

**La surveillance biologique
de l'exposition mixte
en milieu de travail**
Développement de modèles
en vue de l'interprétation
des données
de surveillance biologique
de l'exposition

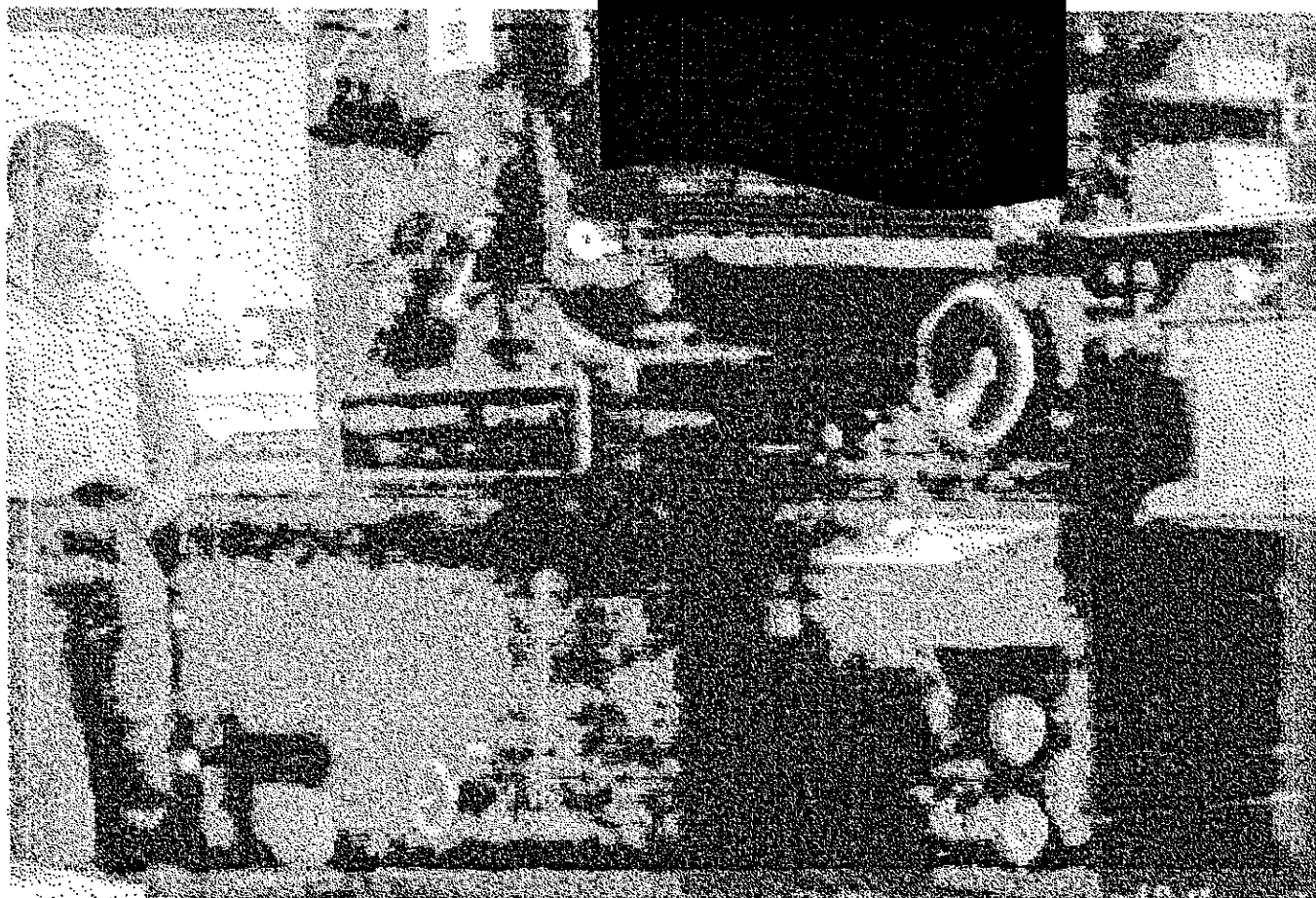
Robert Tardif
Jules Brodeur

**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Février 1997

R-150

RAPPORT



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

La recherche, pour mieux comprendre

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

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

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

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

ATTENTION

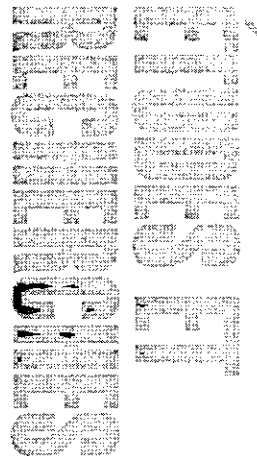
Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques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

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

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

**La surveillance biologique
de l'exposition mixte
en milieu de travail**
Développement de modèles
en vue de l'interprétation
des données
de surveillance biologique
de l'exposition

Robert Tardif et Jules Brodeur
Université de Montréal



RAPPORT

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	i
Résumé	iii
1. Introduction	1
2. Rappel des objectifs de la recherche	6
3. Méthodologie	6
3.1 Formulation et validation de modèles TCBP pour solvants seuls	6
3.2 Formulation de modèles TCPB pour simuler des expositions humaines à des mélanges de solvants	7
3.3 Simulation d'expositions à des mélanges de solvants	22
3.4 Vérification de la validité des modèles TCBP à simuler des expositions à des mélanges	22
3.5 Exploitation des modèles TCBP hybrides à des fins prédictives	22
4. Résultats et Discussion	23
4.1 L'association toluène-éthylbenzène	23
4.1.1 Ajouts apportés au modèle initial du toluène.	23
4.1.2 Prédictions à l'aide de modèle hybride (toluène-éthylbenzène)	29
4.2 L'association xylène-éthylbenzène	29
4.2.1 Prédictions à l'aide du modèleTCBP hybride xylène-éthylbenzène	29
4.3 L'association xylène-méthyléthylcétone	38
4.3.1 Modèle TCBP hybride (xylène-méthyléthylcétone)	38
4.3.2 Prédictions à l'aide du modèle TCBP (xylène-méthyléthylcétone)	38
4.4 L'association toluène-méthyléthylcétone.	38

4.4.1	Prédictions à l'aide du modèle TCBP hybride (toluène-méthyléthylcétone).	38
4.5	L'association trichloroéthylène-méthylchloroforme	47
4.5.1	Prédictions à l'aide du modèle TCBP hybride (trichloroéthylène-méthylchloroforme)	47
4.6	L'association toluène-hexane	51
4.6.1	Prédictions à l'aide du modèle TCBP hybride (toluène-hexane)	51
4.7	L'association xylène-méthylchloroforme	51
4.7.1	Prédictions à l'aide du modèle TCBP hybride (xylène-méthylchloroforme).	60
4.7.2	Résultats de l'étude expérimentale ayant porté sur l'association xylène-méthylchloroforme	60
4.7.2.1	Influence de l'exposition au mélange sur : 1) les concentrations sanguines des solvants inchangés, et 2) les quantités métabolisées . . .	60
4.8	L'association toluène-xylène-éthylbenzène.	62
4.8.1	Étude portant sur l'exposition de volontaires à un mélange ternaire de toluène-éthylbenzène-xylène	64
4.8.1.1	Résultats	64
4.8.2	Comparaison des données expérimentales avec les données simulées par le modèle TCBP ternaire : sang et air alvéolaire	65
4.	Conclusions	65
6.	Bibliographie	74
7.	Recommandations	76
8.	Publications et communications	78

SOMMAIRE

Dans le contexte du milieu de travail, le degré d'exposition des individus peut être apprécié par le biais de la **surveillance environnementale** (mesure de la concentration d'un contaminant dans l'air) ou par le biais de la **surveillance biologique** (mesure du contaminant ou d'un produit de biotransformation dans une matrice biologique). Les normes actuelles [valeurs d'expositions moyennes pondérées (VEMP) et indicateurs biologiques d'exposition (IBE)] visent cependant des expositions uniques c'est-à-dire à une seule substance à la fois, ce qui peut laisser croire que les expositions de type professionnel n'impliquent toujours qu'une seule substance ou que les effets de l'exposition à plusieurs substances chimiques sont totalement indépendants.

Or, les expositions à plusieurs contaminants sont fréquentes et ce, dans plusieurs secteurs d'activités professionnelles. En effet, les travailleuses et les travailleurs sont parfois appelés à manipuler plusieurs substances durant la journée de travail ou simplement exercent leur activité dans des ambiances de travail qui se caractérisent par la présence simultanée de plusieurs contaminants.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'agir sur la valeur des indicateurs utilisés pour la surveillance biologique de l'exposition, dont l'exposition à des mélanges. Il existe de nombreux exemples où un contaminant A interfère sur la façon avec laquelle l'organisme humain absorbe, distribue, transforme ou encore élimine un contaminant B. Ces interférences toxicocinétiques qui découlent de telles expositions peuvent modifier sensiblement les mécanismes normaux de détoxification de même que la valeur des indicateurs biologiques d'exposition, en plus de remettre en question la validité de ces derniers lorsqu'ils sont utilisés dans le processus visant à évaluer le risque toxique relié à une situation d'exposition donnée.

Le nombre important de substances chimiques présentes dans les environnements de travail fait en sorte que le nombre possible de combinaisons de produits, pouvant en plus se présenter selon des proportions différentes pour chacun des produits, est quasi illimité. Pour les combinaisons qui, sur le plan théorique, sont susceptibles de conduire à des interférences toxicocinétiques, il devient impératif de savoir, si sous des conditions d'exposition susceptibles d'être rencontrées en milieu de travail, ces interférences risquent de modifier les valeurs des indicateurs biologiques auxquels l'on a normalement recours pour évaluer l'exposition aux produits présents. Or, l'on réalise rapidement qu'il est impossible, tant du point de vue éthique que du point de vue pratique, de tester en laboratoire tout l'éventail des combinaisons. Une alternative consiste à utiliser des modèles à base biologique qui permettent, grâce à la puissance de l'ordinateur, de reproduire de façon acceptable le comportement d'une substance chimique dans le corps humain, depuis le moment où la substance pénètre dans le corps jusqu'à son élimination complète. Une fois validés, ces modèles offrent la possibilité de tester une foule de scénarios d'exposition et de prédire ainsi, sans avoir à réaliser l'expérience, les conséquences de ces expositions en terme d'impact sur la surveillance biologique de l'exposition.

Les objectifs de cette recherche étaient précisément 1) de développer des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) qui permettent de simuler des expositions à des mélanges binaires de solvants, 2) de valider ces modèles à partir de données de surveillance biologique d'exposition à des mélanges déjà publiées dans la littérature et, 3) d'exploiter des modèles dans le but de prédire l'influence d'expositions à des mélanges de solvants sur la valeur

des indicateurs biologiques, en fonction de divers scénarios d'exposition.

Nous avons développé des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) qui nous permettent de simuler, chez l'humain, les interactions métaboliques (modification du métabolisme d'une substance A par une substance B) pouvant se manifester lors d'expositions à une dizaine d'associations de solvants (9 mélanges binaires et 1 mélange ternaire). Les simulations réalisées avec les modèles d'interaction prédisent que:

- l'impact que produisent les interactions métaboliques sur la valeur des indicateurs d'exposition, dans le cas d'expositions à certains mélanges, augmente en fonction des concentrations des solvants (effet concentration-dépendant);
- pour certains mélanges, des effets métaboliques non-négligeables apparaissent même lorsque les concentrations d'exposition respectent la valeur du R_m laquelle ne doit pas dépasser l'unité, suggérant ainsi que la règle de l'additivité ne s'applique pas alors;
- certains indicateurs d'exposition semblent particulièrement sensibles aux interférences toxicocinétiques résultant d'interactions métaboliques. Selon les solvants présents dans un mélange, l'indicateur qui sera modifié peut être aussi bien la concentration sanguine des solvants inchangés que les quantités métabolisées (i.e., métabolites urinaires);
- il est possible d'estimer la capacité d'un solvant à modifier sur la cinétique d'un deuxième solvant, ou encore sa propre sensibilité à être modifié sur le plan cinétique par un autre solvant. Cette estimation s'appuie, d'une part, sur la valeur des coefficients de partage sang:air et foie:sang, qui déterminent largement la quantité de solvant qui atteint la circulation sanguine et le compartiment hépatique - lieu des interactions métaboliques - et, d'autre part, sur la valeur des constantes métaboliques (clairance intrinsèque) lesquelles reflètent de la facilité (capacité et vitesse) avec laquelle le foie biotransforme les solvants;
- finalement, nos résultats montrent qu'en l'absence de données de base permettant de construire des modèles d'interaction toxicocinétiques humains directement à partir de valeurs paramétriques humaines, il reste possible de construire par extrapolation de tels modèles toxicocinétiques animaux.

En conclusion, cette étude a démontré de façon claire l'utilité de la modélisation toxicocinétique à base physiologique pour prédire l'influence des interactions métaboliques sur la valeur des indicateurs biologiques d'exposition. Nous avons la conviction que cette approche peut contribuer à grandement faciliter l'estimation des risques découlant des expositions à des mélanges de solvants. Cela est rendu possible parce que les modèles TCBP tiennent compte des caractéristiques physicochimiques et métaboliques de chacun des composants d'un mélange et intègrent ces caractéristiques dans une description rigoureuse des processus biologiques qui déterminent le devenir métabolique de ces composants dans l'organisme. La modélisation TCBP s'avère donc un outil puissant - et sans doute le seul actuellement - permettant d'étudier et de comprendre cette relation complexe entre les mélanges de solvants et l'organisme vivant.

RÉSUMÉ

L'objectif de cette recherche était de développer des modèles informatisés devant faciliter l'interprétation des données de surveillance biologique de l'exposition pour des situations d'expositions à plus d'une substance. Dans le cadre de ce projet nous avons développé des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) qui nous permettent de simuler, chez l'humain, les interactions métaboliques pouvant se manifester lors d'expositions à dix associations de solvants (9 mélanges binaires et 1 mélange ternaire). Ces modèles s'apparentent aux modèles que nous avons développés pour le rat à l'occasion d'études antérieures. Les constantes métaboliques ont été extrapolées de l'animal à l'humain suivant une relation allométrique; des valeurs propres à l'humain ont été assignées aux paramètres physiologiques et physicochimiques. Ces modèles ont permis de décrire adéquatement les profils cinétiques du toluène, du xylène, de l'éthylbenzène, du méthylchloroforme, de l'hexane, du trichloroéthylène, du benzène et de la méthyléthylcétone, seuls ou en association. Les simulations réalisées avec les modèles d'interaction prédisent que des expositions à des mélanges de solvants durant des périodes pouvant aller jusqu'à 8 heures et à des concentrations égales ou supérieures à leur valeur limite individuelle d'exposition peuvent se traduire, selon les solvants présents, par des interférences toxicocinétiques qui modifient les valeurs de certains indicateurs biologiques d'exposition. L'impact des interactions métaboliques sur la valeur des indicateurs d'exposition augmente en fonction des concentrations des solvants (effet concentration-dépendant). Il est possible de construire des modèles toxicocinétiques humains par extrapolation à partir de modèles animaux. Ces modèles peuvent ensuite être utilisés pour vérifier l'impact des divers scénarios d'exposition - dont les expositions à des mélanges - sur le profil toxicocinétique des substances. En conclusion cette étude suggère que l'intégration d'informations de nature mécanistique à l'intérieur d'un modèle toxicocinétique à base physiologique permet 1) de prédire avec suffisamment de fiabilité les conséquences d'une interaction métabolique entre deux ou trois solvants et 2) de confirmer ou d'infirmer ainsi la pertinence des valeurs limites d'expositions à des mélanges de solvants.

LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION MIXTE EN MILIEU DE TRAVAIL: DÉVELOPPEMENT DE MODÈLES EN VUE DE L'INTERPRÉTATION DES DONNÉES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION

1. INTRODUCTION

C'est un lieu commun aujourd'hui d'affirmer que les travailleurs sont rarement exposés à un seul contaminant en milieu de travail. Bien au contraire, les expositions professionnelles à plusieurs contaminants constituent la règle plutôt que l'exception. L'industrie de la peinture, des plastiques, des colles, du textile, des parfums, l'industrie pétrolière de même que les secteurs reliés à l'imprimerie et au nettoyage à sec, pour n'en nommer que quelques-uns, représentent des secteurs d'activités au cours desquelles les individus manipulent une variété de substances et dont les ambiances de travail se caractérisent par la présence de plusieurs contaminants, comme les solvants organiques.

Par exemple, les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques représentent des solvants auxquels un nombre particulièrement important de travailleurs sont exposés, notamment dans l'industrie de la peinture ou de la pose de revêtements décoratifs. D'autres combinaisons sont également rencontrées; par exemple, l'association styrène et acétone dans l'industrie des plastiques et le mélange dichlorométhane et alcool méthylique dans la formulation de décapants.

Bien que nous connaissions bien les profils toxicologiques et toxicocinétiques de beaucoup de contaminants industriels, nos connaissances demeurent cependant fort limitées en ce qui a trait aux conséquences pouvant découler de l'exposition à des mélanges.

Dans le contexte du milieu de travail, le degré d'exposition des travailleurs peut être évalué par le biais de la **surveillance environnementale** qui consiste à mesurer la présence d'un contaminant dans une ambiance de travail (exposition externe) ou par le biais de la **surveillance biologique** de l'exposition, qui consiste en la mesure du contaminant ou d'un produit de biotransformation dans un fluide biologique (exposition interne).

Il est bien connu qu'un ensemble complexe de facteurs est susceptible d'agir sur ces indicateurs d'exposition; l'exposition simultanée à plus d'une substance constitue précisément l'un de ces facteurs. Ainsi, un effet biologique imputable à une substance A peut être considérablement modifié sous l'action préalable ou simultanée d'une substance B. Par effet, on entend d'abord un effet au sens propre du terme, c'est-à-dire une lésion dans l'un ou l'autre des systèmes de l'organisme. Mais le terme effet peut également avoir une signification différente et référer plutôt au concept du devenir métabolique de la substance A.

Deux mécanismes différents peuvent être à l'origine de telles modifications; on les

désigne souvent sous les termes d'interactions toxicodynamique ou toxicocinétique. L'interaction toxicodynamique se manifeste au niveau des récepteurs ou sites moléculaires responsables de la production de l'effet biologique.

Une interaction toxicocinétique résulte plutôt d'interférences au niveau de l'une ou l'autre des différentes phases impliquées dans la biodisposition des substances: absorption, distribution, biotransformation ou élimination. Ces interférences sont susceptibles de modifier sensiblement les processus de détoxification des substances impliquées (augmentation ou diminution des espèces toxiques) et, conséquemment, le risque toxique qui s'y rattache.

Ainsi, le problème des interférences toxicocinétiques, en toxicologie industrielle, remet en question non seulement les méthodes d'évaluation du risque toxicologique mais également le type de surveillance utilisée, l'exposition à des mélanges pouvant engendrer des modifications importantes des données de surveillance biologiques.

C'est notre expérience personnelle que les données de surveillance biologique lors d'expositions mixtes ou multiples sont interprétées de façon unitaire, contaminant par contaminant, sans égard pour la présence d'autres contaminants. Dans la foulée de cette constatation, nous avons soumis à l'IRSST, en novembre 1990, le rapport d'une subvention de recherche intitulée: "Contribution à l'interprétation des données de surveillance biologique de l'exposition lors d'exposition mixte: le cas du toluène et du xylène" (Tardif, Plaa et Brodeur, 1990). Ce rapport faisait état du succès de la recherche. En premier lieu, nous avons réussi à démontrer que chez l'humain, l'exposition mixte durant sept heures à des concentrations de toluène (50 ppm) et de xylène (40 ppm) respectant les concentrations moyennes admissibles (100 ppm) en milieu de travail ne provoque pas d'interaction entre les deux solvants. Par contre une exposition de quatre heures à des concentrations modérément plus élevées (tol: 95 ppm; xyl: 80 ppm) se solde par des modifications de la valeur des indicateurs normalement utilisés pour effectuer la surveillance biologique de l'exposition: 1) diminution de l'excrétion des métabolites urinaires, 2) augmentation des taux des solvants inchangés dans le sang et l'air alvéolaire. Cette étude a permis de dégager l'existence d'un seuil de concentration en deçà duquel il ne se manifeste pas d'interaction métabolique entre le toluène et le xylène. Tout en demeurant conscients toutefois des limites d'extrapolation de nos résultats aux conditions normalement rencontrées en milieu de travail, nous pensons néanmoins que cette donnée représente une contribution importante compte tenu que les connaissances à cet égard sont à l'heure actuelle extrêmement limitées.

Cette recherche, de même qu'un bilan de connaissances portant sur l'influence des expositions mixtes sur les indicateurs de surveillance biologique de l'exposition que nous avons soumis à l'IRSST (Tardif et Brodeur, 1993), nous a amené à formuler la recommandation suivante: "... dans le cas d'expositions mixtes, il est important pour les intervenants d'interpréter les données individuelles de surveillance biologique en fonction d'une contribution au moins additive de chacun des produits à un indicateur biologique d'exposition, lequel indicateur serait calculé selon le principe du Rm, déjà utilisé en surveillance

environnementale".

Au chapitre des recommandations en vue de recherches futures, il nous apparaissait peu utile d'entreprendre toute une série d'études expérimentales semblables à celle du toluène et du xylène, la raison principale étant la longueur et le coût de telles études. En revanche, il nous semblait souhaitable de travailler au développement de modèles toxicocinétiques incorporant des paramètres sensibles aux interactions potentielles entre deux solvants.

L'on ne saurait trop insister sur l'importance de pouvoir compter sur des outils nous permettant d'être en mesure de reconnaître l'impact de l'exposition aux mélanges sur cette utilisation des indicateurs d'exposition dans la mesure où leur détermination est à la base même du processus visant à déterminer le risque toxique relié à une situation d'exposition. D'ailleurs, l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) s'est intéressée à cette problématique des expositions mixtes ("Control of biological measurements of exposure to mixtures by biological exposure indices") (ACGIH, 1990).

Il existe deux types de modèles toxicocinétiques applicables à l'étude des indicateurs biologiques d'exposition: les modèles classiques et les modèles à base physiologique.

Les modèles classiques (les modèles toxicocinétiques compartimentaux) s'appuient sur des données sanguines ou urinaires obtenues expérimentalement et qui illustrent à posteriori le comportement d'une substance dans l'organisme depuis le début d'une exposition. Ces modèles permettent de calculer des valeurs telles les constantes d'élimination ou la surface sous la courbe, valeurs nécessaires à la détermination de paramètres cinétiques: demi-vie, volume de distribution, clairance métabolique. Ces modèles descriptifs sont toutefois incapables, en raison de leur structure intrinsèque, de nous renseigner sur l'influence de divers facteurs ou sur les conséquences de diverses conditions d'exposition sur les concentrations biologiques des contaminants.

Bref, l'utilisation des modèles classiques se limite essentiellement à décrire la relation qui existe entre, d'une part, le degré d'une exposition particulière à un contaminant et, d'autre part, les concentrations de certains indicateurs d'exposition.

