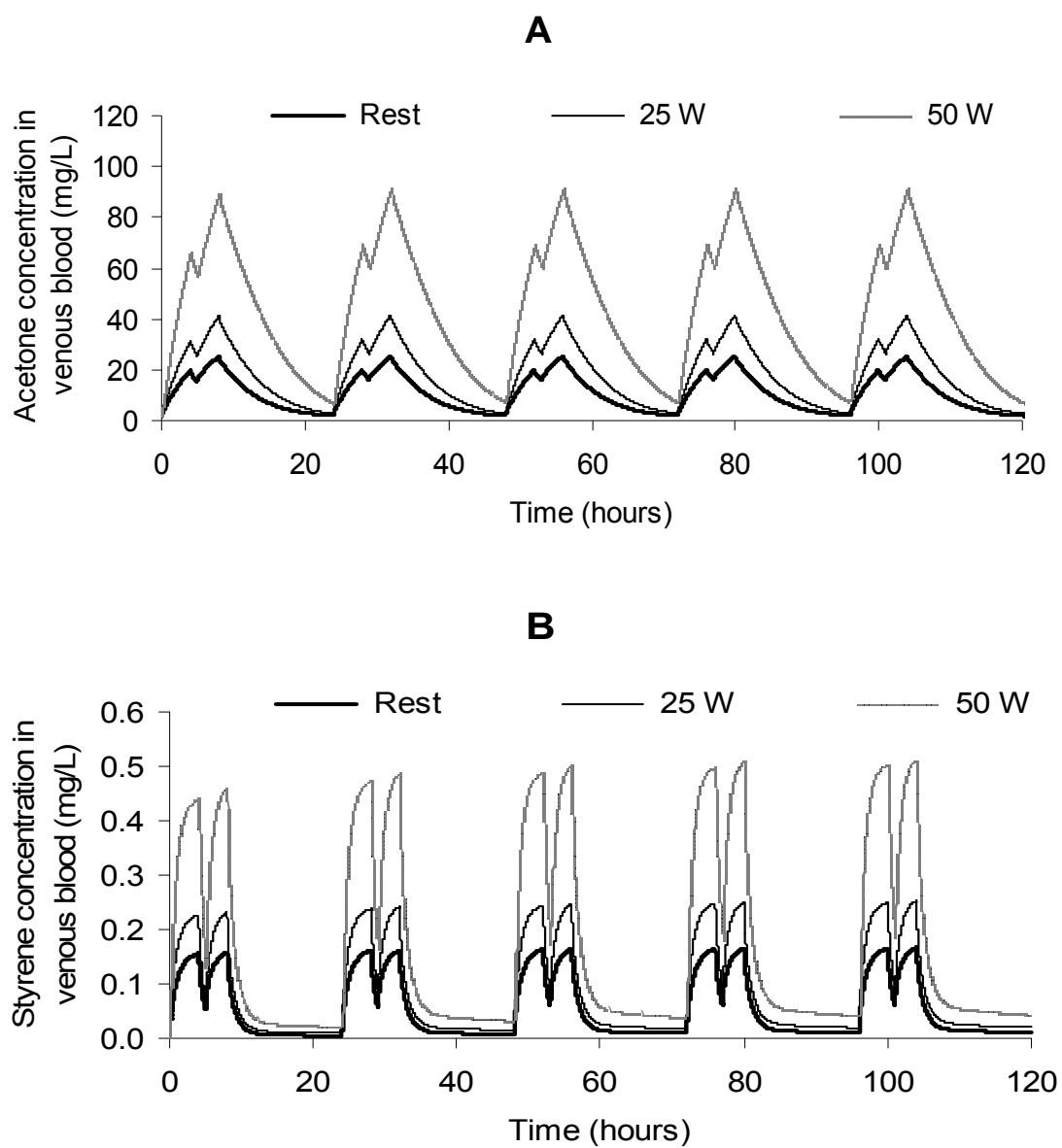


FIGURE 6

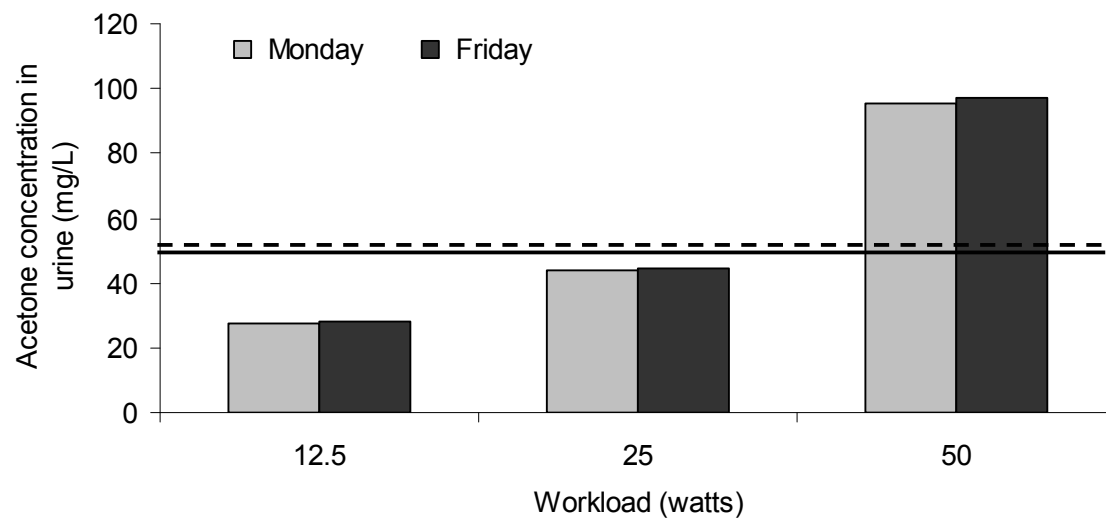
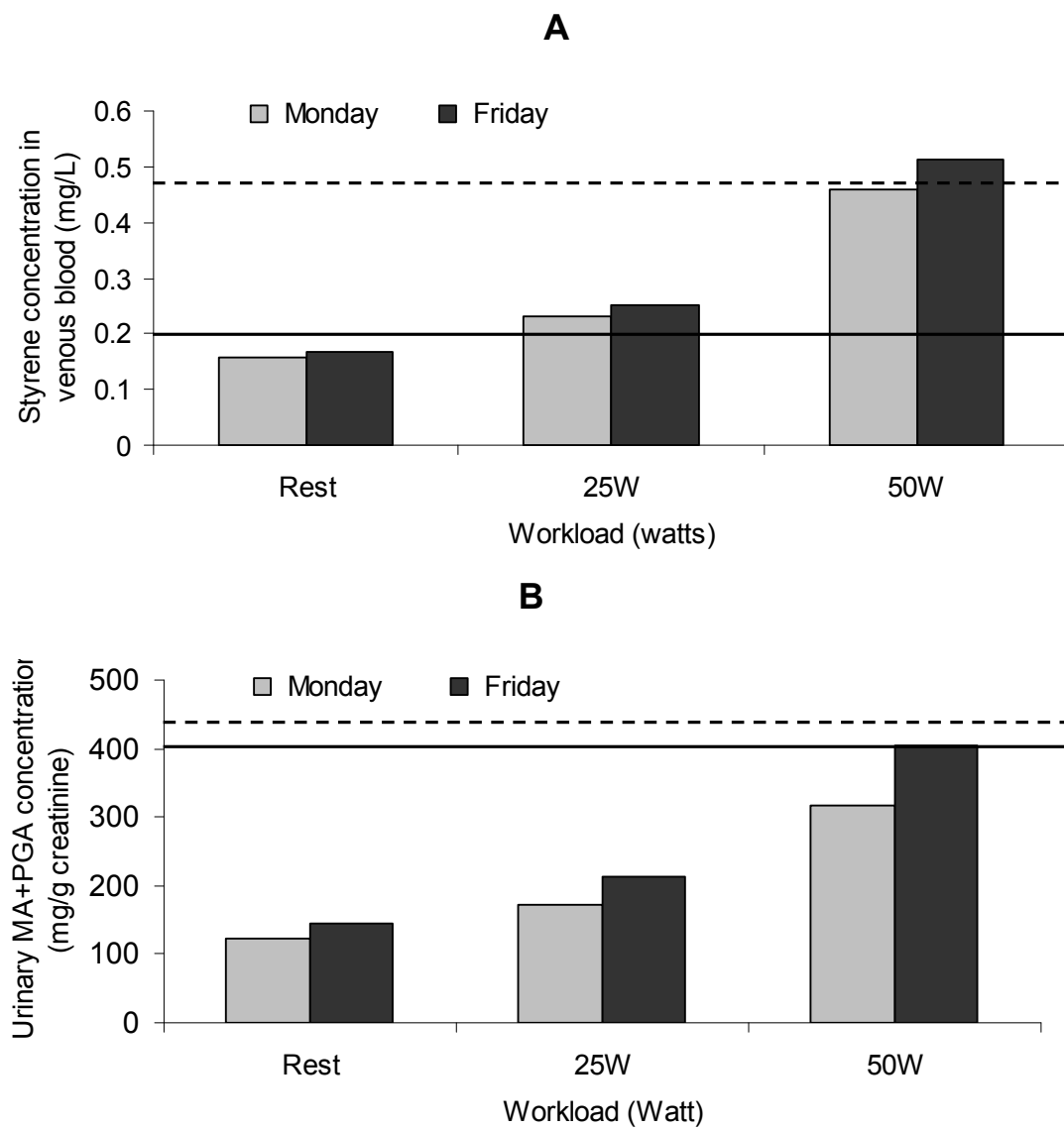


FIGURE 7



CHAPITRE CINQUIÈME
RÉSULTATS NON PUBLIÉS

Sont présentés dans ce chapitre les résultats des simulations à partir de trois différents modèles TCBP développés dans la littérature pour une exposition par inhalation à l'acétone. Ces résultats ont été comparés à des données expérimentales issues de notre laboratoire et d'une étude de la littérature. Ils seront suivis d'une brève analyse des résultats présentée sous forme de discussion. Les données détaillant les résultats de l'article scientifique, qui ont été incluses dans les annexes, seront finalement présentées.

5.1. Comparaison des modèles avec les données expérimentales : l'acétone

La figure 9 montre les résultats des simulations des modèles en comparaison avec les résultats de Tardif et coll. (2007) pour l'acétone urinaire à différents moments de la période d'exposition. Dans cette étude, les volontaires ont été exposés à 500 ppm d'acétone durant 7h incluant une pause de 1h sans exposition après 3h. Ils ont également été soumis à différents niveaux d'exercice physique constant. Les résultats issus du modèle inspiré de Laparé (1997) sont plus faibles en comparaison avec ceux des deux autres modèles. Les résultats qui présentent le plus de concordance avec les données expérimentales sont ceux issus du modèle de Kumagai et Matsunaga (1995).

La figure 10 montre les résultats des simulations des trois mêmes modèles TCBP comparativement aux résultats expérimentaux de l'acétone dans le sang artériel mesurés par Wigaeus et coll. (1981). Les chercheurs ont exposé des volontaires pendant 2h à de l'acétone dans l'air selon deux scénarios : 550 ppm et au repos, et 300 ppm avec une période de 30 minutes de repos suivie d'une période de 90 minutes à 50 W. Les résultats issus du modèle de Laparé (1997) sont plus faibles que les données expérimentales, alors que les résultats simulés par les autres modèles sont similaires et sont inclus dans les données des volontaires.