Les modèles de simulation à base physiologique sont des représentations réalistes de l'organisme, construites à partir de données à caractères anatomique (volume des tissus...) et physiologique (débit sanguin aux organes, ventilation pulmonaire...), physico-chimique (solubilité des substances dans les tissus) et biochimique (constantes métaboliques, constantes d'élimination). Contrairement aux précédents, ces modèles permettent de décrire le cheminement d'un contaminant dans l'organisme et de calculer la concentration d'un agent chimique dans tous les compartiments de l'organisme à tout moment après le début d'une exposition et pour tout scénario d'exposition. Ils représentent donc de puissants outils d'étude et de prédiction des effets d'un ensemble de facteurs sur le profil toxicocinétique des contaminants.

Au nombre des questions que les modèles de simulation toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) permettent d'étudier, l'on peut identifier:

- . les effets de concentration (p. ex.: fluctuations des niveaux en cours d'exposition),
- . les effets de durée (p. ex.: expositions répétées),
- . les effets de la charge de travail,
- . les effets dus à la présence de facteurs externes, reliés aux circonstances de l'exposition, (p. ex.: exposition cutanée) et internes, reliés, eux, aux caractéristiques de l'organisme exposé, (p. ex.: induction ou inhibition métabolique) modifiant la relation qui existe normalement entre les niveaux d'exposition et la valeur d'un indicateur d'exposition.

Il existe peu d'exemples d'utilisation de modèles TCBP pour simuler des expositions à des mélanges. Au départ du présent projet, seulement trois paires de solvants avaient fait l'objet de telles études chez l'animal: dichloroéthylène-trichloroéthylène (Andersen et coll., 1987), benzène-toluène (Purcell et coll., 1990) et toluène-xylène (Tardif et coll., 1991). Le but de ces études étaient d'élucider le mécanisme de l'interaction métabolique résultant de l'exposition d'animaux de laboratoire à ces mélanges.

Chez l'humain par contre, en dépit de l'existence d'un ensemble relativement important de données à caractère expérimental provenant d'études d'exposition de travailleurs ou de volontaires à plusieurs combinaisons de solvants, personne n'avait, à notre connaissance, cherché à reproduire, à l'aide de modèles de simulation, les circonstances précises rencontrées lors de telles expositions. Tout au plus, une équipe s'était appliquée à simuler, de façon théorique, des expositions aux combinaisons suivantes: benzène-toluène (Sato et coll., 1993), éthanol-trichloroéthylène (Sato et coll., 1991), sans égard à la validation expérimentale ou clinique des données obtenues.

De plus, contrairement aux études réalisées chez l'animal, les auteurs de ces études théoriques ne se sont pas attardés à caractériser le mécanisme, assumant à priori une inhibition compétitive, mais plutôt à décrire et à prédire à l'aide d'un modèle TCBP les conséquences d'une exposition mixte.

Comme nous le mentionnions plutôt, sous certaines conditions d'expositions mixtes, le comportement cinétique d'une substance peut subir d'importantes modifications. De telle sorte que la valeur de certains indicateurs d'exposition peut être suffisamment affectée, au point de fausser l'estimation de l'exposition par rapport à la situation qui prévaut lors d'une exposition à une substance unique. Par voie de conséquence, la démarche d'appréciation du risque toxique, elle-même basée sur la mesure de l'exposition interne, telle qu'estimée par la surveillance biologique de l'exposition, est remise en question.

Parfois l'exposition simultanée à deux produits s'accompagne d'une inhibition de la biotransformation de l'un par l'autre. L'on observe alors une diminution des métabolites urinaires accompagnée d'une augmentation des concentrations des substances inchangées dans le sang et l'air expiré. On réalise donc facilement qu'une telle interaction toxicocinétique puisse conduire à une interprétation faussée des indicateurs d'exposition.

Dans un article publié en 1990, Fiserova-Bergerova identifiait les principales causes des interférences toxicocinétiques: 1) la substance B ou l'un de ses produits de transformation est chimiquement identique à l'indicateur d'exposition de la substance A, 2) la substance B inhibe la biotransformation de la substance A résultant en un accroissement des concentrations biologiques de la substance A inchangée et en une diminution de la production de métabolites, 3) la substance B stimule la biotransformation de A ou déplace la substance A de certains de ses sites de fixation tissulaires et finalement, 4) la substance B modifie la distribution de l'output cardiaque ou altère la fonction de certains organes ayant un rôle important dans la disposition de la substance A.

Toutefois, en général, les auteurs s'accordent à dire que l'inhibition métabolique représente le mécanisme principal à l'origine de la plupart des interactions toxicocinétiques.

Il nous apparaissait donc possible à l'aide d'un modèle toxicocinétique de décrire, de prédire et, dans certains cas, d'expliquer la relation qui existe entre, d'une part, le degré d'une exposition et, d'autre part, la valeur d'un indicateur biologique résultant d'expositions réalisées selon différents scénarios. À cet égard, les modèles de simulation TCBP ont connu des développements importants au cours des dernières années, tant du point de vue conceptuel que du point de vue de leur application à l'étude de questions relevant de la toxicologie industrielle. L'application des modèles à l'étude des interactions métaboliques découlant d'expositions à des mélanges représente un domaine d'étude relativement nouveau en toxicologie.

La validation des modèles toxicocinétiques passe par la confirmation clinique ou expérimentale des données obtenues par simulation et de indifféremment que ces données soient obtenues avant ou après la formulation d'un modèle. On en arrive ainsi à la conclusion que toute donnée clinique ou expérimentale peut être utilisée comme outil de validation d'un modèle toxicocinétique.

Comme nous l'avons déjà relevé dans un bilan de connaissances préparé à l'intention de l'IRSST (3), il existe, dans la littérature, de nombreux rapports d'études portant sur des associations de solvants industriels. Ces rapports contiennent des données concernant la mesure d'indicateurs biologiques chez des sujets humains exposés à différentes combinaisons de solvants.

Au cours de ce projet de recherche, nous avons complété l'étude de dix associations de solvants: benzène-toluène, toluène-xylène, xylène-méthylchloroforme, toluène-

éthylbenzène, xylène-éthylbenzène, xylène-méthyléthylcétone, toluène-méthyléthylcétone, trichloroéthylène-méthylchloroforme, toluène-hexane et toluène-xylène-éthylbenzène.

Ce rapport présente les données qui ont été produites ainsi que les conclusions générales et les recommandations qui découlent du projet.

2. RAPPEL DES OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

- 2.1. Développer des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) qui permettront de simuler des expositions à des mélanges binaires de solvants.
- 2.2. Valider ces modèles à partir de données de surveillance biologique de l'exposition, portant sur des associations de solvants, déjà publiées dans la littérature.
- 2.3. Exploiter ces modèles dans le but de prédire l'influence d'expositions à des mélanges de solvants sur la valeur des indicateurs biologiques, suivant divers scénarios d'exposition.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1 Formulation et validation de modèles TCBP pour solvants seuls

Toluène, xylène, méthylchloroforme, benzène.

La description des modèles TCBP pour ces solvants ont déjà fait l'objet d'une description détaillée dans la littérature (Tardif et coll., 1995a; Laparé et coll., 1995; Kumarathan et coll., 1996).

Hexane, méthyléthylcétone, trichloroéthylène, éthylbenzène.

Des modèles ont été construits à partir des informations disponibles dans la littérature décrivant les paramètres physiologiques (p. ex., volumes et débits sanguins des organes) d'un humain standard (Tableau 1), les caractéristiques physicochimiques des solvants (p. ex., coefficients de partage qui représentent l'affinité d'un solvant pour le sang et les tissus) et leurs constantes métaboliques (p. ex., K_m et V_{max}). Dans le cas de l'hexane, nous nous sommes inspirés du modèle TCBP développé par Perbellini et coll. (1986, 1990). En ce qui concerne la méthyléthylcétone, nous nous sommes basés sur les travaux de Liira et coll. (1990). Le modèle du trichloroéthylène est une adaptation de celui qui a été développé dans notre laboratoire par Laparé et coll. (1995). En ce qui a trait à l'éthylbenzène, nous avons déterminé en laboratoire les valeurs des paramètres physico-chimiques et biochimiques. Ces

données sont présentées en annexe.

Rappelons qu'un modèle TCBP type consiste essentiellement en une série d'équations différentielles qui permettent de reproduire la cinétique d'un solvant dans différents compartiments d'un organisme animal ou humain. L'utilité de ces modèles TCBP à des fins de développement et de validation de stratégies applicables à la surveillance biologique de l'exposition aux contaminants chimiques a déjà été démontrée (Laparé et coll., 1993).

Dans le cadre de cette étude nous avons utilisé des modèles qui comprennent quatre compartiments (Figure 1) soit: les tissus richement perfusés par le sang (p. ex., cerveau, reins), les tissus faiblement perfusés (p. ex., peau, muscles), le foie, exclusivement responsable de la biotransformation des solvants, et finalement, le tissu adipeux.

L'essentiel des informations concernant les paramètres physico-chimiques et biochimiques utilisés dans le développement des modèles TCBP de l'hexane, de la méthyléthylcétone et du trichloroéthylène est présenté en annexe.

Après avoir construit les modèles TCBP de l'hexane, de la méthyléthylcétone et du trichloroéthylène, nous avons validé ces modèles, c'est-à-dire nous avons vérifié leur capacité à reproduire fidèlement la cinétique de ces trois solvants telle que mesurée expérimentalement chez des individus, la plupart du temps chez des volontaires exposés sous des conditions contrôlées en laboratoire, ou dans quelques cas directement chez des travailleurs exposés dans leur milieu de travail.

Les figures 2 à 8 illustrent la capacité des modèles TCBP développés pour le benzène, le xylène, le méthylchloroforme et l'hexane, à décrire adéquatement la cinétique sanguine de ce solvant sous diverses conditions d'exposition. Les figures 9 et 10 montrent que la cinétique de la méthyléthylcétone est bien décrite par le modèle TCBP. Il en est également de même en ce qui regarde le modèle du trichloroéthylène (figures 11 et 12).

3.2 Formulation de modèles TCBP pour simuler des expositions humaines à des mélanges de solvants

Cette étape a essentiellement consisté à jumeler entre eux les modèles TCBP individuels. Cela a été réalisé en interreliant entre eux le nombre de modèles individuels requis pour simuler des expositions à des mélanges binaires (2 solvants) ou à un mélange ternaire (3 solvants). La jonction des modèles a été faite au niveau de l'équation différentielle qui décrit le processus de biotransformation hépatique. Il est possible, selon l'expression mathématique sélectionnée, de simuler différents types d'inhibition métabolique: inhibition compétitive, inhibition non-compétitive, inhibition incompétitive. Cette approche est illustrée schématiquement à la figure 13 pour le cas du mélange ternaire.

TABLEAU 1

RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES
(Modèle 4 compartiments, humain)

Débit cardiaque (L/hr/kg) ^{1, 2, 4}	18.0
Débit alvéolaire (L/hr/kg)	18.0
Fraction du débit sanguin ^{1, 3}	
gras	0.05
foie	0.26
richement perfusé	0.44
faiblement perfusé	0.25
Fraction du volume	
gras	0.19
foie	0.026
richement perfusé	0.05
faiblement perfusé	0.62

1) Tardif R. et coll. (1995 a)

2) Kaneko T. et coll. (1991)

3) Arms AD et coll. (1988)

4) Equations pour le calcul des débits cardiaque et alvéolaire:

$$Q_c = KQCR * BW^{0.70}$$

$$Q_{alv} = KQCalv * BW^{0.70}$$

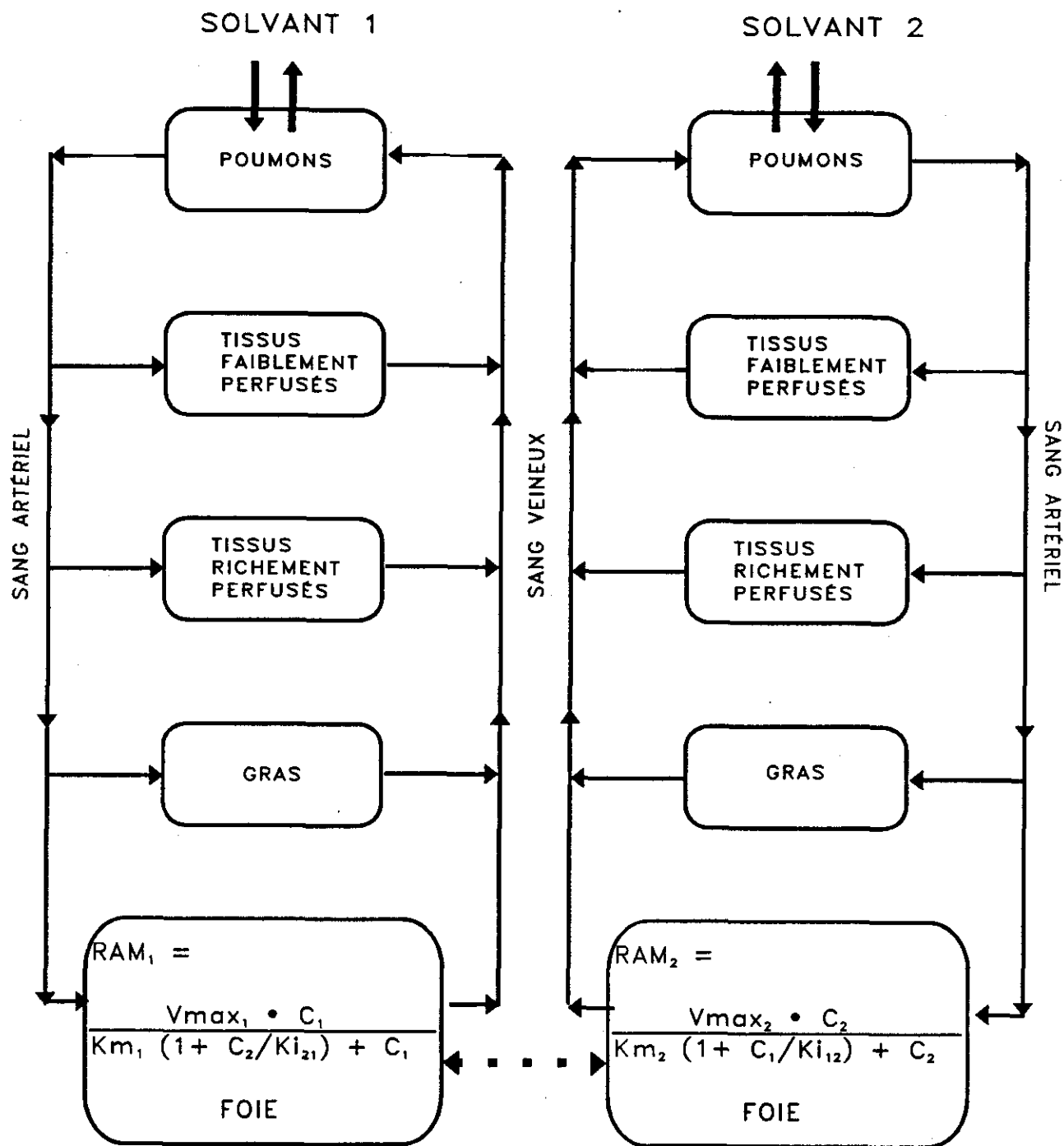


Figure 1. Représentation schématique du modèle d'interaction utilisé pour les mélanges binaires. Ce modèle comprend 2 modèles individuels (solvant₁ et solvant₂) reliés entre eux au niveau du compartiment hépatique. C_1 et C_2 réfèrent aux concentrations veineuses à la sortie du compartiment hépatique; $K_{i_{21}}$ et $K_{i_{12}}$ réfèrent aux constantes d'inhibition (solvant₂ - solvant₁; solvant₁ - solvant₂); RAM_1 et RAM_2 décrivent les taux de changement au niveau des quantités métabolisées des solvants 1 et 2.

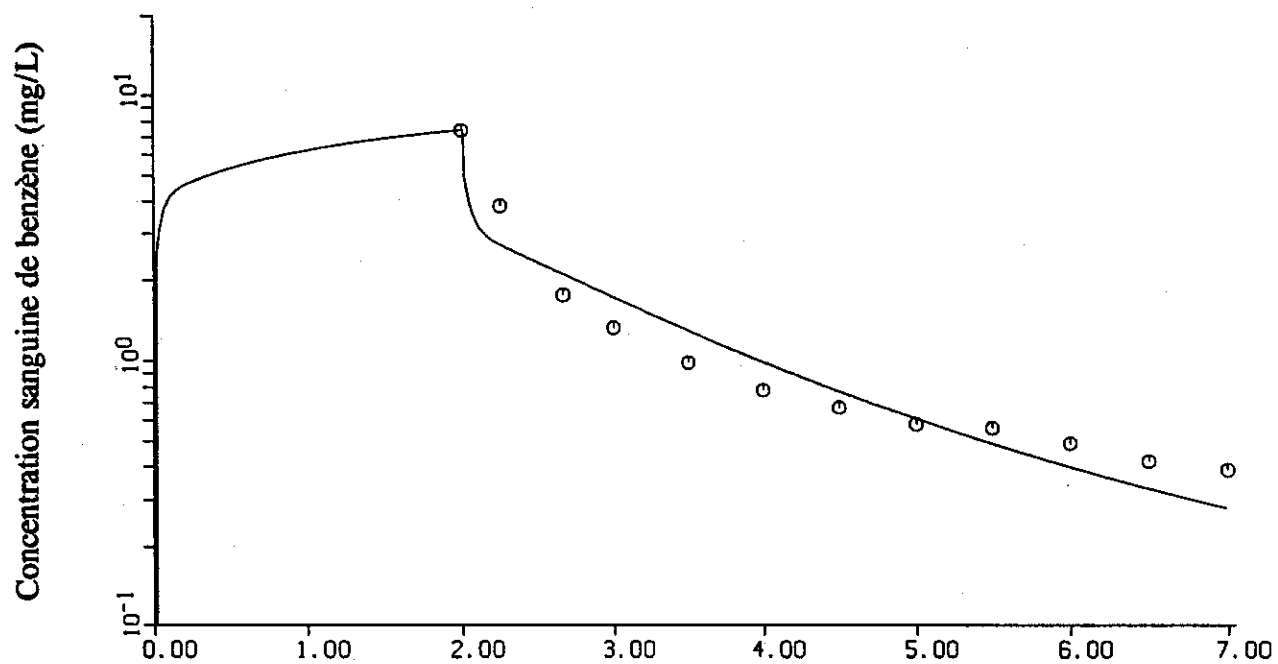


Figure 2. Comparaison des données simulées versus les données expérimentales (Sato et coll., 1975) pour une exposition au benzène seul (25 ppm x 2 heures)

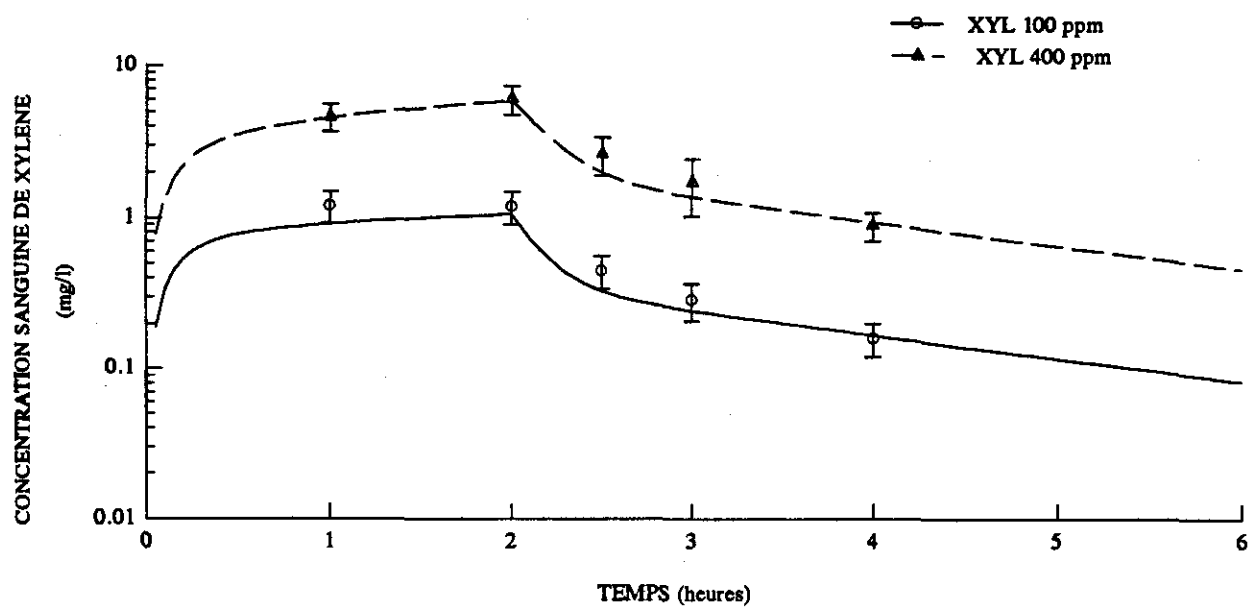


Figure 3. Comparaison des données simulées versus les données expérimentales (Tardif et coll., 1994) pour des expositions au m-xylène durant 2 heures à 100 et 400 ppm.

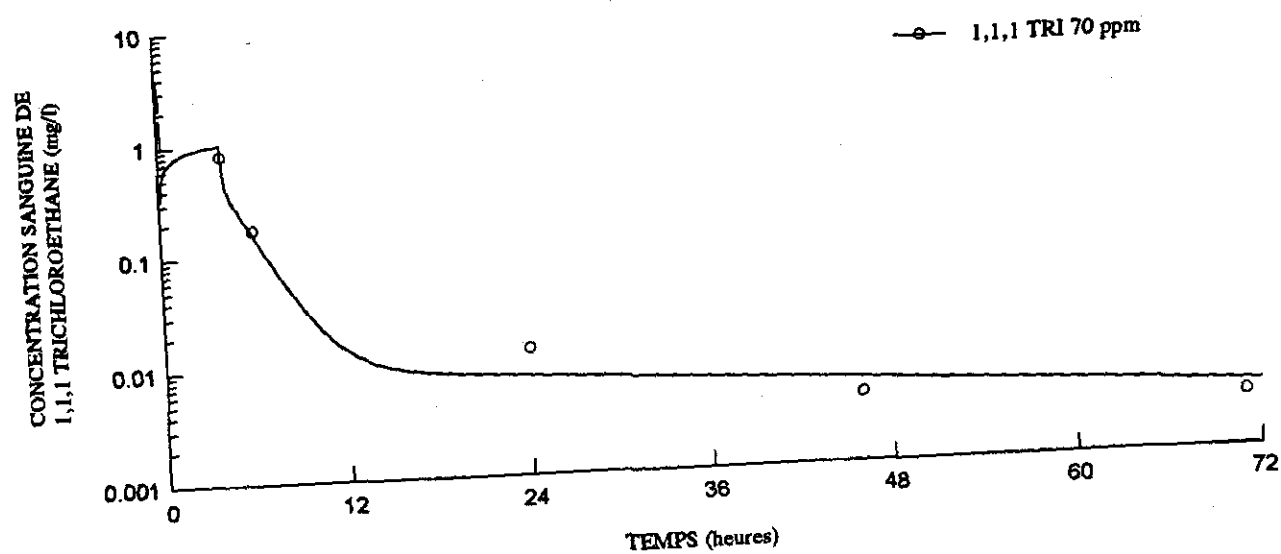


Figure 4. Comparaison des données simulées versus les données expérimentales (Mnster et coll., 1979) pour des expositions au méthylchloroforme (1,1,1-TRI) durant 6 heures à 70 ppm.

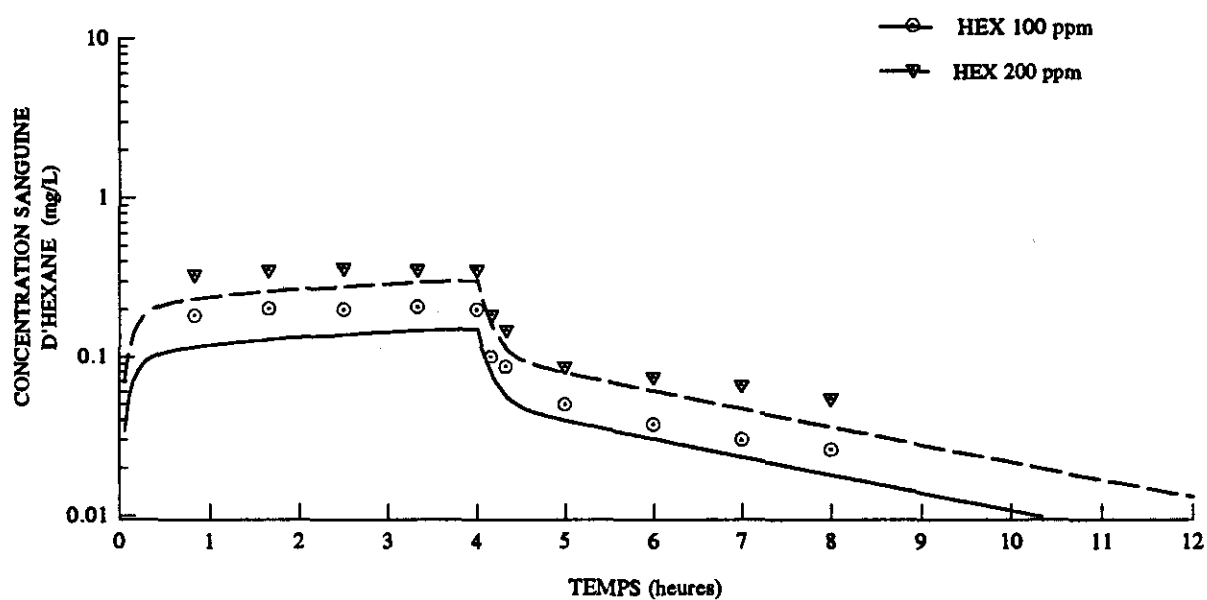


Figure 5. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Veulemans et coll., 1982) pour une exposition à l'hexane (HEX) durant 4 heures à 100 et 200 ppm.

CONCENTRATION SANGUINE D'HEXANE (mg/L)

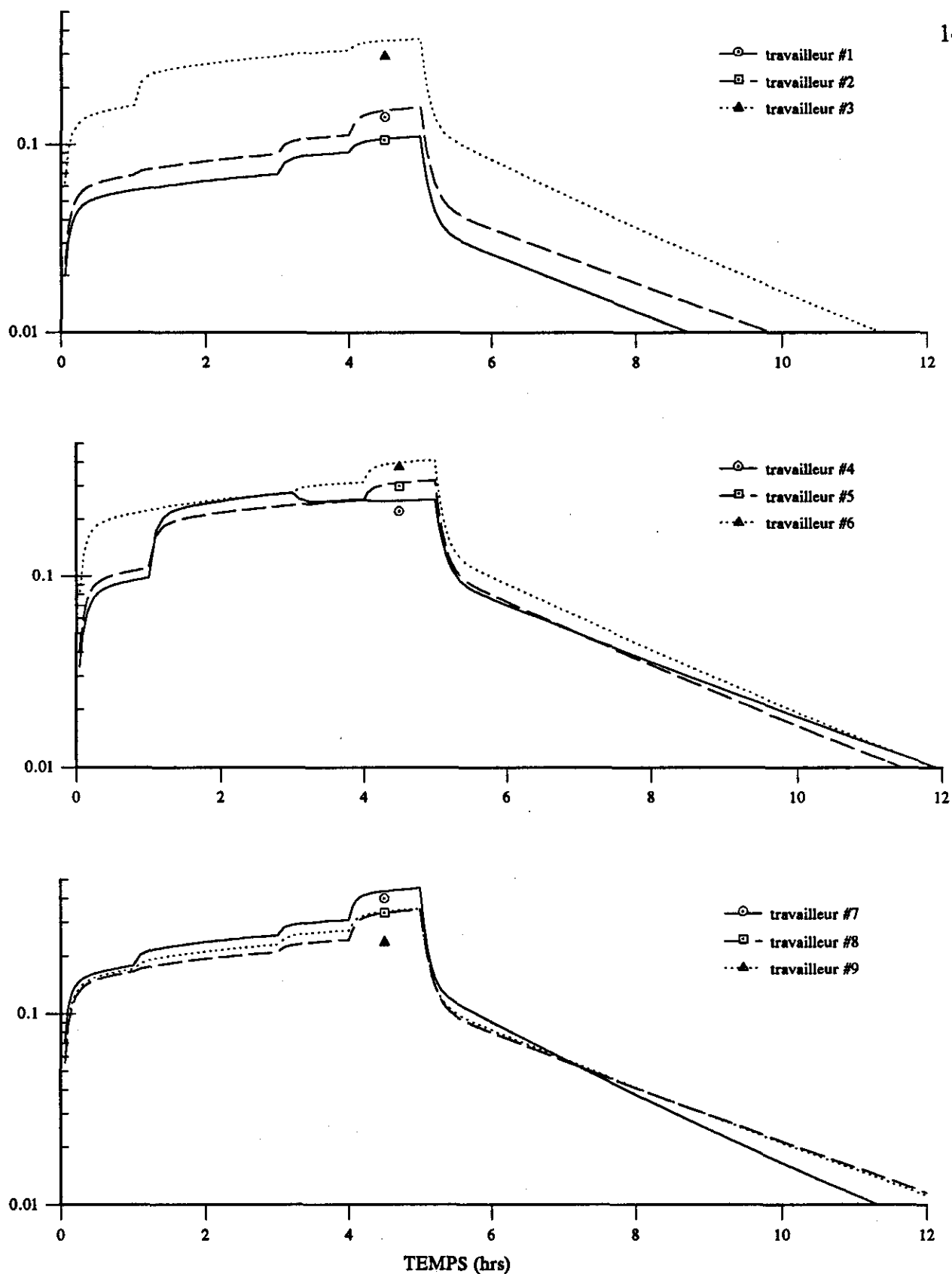


Figure 6. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Brugnone et coll., 1978) pour des expositions à l'hexane (HEX), chez des travailleurs, durant 5 heures à des concentrations variables.

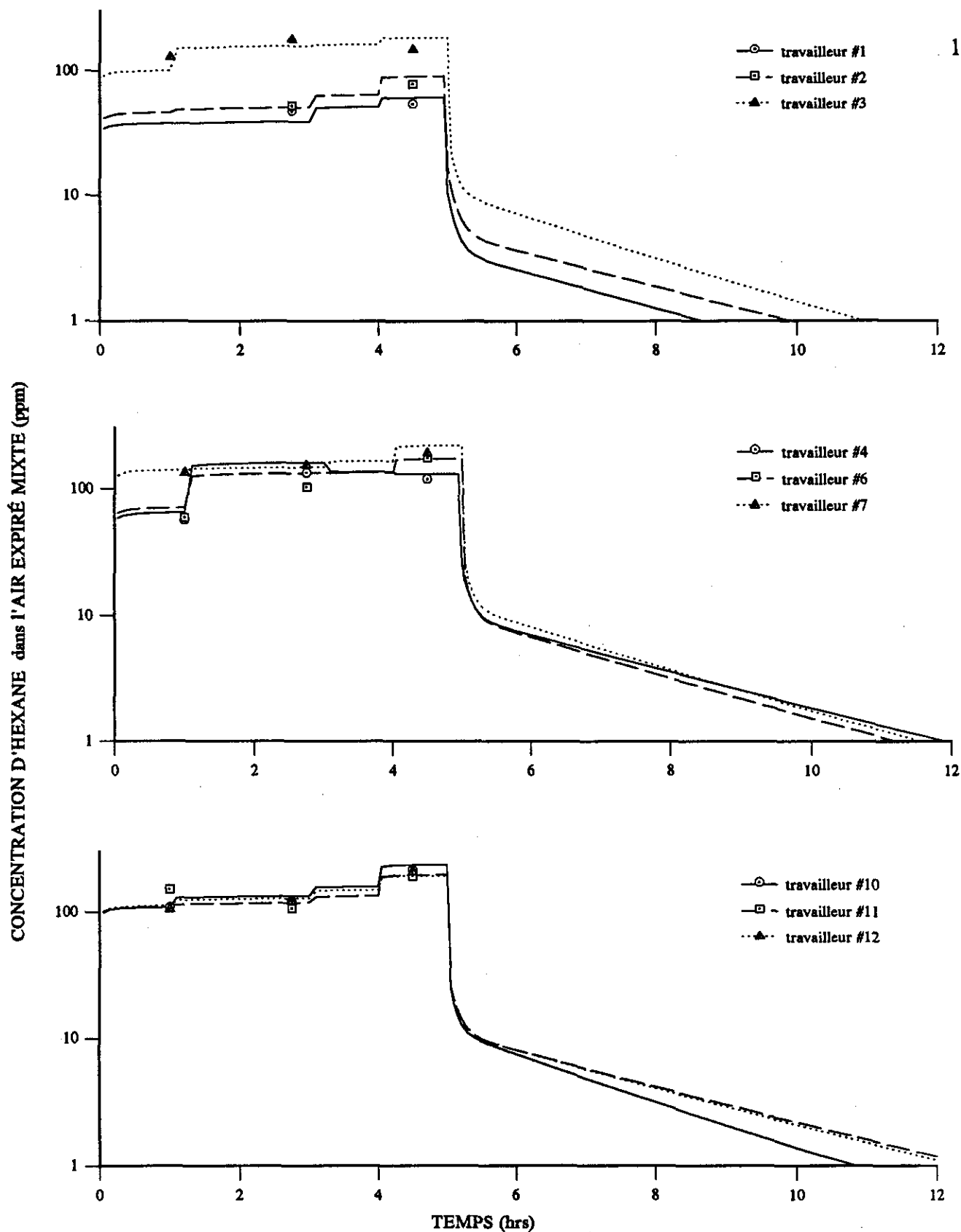


Figure 7. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Brugnone et coll., 1978) pour des expositions à l'hexane (HEX), chez des travailleurs, durant 5 heures à des concentrations variables.

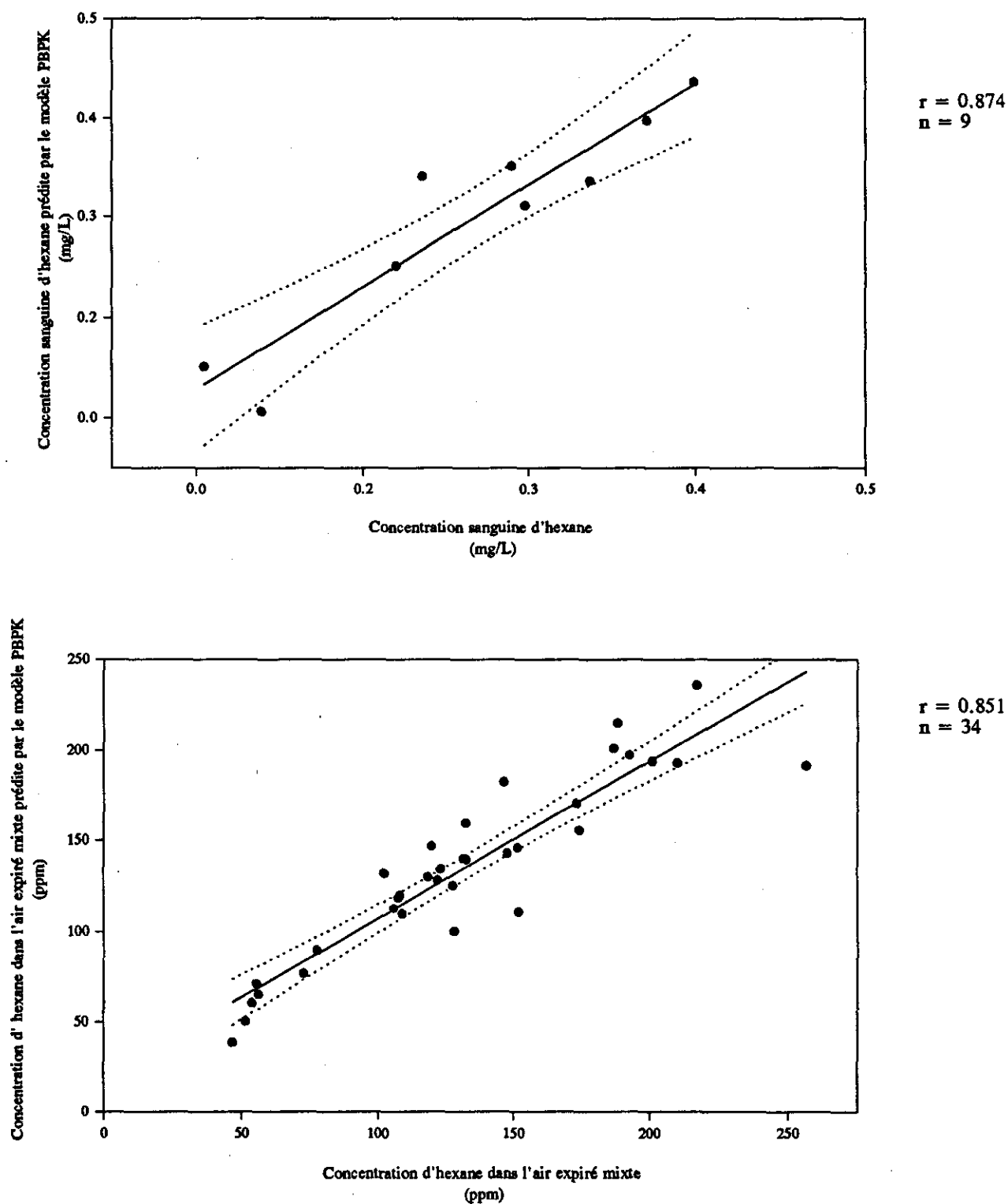


Figure 8. Relation entre les données expérimentales (Brugnone et coll. 1978) chez des travailleurs exposés à l'hexane, et les valeurs prédites par le modèle.

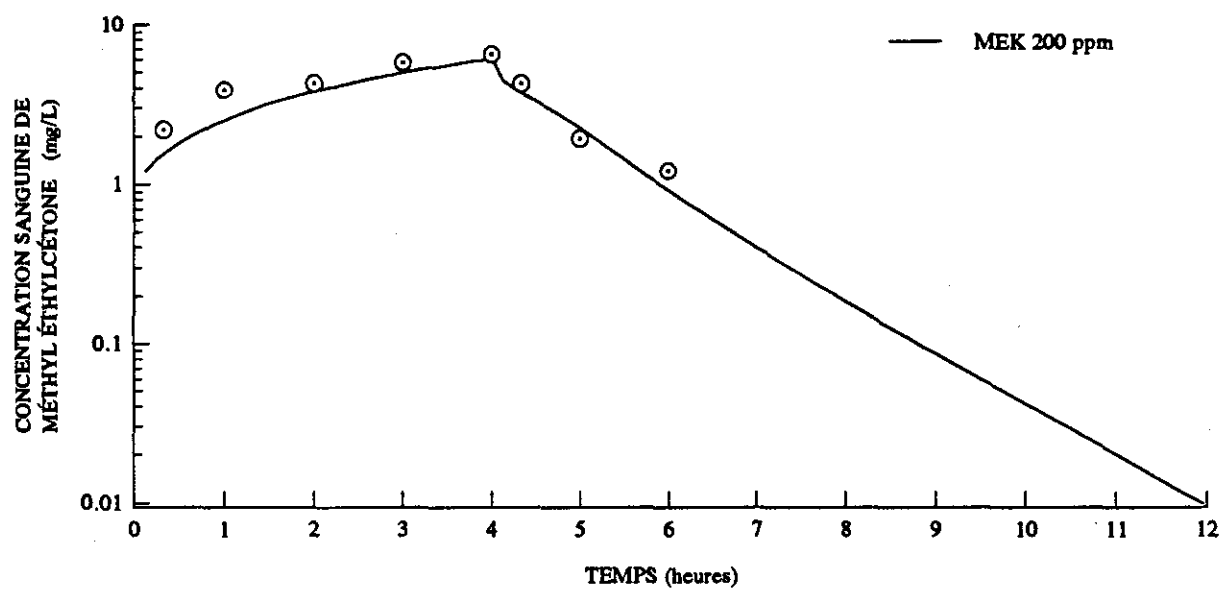


Figure 9. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Liira et coll., 1988b) pour une exposition à la méthyléthylcétone (MEK) durant 4 heures à 200 ppm.

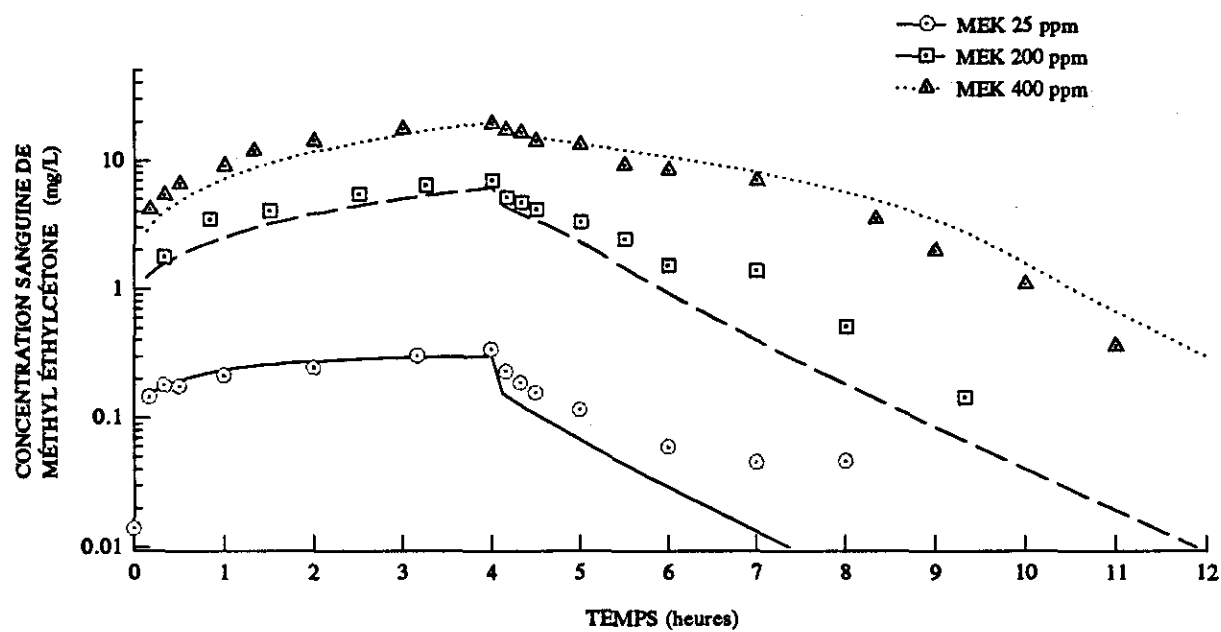


Figure 10. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Liira et coll., 1990) pour des expositions à la méthyléthylcétone (MEK) durant 4 heures à 25, 200 et 400 ppm.

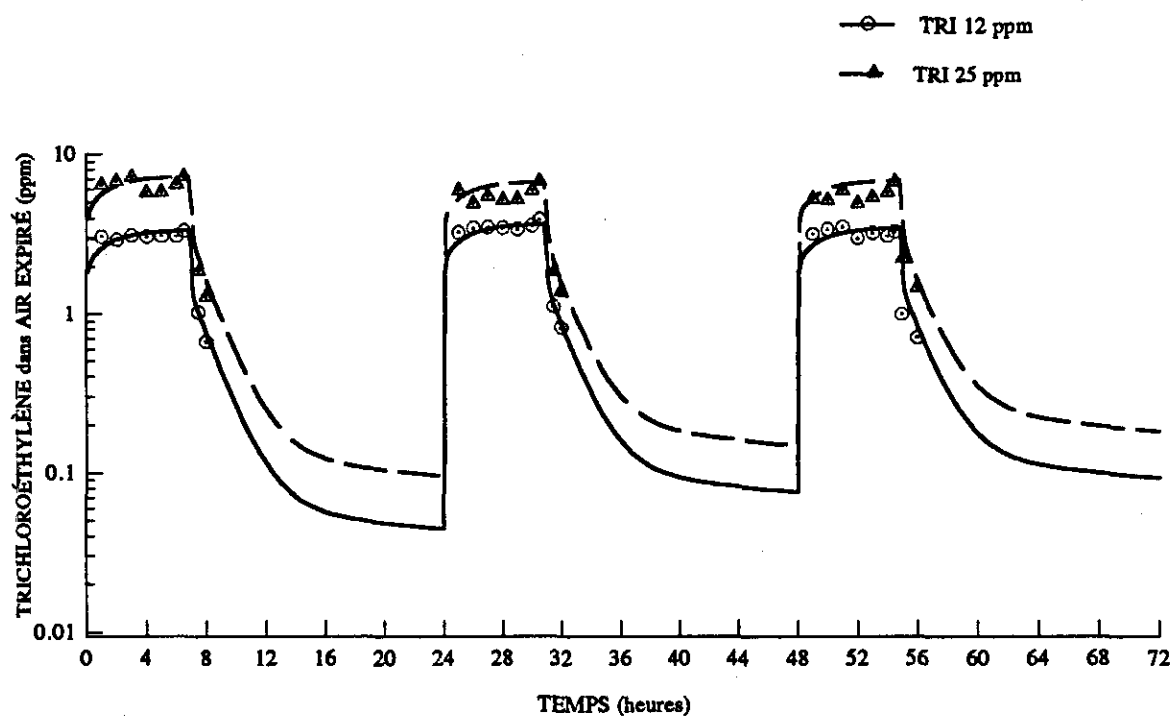


Figure 11. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Laparé et coll., 1995) pour des expositions au trichloroéthylène (TRI) de 7 heures à 12 et 25 ppm, durant 3 jours consécutifs.