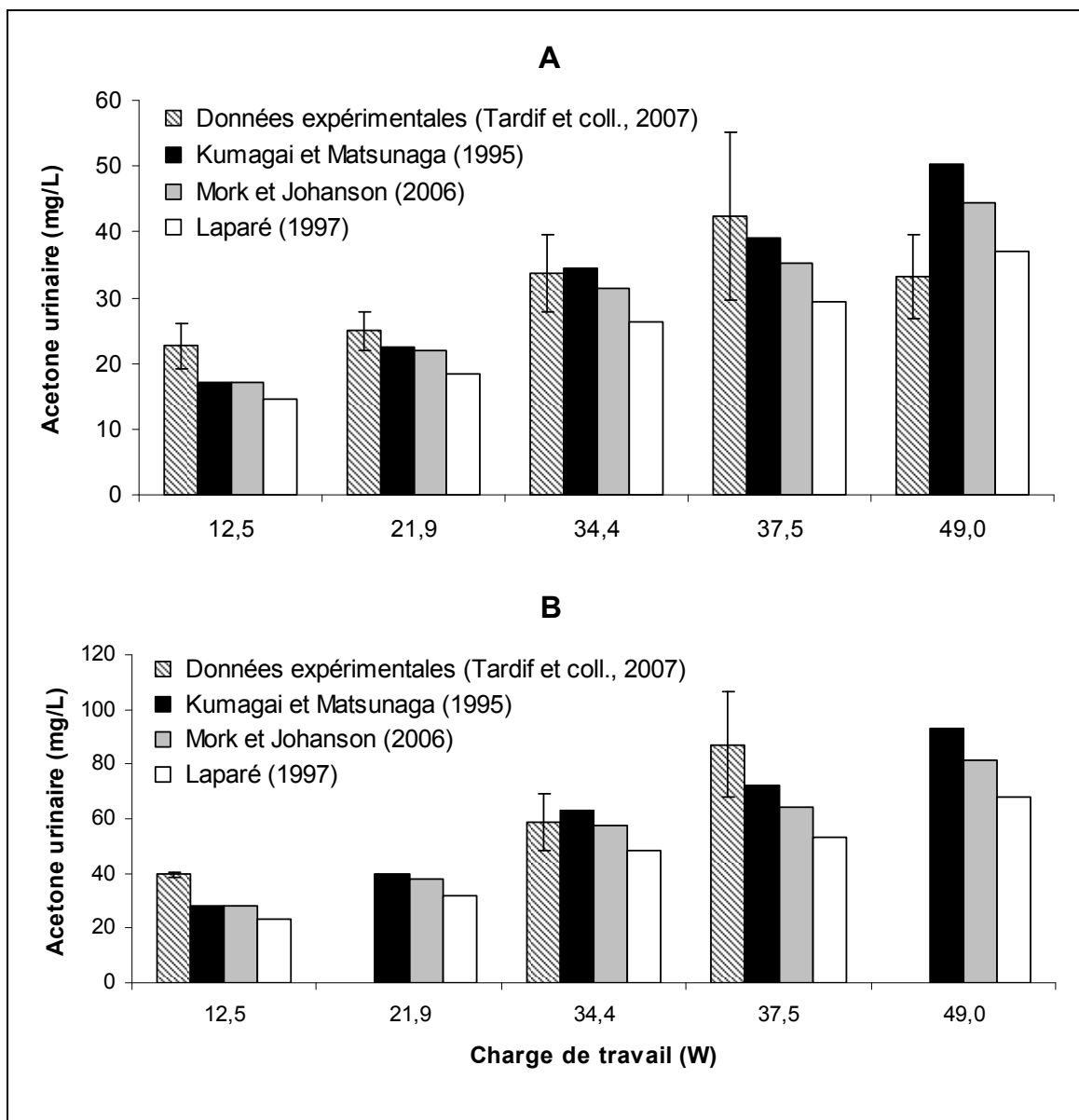


Figure 9 : Comparaison entre les valeurs simulées par trois modèles TCBP et les valeurs expérimentales d'acétone urinaire rapportées par Tardif et coll. (2007) chez des volontaires exposés à 500 ppm et à plusieurs niveaux d'activité physique durant (A) 3h et (B) 7h incluant une pause de 1h sans exposition. L'activité physique de 12.5 W correspond à un état de repos.

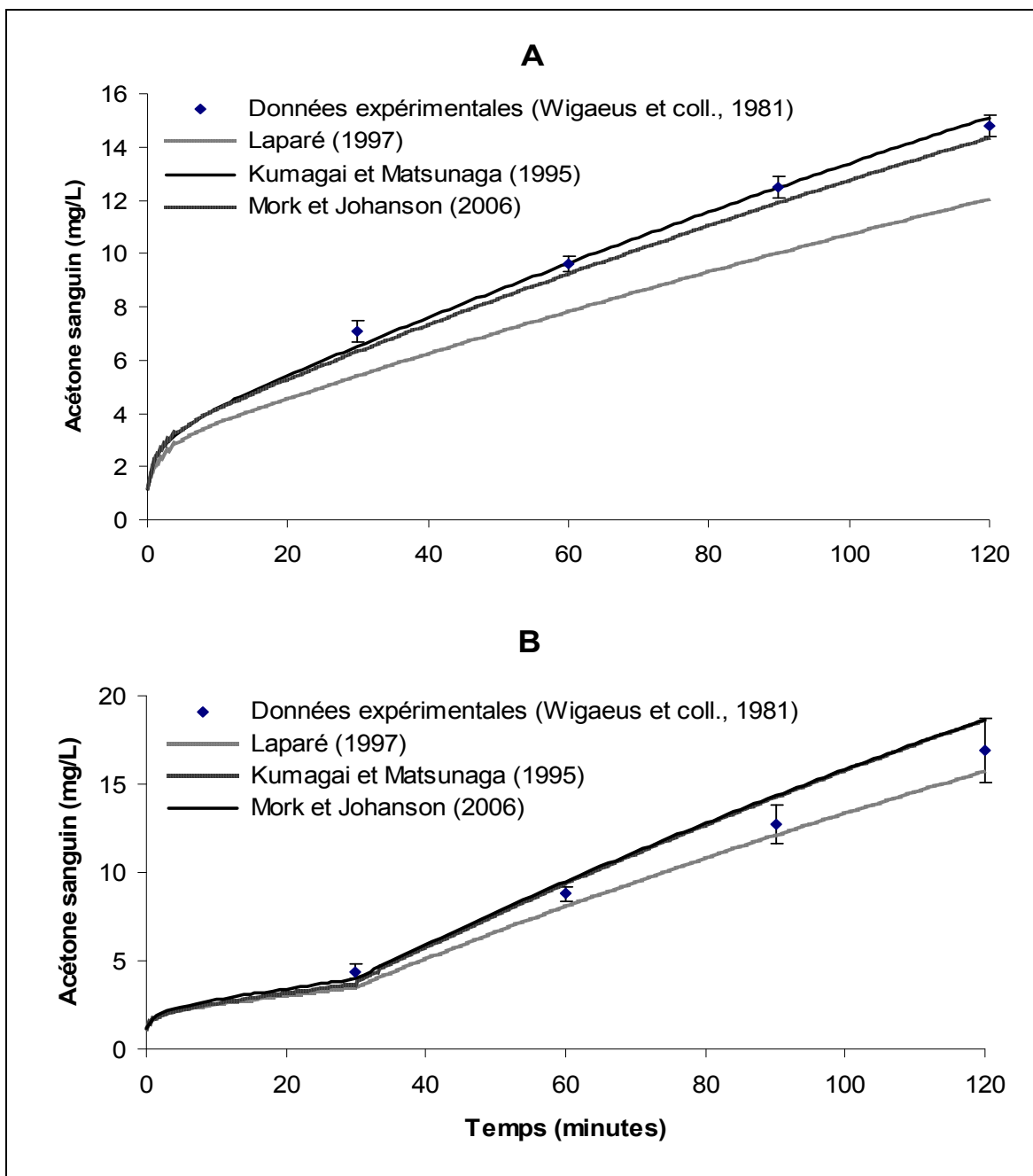


Figure 10 : Comparaison entre les valeurs simulées par trois modèles TCBP (lignes) et les valeurs expérimentales d'acétone dans le sang artériel (◆ : moyenne \pm écart-type) mesurées par Wigaeus et coll. (1981) chez des volontaires exposés (A) 2h à 550 ppm et au repos et (B) 30 minutes au repos suivi de 90 minutes à 50 W.

5.2. Discussion des résultats

La comparaison visuelle des résultats des différents modèles testés pour l'acétone visait à définir lequel serait le plus approprié à simuler les concentrations sanguines et urinaires du solvant inchangé. Ces données ont été simulées selon le même scénario d'exposition que les études en laboratoire avec lesquelles elles ont été comparées de façon préliminaire à l'article et avec les mêmes paramètres physiologiques et physico-chimiques. Il est possible de constater que les modèles développés par Kumagai et Matsunaga (1995) et Mork et Johanson (2006) ont généré des résultats similaires, bien que le second ait légèrement sous-estimé les données expérimentales de Tardif et coll. (2007) pour l'acétone urinaire, soit l'indicateur biologique étudié dans cette étude.

Les modèles TCBP sont des outils qui permettent de décrire le comportement d'un composé chimique dans l'organisme et de prédire ses concentrations internes. Les compartiments inclus dans un modèle doivent donc tenir compte de la toxicocinétique particulière de chaque substance.

Dans le cas de l'acétone, le métabolisme est considéré comme étant principalement hépatique et sa concentration dans l'urine est l'IBE utilisé, ce qui nécessite l'ajout des compartiments foie et reins. Les poumons jouent également un rôle dans l'excrétion du solvant inchangé. Les autres compartiments correspondent à des groupes de tissus où le solvant est distribué différemment selon le degré d'activité physique. Comme la voie d'absorption majeure de l'acétone en milieu de travail est la voie d'entrée pulmonaire, différents modèles ont été développés pour décrire sa cinétique particulière dans l'arbre respiratoire afin d'obtenir une meilleure concordance avec les données expérimentales, dont les concentrations dans l'air alvéolaire.

Mörk et Johanson (2006) ont montré qu'un modèle générique où les poumons sont considérés comme un tube inerte pour l'échange simple du solvant entre l'air et le sang tend largement à surestimer les concentrations sanguines d'acétone. Les auteurs attribuent cet effet à une absorption relative simulée très élevée, qui est accentuée par une baisse de la contribution de la ventilation alvéolaire à la dose interne à mesure que la charge de travail augmente.

Le modèle TCBP développé par ces auteurs décrit l'effet *wash-in wash-out* de l'acétone dans les voies respiratoires et inclut un échange entre les muqueuses et le sang, alors que le modèle de Kumagai et Matsunaga (1995) tient seulement compte de la couche externe de ces muqueuses. Il a été démontré que les solvants solubles peuvent être transférés dans le sang via les muqueuses du nez chez les rongeurs (Morris et Cavanagh, 1986). Cependant, la dose ainsi absorbée ne correspond pas à une fraction significative de l'absorption pulmonaire totale pour les composés dont le coefficient de partage sang:eau est inférieur à 1 (Wigaeus et coll., 1981). En comparaison, suivant un calcul à partir des coefficients de partage sang:air (245) et eau:air (395) de l'acétone, cette dernière a un coefficient de partage sang:eau de 0,6. Dans le même sens, d'autres auteurs affirment que l'absorption de solvants ayant un coefficient de partage sang:air supérieur à 500 est plus susceptible d'être modifiée par le débit sanguin affluant aux muqueuses des voies respiratoires (Kumagai et Matsunaga, 2000). Pour terminer, les auteurs ont défini deux compartiments distincts pour les muscles au repos et en activité. Cette description n'est toutefois pas nécessaire, puisque les deux compartiments ont le même coefficient de partage tissu:sang et qu'aucun des deux n'a de fonctions métabolique ou excrétrice.

Le modèle TCBP basé sur une étude de Laparé (1997) tend à sous-estimer de façon importante les concentrations biologiques de l'acétone en comparaison avec les études expérimentales. Le modèle initial, qui a été simplifié ici, incluait cependant 8 compartiments pour la description détaillée des voies respiratoires et des muqueuses qui exigeait l'estimation mathématique d'une multitude de paramètres pour les échanges entre chacun des sous-compartiments.

Le modèle de Kumagai et Matsunaga (1995), sur lequel est basé le modèle TCBP décrit dans la présente étude, inclut une description élaborée des poumons, divisés en fonction des muqueuses durant l'inspiration et les muqueuses durant l'expiration. Ces muqueuses, qui définissent des moments distincts du cycle respiratoire, sont liées entre elles puisqu'elles constituent le même tissu dans l'organisme. Le modèle tient également compte de la fréquence respiratoire, qui augmente avec la charge de travail, dans l'échange entre les muqueuses des voies respiratoires à la fin de l'inspiration et le début de l'expiration. Dans l'ensemble, ce modèle semble finalement le plus approprié pour simuler adéquatement la toxicocinétique de l'acétone.

5.3. Autres résultats

Sont présentés dans les annexes les résultats de simulation détaillés qui n'ont pas pu être intégrés à l'article par manque d'espace, afin de se conformer aux règles de l'éditeur. Ces résultats présentent les concentrations biologiques simulées pour une semaine complète de travail suivant une exposition individuelle ou simultanée à l'acétone et au styrène. Pour ce dernier, les résultats incluent les concentrations biologiques simulées à une concentration d'exposition de 50 ppm, qui demeure la norme actuellement en vigueur au Québec. La relation entre les concentrations d'exposition et les concentrations de ces solvants ou des métabolites dans le sang et l'urine est également illustrée.