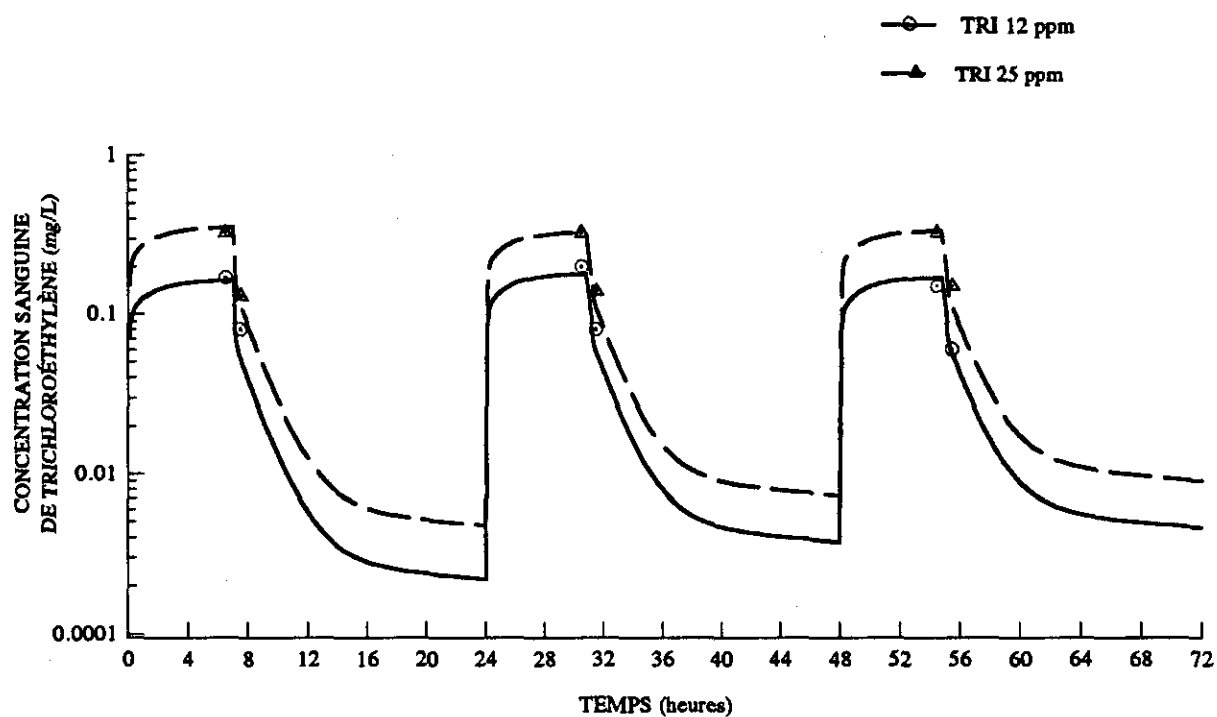


Figure 12. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Laparé et coll., 1995) pour des expositions au trichloroéthylène (TRI) de 7 heures à 12 et 25 ppm, durant 3 jours consécutifs.

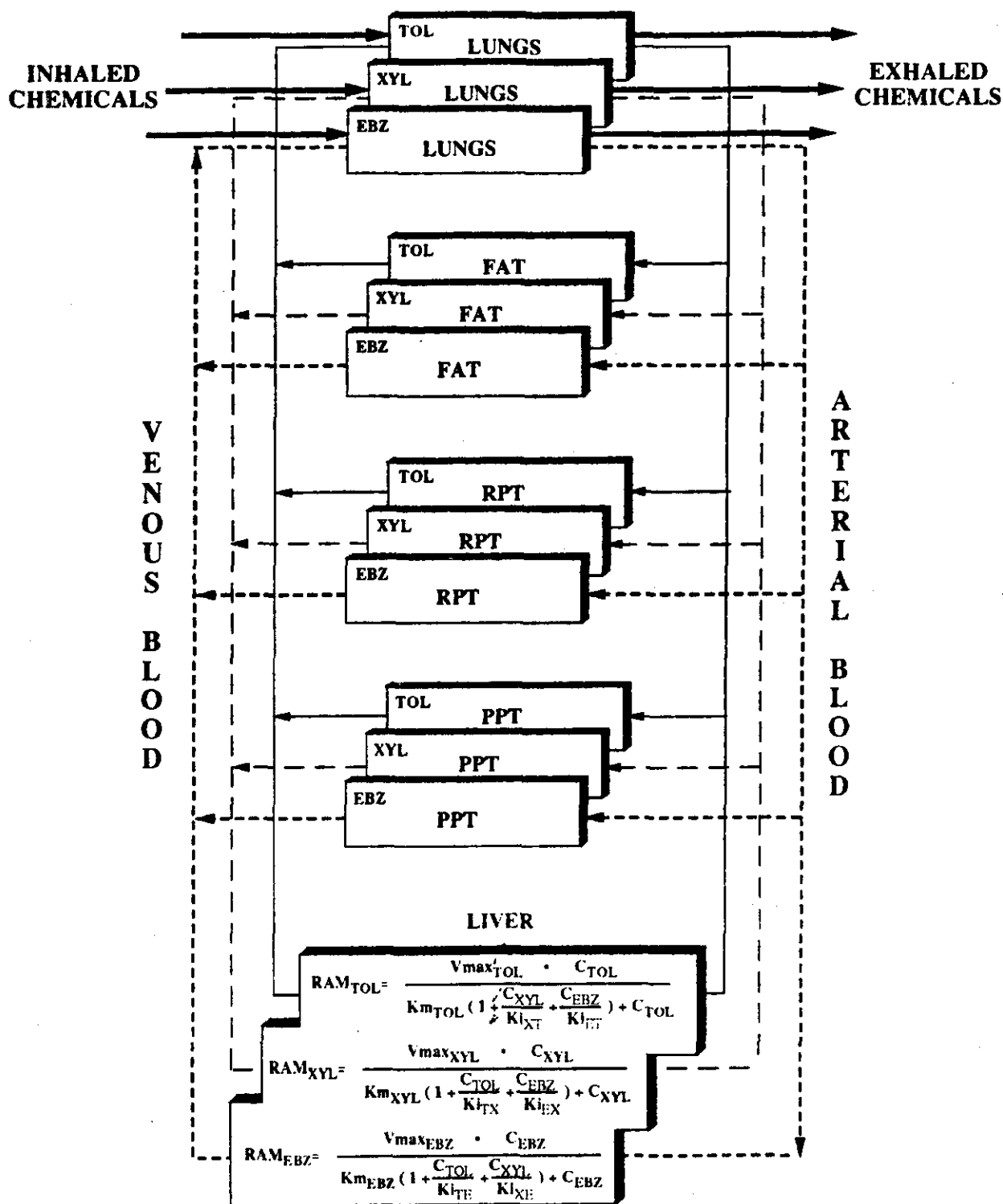


Figure 13. Représentation schématique du modèle d'interaction utilisé pour un mélange ternaire. Ce modèle comprend 3 modèles individuels (toluène (TOL), m-xylène (XYL) et éthylbenzène (EBZ)) reliés entre eux au niveau du compartiment hépatique. C_{TOL} , C_{XYL} et C_{EBZ} réfèrent aux concentrations veineuses à la sortie du compartiment hépatique; $K_{i_{TX}}$, $K_{i_{XT}}$, $K_{i_{EX}}$, $K_{i_{XE}}$, $K_{i_{TE}}$, $K_{i_{ET}}$ réfèrent aux constantes d'inhibition d'un solvant par rapport à l'autre: TOL(T), XYL(X), et EBZ(E); RAM_{TOL} , RAM_{XYL} , RAM_{EBZ} , décrivent les taux de changement au niveau des quantités métabolisées des différents solvants.

3.3 Simulations d'expositions à des mélanges de solvants

À l'aide des modèles TCBP hybrides développés en 3.2, des simulations d'expositions humaines à des mélanges de solvants ont été réalisées en fonction divers scénarios d'exposition. Dans chaque cas, des données se rapportant à la valeur de divers indicateurs biologiques d'exposition (p. ex., concentrations sanguines et alvéolaires des solvants, métabolites urinaires) ont été générées par ces modèles.

3.4 Vérification de la validité des modèles TCBP hybrides à simuler des expositions à des mélanges

Les données simulées à l'étape précédente ont été comparées à celles, lorsqu'elles étaient disponibles, déjà rapportées par divers auteurs. Cette comparaison a servi en quelque sorte à évaluer la validité des modèles hybrides qui ont été développés dans le cadre de ce projet.

Cependant, il est actuellement impossible de trouver dans la littérature des données permettant de valider tous les modèles TCBP hybrides que nous avons développés. Nous avons effectivement retrouvé des données pour plusieurs mélanges. En ce qui concerne le mélange ternaire, nous avons dans le cadre du présent projet réalisé une série d'expositions chez des volontaires qui ont permis de générer de telles données utiles à la validation.

Les observations relatives à cette vérification de la validité des modèles sont rapportées à la section "RÉSULTATS ET DISCUSSION" du présent rapport.

3.5 Exploitation des modèles TCBP hybrides à des fins prédictives

Nous avons utilisé les modèles TCBP (validés ou non) pour prédire par simulation les modifications de la valeur des indicateurs biologiques d'exposition et ce, pour une gamme variée de concentrations des divers solvants formant les mélanges. Nous avons également vérifié, pour quelques mélanges, l'influence de scénarios particuliers d'exposition (p. ex., expositions répétées). L'objectif était ici d'identifier, par le biais de l'utilisation de ces modèles, des concentrations-seuils ou encore des conditions qui feraient en sorte que des expositions simultanées à plus d'un solvant seraient peu ou pas susceptibles de conduire à des modifications significatives de la valeur des indicateurs biologiques d'exposition. À cet égard, nous avons vérifié, certains mélanges étudiés particulièrement au cours de la troisième année, si le fait d'ajuster les concentrations d'exposition des divers composants d'un mélange afin de respecter la valeur du R_m (qui doit être égale ou inférieure à l'unité) est suffisant pour prévenir de telles modifications.

4. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Au cours de ce projet de recherche nous avons étudié 9 mélanges binaires et 1 mélange ternaire. Dans un premier temps, nous avons développé des modèles TCBP pour chacun des solvants pris individuellement. Dans un deuxième temps, nous avons construit des modèles binaires et un modèle ternaire qui ont permis de simuler des expositions mixtes chez l'humain.

Nous avons également procédé à deux études expérimentales. La première avait pour but de valider, chez l'humain, les prédictions faites à l'aide du modèle TCBP ternaire développé auparavant et qui permet de simuler des expositions à un mélange de trois solvants (toluène-éthylbenzène-xylène). La deuxième étude, réalisée chez l'animal, visait à vérifier une observation faite également durant la deuxième année, découlant des simulations réalisées à partir du modèle binaire pour le mélange xylène-méthylchloroforme; ces simulations suggéraient que l'exposition à ce mélange, bien que n'ayant pas d'impact au niveau des concentrations sanguines de chacun de ces deux solvants, pouvait néanmoins affecter de façon importante les quantités de métabolites du méthylchloroforme retrouvées dans l'urine.

Les résultats concernant les associations toluène-benzène et toluène-xylène ont déjà été rapportés dans la littérature scientifique (Sato et coll., 1979; Tardif et coll., 1995 a,c). Les figures 14 et 15 tirés de ces articles montrent comment les modèles hybrides permettent de simuler des expositions à des mélanges de solvants.

4.1. L'association toluène-éthylbenzène

4.1.1. Ajouts apportés au modèle initial du toluène

Le modèle initial du toluène a été modifié de telle sorte que nous sommes maintenant en mesure de décrire l'excrétion urinaire de l'o-crésol, un indicateur plus spécifique de l'exposition au toluène que ne l'est l'acide hippurique. Les paramètres permettant de décrire l'excrétion urinaire de ce métabolite sont présentés en annexe. La valeur de la constante d'élimination de l'o-crésol ($k_{el} = 0.215 \text{ hr}^{-1}$) a été déterminée par optimisation à partir des données d'excrétion urinaire de l'o-crésol obtenues lors d'une étude expérimentale que nous avons menée parallèlement à la présente étude, durant laquelle des volontaires ont été exposés durant 7 heures à 5 concentrations de toluène (10, 20, 30, 50 et 100 ppm) (Tardif et coll. 1996). Les figures 16, 17 et 18 montrent que le modèle TCBP du toluène permet de décrire adéquatement l'excrétion urinaire de l'o-crésol. Il est à noter que la constante d'élimination que nous avons déterminée, lorsqu'exprimée en valeur de demi-vie ($t_{1/2}$), soit 3.22 heures, est pratiquement similaire à la valeur rapportée par Baelum et coll. en 1985 ($t_{1/2} = 3.5$ heures).

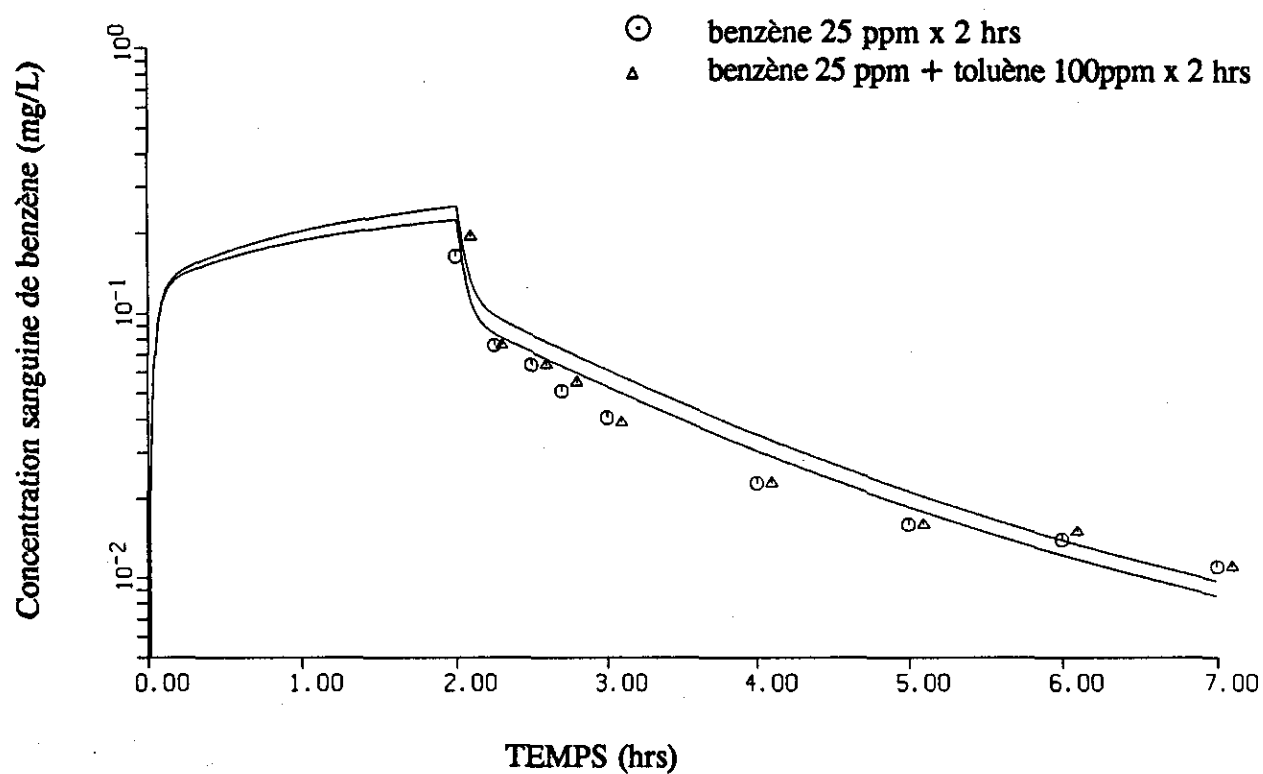


Figure 14. Comparaison des données simulées versus les données expérimentales (Sato et coll., 1979) pour des expositions au benzène seul ou à un mélange de toluène et benzène.

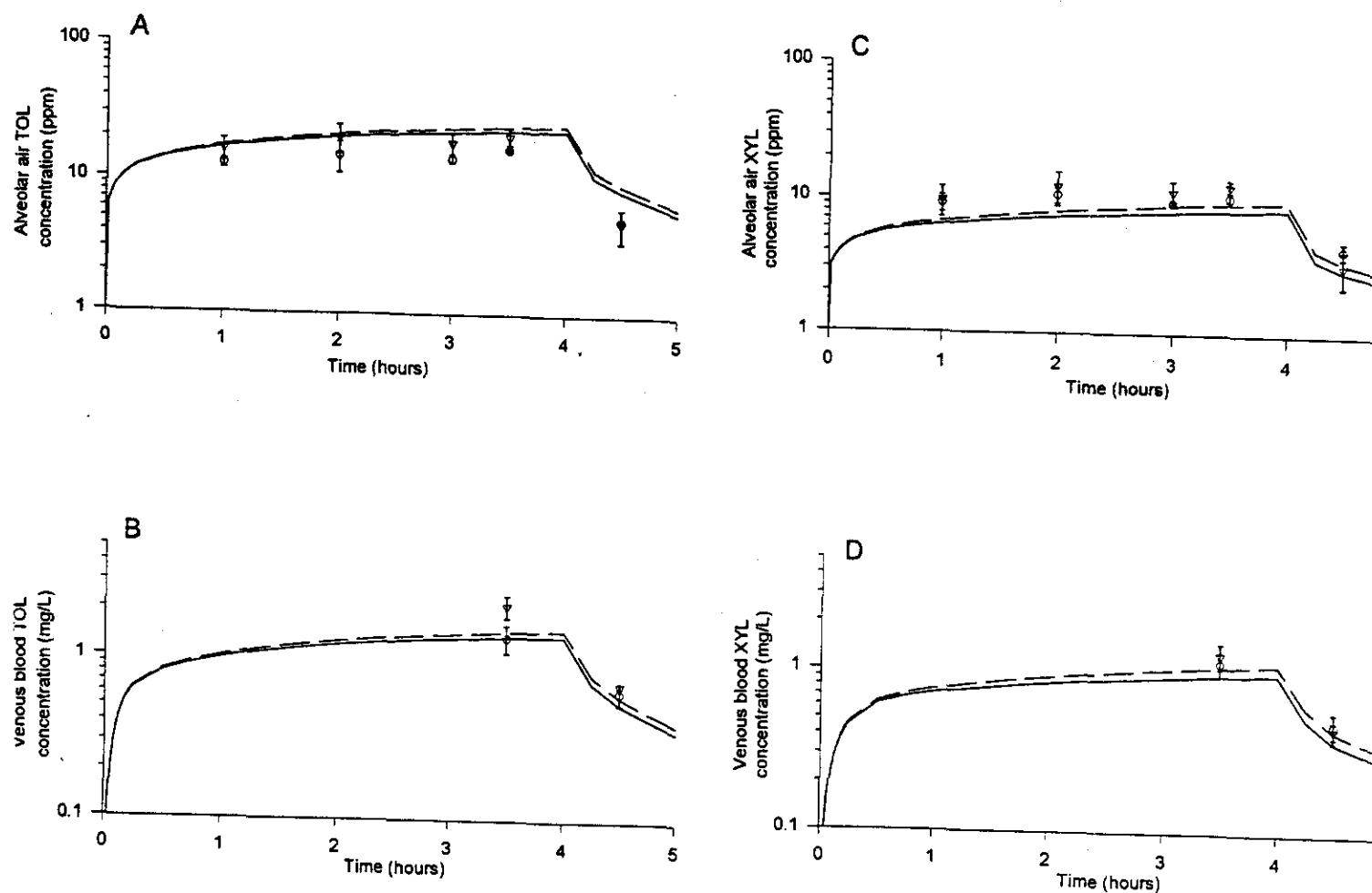


Figure 15. Comparaison des données simulées versus les données expérimentales (Tardif et coll., 1995) pour des expositions au toluène (95 ppm) ou au xylène (80 ppm) ou à un mélange contenant 95 ppm de toluène et 80 ppm de xylène pour une durée de 4 heures.

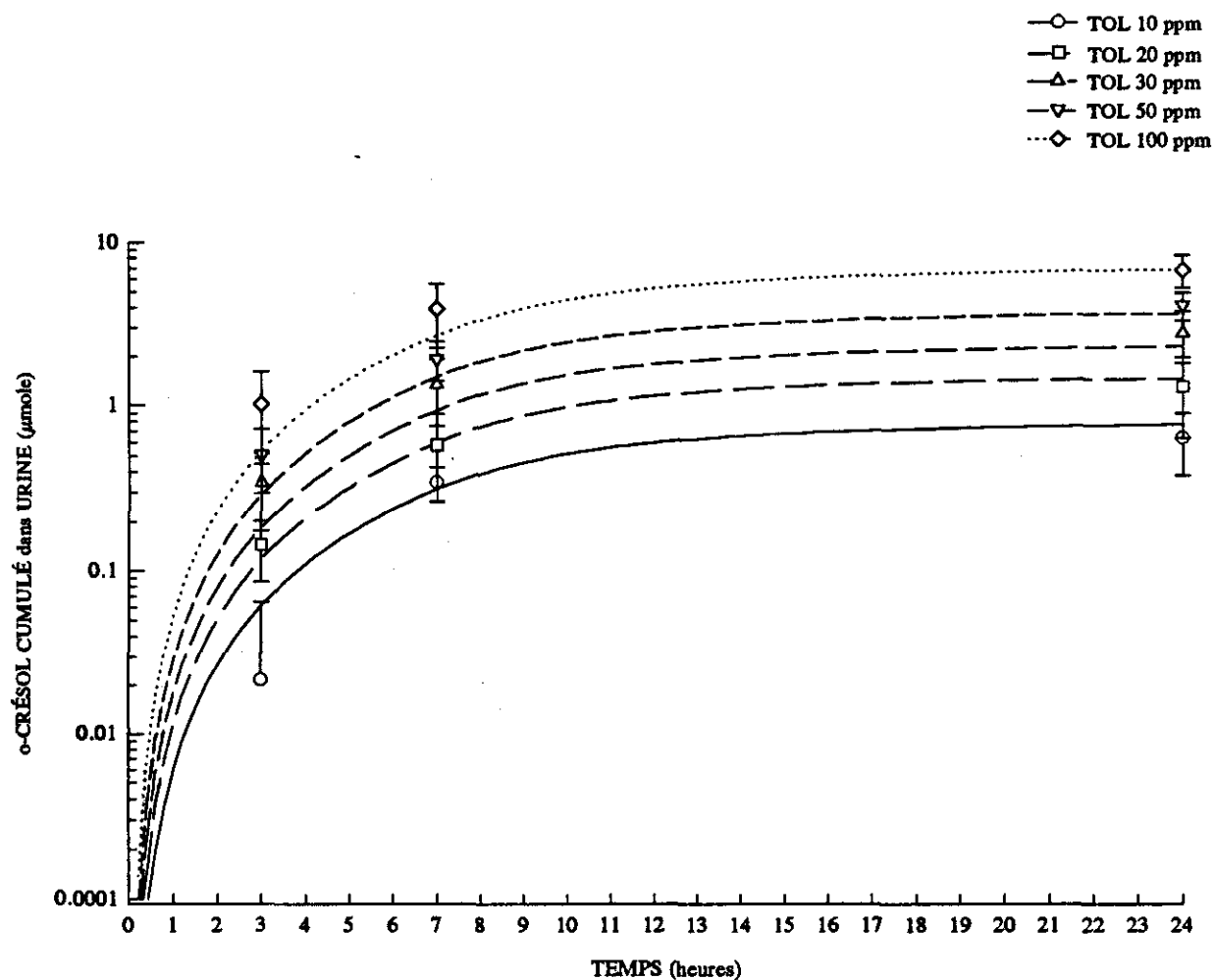


Figure 16. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Tardif et coll., 1995c) d'o-crésol urinaire pour des expositions au toluène (TOL) à 10, 20, 30, 50 et 100 ppm, durant 7 heures.

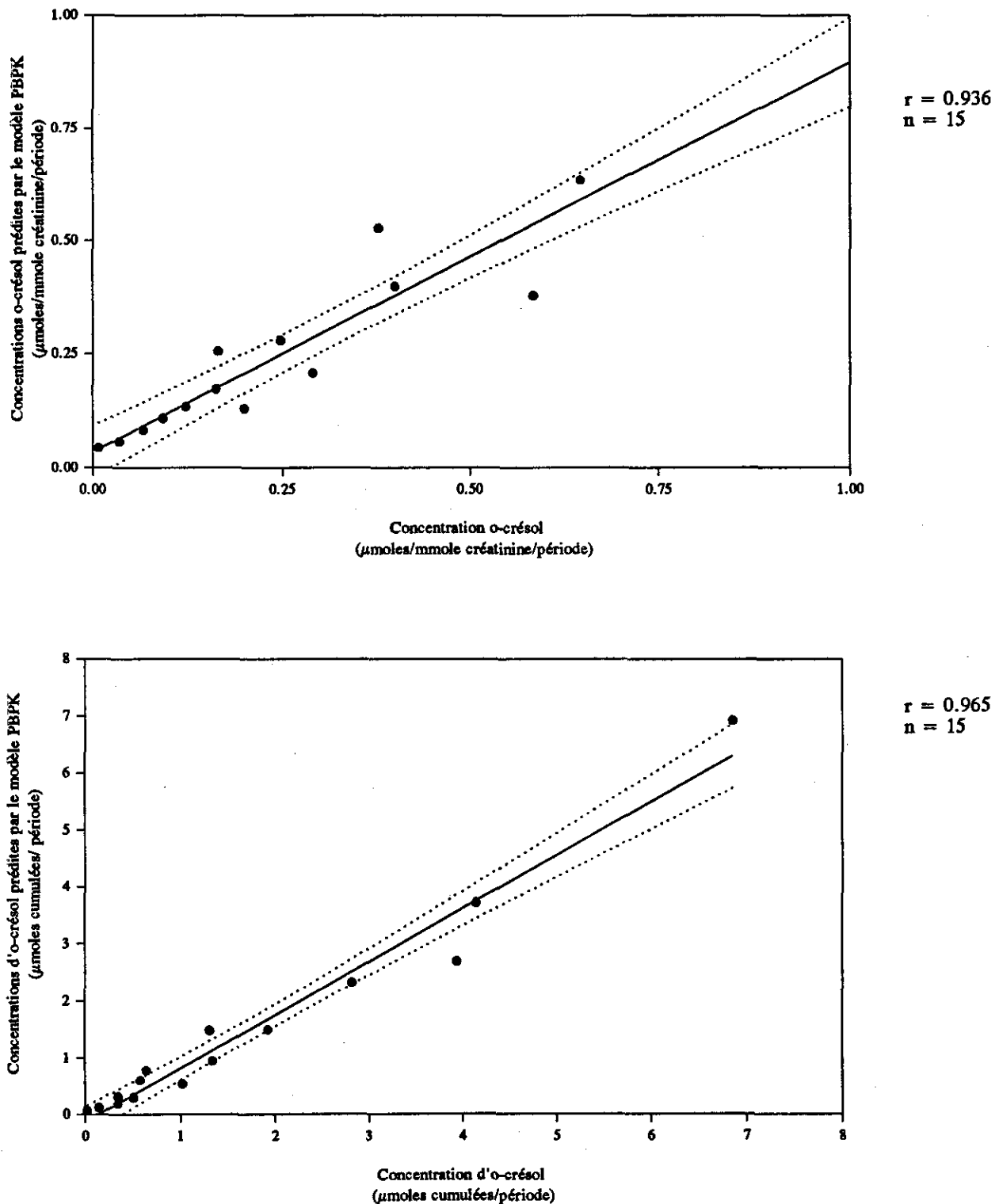


Figure 17. Relation entre les données expérimentales d'o-crésol urinaire (Tardif et coll. 1995c) chez des volontaires exposés au toluène, et les valeurs prédites par le modèle (Périodes: 0 à 3 hrs, 3    7 hrs, 7    24 hrs, pour des expositions de 7 heures à 10, 20, 30, 50 et 100 ppm).

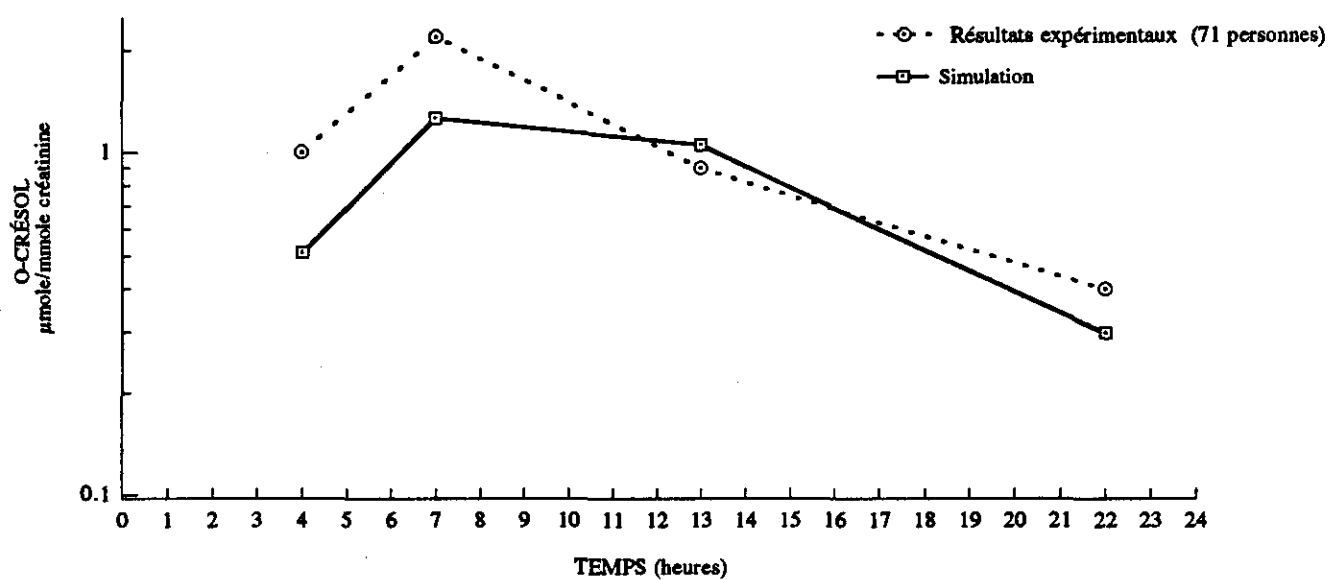


Figure 18. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales d'o-crésol urinaire (Baelum et coll., 1985) pour une exposition au toluène durant 7 heures à 100 ppm. (Volontaires incluant fumeurs et femmes)

4.1.2. Prédiction à l'aide du modèle hybride (toluène-éthylbenzène)

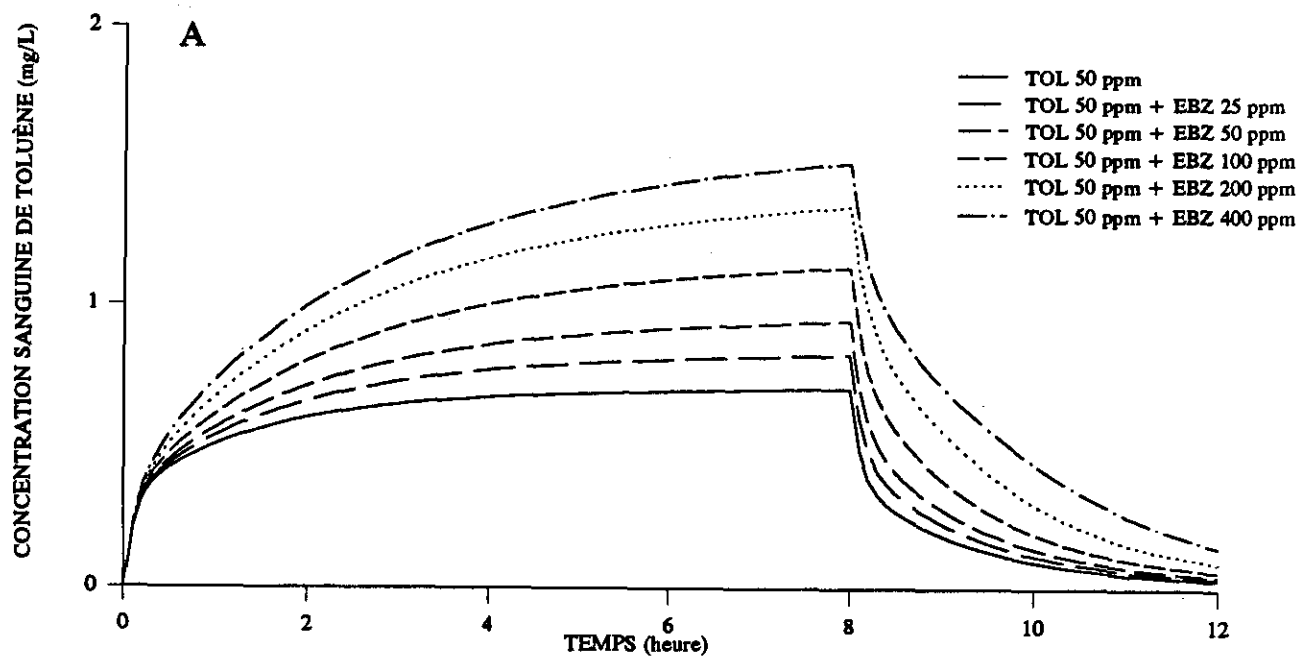
Le modèle hybride est formé de deux modèles, ceux du toluène et de l'éthylbenzène, réunis au niveau du compartiment hépatique. Nous avons assumé que l'interaction métabolique entre ces deux solvants était le résultat d'une inhibition compétitive, tous les deux étant biotransformés par le même isoenzyme (cytochrome P-450 2E1). Il n'existe aucune étude, dans la littérature portant explicitement sur cette association chez l'humain; il n'est donc pas possible de valider directement ce modèle. Cependant des études antérieures menées chez l'animal ont permis de vérifier la fiabilité de ce modèle pour simuler des expositions à ce mélange. En outre, l'étude expérimentale qui a porté sur le mélange ternaire (toluène-éthylbenzène-xylène) et dont les résultats sont présentés plus loin, a permis de valider en quelque sorte indirectement le modèle hybride de toluène-éthylbenzène.

Nous avons utilisé le modèle pour étudier l'influence d'une exposition à cette association de solvants, selon des proportions variables, sur des indicateurs biologiques d'exposition (p. ex., concentrations sanguines des solvants, quantités métabolisées, excrétion d'o-crésol). L'examen de la figure 19 montre que l'exposition simultanée au toluène et à l'éthylbenzène conduit à une interaction métabolique se traduisant par une augmentation des concentrations sanguines des deux solvants; l'intensité de cette interférence cinétique augmente avec les concentrations du deuxième solvant, quel qu'il soit. La figure 20 montre qu'une exposition à des concentrations de toluène et d'éthylbenzène, à des niveaux qui respectent la valeur du R_m , cause tout de même une augmentation des concentrations sanguines, particulièrement dans le cas du toluène. Les figures 21, 22 et 23 illustrent l'impact de l'exposition mixte sur les quantités métabolisées des deux solvants et sur l'excrétion urinaire de l'o-crésol, et ce pour une série de mélanges hypothétiques étudiés à l'aide du modèle. Il y est clair que plus les concentrations des solvants sont élevées, plus les effets de l'interaction métabolique sont importants.

4.2. L'association xylène-éthylbenzène

4.2.1. Prédiction à l'aide du modèle hybride xylène-éthylbenzène

Les paramètres utilisés pour ce modèle sont décrits en annexe. Les figures 24 et 25 montrent que les expositions aux mélanges se traduisent par des niveaux sanguins augmentés des solvants inchangés. Cependant, pour des concentrations qui respectent le R_m , ces augmentations affectent surtout le xylène et demeurent négligeables pour l'éthylbenzène. En accord, avec ces dernières observations, la figure 26 montre que les quantités métabolisées diminuent progressivement au fur et à mesure que la proportion du deuxième solvant augmente dans le mélange.



ÉTHYLBENZÈNE

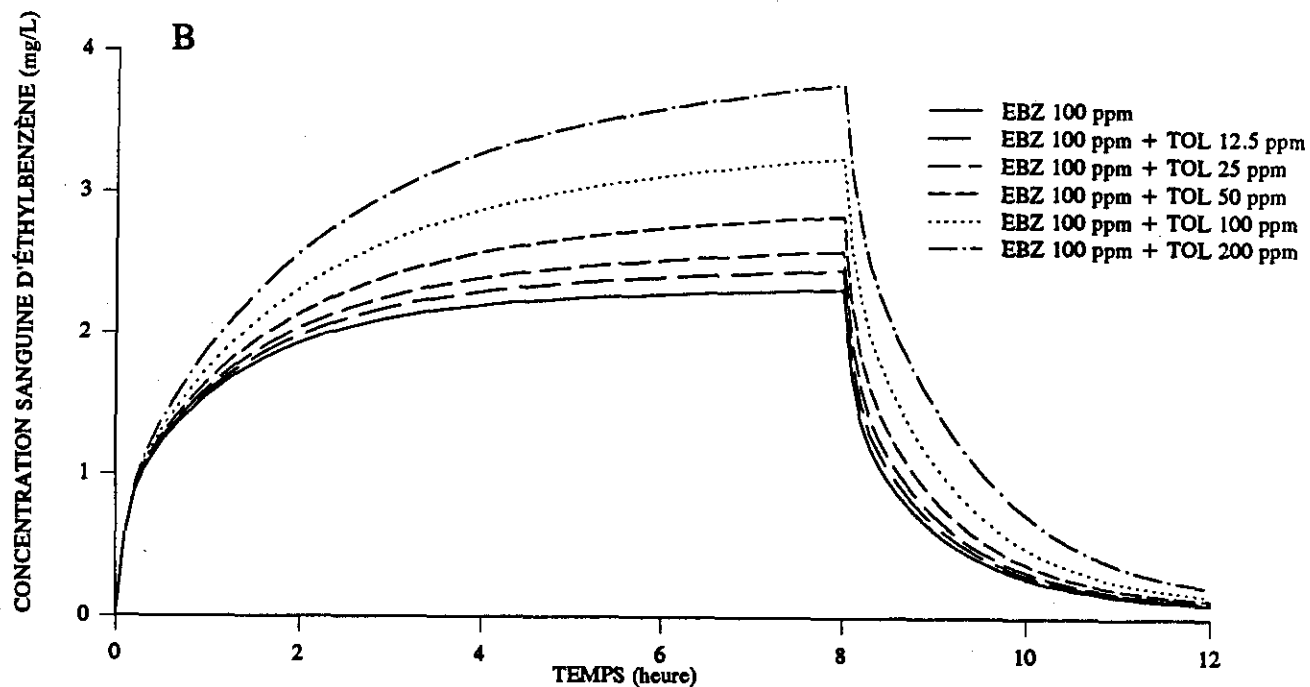


Figure 19. Concentrations sanguines de toluène et d'éthylbenzène simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions au toluène seul (50 ppm), à l'éthylbenzène seul (100 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (durée de l'exposition: 8 heures).

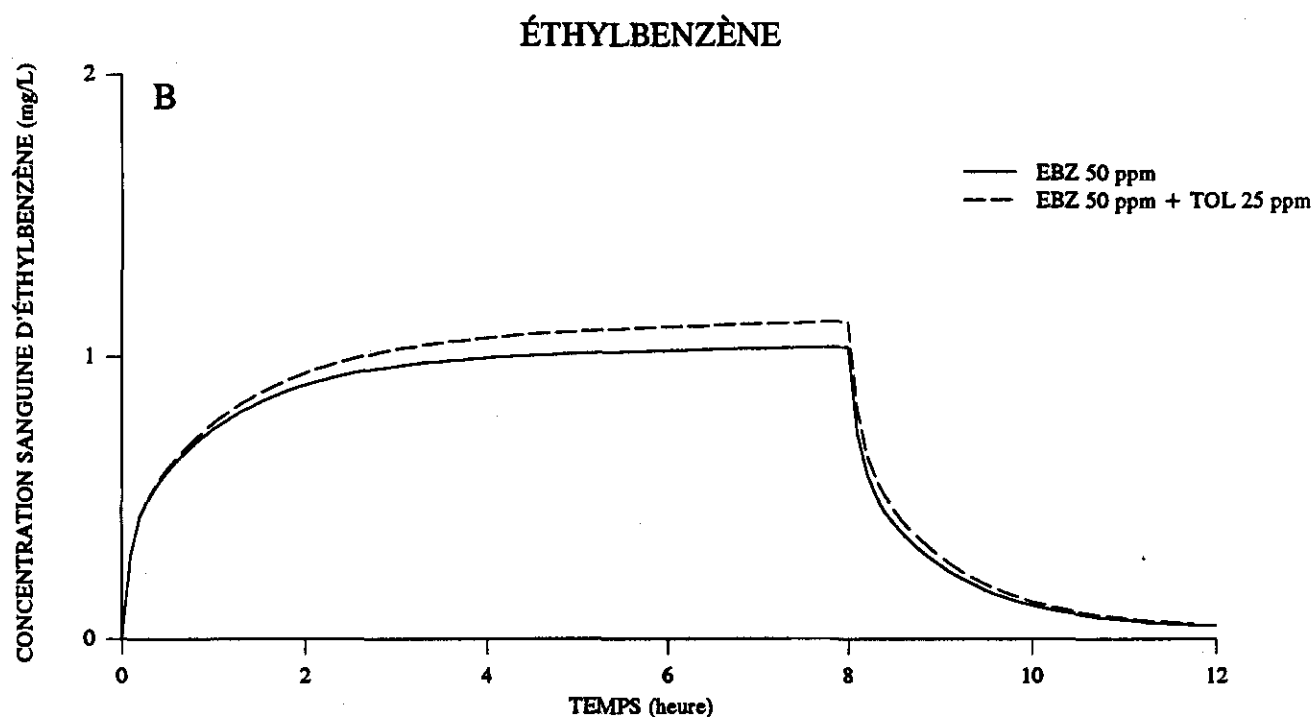
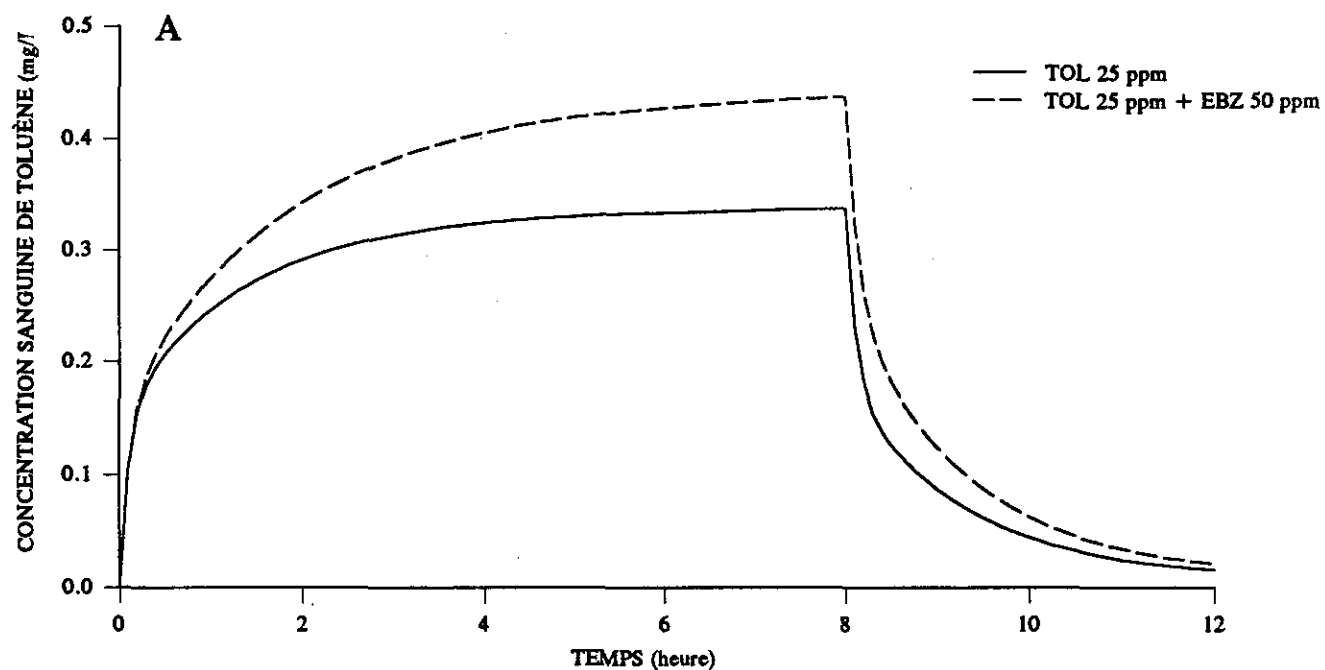


Figure 20. Concentrations sanguines de toluène et d'éthylbenzène simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions au toluène seul (25 ppm), à l'éthylbenzène seul (50 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) contenant du toluène (25 ppm) et de l'éthylbenzène (50 ppm) (durée de l'exposition: 8 heures).