CHAPITRE SIXIÈME
DISCUSSION ET CONCLUSION

Ce projet de recherche s'inscrit dans un projet plus vaste visant à caractériser, en laboratoire et par une approche de modélisation toxicocinétique, l'impact qu'exerce l'effort physique sur l'absorption de plusieurs solvants industriels. Plus spécifiquement, l'objectif de notre étude était de développer des modèles TCBP qui intègrent les modifications physiologiques induites par la charge de travail chez l'humain et décrivent ainsi la toxicocinétique de deux composés fréquemment utilisés en milieu de travail, l'acétone et le styrène. Une comparaison des niveaux biologiques simulés suite à une semaine de travail avec les résultats des études de terrain a été réalisée afin d'estimer rétrospectivement la charge de travail commune en industrie.

Cette étude a été amorcée dans une optique de santé et sécurité au travail et intègre une analyse des résultats en comparaison avec les normes sanitaires recommandées par l'ACGIH. Elle concerne donc deux solvants utilisés en grande quantité dans le milieu de travail au Québec, produits qui sont volatils et par le fait même plus susceptibles d'être inhalés. Les normes en surveillance biologique reposent sur des concentrations biologiques internes qui peuvent varier selon des facteurs liés aux conditions de travail, comme la durée et l'intensité de l'exposition, ou encore à l'individu. En ce sens, il a déjà été démontré dans des études contrôlées en laboratoire qu'une activité physique plus intense entraînait une augmentation de l'exposition interne des sujets inhalant l'acétone ou le styrène. Une connaissance plus précise de l'impact de la charge de travail sur l'absorption de ces solvants devient alors importante pour éviter un dépassement de la norme qui assure la protection des travailleurs.

La simulation d'une semaine de travail complète par un modèle TCBP a permis de décrire la toxicocinétique de l'acétone et du styrène suite à une exposition correspondant à la TLV-TWA et variant selon le degré d'activité physique. Les données prédites par les modèles, une fois comparées avec les valeurs de référence sanitaires de l'ACGIH, ont servi à démontrer l'importance d'évaluer la charge de travail d'un individu pour assurer que la norme ne puisse être dépassée lorsqu'il est exposé à l'un ou l'autre de ces solvants. De plus, notre étude a permis d'estimer la charge de travail exercée par les individus à partir des données recueillies lors des nombreuses études de terrain effectuées en industrie. Elle a également permis de produire de nouvelles données sur la surveillance biologique du styrène dans des situations où il est utilisé simultanément avec l'acétone. En effet, aucune étude n'a été effectuée sur l'influence

de la charge de travail sur les variations des concentrations biologiques associées à une telle co-exposition.

Les modèles TCBP individuels développés pour l'acétone et le styrène dans le cadre de cette étude ont simulé adéquatement les concentrations des solvants inchangés dans les fluides biologiques ou des métabolites dans l'urine. La validation de ces deux modèles a été basée sur plusieurs études expérimentales effectuées chez des volontaires dans notre laboratoire ou provenant de la littérature selon divers scénarios d'exposition. Les simulations effectuées sur 5 jours de travail consécutifs ont permis de prédire que la charge de travail est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations internes des solvants et de leurs métabolites qui peut aller au-delà des IBE recommandés par l'ACGIH, même à une concentration d'exposition équivalente à la TLV-TWA. Ces modèles comportent cependant des limites quant à l'intégration de la charge de travail dans les paramètres. Ces modèles ne tenant pas compte de la consommation d'oxygène, les données physiologiques disponibles dans la littérature ne permettent pas de définir une charge de travail plus élevée que 50 W. Cependant, l'ACGIH considère que le degré d'activité physique le plus répandu en milieu de travail est de 50 W, alors qu'une activité de 100 W serait intense et ne pourrait être tenue de manière constante. Les résultats des simulations qui ont été présentées dans l'article sont issus de paramètres ajustés pour un adulte de 70 kg. Comme le volume des différents groupes de tissus et certains paramètres métaboliques sont directement liés au poids, il est alors aisé d'évaluer un scénario impliquant un individu de poids différent avec les modèles TCBP développés ici.

Dans l'industrie, les conditions de travail peuvent être très variables en fonction des tâches effectuées par le travailleur. L'effort physique associé à l'une ou l'autre de ces tâches est donc également variable, allant de la position assise durant toute la période d'exposition jusqu'à un effort intense (100-150 W) qui dure quelques minutes seulement. À l'opposé, le principal scénario d'exposition simulé dans cette étude implique une exposition et une charge de travail constantes, à l'exception d'une longue pause prévue pour la période de repas au milieu du quart de travail. Un tel scénario impliquant une exposition constante à la TLV-TWA durant les heures de travail demeure le pire scénario envisageable, ce qui assure le regroupement, et donc la protection, de l'ensemble des travailleurs peu importe les conditions de travail. Il est

cependant à noter que, selon le scénario d'exposition utilisé dans cette étude, où la période de repas est incluse dans les heures de travail, la concentration d'exposition évaluée ne correspond pas à la TLV-TWA. En effet, si on tient compte de la période de pause où l'exposition est nulle, la concentration d'exposition se trouve à être plus basse (438 ppm pour l'acétone au lieu de 500 ppm), diminuant également les niveaux des indicateurs biologiques d'exposition. Une charge de travail également constante tout au long de la journée a permis d'évaluer précisément l'impact relatif de différents degrés d'effort physique sur les concentrations biologiques des solvants ou de leurs métabolites. Les modèles TCBP développés dans le cadre de cette étude pourront cependant être utilisés pour exploiter d'autres scénarios d'exposition afin d'évaluer un cas particulier et intégrer des pics d'exposition ou de charge de travail.

Les variations dans les conditions d'exposition au cours d'un même quart de travail dans une industrie du styrène peuvent également impliquer la présence d'acétone dans l'atmosphère. Le modèle TCBP développé pour les deux solvants est basé sur le principe d'une inhibition compétitive au niveau du foie. Selon les résultats présentés dans l'article, une augmentation de la concentration d'acétone dans l'air provoque une augmentation du styrène sanguin, qui est plus importante lors d'une activité physique de 50 W qu'à l'état de repos. À une exposition constante de 20 ppm de styrène et 500 ppm d'acétone, le styrène sanguin est augmenté d'environ 9% au repos et 26% à 50 W comparativement à une exposition sans acétone, ce qui suggère que la présence d'acétone dans l'air du milieu de travail devrait être évaluée lorsqu'il y a exposition au styrène. Cependant, dans les études de terrain dénombrées lors de la revue de littérature pour une exposition au styrène, plusieurs mentionnaient la présence d'acétone dans l'air à des concentrations allant de 10 à 300 ppm avec une moyenne des valeurs les plus élevées correspondant à 138 ppm (Apostoli et coll., 1983; Gobba et coll., 1993; Guillemin et coll., 1982; Imbriani et coll., 1990; Pezzagno et coll., 1985; Sollenberg et coll., 1988). Les résultats du modèle TCBP pour une co-exposition avec 200 ppm d'acétone semblent donc plus appropriés aux conditions réelles des travailleurs dans l'industrie du styrène. Dans ce dernier cas, le styrène sanguin à la fin du quart de travail est augmenté d'environ 4% au repos et 10% à 50 W, valeurs qui démontrent un effet plus faible, voire négligeable, d'une co-exposition avec l'acétone en milieu de travail.

L'utilisation du modèle TCBP développé dans cette étude pour un scénario de co-exposition entre le styrène et l'acétone demeure limitée, en ce sens qu'il n'a pas pu être validé avec des données expérimentales. Comme il a été mentionné, les résultats des études ayant observé les concentrations sanguines du styrène ou les concentrations urinaires de ses métabolites sont peu cohérents concernant l'effet de l'acétone sur le métabolisme du styrène. Lors de l'étude de l'exposition combinée au toluène et au xylène chez l'humain, Tardif et coll. (1991) ont montré qu'il existe un seuil d'exposition au-dessus duquel des interactions métaboliques peuvent être présentes. D'autre part, le degré d'interaction du styrène avec d'autres solvants organiques est lié aux concentrations respectives des composés dans l'air (Ikeda et Hirayama, 1978). La variabilité entre les résultats et conclusions des précédentes études peut donc être due à des conditions d'exposition différentes dans chaque scénario, comme les concentrations et la durée d'exposition.

Les limites de ce modèle TCBP viennent également du fait qu'il présume que l'acétone et le styrène sont entièrement métabolisés via les mêmes enzymes. Or, bien qu'il ait été démontré que le styrène soit métabolisé par l'isoforme CYP 2E1, soit la même que l'acétone, des auteurs ont suggéré que le styrène est également métabolisé par l'isoforme CYP 2B6 à de fortes concentrations (Kim et coll., 1997; Nakajima et coll., 1993). Selon les simulations du modèle, la concentration sanguine de styrène augmente en présence d'acétone dans l'air dû au fait que ce dernier ralentisse son métabolisme. Cependant, si le styrène est métabolisé par une autre isoenzyme avec laquelle l'acétone n'entre pas en compétition, il est également possible que ses concentrations sanguines soient plus faibles que ce qui a été prédit par le modèle. Bien qu'elle puisse avoir un effet sur les concentrations biologiques du styrène, la co-exposition avec l'acétone ne serait donc pas un facteur significatif à prendre en compte lors de la surveillance de l'exposition au styrène.

À la lumière des résultats apportés par les simulations des modèles TCBP pour l'acétone et le styrène, la charge de travail d'un individu est un élément important à évaluer afin de connaître la dose inhalée et la dose réellement absorbée qui peuvent causer différents types d'effets sur la santé pour ces deux solvants. La dose absorbée est également fonction des caractéristiques inhérentes aux composés chimiques. En effet, pour les composés hautement solubles dans le sang et rapidement métabolisés,

tels que l'acétone et le styrène, la ventilation alvéolaire devient le facteur limitant de l'absorption par inhalation. Ces caractéristiques physico-chimiques déterminent donc l'impact de la charge de travail sur l'absorption des solvants puisque l'activité physique provoque une augmentation de la ventilation alvéolaire. À l'inverse de l'acétone et du styrène, l'absorption des solvants dont le coefficient de partage sang:air est faible, comme par exemple le *n*-hexane, sera moins influencée par la charge de travail.

Les normes établies par l'ACGIH pour l'exposition à un produit par inhalation (TLV-TWA) sont basées sur différents types d'effets pouvant survenir si elles sont dépassées. Dans le cas du styrène, la TLV-TWA prévient l'apparition d'effets systémiques, soit des atteintes neurologiques. Les résultats des simulations avec notre modèle TCBP ont démontré que, suite à une exposition à la TLV-TWA, la valeur de l'IBE associé au styrène sanguin peut être dépassée pour une charge de travail supérieure à 25 W, pouvant alors entraîner des effets néfastes. La mesure de la dose qui est absorbée par l'organisme et se rend jusqu'à l'organe-cible devient alors plus appropriée pour la surveillance des travailleurs. À l'inverse, pour l'acétone, la TLV-TWA recommandée prévient l'apparition d'effets locaux, soit l'irritation des muqueuses des voies respiratoires et des yeux. La dose externe devient alors le facteur qui détermine l'intensité des effets ressentis, de même que la ventilation pulmonaire qui module l'arrivée d'air contaminé vers les muqueuses des voies respiratoires. Selon le modèle TCBP développé pour l'acétone, la concentration du solvant inchangé dans l'urine avec une activité de 50 W est environ 3,5 fois plus élevée que celle au repos et 2 fois plus élevée que la valeur de l'IBE. Ainsi, un individu au repos dont la concentration d'acétone urinaire est équivalente à l'IBE se trouve à être exposé à une concentration d'exposition plus élevée que la TLV-TWA, pouvant alors irriter les muqueuses. Il ne faut cependant pas oublier que la concentration biologique de l'acétone pour un individu exposé à la TLV-TWA à une activité physique intense est susceptible d'entraîner des effets systémiques indésirables. La surveillance environnementale et la surveillance biologique de l'exposition ont donc une importance relative selon le type d'effets à prévenir. Leur utilisation simultanée demeure la façon optimale d'assurer la protection de tous les travailleurs, indépendamment de leur charge de travail et des tâches accomplies.

À l'instar des modèles TCBP développés dans le cadre de cette étude, d'autres modèles toxicocinétiques pourront être construits afin de préciser l'impact de l'activité physique sur les concentrations biologiques d'autres substances chimiques présentes dans l'air du milieu de travail. Ainsi, il serait possible de déterminer pour quel composé chimique la charge de travail joue un rôle prédominant dans l'absorption alvéolaire, et si des IBE sont plus sensibles que d'autres à ce facteur pour une même substance. Les modèles TCBP pourraient également être utilisés afin d'évaluer l'influence de fluctuations dans les conditions d'exposition selon différents scénarios d'exposition pour un cas particulier ou un travailleur type.

En conclusion, cette étude a démontré que la charge de travail peut exercer un impact majeur sur l'absorption et la dose interne de l'acétone et du styrène et confirme les résultats des études expérimentales effectuées dans notre laboratoire. La présence d'acétone dans l'air à des concentrations normalement retrouvées dans l'industrie du styrène exerce une influence faible sur les concentrations de styrène dans le sang, impact qui est cependant augmenté par la charge de travail. À une exposition au styrène ou à l'acétone correspondant à la TLV-TWA, la valeur de référence sanitaire établie pour leurs biomarqueurs d'exposition se trouve à être dépassée pour une activité physique supérieure à 25 W. Cette situation peut alors amener à une sous-estimation de l'exposition réelle des travailleurs et par conséquent du risque qu'ils peuvent encourir pour leur santé, considérant la surveillance environnementale seulement. Dans des cas tels que l'acétone et le styrène, où la substance est caractérisée par une solubilité élevée dans le sang, l'évaluation du risque des travailleurs devrait également inclure une évaluation de leur degré d'effort physique. Cette précision permettrait, selon les tâches et le poste du travailleur, de modifier la concentration ambiante du contaminant de manière à prévenir une exposition excessive et l'apparition d'effets toxiques associés.

CHAPITRE SEPTIÈME
BIBLIOGRAPHIE

ACGIH (2001.) Acetone. In: *Documentation of the Biological Exposure Indices*. Cincinnati: ACGIH Signature Publications.

ACGIH (2003). Styrene. In: *Documentation of the Biological Exposure Indices*. Cincinnati: ACGIH Signature Publications.

Apostoli, P., Brugnone, F., Perbellini, L., Cocheo, V., Bellomo, M.L., et Silvestri, R. (1983). Occupational styrene exposure: environmental and biological monitoring. *Am J Ind Med* 4(6): 741-754.

Apostoli, P., Alessandro, G., Placidi, D., et Alessio, L. (1998). Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health* 71(7): 445-452.

Astrand, I., Kilbom, A., Ovrum, P., Wahlberg, I., et Vesterberg, O. (1974). Exposure to styrene. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism. *Work Environ Health* 11(2): 69-85.

Astrand, I. (1983). Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. In: *Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination*, V. Fiserova-Bergerova (ed.), pp. 107-130. Boca Raton: CRC Press.

ATSDR (1994). Toxicological profile for acetone. US. Department of health and human services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (2007). Toxicological profile for styrene. Draft. US. Department of health and human services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Bardodej, Z. (1978). Styrene, its metabolism and the evaluation of hazards in industry. *Scand J Work Environ Health* 4 Suppl 2: 95-103.

Bégin, D., Debia, M., et Gérin, M. (2008). Recension des outils de comparaison des solvants. *Études et Recherche, R-567*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Brugnone, F., Perbellini, L., Gaffuri, E., et Apostoli, P. (1980). Biomonitoring of industrial solvent exposures in workers' alveolar air. *Int Arch Occup Environ Health* 47(3): 245-261.

Carlsson, A. et Ljungquist, E. (1982). Exposure to toluene: concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 8(1): 56-62.

CCOHS (2009). Chemical profiles: Acetone. [En ligne] <http://ccinfoweb2.ccohs.ca/cheminfo/Action.lasso?-database=cheminfo&-layout=Display&-response=detail.html&opp=eq&CHEMINFO+RECORD+NUMBER=30E&-search#TOC3> (Consulté le 18 février 2010).

Csanady, G.A., et Filser, J.G. (2001). The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. *Arch Toxicol* 74(11): 663-672.

CSST (2002). Styène. *Service du repertoire toxicologique*. [En ligne] http://reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=1099&nom=Styr%E8ne (Consulté le 22 février 2010).

De Rosa, E., Cellini, M., Sessa, G., Saletti, C., Rausa, G., Marcuzzo, G. et coll. (1993). Biological monitoring of workers exposed to styrene and acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 65(Suppl 1): S107-110.

De Rosa, E., Cellini, M., Sessa, G., Scapellato, M.L., Marcuzzo, G. et Bartolucci, G.B. (1996). The importance of sampling time and co-exposure to acetone in the biological monitoring of styrene-exposed workers. *Appl Occup Env Hyg* 11(5): 471-475.

Dick, R.B., Setzer, J.V., Taylor, B.J., et Shukla, R. (1989). Neurobehavioural effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Br J Ind Med* 46(2): 111-121.

Droz, P.O., et Guillemin, M.P. (1983). Human styrene exposure. V. Development of a model for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 53(1): 19-36.

Engstrom, K., Harkonen, H., Pekari, K., et Rantanen, J. (1978). Evaluation of occupational styrene exposure by ambient air and urine analysis. *Scand J Work Environ Health* 4 Suppl 2: 121-123.

EPA (2003). Toxicological review of acetone. Washington: U.S. Environmental Protection Agency.

Ernstgard, L., Gullstrand, E., Johanson, G., et Lof, A. (1999). Toxicokinetic interactions between orally ingested chlorzoxazone and inhaled acetone or toluene in male volunteers. *Toxicol Sci* 48(2): 189-196.

Fiserova-Bergerova, V., et Teisinger, J. (1965). Pulmonary styrene vapour retention. *Ind Med Surg* 34: 620-622.

Flick, E.W. (1998). *Industrial Solvents Handbook*. 5^e éd. Westwood : Noyes Data Corporation.

Gérin, M., et Bégin, D. (1995). Substitution des solvants en milieu de travail : élaboration d'un outil pour l'intervention. *Études et Recherche, R-098*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Gérin, M. (2002). *Solvants industriels : santé, sécurité, substitution*. Paris : Éditions Masson.

Gobba, F., Galassi, C., Ghittori, S., Imbriani, M., Pugliese, F., et Cavalleri, A. (1993). Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health* 19(3): 175-182.

Guillemin, M.P., Bauer, D., Martin, B., et Marazzi, A. (1982). Human exposure to styrene. IV. Industrial hygiene investigations and biological monitoring in the polyester industry. *Int Arch Occup Environ Health* 51(2): 139-150.

Guillemin, M.P., et Berode, M. (1988). Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 49(10): 497-505.

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

Hlastala, M.P. (2003). Highly soluble gases exchange in the pulmonary airways. *Arch Physiol Biochem* 111(4): 289-292.

Ikedda, M., et Hirayama, T. (1978). Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 4 Suppl 2: 41-46.

Imbriani, M., Gobba, F., Ghittori, S., Di Rico, R., Piscitelli, M., Capodaglio, E. et coll. (1990). Biological monitoring of occupational exposure to styrene. Comparison between urinary mandelic acid concentration and styrene concentration in urine and blood. *Appl Occup Env Hyg* 5(4): 223-228.

INRS (2008). Fiche toxicologique : Acétone. *FT 3*. Paris : Institut National de Recherche et de Sécurité.

INRS (2006). Fiche toxicologique : Styène. *FT 2*. Paris : Institut National de Recherche et de Sécurité.

IPCS (1983). Styrene. *Environmental Health Criteria, Document no 26*. Genève: World Health Organisation.

IRSST (2005). Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail. 8^e éd. *Études et Recherche, T-06*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Jakubowski, M., et Wieczorek, H. (1988). The effects of physical effort on pulmonary uptake of selected organic compound vapours. *Pol J Occup Med* 1(1): 62-71.

Johanson, G., Ernstgard, L., Gullstrand, E., Lof, A., Osterman-Golkar, S., Williams, C.C., et coll. (2000). Styrene oxide in blood, hemoglobin adducts, and urinary metabolites in human volunteers exposed to (13)C(8)-styrene vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 168(1): 36-49.

Kim H., Wang, R.S., Elovaara, E., Raunio, H., Pelkonen, O., Aoyama, T., et coll. (1997). Cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica* 27(7): 657-665.

Krishnan, K., et Andersen, M.E. (2001). Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. In: *Principles and methods of toxicology*, A.W. Hayes (ed.), pp. 193-241. Philadelphia: Taylor & Francis.

Kumagai, S., et Matsunaga, I. (1995). Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occup Environ Med* 52(5): 344-352.

Kumagai, S., et Matsunaga, I. (2000). A lung model describing uptake of organic solvents and roles of mucosal blood flow and metabolism in the bronchioles. *Inhal Toxicol* 12(6): 491-510.

Laparé, S. (1997). Validation d'une approche permettant d'utiliser l'air expiré en vue de la surveillance biologique de l'exposition aux solvants industriels en milieu de travail. In: *Faculté de Médecine*. Montréal: Université de Montréal.

Lauwerys, R.R., et Hoet, P. (2001). Industrial chemical exposure : guidelines for biological monitoring. 3^e éd. Boca Raton : CRC Press.

LeMura, L.M., et von Duvillar, S.P. (2004). *Clinical exercise physiology : application and physiological principles*. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins.

Lof, A., Lundgren, E., et Nordqvist, M.B. (1986). 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): 537-543.

Lof, A., et Johanson, G. (1998) Toxicokinetics of organic solvents: a review of modifying factors. *Crit Rev Toxicol* 28(6): 571-650.

Malmberg, P., Hedenstrom, H., et Fridriksson, H.V. (1987). Reference values for gas exchange during exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *Bull Eur Pathophysiol Respir* 23(2): 131-138.

Marhuenda, D., Prieto, M.J., Periago, J.F., Marti, J., Perbellini, L., et Cardona, A. (1997). Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 69(6): 455-460.

Mork, A.K., et Johanson, G. (2006). A human physiological model describing acetone kinetics in blood and breath during various levels of physical exercise. *Toxicol Lett* 164(1): 6-15.

Morris, J.B., et Cavanagh, D.G. (1986). Deposition of ethanol and acetone vapors in the upper respiratory tract of the rat. *Fundam Appl Toxicol* 6: 78-88.

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

Nakajima, T., Elovaara, E., Gonzalez, F.J., Gelboin, H.V., Vainio, H., et Aoyama, T. (1993). Characterization of the human cytochrome P450 isoenzymes responsible for styrene metabolism. *IARC Sci Publ* 127: 101-108.

Nomiyama, K., et Nomiyama, H. (1974). Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed* 32(1): 75-83.

Parker, S.E. (1989). Use and abuse of volatile substances in industry. *Hum Toxicol* 8: 271-275.

Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Harris, B.S., Waddell, R.D., Whitaker, D.A., et Erickson, M.D. (1982). Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull Environ Contam Toxicol* 28(3): 322-328.

Perbellini, L., Mozzo, P., Turri, P.V., Zedde, A., et Brugnone, F. (1988). Biological exposure index of styrene suggested by a physiologico-mathematical model. *Int Arch Occup Environ Health* 60(3): 187-193.

Pezzagno, G., Ghittori, S., Imbriani, M., et Capodaglio, E. (1985). Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 11(5): 371-379.

Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S., Capodaglio, E., et Huang, J. (1986). Urinary elimination of acetone in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 12(6): 603-608.

Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S., et Capodaglio, E. (1988). Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents: effect of the work load. *Am Ind Hyg Assoc J* 49(11): 546-552.

Prieto, M.J., Marhuenda, D., et Cardona, A. (2002). Analysis of styrene and its metabolites in blood and urine of workers exposed to both styrene and acetone. *J Anal Toxicol* 26(1): 23-28.

Ramsey, J.C., et Young, J.D. (1978). Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand J Work Environ Health* 4 Suppl 2: 84-91.

Ramsey, J.C., Young, J.D., Karbowski, R.J., Chenoweth, M.B., McCarty, L.P., et Braun, W.H. (1980). Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 53(1): 54-63.

Ross, D.S. (1973). Acute acetone intoxication involving eight male workers. *Ann Occup Hyg* 16: 73-85.

Rozman, K.K., et Klassen, C.D. (2001). Absorption, distribution and excretion of toxicants. In: *Casarett and Doull's Toxicology*, C. D. Klassen (ed.), pp. 107-132. New York: McGraw-Hill.

Sari-Minodier, I., Truchon, G., Charest-Tardif, G., Bérubé, A., et Tardif, R. (2009). The effect of workload on biological monitoring of occupational exposure to toluene and n-Hexane: contribution of physiologically based toxicokinetic modeling. *J Occup Environ Hyg* 6(7): 415-432.

Schrikker, A.C., de Vries, W.R., Zwart, A., et Luijendijk, S.C. (1985). Uptake of highly soluble gases in the epithelium of the conducting airways. *Pflugers Arch* 405(4): 389-394.

Sollenberg, J., Bjurstrom, R., Wrangskog, K., et Vesterberg, O. (1988). Biological exposure limits estimated from relations between occupational styrene exposure during a workweek and excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 60(5): 365-370.

Somani, S.M., Gupta, S.K., Frank, S., et Corder, C.N. (1990). Effect of exercise on disposition and pharmacokinetics of drugs. *Drug Develop Res* 20: 251.