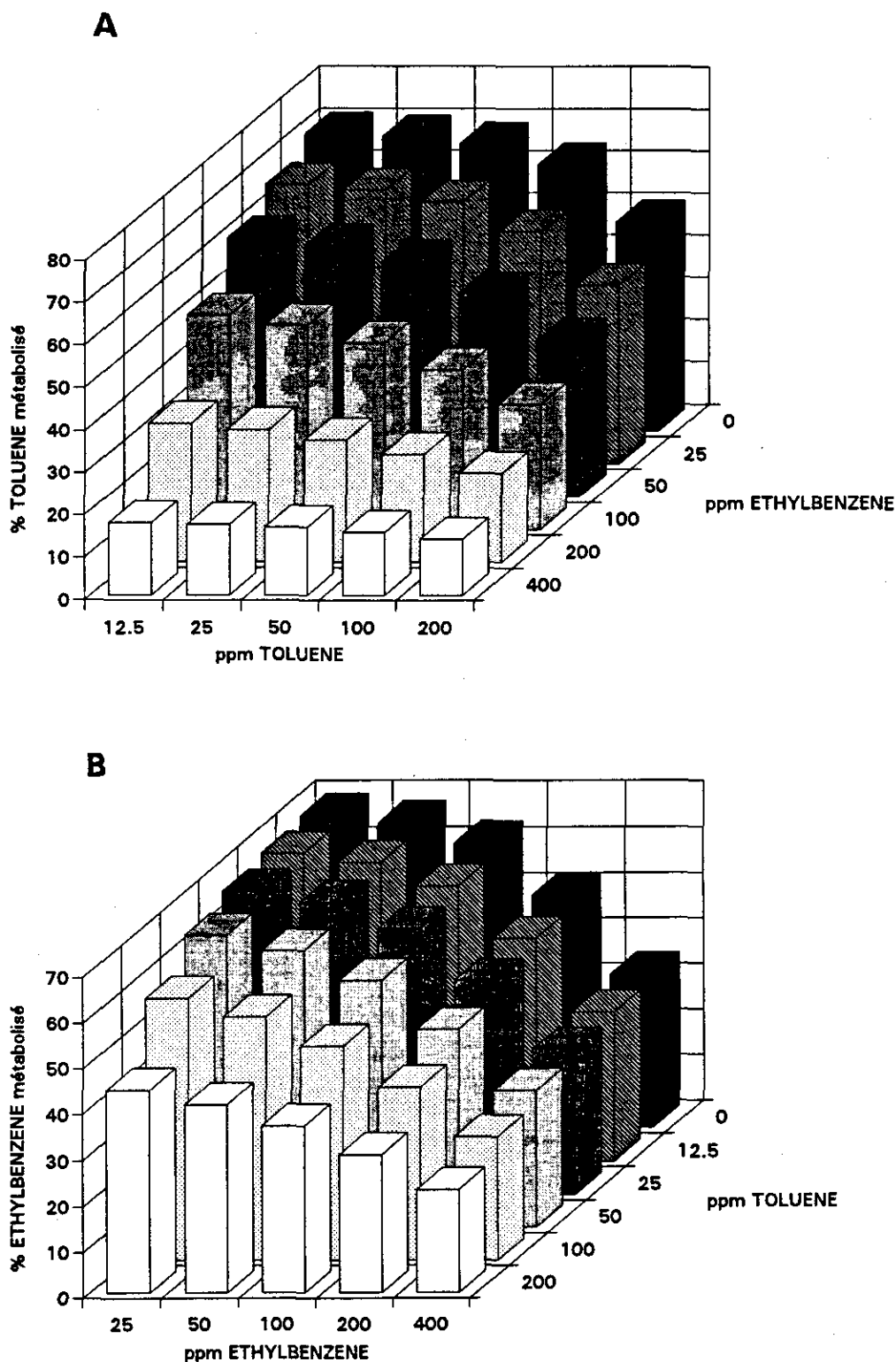


Figure 21. Prédications par les modèles du pourcentage de toluène (A) et d'éthylbenzène (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures au toluène ou à l'éthylbenzène seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

$$\text{Pourcentage métabolisé} = (\text{quantité métabolisée} / \text{quantité inhalée}) \times 100$$

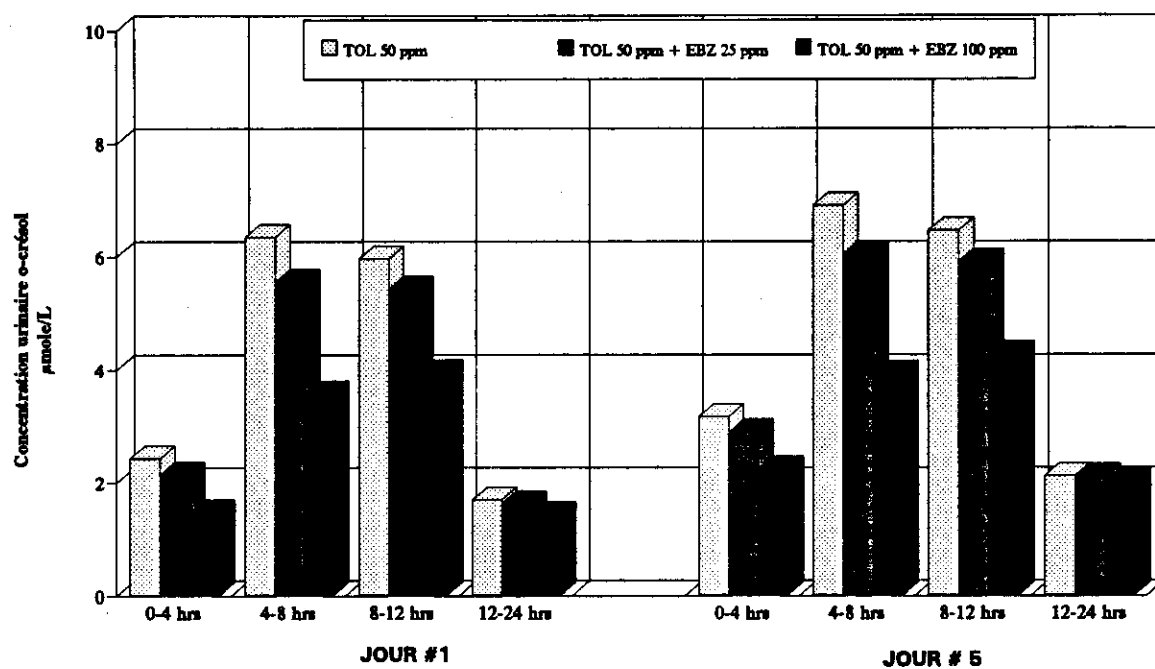


Figure 22. Concentrations urinaires d'o-crésol simulées chez l'humain pour divers intervalles de cueillette d'urine durant et après exposition au toluène seul (50 ppm) et à des mélanges contenant le toluène (50 ppm) et l'éthylbenzène (25 ppm ou 100 ppm), durant 5 jours consécutifs. Seuls les résultats des jours 1 et 5 sont présentés (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

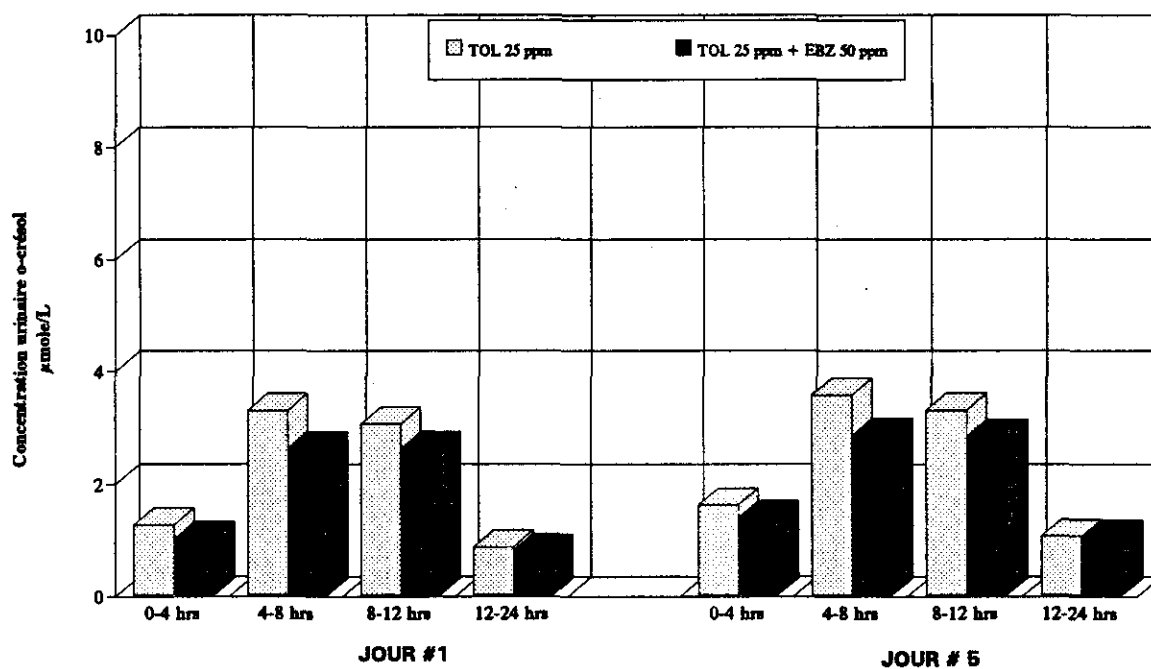
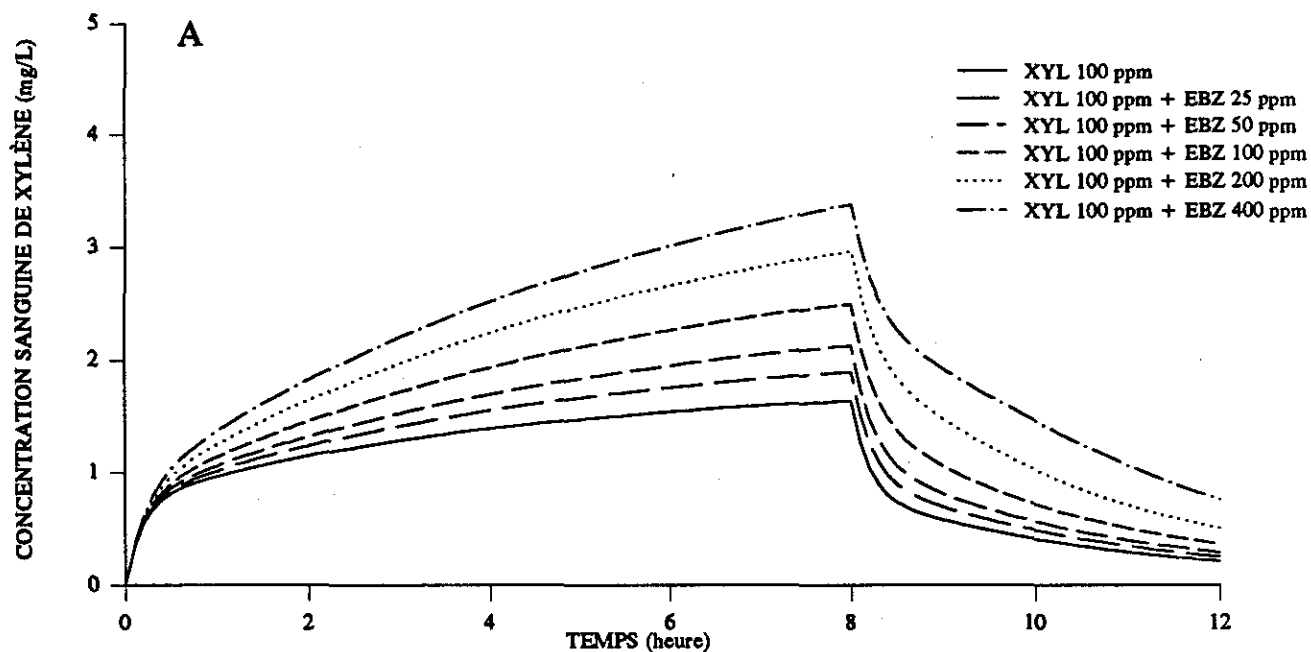


Figure 23. Concentrations urinaires d'o-crésol simulées chez l'humain pour divers intervalles de cueillette d'urine durant et après exposition au toluène seul (25 ppm) et à un mélange contenant le toluène (25 ppm) et l'éthylbenzène (50 ppm) durant 5 jours consécutifs ($R_m=1$). Seuls les résultats des jours 1 et 5 sont présentés (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).



ÉTHYLBENZÈNE

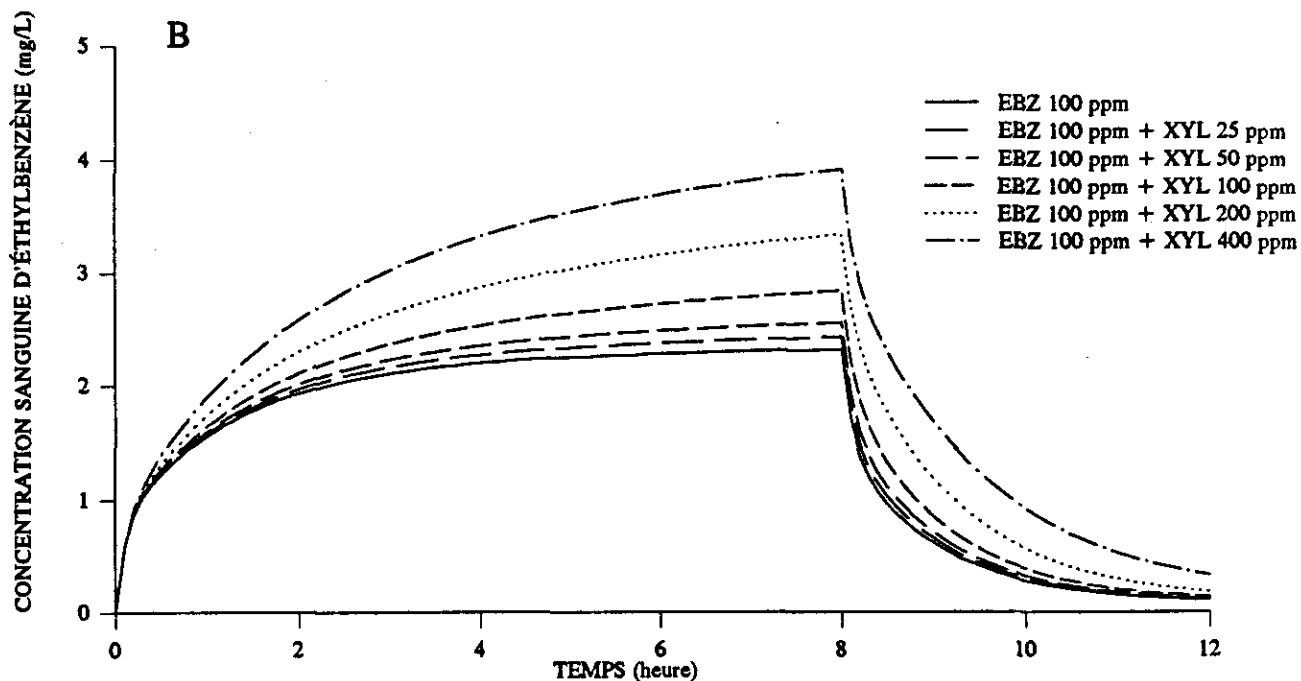
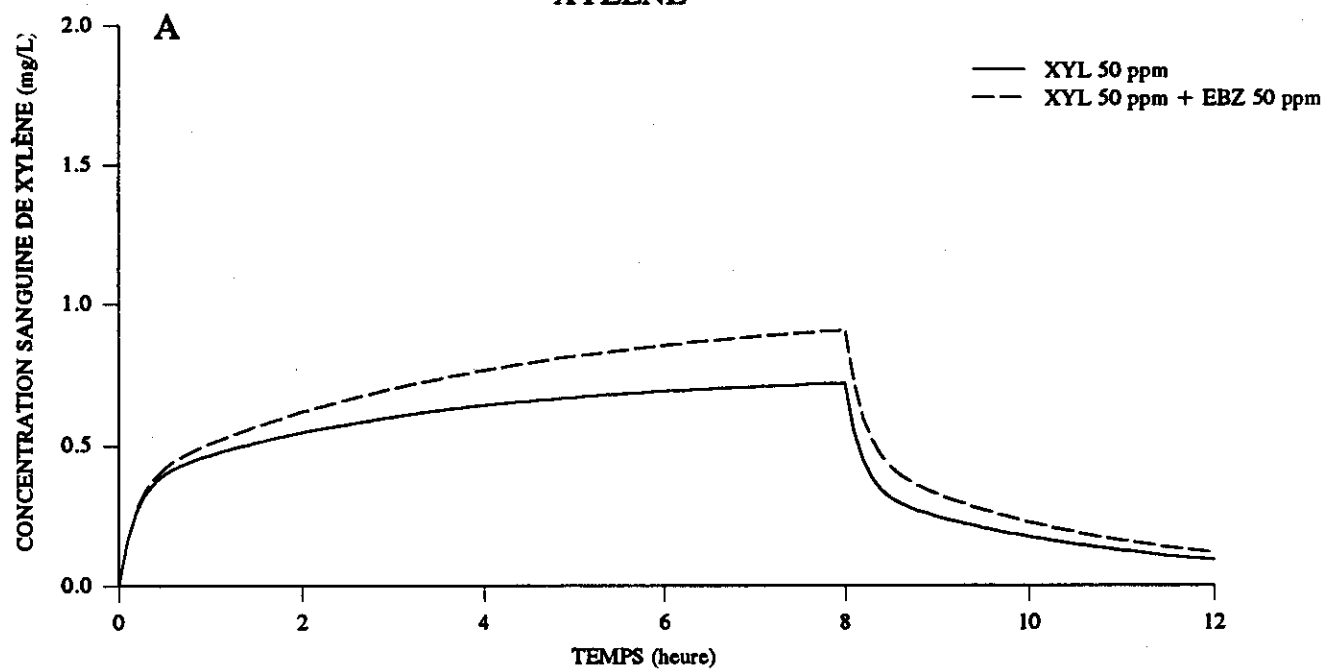


Figure 24. Concentrations sanguines de xylène et d'éthylbenzène simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions au xylène seul (100 ppm), à l'éthylbenzène seul (100 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (durée de l'exposition: 8 heures).

XYLÈNE



ÉTHYLBENZÈNE

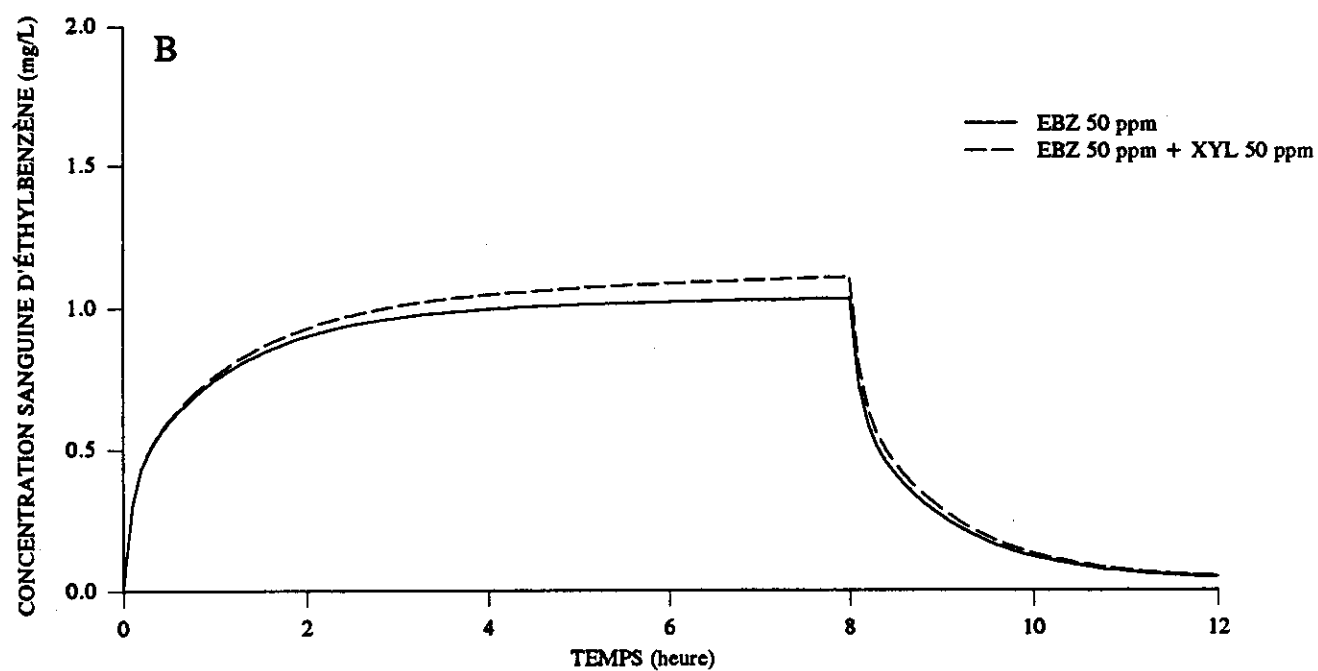


Figure 25. Concentrations sanguines de xylène et d'éthylbenzène simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions au xylène seul (50 ppm), à l'éthylbenzène seul (50 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) contenant du xylène (50 ppm) et de l'éthylbenzène (50 ppm) (durée de l'exposition: 8 heures).

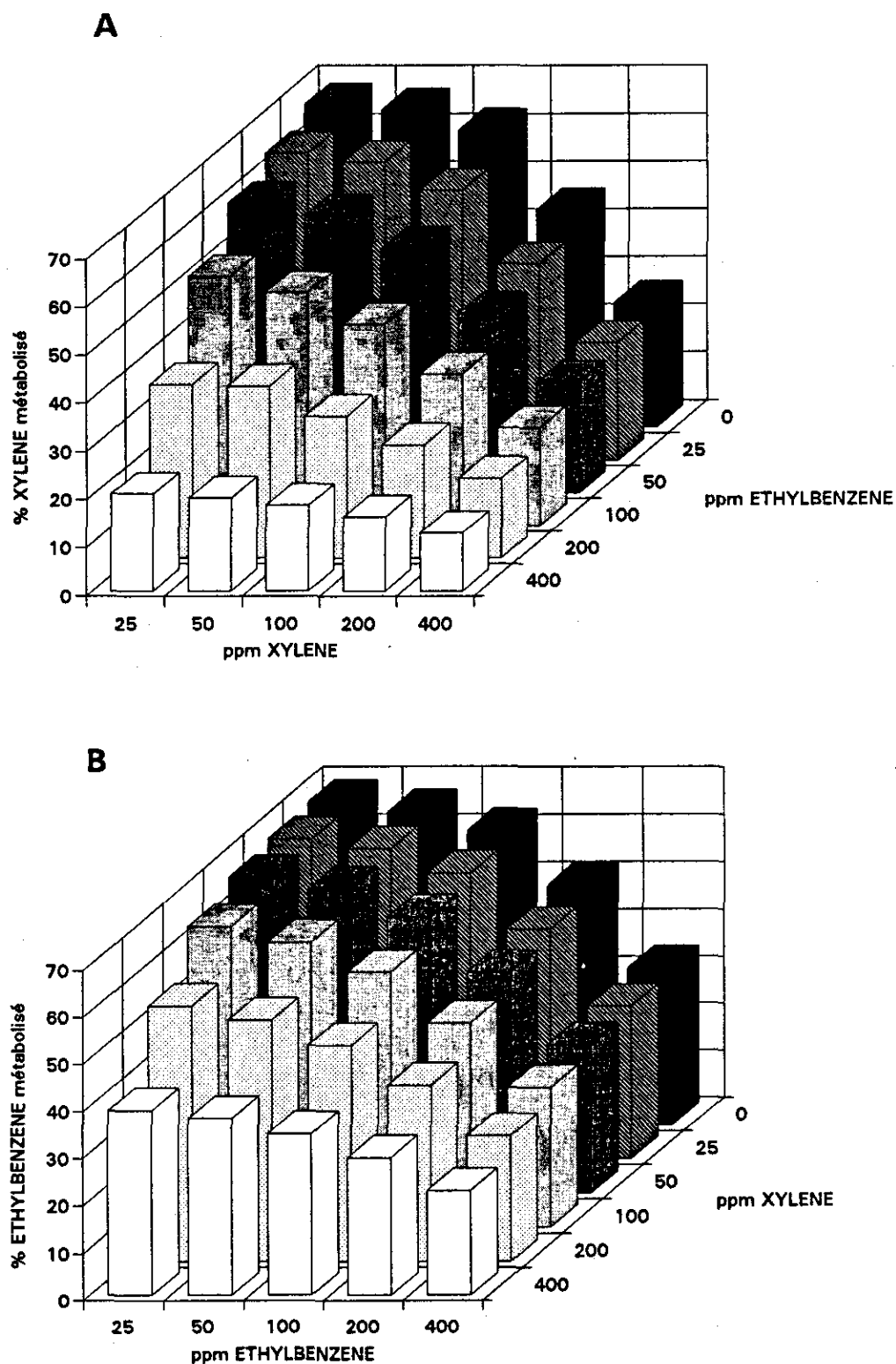


Figure 26. Prédications par les modèles du pourcentage de xylène (A) et d'éthylbenzène (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures au xylène ou à l'éthylbenzène seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

$$\text{Pourcentage métabolisé} = (\text{quantité métabolisée} / \text{quantité inhalée}) \times 100$$

4.3. L'association xylène-méthyléthylcétone

4.3.1. Modèle TCBP hybride (xylène - méthyléthylcétone)

Les paramètres utilisés pour développer ce modèle sont décrits en annexe. Nous avons vérifié la fiabilité du modèle pour simuler une exposition à un mélange de xylène et de méthyléthylcétone. Les figures 27 et 28 permettent d'évaluer la capacité du modèle à simuler l'évolution des concentrations sanguines de xylène et de méthyléthylcétone chez des volontaires exposés à un mélange de ces deux solvants durant une durée de 4 heures. On y voit que le modèle permet de décrire relativement bien les données sanguines publiées par Liira et coll. (1988a).