Tardif, R., Laparé, S., Plaa, J.L., et Brodeur, J. (1991). Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 63(4):279-84

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Truchon, G., et Brochu, M. (2007). Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants. *Projet 099-170*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Truchon, G., Tardif, R., Droz, P.O., Charest-Tardif, G., Pierrehumbert, G., et Drolet, D. (2003). Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation: Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition. *Études et recherches, R-337*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Truchon, G. (2004). Guide de surveillance biologique : Prélèvement et interprétation des résultats. 6^e éd. *Études et Recherche, T-03*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Truchon, G., Brochu, M., et Tardif, R. (2009). Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: III. Styrene. *J Occup Environ Hyg* 6(8):460-467.

Vainio, H., et Zitting, A. (1978). Interaction of styrene and acetone with drug biotransformation enzymes in rat liver. *Scand J Work Environ Health* 4 Suppl 2: 47-52.

Viskocyl, A., Viau, C., Brodeur, J., et Gérin, M. (1998). Relation entre l'exposition au styrène et les effets sur la santé. *Bilans de connaissances, B-053*. Montréal : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au Travail.

Vistisen, K., Loft, S., et Poulsen, H.E. (1991). Cytochrome P450 IA2 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, C. Whitmer, et R. Snyder (eds.), pp. 407. New York: Plenum Press.

Wigaeus, E., Holm, S., et Astrand, I. (1981). Exposure to acetone. Uptake and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 7(2): 84-94.

Wigaeus, E., Lof, A., et Nordqvist, M. (1982). Distribution and elimination of 2-[14C]-acetone in mice after inhalation exposure. *Scand J Work Environ Health* 8(2): 121-128.

Wigaeus, E., Lof, A., Bjurstrom, R., et Nordqvist, M.B. (1983). Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 9(6): 479-488.

Wigaeus, E., Lof, A., et Nordqvist, M.B. (1984). Uptake, distribution, metabolism, and elimination of styrene in man. A comparison between single exposure and co-exposure with acetone. *Br J Ind Med* 41(4): 539-546.

ANNEXES

ANNEXE I

MODÈLE TCBP DE L'EXPOSITION COMBINÉE

Fichier CSL

PROGRAM

! Modèle TCBP pour co-exposition ACE(a)/STY(s) chez l'humain
 ! Voie d'absorption : Inhalation (ppm)
 ! Compartiments ACE : tissus riches, tissus pauvres, gras, foie, rein, alvéoles, muqueuses
 ! Compartiments STY : tissus riches, tissus pauvres, gras, foie, urine, poumons
 ! Inspirés de Kumagai et Matsunaga (1995) et Perbellini et coll. (1988)
 ! Métabolismes limités au foie, inhibition compétitive
 ! Unités en Litre, mg, min

INITIAL !Initialisation des constantes pour l'homme adulte

! PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES

CONSTANT BW=70.0 ! Poids corporel du sujet en kg

! Débits alvéolaires Hamelin et coll (2005), extrapolation = $BW^{**0.7}$

CONSTANT KQALV1 = 0.30 ! Débit alvéolaire (L/min/kg), Repos

CONSTANT KQALV2 = 0.459167 ! Débit alvéolaire (L/min/kg), 25W

CONSTANT KQALV3 = 0.918500 ! Débit alvéolaire (L/min/kg), 50W

! Fréquence respiratoire ACE Kumagai et Matsunaga (1995)CONSTANT FR1 = 14 ! (min^{-1}), ReposCONSTANT FR2 = 15.3 ! (min^{-1}), 25WCONSTANT FR3 = 18 ! (min^{-1}), 50W**! Fraction air alvéolaire expiré ACE** Johanson (1991)

CONSTANT FRAC1 = 0.68 ! Fraction repos

CONSTANT FRAC2 = 0.89 ! Fraction activité

! Fractions air inhalé/expiré STY Tardif et coll (2007)

CONSTANT VECR = 0.68 ! Fraction repos (Conc. inhalée)

CONSTANT VECA = 0.70 ! Fraction activité (Conc. inhalée)

CONSTANT ECR = 0.955 ! Fraction repos (conc. exhalée)

CONSTANT ECA = 0.975 ! Fraction activité (Conc. exhalée)

! Volumes des compartiments Hamelin et coll (2005)

CONSTANT KVG = 0.19 ! Fraction gras

CONSTANT KVF = 0.026 ! Fraction foie

CONSTANT KVRs = 0.05 ! Fraction tissu riche STY

CONSTANT KVRa = 0.046 ! Fraction tissu riche ACE (0.05 - 0.004)

CONSTANT KVE = 0.004 ! Fraction rein ACE (Astrand 1983)

CONSTANT KVPO = 0.029 ! Fraction poumons (Kumagai 1995)

CONSTANT TOTAL = 0.915 ! Fraction volume total

KVPP= TOTAL-(KVRs+KVG+KVF+KVPO) ! Fraction tissu pauvre

$VG = KVG \cdot BW$! Volume gras (L)
 $VF = KVF \cdot BW$! Volume foie (L)
 $VRs = KVRs \cdot BW$! Volume tissu riche STY (L)
 $VRa = KVRa \cdot BW$! Volume tissu riche ACE (L)
 $VE = KVE \cdot BW$! Volume rein ACE (L)
 $VPO = KVPO \cdot BW$! Volume poumons (L)
 $VPP = KVPP \cdot BW$! Volume tissu pauvre (L)
 CONSTANT $VMU = 0.001$! Volume muqueuses ACE ($MuE + MuS = 2mL$)

! Débits sanguins, repos Hamelin et coll (2005)

CONSTANT $KQC1 = 0.30$! Débit cardiaque (L/min/kg), extrapol.= $BW^{**0.7}$
 CONSTANT $KQGR1 = 0.05$! Fract débit sanguin au gras ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQFR1 = 0.26$! Fract débit sanguin au foie ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQRs1 = 0.44$! Fract débit sanguin au riche STY ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQRa1 = 0.2355951$! Fract débit sanguin au riche ACE ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQE1 = 0.2044049$! Fract au rein ACE ((L/h)*QC) (Astrand 1983)

! Débits sanguins, 25W Hamelin et coll (2005)

CONSTANT $KQC2 = 0.385833$! Débit cardiaque (L/min/kg), extrapol.= $BW^{**0.7}$
 CONSTANT $KQGR2 = 0.060$! Fract débit sanguin au gras ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQFR2 = 0.2100559$! Fract débit sanguin au foie ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQRs2 = 0.3199442$! Fract débit sanguin au riche STY ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQRa2 = 0.1654264$! Fract débit sanguin au riche ACE ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQE2 = 0.1545178$! Fract au rein ACE ((L/h)*QC) (Astrand 1983)

! Débits sanguins, 50W Hamelin et coll (2005)

CONSTANT $KQC3 = 0.513167$! Débit cardiaque (L/min/kg), extrapol.= $BW^{**0.7}$
 CONSTANT $KQGR3 = 0.06$! Fract débit sanguin au gras ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQFR3 = 0.16$! Fract débit sanguin au foie ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQRs3 = 0.27$! Fract débit sanguin au riche STY ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQRa3 = 0.1604618$! Fract débit sanguin au riche ACE ((L/h)*QC)
 CONSTANT $KQE3 = 0.1095382$! Fract au rein ACE ((L/h)*QC) (Astrand 1983)

! Paramètres physico-chimiques

! Styrene Truchon et coll (2003)

CONSTANT $PRBs = 52$! Coefficient de partage Sang/air (Ramsey, 1980)
 CONSTANT $KPRFs = 140$! Foie/air
 CONSTANT $KPRGs = 2600$! Gras/air
 CONSTANT $KPRRs = 296.4$! Riche/air
 CONSTANT $KPRPPs = 52$! Pauvre/air

$PRFs = KPRFs/PRBs$! Foie/sang
 $PRGs = KPRGs/PRBs$! Gras/sang
 $PRRs = KPRRs/PRBs$! Riche/sang
 $PRPPs = KPRPPs/PRBs$! Pauvre/sang

CONSTANT $PMs = 104.15$! Poids moléculaire du styrène (g/mol)
 CONSTANT $PMAM = 152.15$! Poids moléculaire de AM(g/mol)
 CONSTANT $PMAP = 150.13$! Poids moléculaire de APG (g/mol)
 CONSTANT $PMCR = 113.12$! Poids moléculaire de la créatinine (g/mol)

! Acétone Fiserova-Bergerova (1986)
 CONSTANT PRBa = 245 ! Coefficient de partage Sang/air (Sato, 1989)
 CONSTANT KPRFa = 146 ! Foie/air
 CONSTANT KPRGa = 86 ! Gras/air
 CONSTANT KPRRa = 146 ! Riche/air
 CONSTANT KPRE = 146 ! Rein/air
 CONSTANT KPRPPa = 151 ! Pauvre/air
 CONSTANT KPRU = 325 ! Urine/air (Wigaeus 1981)
 CONSTANT PRH2O = 395 ! Eau/air (Sato, 1989)

PRFa = KPRFa/PRBa ! Foie/sang
 PRGa = KPRGa/PRBa ! Gras/sang
 PRRa = KPRRa/PRBa ! Riche/sang
 PRPPa = KPRPPa/PRBa ! Pauvre/sang
 PRE = KPRE/PRBa ! Reins/sang
 PRU = KPRU/KPRE ! Urine/rein

CONSTANT PMa = 58.08 ! Poids moléculaire de l'acétone (g/mol)

! Paramètres métaboliques et d'excrétion

! Styrene

CONSTANT KVMAXs = 0.10675 ! Cst métabolisme (mg/min/kg) (Truchon, 2003)
 VMAXs = KVMAXs * BW**0.75 ! Calcul Vmax (mg/min)
 CONSTANT KMs = 0.36 ! Constante d'affinité Michaelis-Menten (mg/l)
 CONSTANT F1 = 0.85 ! Fract STY en AM (85%) (ACGIH 2003)
 CONSTANT F2 = 0.35 ! Fract AM en AP (38%) (Guillemin 1988)

Tardif et coll (2007)

CONSTANT KK1a = 0.00822 ! Cst excrétion urinaire AM ($\text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{BW}^{-0.3}$)
 K1a = KK1a * (BW**(-0.3)) ! Calcul taux excrétion AM (min^{-1})
 CONSTANT KK1b = 0.00822 ! Cst excrétion urinaire AP ($\text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{BW}^{-0.3}$)
 K1b = KK1b * (BW**(-0.3)) ! Calcul taux excrétion AP (min^{-1})
 CONSTANT AGE = 27.0 ! Âge du sujet estimation cte excretion de créat
 CONSTANT KKUR = 0.0308 ! Taux excrétion (mL/min/kg) ($1.848 \cdot \text{BW}^{0.82}$)
 KUR = KKUR * (BW**0.82) ! Taux excrétion urinaire (ml/min)

! Acétone Kumagai et Matsunaga (1995)
 CONSTANT KVMAXa = 0.31 ! Cst métabolisme (mg/min/kg)
 VMAXa = KVMAXa * BW**0.75 ! Calcul Vmax (mg/min)
 CONSTANT KMa = 48.4 ! Constante d'affinité Michaelis-Menten (mg/l)
 CONSTANT KENDO = 0.17 ! Taux de prod ACE endogène par foie (mg/h/kg)
 ENDO = (KENDO/60) * BW ! Taux de prod ACE endogène (mg/min)
 Klas = KMa ! Cst inhibition de ACE sur STY ($K_i = K_m$)

! Paramètres de simulation

CONSTANT TSTOP = 1440.0 ! Temps de simulation (min)
 CONSTANT EXPAM1 = 120.0 ! Durée de l'exposition Avant-midi (min)
 CONSTANT PAUSE1 = 15.0
 CONSTANT EXPAM2 = 105.0
 CONSTANT DINER = 60.0 ! Durée du dîner sans exposition (min)
 CONSTANT EXPPM1 = 90.0 ! Durée de l'exposition Après-midi (min)
 CONSTANT PAUSE2 = 15.0

CONSTANT EXPPM2=75.0
 CONSTANT REPO1 =240.0 ! Passage de l'activité au repos
 (480+240=720)=12h
 CONSTANT REPO2=720.0
 CONSTANT NbrT=7200.0 ! Durée de la semaine de travail (h) = 5 jours
 CONSTANT NbrJr =10080.0 ! Durée de la semaine complete (h)= 7 jours
 CONSTANT PPMs=20.0 ! Conc. inhalée (ppm) STY
 CONSTANT PPMa=500.0 ! Conc. inhalée (ppm) ACE
 CONSTANT CINT= 1.0 ! Intervalle de sauvegarde des résultats
 ALGORITHM IALG=2 ! Méthode de calcul

SCHEDULE INH0 .AT. 00 ! Exécuter INH0 au départ, T=0

END ! Fin de la section INITIAL

DYNAMIC ! Début: section dynamique de la simulation

!-----!

! Contrôle de l'inhalation et de l'activité de la simulation!

DISCRETE INH0 ! Période expo/50W

INTERVAL INH=1440.0 ! Effectuer la section INH0 à tous les 24 hrs
 SEMAI=PULSE(0.,NbrJr,Nbrt) ! Exposition durant la semaine complète

CONCs=PPMs ! Conc. exposition STY (ppm)
 Clzs=CONCs*PMs/(24.45*1000) ! Conc. exposition STY (mg/L)
 Cls=SEMAI*Clzs ! Séquence des conditions d'exposition

CONCa=PPMa ! Conc. exposition ACE (ppm)
 Clza=CONCa*PMa/(24.45*1000) ! Conc. exposition ACE (mg/L)
 Cla=SEMAI*Clza ! Séquence des conditions d'exposition

KQC = KQC3 ! Débit cardiaque (L/min/kg), 50W
 KQALV =KQALV3 ! Débit alvéolaire (L/min/kg), 50W
 KQGR = KQGR3 ! Fraction débit sanguin au gras, 50W
 KQFR = KQFR3 ! Fraction débit sanguin foie, 50W
 KQRs = KQRs3 ! Fraction débit sanguin au tissu riche STY, 50W
 KQRa = KQRa3 ! Fraction débit sanguin au tissu riche ACE, 50W
 KQE = KQE3 ! Fraction débit sanguin au rein ACE, 50W
 KQPP = 1.0-KQGR-KQFR-KQRs ! Fraction débit sanguin au tissu pauvre, 50W
 VEC = VECA ! Fraction conc. inhalée STY, activité
 EC = ECA ! Fraction conc. exhalée STY, activité
 FR = FR3 ! Fréquence respiratoire, 50W
 FRAC = FRAC2 ! Fraction conc. alvéolaire expiré, activité

QC=KQC*BW**0.70 ! Débit cardiaque ajusté (l/min)
 QALV=KQALV*BW**0.70 ! Débit alvéolaire ajusté (L/min)
 QG = KQGR*QC ! Débit sanguin gras (l/min)
 QF = KQFR*QC ! Débit sanguin foie (l/min)
 QRs = KQRs*QC ! Débit sanguin tissu riche STY (l/min)
 QRa = KQRa*QC ! Débit sanguin tissu riche ACE (l/min)

$QE = KQE * QC$! Débit sanguin rein ACE (l/min)
 $QPP = KQPP * QC$! Débit sanguin au tissu pauvre (L/min)
 SCHEDULE INH1 .AT. T+ EXPAM1 ! Exécuter INH1 lorsque T= DUREE
 END ! Fin de la séquence INH0

DISCRETE INH1**! Période expo/repos**

$CONCs = PPMs$! Conc. exposition STY (ppm)
 $Clzs = CONCs * PMs / (24.45 * 1000)$! Conc. exposition STY (mg/L)
 $ClS = SEMAI * Clzs$! Séquence des conditions d'exposition

$CONCa = PPMa$! Conc. exposition ACE (ppm)
 $Clza = CONCa * PMa / (24.45 * 1000)$! Conc. exposition ACE (mg/L)
 $ClA = SEMAI * Clza$! Séquence des conditions d'exposition

$KQC = KQC1$! Débit cardiaque (L/min/kg), repos
 $KQALV = KQALV1$! Débit alvéolaire (L/min/kg), repos
 $KQGR = KQGR1$! Fraction débit sanguin au gras, repos
 $KQFR = KQFR1$! Fraction débit sanguin foie, repos
 $KQRs = KQRs1$! Fraction débit sanguin au tissu riche STY, repos
 $KQRa = KQRa1$! Fraction débit sanguin au tissu riche ACE, repos
 $KQE = KQE1$! Fraction débit sanguin au rein ACE, repos
 $KQPP = 1.0 - KQGR - KQFR - KQRs$! Fraction débit sanguin au tissu pauvre, repos
 $VEC = VECR$! Fraction conc. inhalée STY, repos
 $EC = ECR$! Fraction conc. exhalée STY, repos
 $FR = FR1$! Fréquence respiratoire, repos
 $FRAC = FRAC1$! Fraction conc. alvéolaire expiré, repos

$QC = KQC * BW^{**}0.70$! Débit cardiaque ajusté (l/min)
 $QALV = KQALV * BW^{**}0.70$! Débit alvéolaire ajusté (L/min)
 $QG = KQGR * QC$! Débit sanguin gras (l/min)
 $QF = KQFR * QC$! Débit sanguin foie (l/min)
 $QRs = KQRs * QC$! Débit sanguin tissu riche STY (l/min)
 $QRa = KQRa * QC$! Débit sanguin tissu riche ACE (l/min)
 $QE = KQE * QC$! Débit sanguin rein ACE (l/min)
 $QPP = KQPP * QC$! Débit sanguin au tissu pauvre (L/min)

SCHEDULE INH2 .AT. T+ PAUSE1 ! Exécuter INH2 lorsque T= DUREE
 END ! Fin de la séquence INH1

DISCRETE INH2**! Période expo/50W**

$CONCs = PPMs$! Conc. exposition STY (ppm)
 $Clzs = CONCs * PMs / (24.45 * 1000)$! Conc. exposition STY (mg/L)
 $ClS = SEMAI * Clzs$! Séquence des conditions d'exposition

$CONCa = PPMa$! Conc. exposition ACE (ppm)
 $Clza = CONCa * PMa / (24.45 * 1000)$! Conc. exposition ACE (mg/L)
 $ClA = SEMAI * Clza$! Séquence des conditions d'exposition

KQC = KQC3 ! Débit cardiaque (L/min/kg), 50W
 KQALV =KQALV3 ! Débit alvéolaire (L/min/kg), 50W
 KQGR = KQGR3 ! Fraction débit sanguin au gras, 50W
 KQFR = KQFR3 ! Fraction débit sanguin foie, 50W
 KQRs = KQRs3 ! Fraction débit sanguin au tissu riche STY, 50W
 KQRa = KQRa3 ! Fraction débit sanguin au tissu riche ACE, 50W
 KQE = KQE3 ! Fraction débit sanguin au rein ACE, 50W
 KQPP = 1.0-KQGR-KQFR-KQRs ! Fraction débit sanguin au tissu pauvre, 50W
 VEC = VECA ! Fraction conc. inhalée STY, activité
 EC = ECA ! Fraction conc. exhalée STY, activité
 FR = FR3 ! Fréquence respiratoire, 50W
 FRAC = FRAC2 ! Fraction conc. alvéolaire expiré, activité

QC=KQC*BW**0.70 ! Débit cardiaque ajusté (l/min)
 QALV=KQALV*BW**0.70 ! Débit alvéolaire ajusté (L/min)
 QG = KQGR*QC ! Débit sanguin gras (l/min)
 QF = KQFR*QC ! Débit sanguin foie (l/min)
 QRs = KQRs*QC ! Débit sanguin tissu riche STY (l/min)
 QRa = KQRa*QC ! Débit sanguin tissu riche ACE (l/min)
 QE = KQE*QC ! Débit sanguin rein ACE (l/min)
 QPP = KQPP*QC ! Débit sanguin au tissu pauvre (L/min)
 SCHEDULE INH3 .AT. T+ EXPAM2 ! Exécuter INH3 lorsque T= DUREE
 END ! Fin de la séquence INH2

DISCRETE INH3**! Période sans expo/25W**

CONCs=0 ! Conc. exposition STY (ppm)
 Clzs=CONCs*PMs/(24.45*1000) ! Conc. exposition STY (mg/L)
 Cls=SEMAI*Clzs ! Séquence des conditions d'exposition

CONCa=0 ! Conc. exposition ACE (ppm)
 Clza=CONCa*PMa/(24.45*1000) ! Conc. exposition ACE (mg/L)
 Cla=SEMAI*Clza ! Séquence des conditions d'exposition

KQC = KQC2 ! Débit cardiaque (L/min/kg), 25W
 KQALV =KQALV2 ! Débit alvéolaire (L/min/kg), 25W
 KQGR = KQGR2 ! Fraction débit sanguin au gras, 25W
 KQFR = KQFR2 ! Fraction débit sanguin foie, 25W
 KQRs = KQRs2 ! Fraction débit sanguin au tissu riche STY, 25W
 KQRa = KQRa2 ! Fraction débit sanguin au tissu riche ACE, 25W
 KQE = KQE2 ! Fraction débit sanguin au rein ACE, 25W
 KQPP = 1.0-KQGR-KQFR-KQRs ! Fraction débit sanguin au tissu pauvre, 25W
 VEC = VECA ! Fraction conc. inhalée STY, activité
 EC = ECA ! Fraction conc. exhalée STY, activité
 FR = FR2 ! Fréquence respiratoire, 25W
 FRAC = FRAC2 ! Fraction conc. alvéolaire expiré, activité

QC=KQC*BW**0.70 ! Débit cardiaque ajusté (l/min)
 QALV=KQALV*BW**0.70 ! Débit alvéolaire ajusté (L/min)
 QG = KQGR*QC ! Débit sanguin gras (l/min)
 QF = KQFR*QC ! Débit sanguin foie (l/min)

$QRs = KQRs * QC$! Débit sanguin tissu riche STY (l/min)
 $QRa = KQRa * QC$! Débit sanguin tissu riche ACE (l/min)
 $QE = KQE * QC$! Débit sanguin rein ACE (l/min)
 $QPP = KQPP * QC$! Débit sanguin au tissu pauvre (L/min)

SCHEDULE INH4 .AT. T+ DINER ! Exécuter INH1 lorsque T= DUREE
 END ! Fin de la séquence INH3

! Les sections **DISCRETE INH4, INH5 et INH6** (exposition en après-midi) suivent les mêmes scénarios (expo/50W - expo/repos - expo/50W) que les sections de l'avant-midi (mêmes paramètres).

! La section **DISCRETE INH7** suit le même scénario (sans expo/25W) que la section INH3 représentant le dîner.

DISCRETE INH8 ! Période sans expo/repos
 $CONCs=0$! Conc. exposition STY (ppm)
 $Clzs=CONCs * PMs / (24.45 * 1000)$! Conc. exposition STY (mg/L)
 $ClS=SEMAI * Clzs$! Séquence des conditions d'exposition

$CONCa=0$! Conc. exposition ACE (ppm)
 $Clza=CONCa * PMa / (24.45 * 1000)$! Conc. exposition ACE (mg/L)
 $ClA=SEMAI * Clza$! Séquence des conditions d'exposition

$KQC = KQC1$! Débit cardiaque (L/min/kg), repos
 $KQALV = KQALV1$! Débit alvéolaire (L/min/kg), repos
 $KQGR = KQGR1$! Fraction débit sanguin au gras, repos
 $KQFR = KQFR1$! Fraction débit sanguin foie, repos
 $KQRs = KQRs1$! Fraction débit sanguin au tissu riche STY, repos
 $KQRa = KQRa1$! Fraction débit sanguin au tissu riche ACE, repos
 $KQE = KQE1$! Fraction débit sanguin au rein ACE, repos
 $KQPP = 1.0 - KQGR - KQFR - KQRs$! Fraction débit sanguin au tissu pauvre, repos
 $VEC = VECR$! Fraction conc. inhalée STY, repos
 $EC = ECR$! Fraction conc. exhalée STY, repos
 $FR = FR1$! Fréquence respiratoire, repos
 $FRAC = FRAC1$! Fraction conc. alvéolaire expiré, repos

$QC = KQC * BW^{**0.70}$! Débit cardiaque ajusté (l/min)
 $QALV = KQALV * BW^{**0.70}$! Débit alvéolaire ajusté (L/min)
 $QG = KQGR * QC$! Débit sanguin gras (l/min)
 $QF = KQFR * QC$! Débit sanguin foie (l/min)
 $QRs = KQRs * QC$! Débit sanguin tissu riche STY (l/min)
 $QRa = KQRa * QC$! Débit sanguin tissu riche ACE (l/min)
 $QE = KQE * QC$! Débit sanguin rein ACE (l/min)
 $QPP = KQPP * QC$! Débit sanguin au tissu pauvre (L/min)

END ! Fin de la séquence INH8

! Reprise de la section INH0 selon INTERVALLE.

!-----!