4.3.2. Prédictions du modèle TCBP hybride (xylène-méthyléthylcétone)

La figure 29 montre que l'exposition à divers mélanges de ces deux solvants se traduit par une augmentation des concentrations sanguines. Cette augmentation demeure relativement importante (> 2) même lorsque les concentrations présentes dans le mélange correspondent à une valeur de R_m égale à 1 (fig. 30).

La figure 31 illustre les pourcentages des deux solvants qui sont métabolisés. On y voit que le métabolisme des deux solvants est inhibé par l'exposition simultanée et que le xylène est particulièrement sensible à cet effet. Fait à noter, le passage de 100 à 200 ppm de méthyléthylcétone cause une diminution très marquée dans le pourcentage de xylène métabolisé, surtout lorsque les niveaux de xylène sont faibles.

4.4. L'association toluène-méthyléthylcétone

4.4.1. Prédictions à l'aide du modèle TCBP hybride (toluène-méthyléthylcétone)

Les paramètres utilisés pour développer ce modèle sont présentés en annexe. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de valider ce modèle. Nous avons néanmoins utilisé le modèle pour faire certaines prédictions. Les figures 32 et 33 montrent que l'exposition simultanée toluène-méthyléthylcétone conduit à une augmentation des concentrations sanguines des deux solvants. On remarque notamment que l'influence du toluène sur les concentrations sanguines de méthyléthylcétone est moins importante que celle exercée par le xylène sur le méthyléthylcétone (figure 29). Par ailleurs, la figure 34B montre également qu'il existe une limite quant aux effets produits par une exposition simultanée à des concentrations croissantes de méthyléthylcétone sur les concentrations sanguines de toluène. En effet, les augmentations produites par des expositions à des mélanges contenant 50 ppm de toluène et 200, 400 ou 800 ppm de méthyléthylcétone sont à toutes fins utiles identiques.

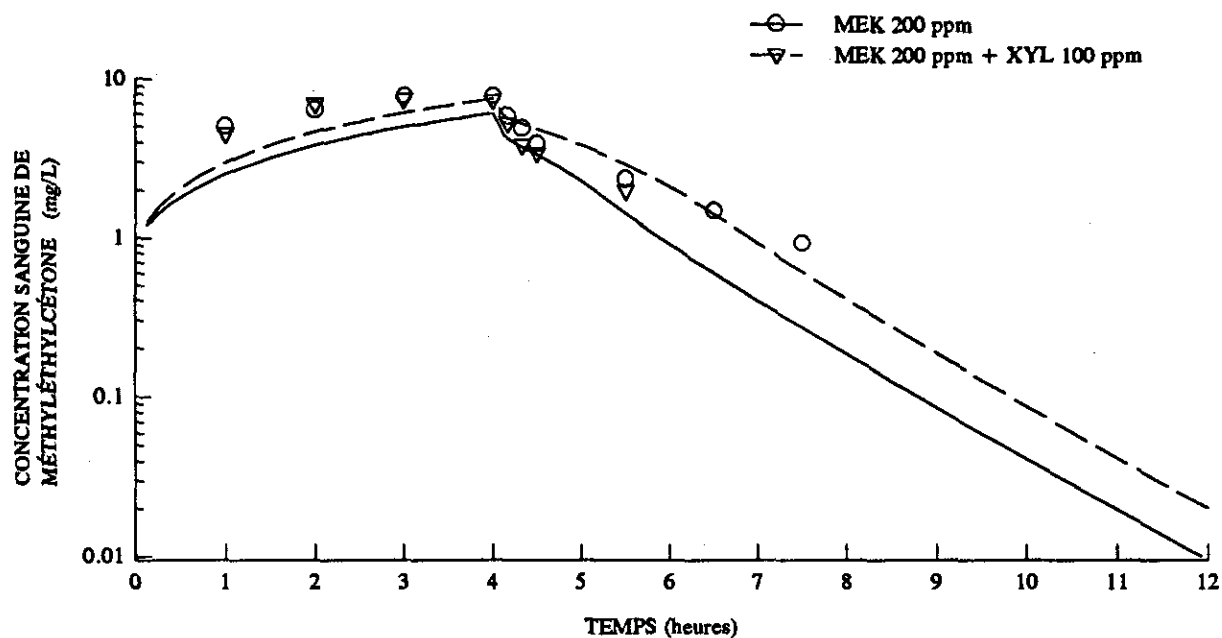


Figure 27. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Liira et coll., 1988a) pour des expositions à la méthyléthylcétone seul (200 ppm) et à un mélange contenant la méthyléthylcétone (200 ppm) et le xylène (100 ppm) durant 4 heures.

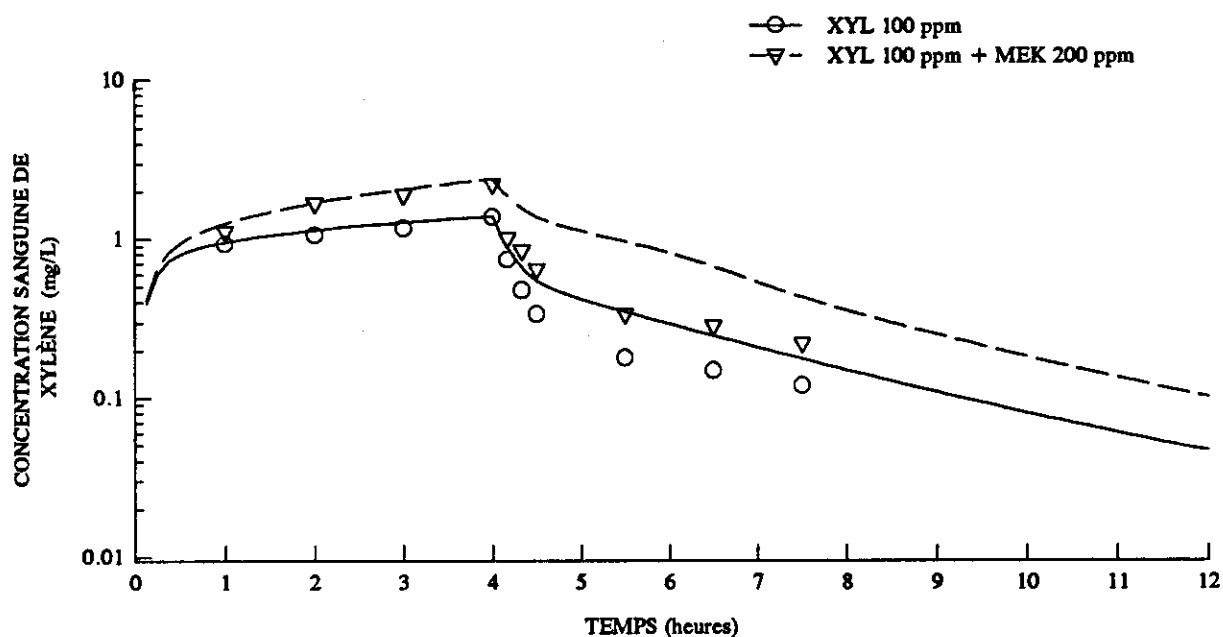
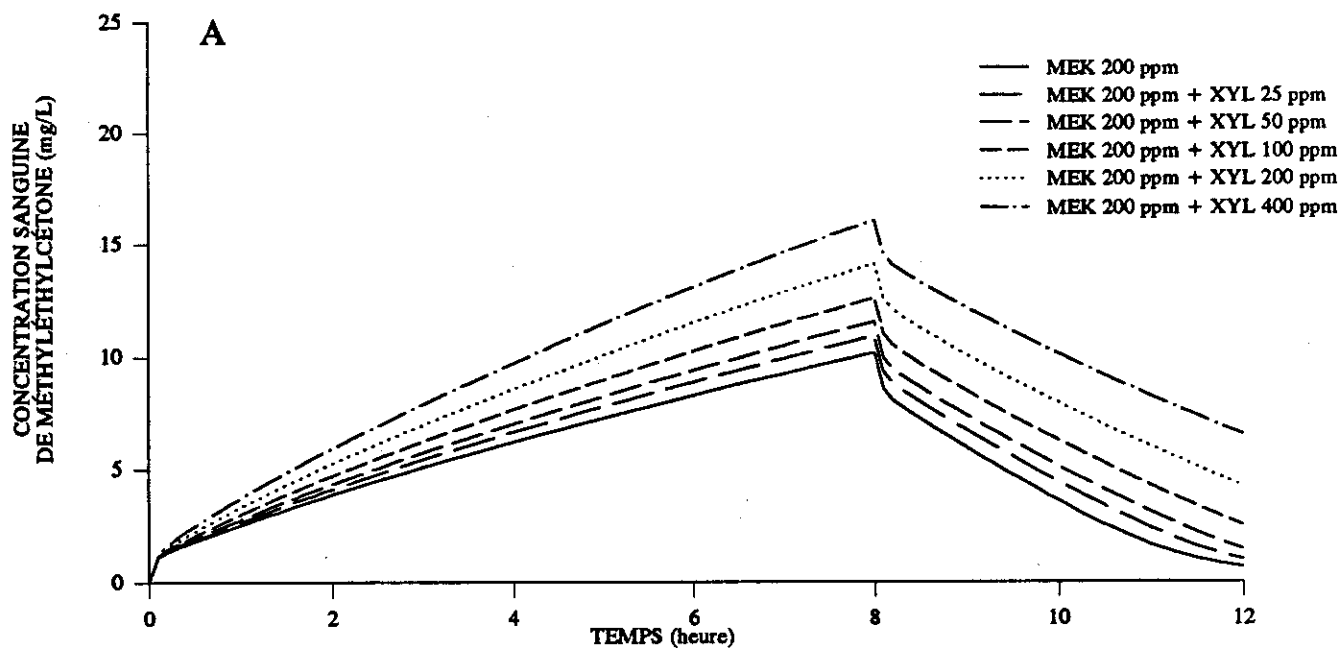


Figure 28. Comparaison des données simulées par le modèle aux données expérimentales (Liira et coll., 1988a) pour des expositions au xylène seul (100 ppm) et à un mélange contenant le xylène (100 ppm) et la méthyléthylcétone (200 ppm) durant 4 heures.

MÉTHYLÉTHYLACÉTONNE



XYLÈNE

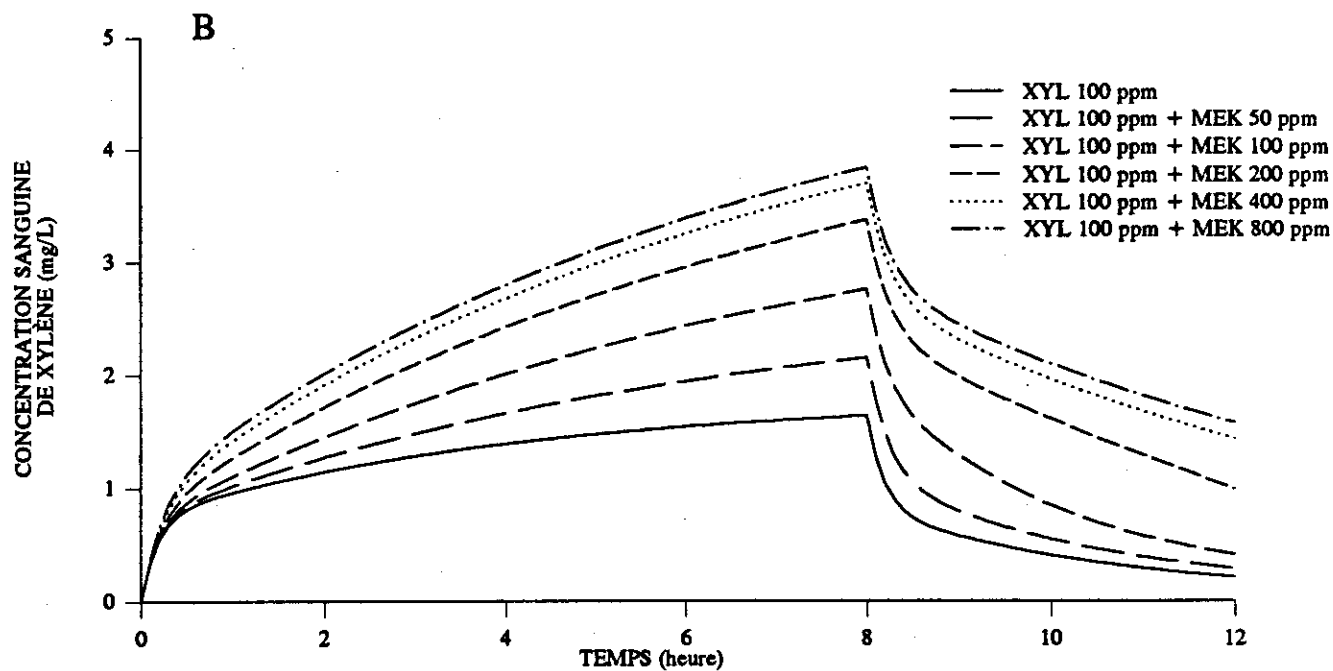


Figure 29. Concentrations sanguines de méthyléthylacétone (MEK) et de xylène (XYL) simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions à la méthyléthylacétone seul (200 ppm), au xylène seul (100 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (durée de l'exposition: 8 heures).

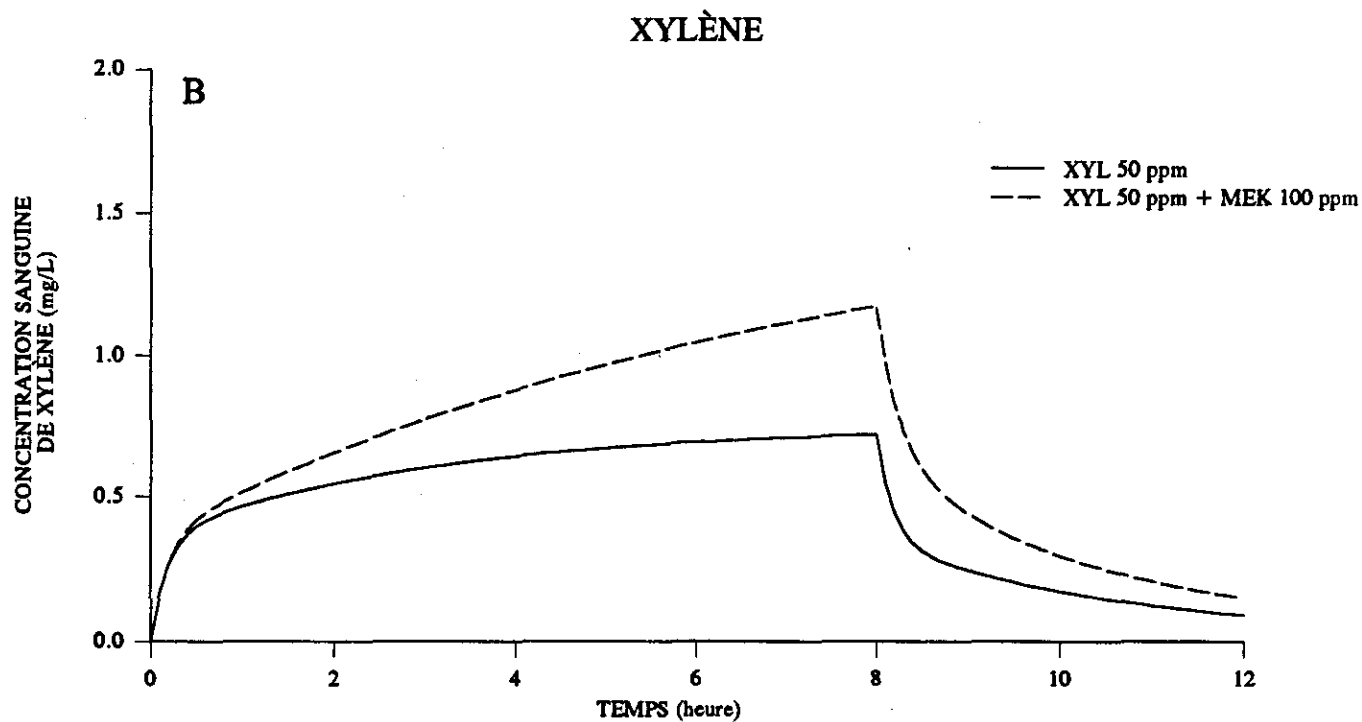
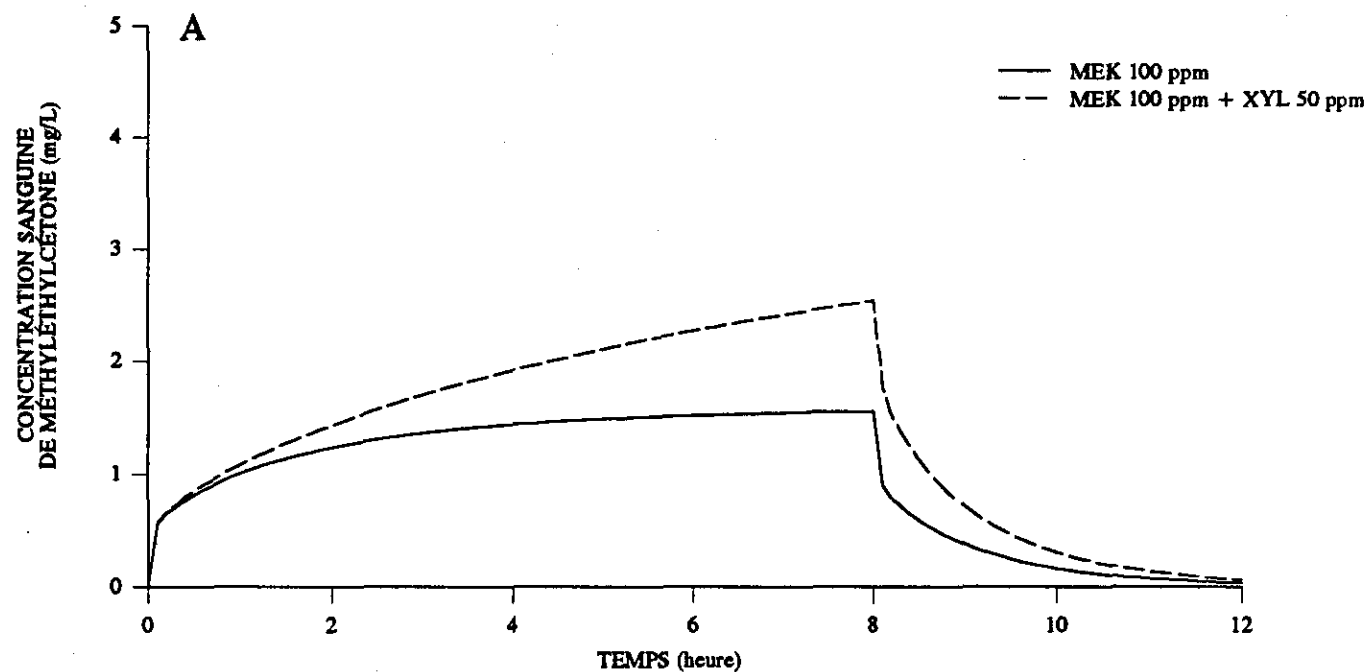


Figure 30. Concentrations sanguines de méthyléthylcétone (MEK) et de xylène XYL) simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions à la méthyléthylcétone seul (100 ppm), au xylène seul (50 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) contenant de la méthyléthylcétone (100 ppm) et du xylène (50 ppm) (durée de l'exposition: 8 heures).