DERIVATIVE ! Résolution des équations différentielles

! STYRÈNE dans les poumons et le sang

TAPOs = ((QC*CVs)-(QC*CA_s))+ (VEC*QALV*CI_s)-(VEC*QALV*COU_{Ts})

APOs = INTEG(TAPOs,0)

CA_s = APOs/VPO

! Conc. sang artériel (mg/L)

SSs = INTEG(CA_s,0)

! Qté sang artériel (mg)

COU_{Ts} = CA_s/PRBs

! Conc. alvéolaire (mg/L)

AIR1s=(COU_{Ts}*1000*24.45)/PMs

! Conc. alvéolaire (ppm)

AIRXs=(CI_s*1000*24.45)/PMs

! Conc. inhalée (ppm)

CEXP_s = (EC*COU_{Ts})+((1-EC)*CI_s)

! Conc. expiré (mg/L)

AIR2s = (EC*AIR1s)+((1-EC)*AIRXs)

! Conc. expiré (ppm)

CVs=((QF*CVFs)+(QG*CVGs)+(QRs*CVRs)+(QPP*CVPPs))/QC

! Conc. sang veineux (mg/L)

! ACÉTONE dans les poumons et le sang

TAPOa=QALV*(CIN-COU_{Ta})+QC*(CVa-CAa) ! Taux d'acc. Poumons (mg/min)

APOa=INTEG(TAPOa,0)

CAa=APOa/VPO

! Conc. sang artériel (mg/l)

SSa=INTEG(CAa,0)

! Qté sang artériel (mg)

COU_{Ta}=CAa/PRBa

! Conc. alvéolaire (mg/l)

AIR1a=(COU_{Ta}*1000*24.45)/PMA

! Conc. alvéolaire (ppm)

AIRXa=(CIa*1000*24.45)/PMA

! Conc. inhalée (ppm)

CIN=CMUE/PRH2O

! Conc. inhalée après MuE (mg/L)

CPPMI=CIN*1000*24.45/PMA

! Conc. inhalée après MuE (ppm)

CEXPa=CMUS/PRH2O

! Conc. expiré (mg/l)

AIR2a=CEXPa*1000*24.45/PMA

! Conc. expiré (ppm)

CPPMM=FRAC*AIR1a+(1-FRAC)*AIR2a ! Conc. alvéolaire expirée (ppm)

CVa=((QF*CVFa)+(QG*CVGa)+(QRa*CVRa)+(QPP*CVPPa)+(QE*CVE))/QC

!Conc. sang veineux (mg/l)

! ACÉTONE dans les muqueuses Entrée

TAMUE=QALV*(CIa-CIN)+QMU*(CMUS-CMUE) ! Taux d acc. MuE (mg/h)

AMUE=INTEG(TAMUE,0)

! Quantité acc. MuE (mg)

CMUE=AMUE/VMU

! Conc.MuE (mg/l)

QMU=FR*VMU*2

! Débit échange MuE-MuS (mL/min)

! ACÉTONE dans les muqueuses Sortie

TAMUS=QALV*(COU_{Ta}-CEXP_a)+QMU*(CMUE-CMUS) ! Taux d acc. MuS (mg/h)

AMUS=INTEG(TAMUS,0)

! Quantité acc. MuS (mg)

CMUS=AMUS/VMU

! Conc.MuS (mg/l)

! STYRÈNE dans le foie

TAFs=QF*(CA_s-CVFs)-TMETs

! Taux d acc. foie (mg/min)

AFs=INTEG(TAFs,0)

! Quantité acc. foie (mg)

| | |
|--|-------------------------------------|
| CFs=AFs/VF | ! Conc. foie (mg/l) |
| CVFs=CFs/PRFs | ! Conc. sang veineux foie (mg/l) |
| ! ACÉTONE dans le foie | |
| TAFa=QF*(CAa-CVFa)+ENDO-TMETa | ! Taux d acc. foie (mg/min) |
| AFa=INTEG(TAFa,0) | ! Quantité acc. foie (mg) |
| CFa=AFa/VF | ! Conc. foie (mg/l) |
| CVFa=CFa/PRFa | ! Conc. sang veineux foie (mg/l) |
| ! STYRÈNE dans les tissus riches | |
| TARs=QRs*(CAa-CVRs) | ! Taux d acc. tissu riche (mg/min) |
| ARs=INTEG(TARs,0) | ! Quantité acc. tissu riche (mg) |
| CRs=ARs/VRs | ! Conc. tissu riche (mg/l) |
| CVRs=CRs/PRRs | ! Conc. sang veineux riche (mg/l) |
| ! ACÉTONE dans les tissus riches | |
| TARa=QRa*(CAa-CVRa) | ! Taux d acc. tissu riche (mg/min) |
| ARa=INTEG(TARa,0) | ! Quantité acc. tissu riche (mg) |
| CRa=ARa/VRa | ! Conc. tissu riche (mg/l) |
| CVRa=CRa/PRRa | ! Conc. sang veineux riche (mg/l) |
| ! ACÉTONE dans le rein | |
| TAE=QE*(CAa-CVE)-RME | Kumagai et Matsunaga (1995) |
| AE=INTEG(TAE,0) | ! Taux d acc. rein (mg/min) |
| CE=AE/VE | ! Quantité acc. rein (mg) |
| CVE=CE/PRE | ! Conc. rein (mg/l) |
| | ! Conc. sang veineux rein (mg/l) |
| ! STYRENE dans les tissus gras | |
| TAGs=QG*(CAa-CVGs) | ! Taux d acc. gras (mg/min) |
| AGs=INTEG(TAGs,0) | ! Quantité acc. gras (mg) |
| CGs=AGs/VG | ! Conc. gras (mg/l) |
| CVGs=CGs/PRGs | ! Conc. sang veineux gras (mg/l) |
| ! ACÉTONE dans les tissus gras | |
| TAGa=QG*(CAa-CVGa) | ! Taux d acc. gras (mg/min) |
| AGa=INTEG(TAGa,0) | ! Quantité acc. gras (mg) |
| CGa=AGa/VG | ! Conc. gras (mg/l) |
| CVGa=CGa/PRGa | ! Conc. sang veineux gras (mg/l) |
| ! STYRÈNE dans les tissus pauvres | |
| TAPPs=QPP*(CAa-CVPPs) | ! Taux d'acc. tissu pauvre (mg/min) |
| APPs=INTEG(TAPPs,0) | ! Quantité acc. tissu pauvre (mg) |
| CPPs=APPs/VPP | ! Conc. tissu pauvre (mg/l) |
| CVPPs=CPPs/PRPPs | ! Conc. sang veineux pauvre (mg/l) |
| ! ACÉTONE dans les tissus pauvres | |
| TAPPa=QPP*(CAa-CVPPa) | ! Taux d'acc. tissu pauvre (mg/min) |
| APPa=INTEG(TAPPa,0) | ! Quantité acc. tissu pauvre (mg) |
| CPPa=APPa/VPP | ! Conc. tissu pauvre (mg/l) |
| CVPPa=CPPa/PRPPa | ! Conc. sang veineux pauvre (mg/l) |

! STYRÈNE métabolisme

TMETs = VMAXs*CVFs/(KMs*(1+CVFa/Klas)+CVFs) ! Taux métabolisme (mg/min)
 METs = INTEG(TMETs,0) ! Qté métabolisée (mg)

! ACÉTONE métabolisme

TMETa = VMAXa*CVFa/(KMa+CVFa) ! Taux métabolisme (mg/min)
 METa = INTEG(TMETa,0) ! Qté de métabolisée (mg)

!-----

! Urine et créatinine

URINEb=INTEG(Kur,0) ! Volume urinaire (mL)
 URINE=URINEb/1000 ! Volume urinaire (L)
 KCRout=((28.2-(0.172*AGE))*BW)/24 ! Cst excrétion créatinine mâle (mg/hr)
 CRoutG = KCRout/60 ! Cst excrétion créatinine (mg/min)
 CRmg = INTEG(CRoutG,0) ! Qté de créatinine excrété (mg)
 CRg = INTEG(CRoutG,0)/1000 ! Qté de créatinine excrété (g)
 CRoutM =(KCRout/PMCR)/60 ! Cst excrétion créatinine (mmol/min)
 CRm = INTEG(CRoutM,0) ! Qté de créatinine excrété (mmol)
 CRmm = CRm/1000 ! Qté de créatinine excrété (mole)

! STYRÈNE métabolites

! Sous-compartiment Foie-Urine pour excrétion urinaire AM-AP

TMETm=(TMETs/PMs) ! Taux métabolisme styrène (mmole/min)

! Calcul AM dans foie

TMETL =(F1)*TMETm ! Taux transfo STY en AM (mmole/min)
 AMF= INTEG(TMETL,0) ! Qté AM formé à partir de STY (mmol)
 TMFL=TMETL-(K1a*MFL)-(F2*TMETL) ! Taux prod AM foie (mmole/min)
 MFL=INTEG(TMFL,0) ! Qté AM prod dans foie (mmole)
 THDL=(K1a*MFL) ! Taux excrétion AM ds urine (mmol/min)
 MHLm=INTEG(THDL,0) ! Qté AM dans urine (mmole)
 MHLmm=MHLm/1000 ! Qté AM dans urine (mole)
 MHL=(MHLm*PMAM) ! Qté AM dans urine (mg)
 BILAM= AMF-MFL-MHLm-APF ! Bilan sur qté AM formé (mmole), doit être égal à 0

! Calcul AP dans foie

TMETL2 =(F2)*TMETL ! Taux transfo AM en AP (mmole/min)
 APF= INTEG(TMETL2,0) ! Qté AP formé à partir de AM (mmol)
 TPFL=TMETL2-(K1b*PFL) ! Taux prod AP dans foie (mmole/min)
 PFL=INTEG(TPFL,0) ! Qté AP prod dans foie (mmole)
 TPL=(K1b*PFL) ! Taux excrétion AP ds urine (mmole/min)
 PHLm=INTEG(TPL,0) ! Qté AP dans urine (mmole)
 PHLmm=PHLm/1000 ! Qté AP dans urine (mole)
 PHL=(PHLm*PMAP) ! Qté AP dans urine (mg)
 BILAP= APF-PFL-PHLm ! Bilan sur qté AP formé (mmole), doit être égal à 0

!---- Transformation unités pour données

$CVm = (CVs/PMs)*1000$! (umol/L)
 $CAm = (CAs/PMs)*1000$! (umol/L)
 METHL=MHL+PHL

! ACÉTONE métabolites

! Filtration rénale ACE Kumagai et Matsunaga (1995)
 $RME = (KUR/1000) * CE * PRU$! Taux d'excrétion rénale (mg/min)
 $MEURb = INTEG(RME, 0)$! Qté excrété dans l'urine (mg)
 ! MEUR = MEURb*1000 ! Qte excrété dans l'urine (ug)

 $RMmEb = ((CE*KUR*PRU))/PMa$! Taux d'excrétion rénale (umole/min)
 $MEmURb = INTEG(RMmEb, 0)$! Qté excrétée dans l'urine (umole)
 $MEmURc = MEmURb/1000$! Qté excrétée dans l'urine (mmol)

!-----

! Bilan de masse sur l'organisme entier STYRÈNE
 $TACCs = (VEC*QALV*ClS) - (VEC*QALV*COUTs)$! Taux acc ds organisme (mg/hr)
 $ACCs = INTEG(TACCs, 0)$! Qté acc. dans l'organisme (mg)
 $TISSs = AGs + AFs + ARs + APPs + METs + APOs$! Qté dans les tissus (mg)
 $BILANs = ACCs - TISSs$! Bilan sur l'organisme doit être à 0

! Bilan de masse sur l'organisme entier ACÉTONE
 $TACCa = QALV * (ClA - CEXPa) + ENDO$! Taux acc. ds organisme (mg/hr)
 $ACCa = INTEG(TACCa, 0)$! Qté acc. dans l'organisme (mg)
 $TISSa = AGa + AFa + ARa + AE + APPa + AMUS + AMUE + APOa + METa + MEURb$
 ! Qté ds les tissus (mg)
 $BILANa = ACCa - TISSa$! Bilan sur l'organisme doit être à 0

! Conditions nécessaires à l'arrêt

TERMT(T.GE.TSTOP) ! Arrêt de la simulation

END ! Fin de la section DERIVATIVE
 END ! Fin de la section DYNAMIC
 END ! Fin du programme

ANNEXE II

AUTORISATION DES CO-AUTEURS DE L'ARTICLE

Article scientifique : Modeling the impact of physical exertion on the biological exposure indicators of acetone and styrene: comparison between single and combined exposures

Auteurs : Anick Bérubé, Ginette Truchon, Ginette Charest-Tardif, Irène Sari-Minodier, Robert Tardif

Rôle de chacun des auteurs :

Anick Bérubé ; Étudiante

Robert Tardif : Directeur de recherche principale

Ginette Truchon : Co-directrice associée au projet

Ginette charest-Tardif : Technicienne de laboratoire

Irène Sari-Minodier : Professeure invitée

ANNEXE III

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À L'ARTICLE : L'ACÉTONE

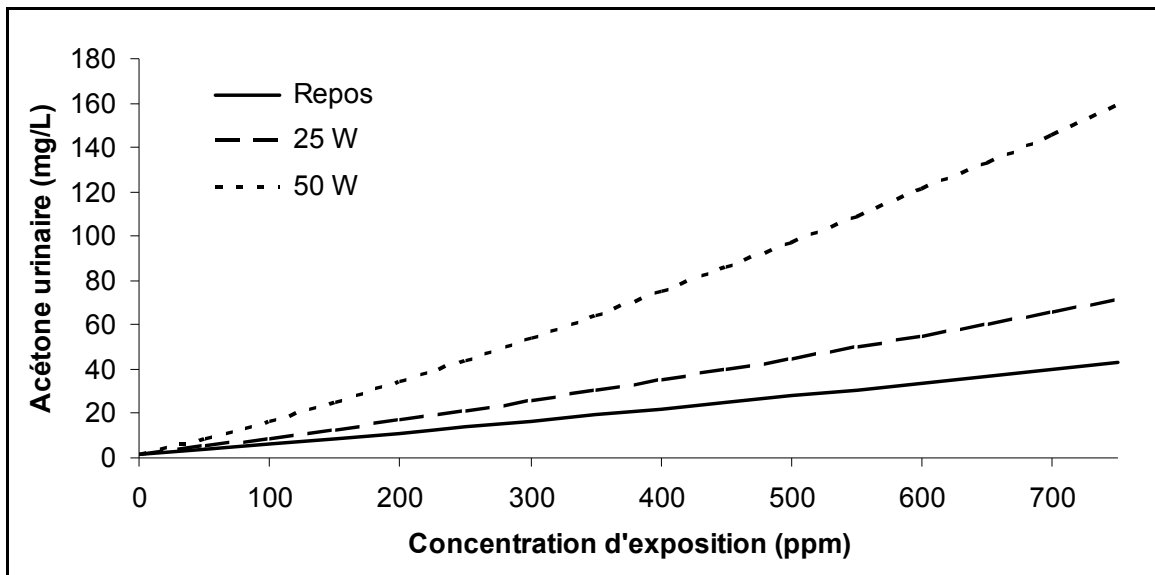


Figure 1 : Relation entre les concentrations d'acétone dans l'air et les concentrations d'acétone dans l'urine simulée par le modèle TCBP à la fin du dernier quart pour une semaine complète de travail au repos, à 25 W et à 50 W.

Tableau I : Concentrations urinaires d'acétone simulées par le modèle TCBP à différents temps d'échantillonnage pour une exposition occupationnelle à 500 ppm d'acétone au repos, à 25 W et à 50 W.

| Jour de l'exposition | Temps d'échantillonnage | Acétone urinaire (mg/L) | | |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------|--------|
| | | Repos | 25 W | 50 W |
| 1 | DP | 1,55 | 1,54 | 1,52 |
| | FP | 27,46 | 43,9 | 95,25 |
| | FP + 120min | 27,25 | 45,50 | 99,16 |
| | FP + 16h | 3,19 | 4,42 | 9,46 |
| 5 | DP | 3,21 | 4,47 | 9,67 |
| | FP | 27,85 | 44,65 | 97,43 |
| | FP + 120min | 27,50 | 46,00 | 100,66 |
| | FP + 16h | 3,21 | 4,47 | 9,67 |

Abréviations : DP : début du quart de travail (8:00); FP : fin du quart de travail (16:00); FP+240min : 240 minutes suivant la fin de l'exposition; FP+16h : 16 heures suivant la fin de l'exposition (DP du jour suivant)

ANNEXE IV

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À L'ARTICLE : LE STYRÈNE

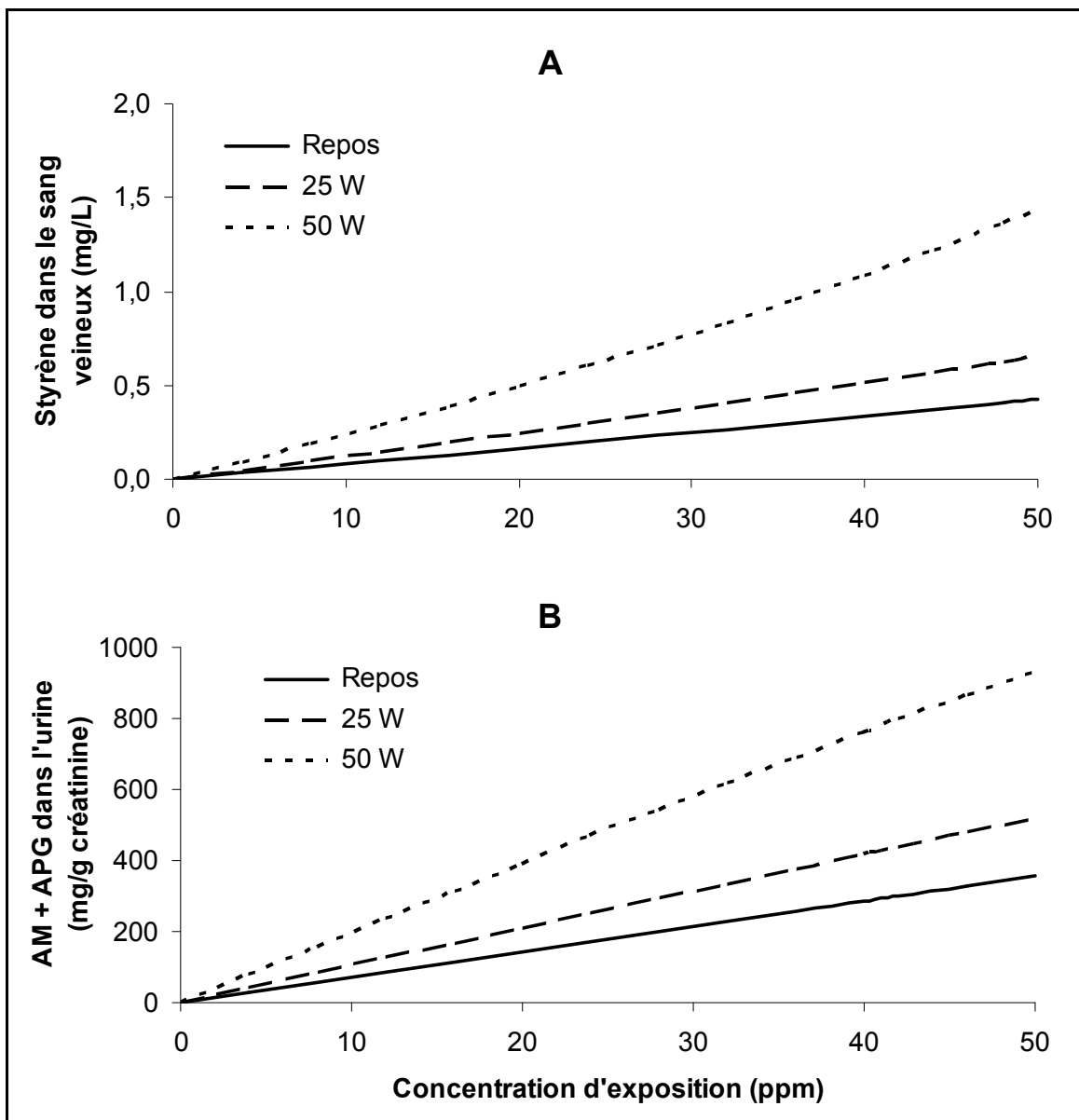


Figure 2 : Relation entre les concentrations de styrène dans l'air et les concentrations de styrène dans le sang veineux et de ses métabolites dans l'urine simulée par le modèle TCBP à la fin du dernier quart pour une semaine complète de travail au repos, à 25 W et à 50 W.

Tableau II : Concentrations de styrène dans le sang veineux et de ses métabolites dans l'urine simulées par le modèle TCBP à différents temps d'échantillonnage pour une exposition occupationnelle à 20 ppm et à 50 ppm de styrène au repos, à 25 W et à 50 W. Les résultats dans les parenthèses correspondent à une exposition de 50 ppm.

| Jour de l'exposition | Temps d'échantillonnage | Styrène dans le sang veineux (mg/L) | | |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| | | Repos | 25 W | 50 W |
| 1 | DP | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | FP | 0,16 (0,41) | 0,23 (0,61) | 0,46 (1,31) |
| | FP + 240min ^A | 0,09 (0,22) | 0,12 (0,34) | 0,24 (0,68) |
| | FP + 16h | 0,01 (0,01) | 0,01 (0,02) | 0,02 (0,06) |
| 5 | DP | 0,01 (0,03) | 0,02 (0,05) | 0,04 (0,11) |
| | FP | 0,17 (0,43) | 0,25 (0,67) | 0,51 (1,49) |
| | FP + 240min ^A | 0,09 (0,25) | 0,14 (0,39) | 0,28 (0,85) |
| | FP + 16h | 0,01 (0,03) | 0,02 (0,05) | 0,04 (0,11) |

Abréviations : DP : début du quart de travail (8:00); FP : fin du quart de travail (16:00); FP+30min : 30 minutes suivant la fin de l'exposition; FP+16h : 16 heures suivant la fin de l'exposition (DP du jour suivant);

^A Temps d'échantillonnage à FP+30 min pour le styrène dans le sang veineux

Tableau II (suite)

| Jour de l'exposition | Temps d'échantillonnage | AM et APG dans l'urine (mg/g cr) | | |
|----------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------|------------|
| | | Repos | 25 W | 50 W |
| 1 | DP | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | FP | 122 (304) | 171 (425) | 310 (745) |
| | FP + 240min ^A | 135 (340) | 191 (479) | 348 (856) |
| | FP + 16h | 34 (84) | 50 (126) | 98 (244) |
| 5 | DP | 44 (110) | 69 (173) | 136 (347) |
| | FP | 144 (363) | 211 (530) | 393 (967) |
| | FP + 240min ^A | 153 (387) | 224 (568) | 418 (1046) |
| | FP + 16h | 45 (113) | 70 (177) | 138 (355) |

Abréviations : mg/g cr : mg/g créatinine

^A Temps d'échantillonnage à FP+30 min pour le styrène dans le sang veineux

ANNEXE V

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À L'ARTICLE : EXPOSITION COMBINÉE

Tableau III : Concentrations de styrène dans le sang veineux et de ses métabolites dans l'urine simulées par le modèle TCBP à la fin du dernier quart pour une semaine complète de travail suivant une exposition à 20 ppm de styrène et différentes concentrations d'acétone dans l'air au repos, à 25 W et à 50 W.

| Concentration d'acétone dans l'air (ppm) | Repos | | 25 W | | 50 W | |
|--|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | STY-B (mg/L) | % | STY-B (mg/L) | % | STY-B (mg/L) | % |
| 0 ^A | 0,167 | | 0,253 | | 0,516 | |
| 100 | 0,170 | 1,8 | 0,259 | 2,4 | 0,540 | 4,7 |
| 200 | 0,172 | 3,0 | 0,266 | 5,1 | 0,566 | 9,7 |
| 300 | 0,175 | 4,8 | 0,272 | 7,5 | 0,593 | 14,9 |
| 400 | 0,178 | 6,6 | 0,280 | 10,7 | 0,622 | 20,5 |
| 500 | 0,182 | 9,0 | 0,287 | 13,4 | 0,650 | 26,0 |
| 1000 | 0,199 | 19,2 | 0,328 | 29,6 | 0,793 | 53,7 |

Abréviations : STY-B : concentration dans le sang veineux; % : pourcentage d'augmentation en comparaison avec une absence d'acétone dans l'air

^AAvec concentration endogène d'acétone

Tableau III (suite)

| Concentration d'acétone dans l'air (ppm) | Repos | | 25 W | | 50 W | |
|--|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|-------|
| | AM+APG (mg/g cr) | % | AM+APG (mg/g cr) | % | AM+APG (mg/g cr) | % |
| 0 ^A | 145,9 | | 214,1 | | 404,3 | |
| 100 | 145,6 | -0,2 | 213,2 | -0,4 | 399,9 | -1,1 |
| 200 | 145,3 | -0,4 | 212,3 | -0,8 | 395,1 | -2,3 |
| 300 | 144,9 | -0,7 | 211,3 | -1,3 | 390,2 | -3,5 |
| 400 | 144,6 | -0,9 | 210,3 | -1,8 | 385,1 | -4,7 |
| 500 | 144,2 | -1,2 | 209,3 | -2,2 | 380,1 | -6,0 |
| 1000 | 143,2 | -1,9 | 203,8 | -4,8 | 353,9 | -12,4 |

Abréviations : AM+APG : total de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique dans l'urine; mg/g cr : mg/g créatinine

^AAvec concentration endogène d'acétone