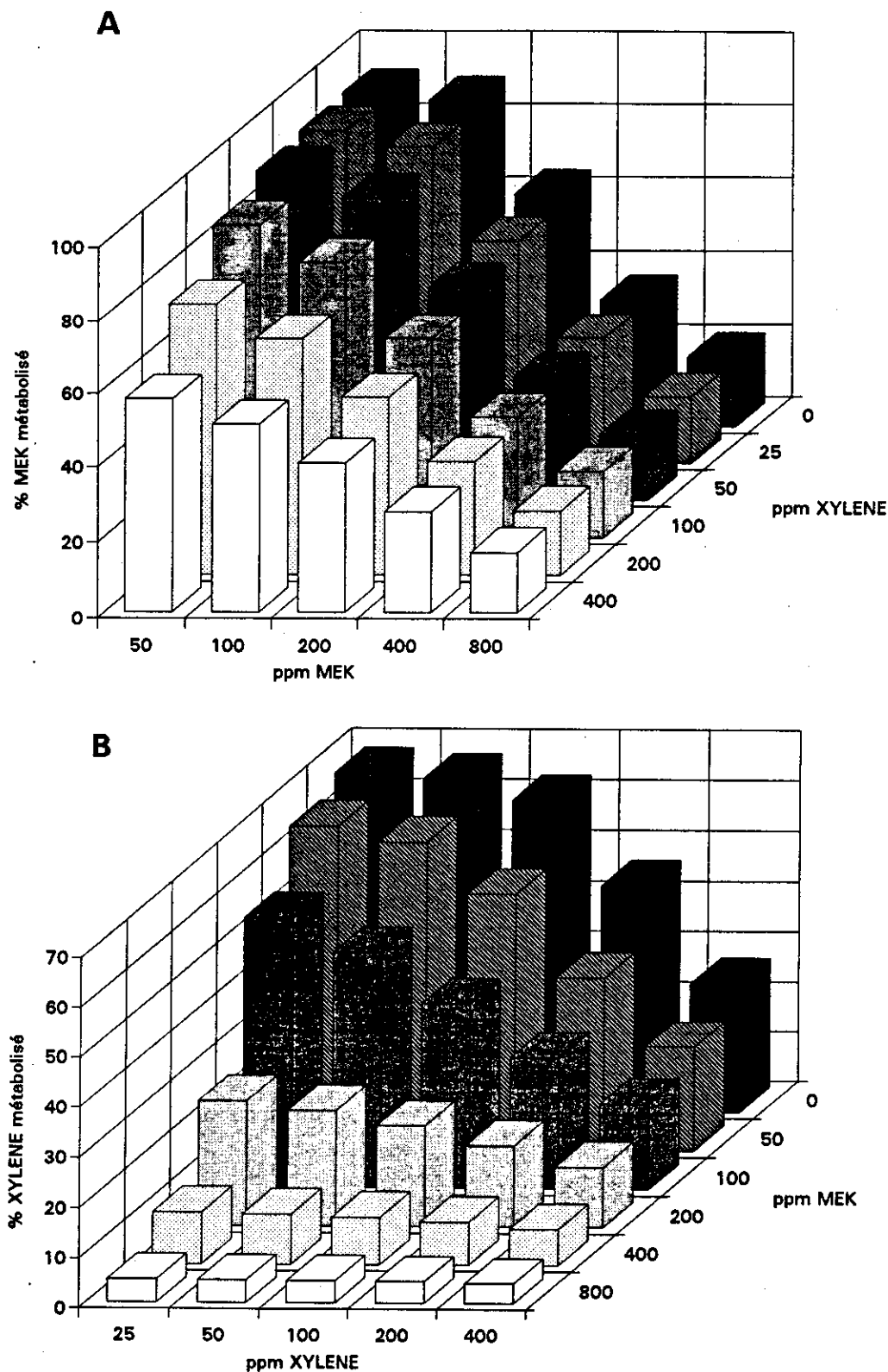
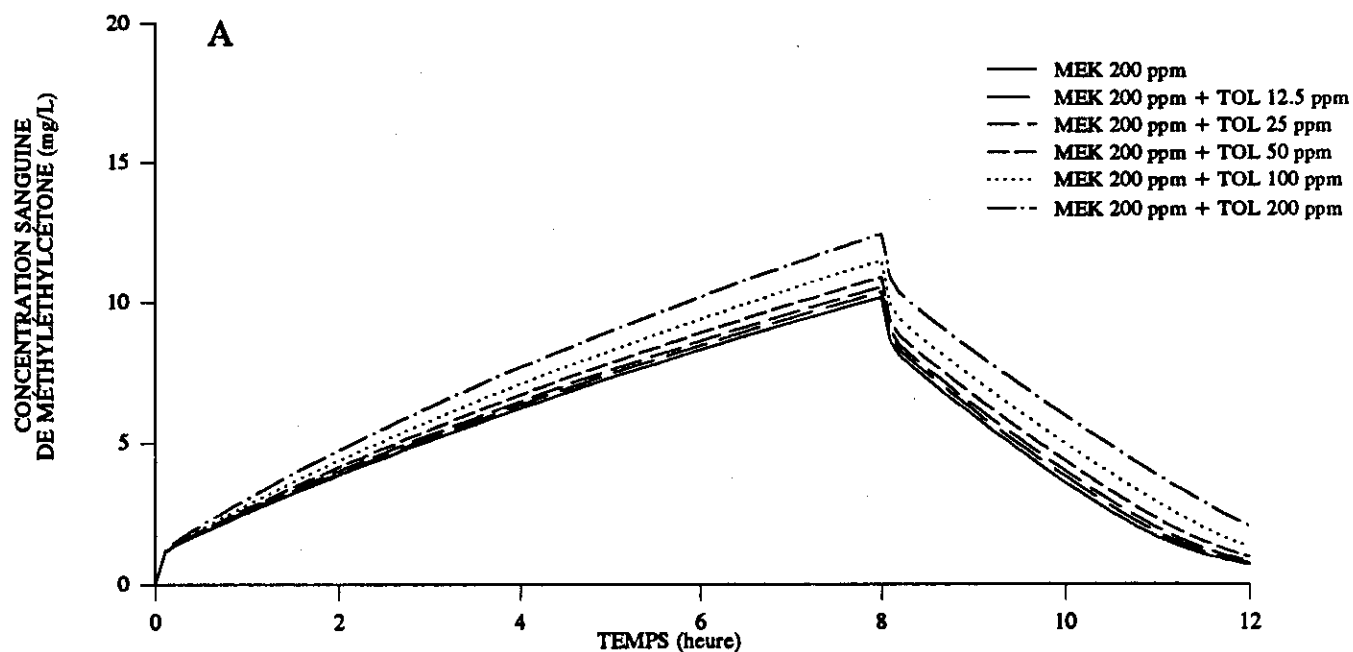


Figure 31. Prédications par les modèles du pourcentage de méthyléthylcétone (A) et de xylène (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures à la méthyl éthylcétone ou au xylène seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

Pourcentage métabolisé = (quantité métabolisée/quantité inhalée) X 100



TOLUÈNE

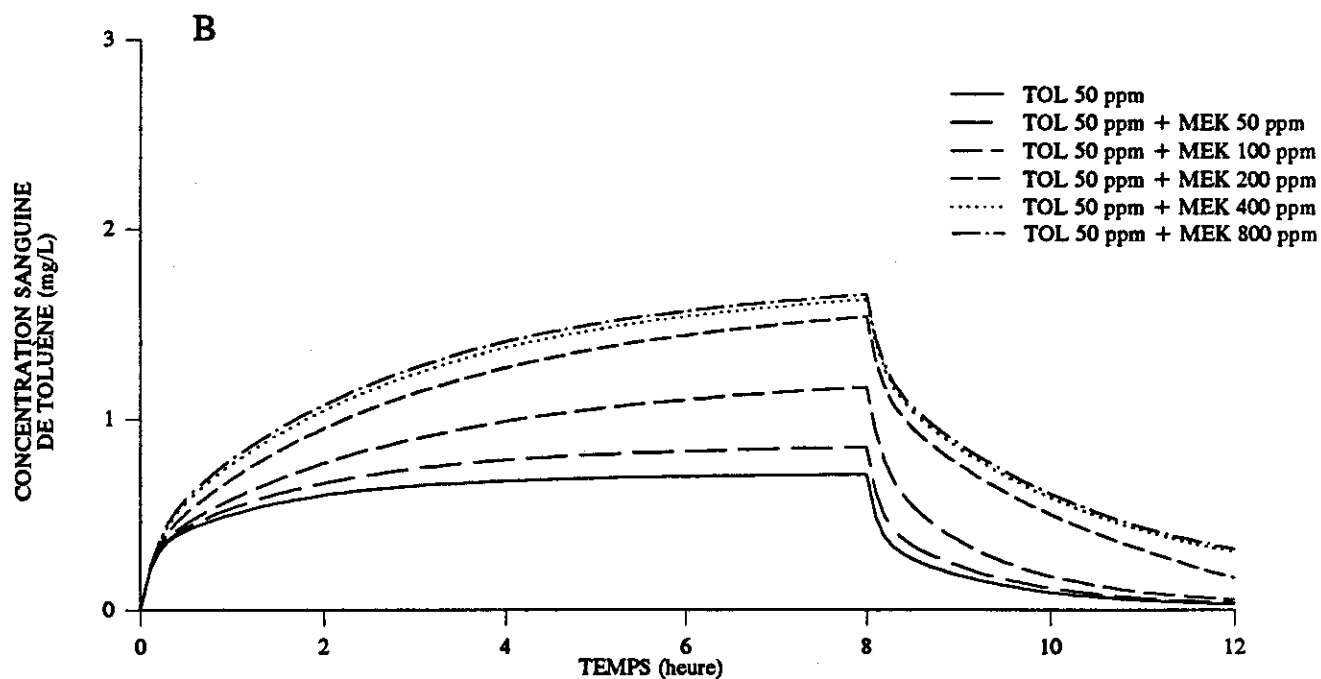


Figure 32. Concentrations sanguines de méthyléthylacétone et de toluène simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions à la méthyléthylacétone seul (200 ppm), au toluène seul (50 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (durée de l'exposition: 8 heures).

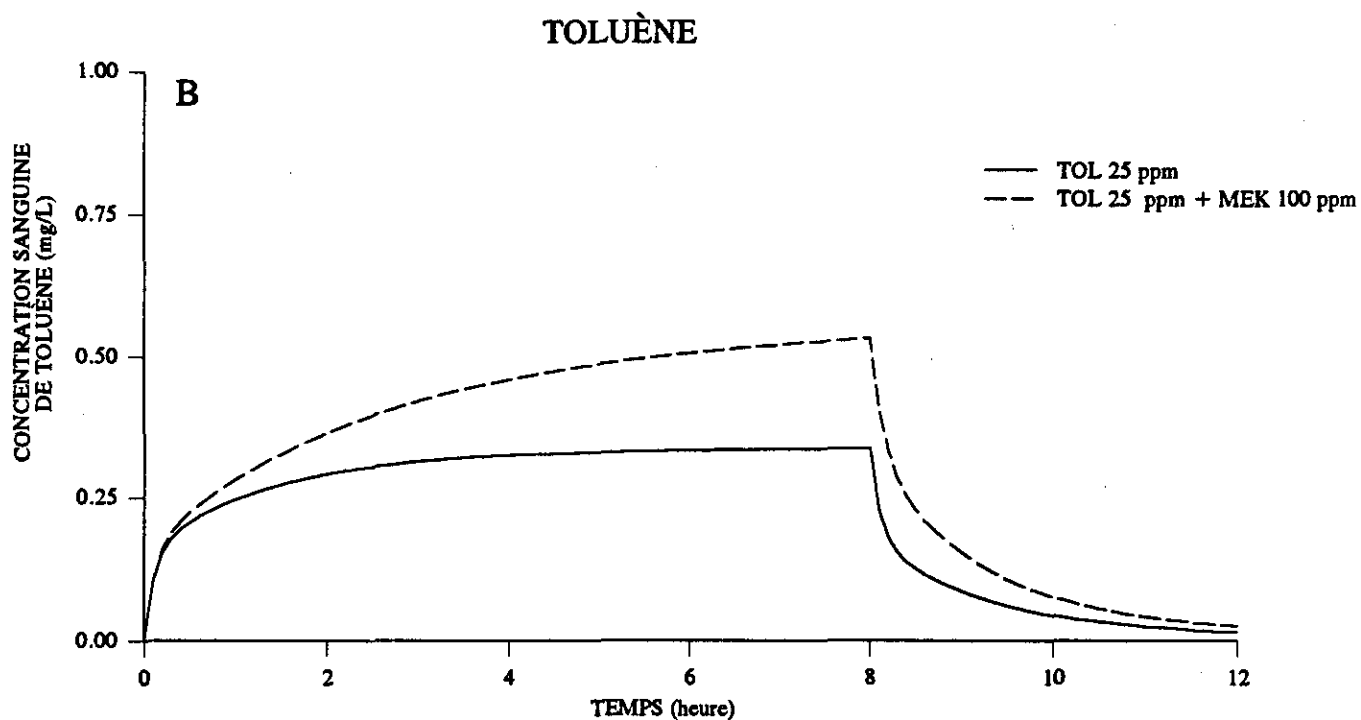
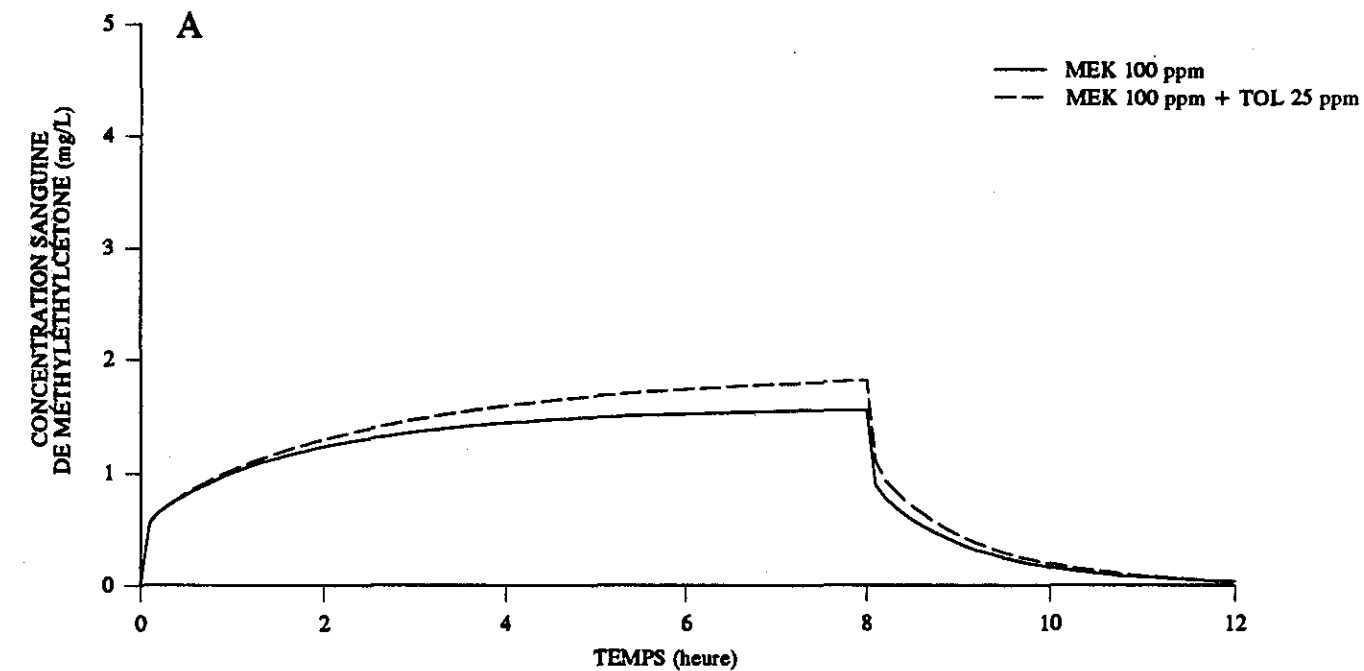


Figure 33. Concentrations sanguines de méthyléthylcétone et de toluène simulées chez l'humain (70kg) pour des expositions à la méthyléthylcétone seul (100 ppm), au toluène seul (25 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) contenant de la méthyléthylcétone (100 ppm) et du toluène (25 ppm) (durée de l'exposition: 8 heures).

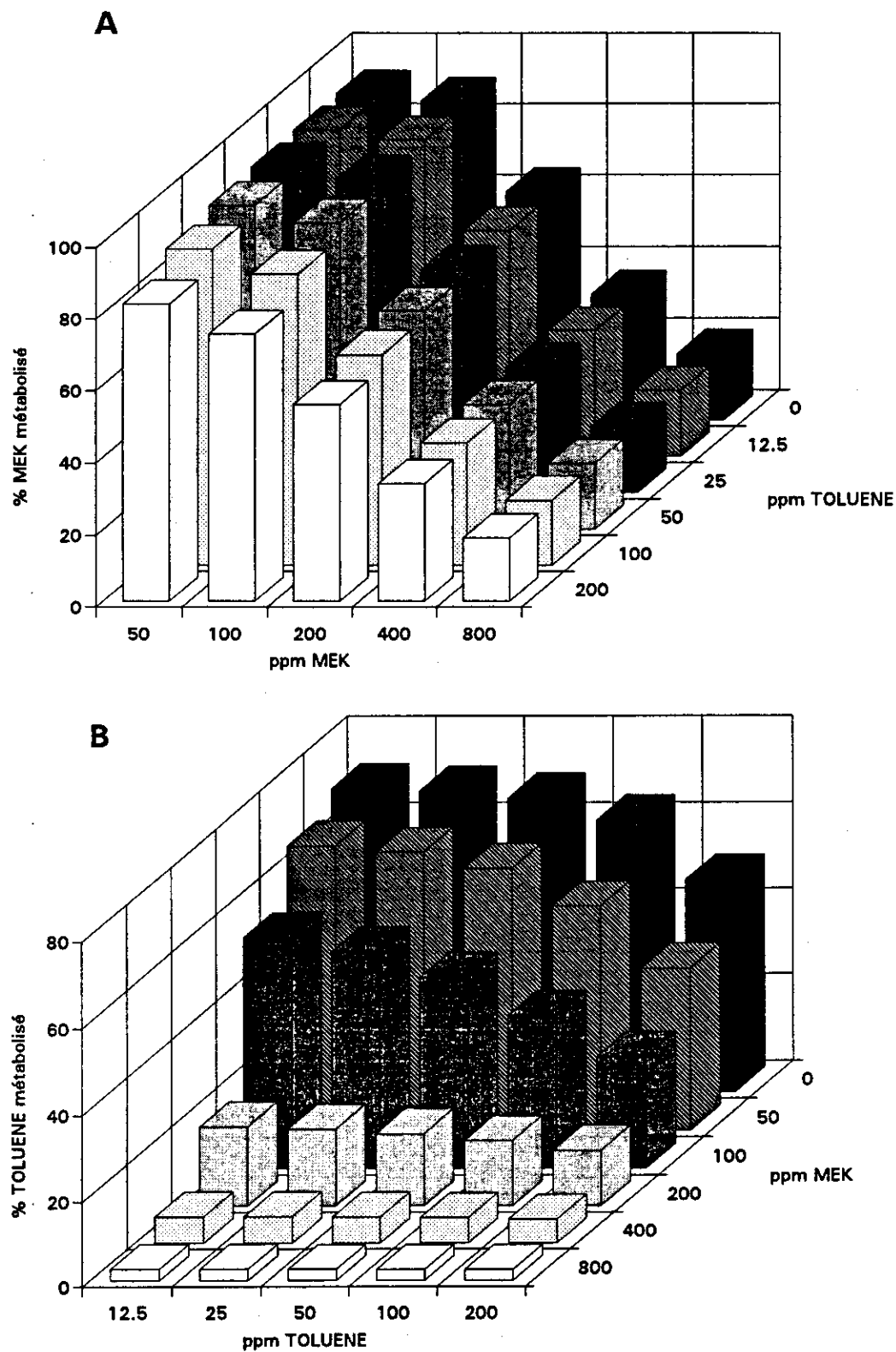


Figure 34. Prédications par les modèles du pourcentage de méthyléthylcétone (A) et de toluène (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures à la méthyléthylcétone ou au toluène seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

$$\text{Pourcentage métabolisé} = (\text{quantité métabolisée} / \text{quantité inhalée}) \times 100$$

La figure 33 montre que le toluène sanguin est un paramètre particulièrement sensible, en terme de pourcentage d'augmentation, à une interférence cinétique résultant d'une exposition à un mélange correspondant à un R_m égal à 1.

Les pourcentages des deux solvants métabolisés sont représentés sur la figure 34. On y remarque que la quantité métabolisée de méthyléthylcétone est très peu influencée par l'exposition simultanée au toluène et ce même lorsque les concentrations de ce dernier sont fortes. À l'inverse, le métabolisme du toluène, tout comme celui du xylène (figure 31), est fortement influencé par la présence de méthyléthylcétone.

4.5. L'association trichloroéthylène-méthylchloroforme

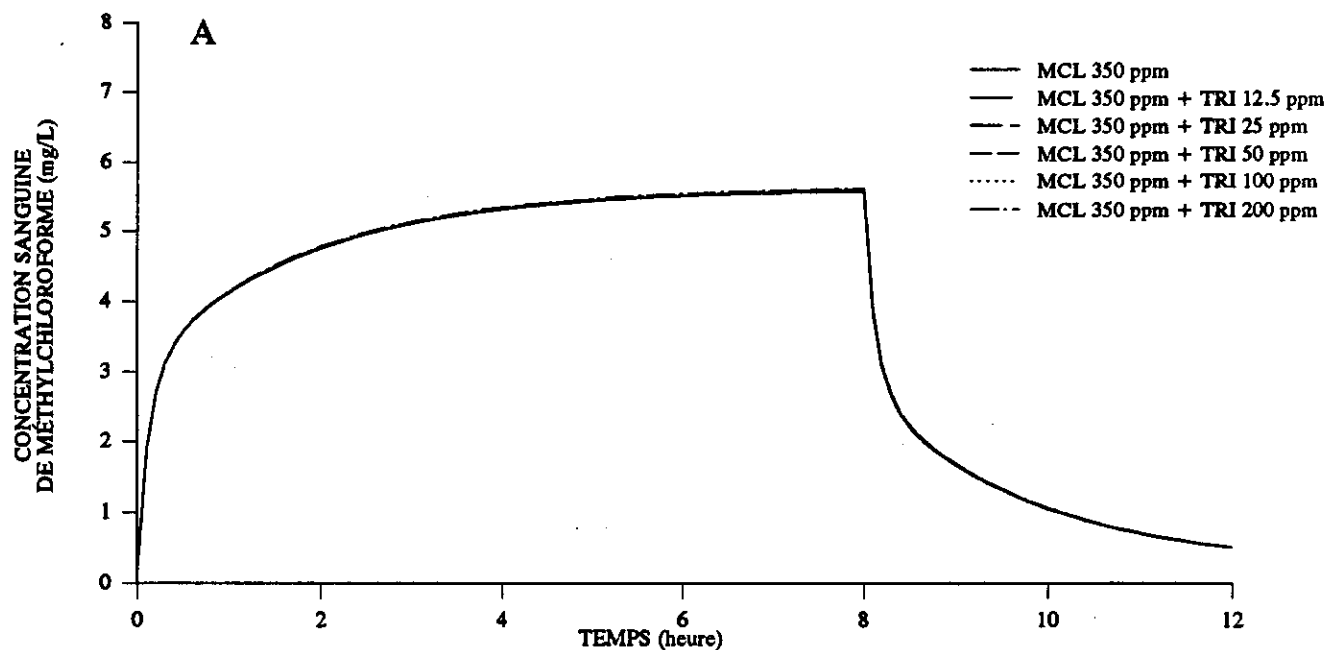
Cette association met en présence deux hydrocarbures halogénés. Ces deux solvants se distinguent de façon importante notamment au niveau de la biotransformation, le trichloroéthylène subissant une biotransformation très intense (clairance intrinsèque = 44 l.kg/h) par rapport au méthylchloroforme (clairance intrinsèque = 0.008 l.kg/h).

4.5.1. Prédictions réalisées à l'aide du modèle hybride TCBP (trichloroéthylène-méthylchloroforme)

Actuellement, il n'existe pas de données humaines publiées auxquelles nous pourrions faire appel pour vérifier la validité du modèle hybride. Cependant, il est utile ici de rappeler que les modèles propres à chacun de ces solvants pris individuellement ont déjà fait l'objet d'une telle évaluation dans notre laboratoire (Laparé et coll. 1995).

Les paramètres physico-chimiques et métaboliques pour la modélisation des deux solvants sont présentés en annexe. Les figures 35 et 36 illustrent les prédictions du modèle hybride sur les concentrations sanguines de chacun des deux solvants. Il apparaît clairement que les effets sont minimes pour ne pas dire inexistant. Dans le cas du trichloroéthylène, l'absence d'effet sur les concentrations sanguines est également observable au niveau des quantités métabolisées (figure 37). Cependant, dans le cas du méthylchloroforme, la situation est différente. En effet, bien que l'exposition simultanée ne cause aucun effet sur les concentrations sanguines, elle résulte néanmoins en une diminution relativement importante des quantités métabolisées. Nous avons déjà observé un tel phénomène lors de l'étude de l'association xylène-méthylchloroforme. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce dernier phénomène plus loin dans ce rapport (voir section 4.7).

MÉTHYLCHLOROFORME



TRICHLOROÉTHYLÈNE

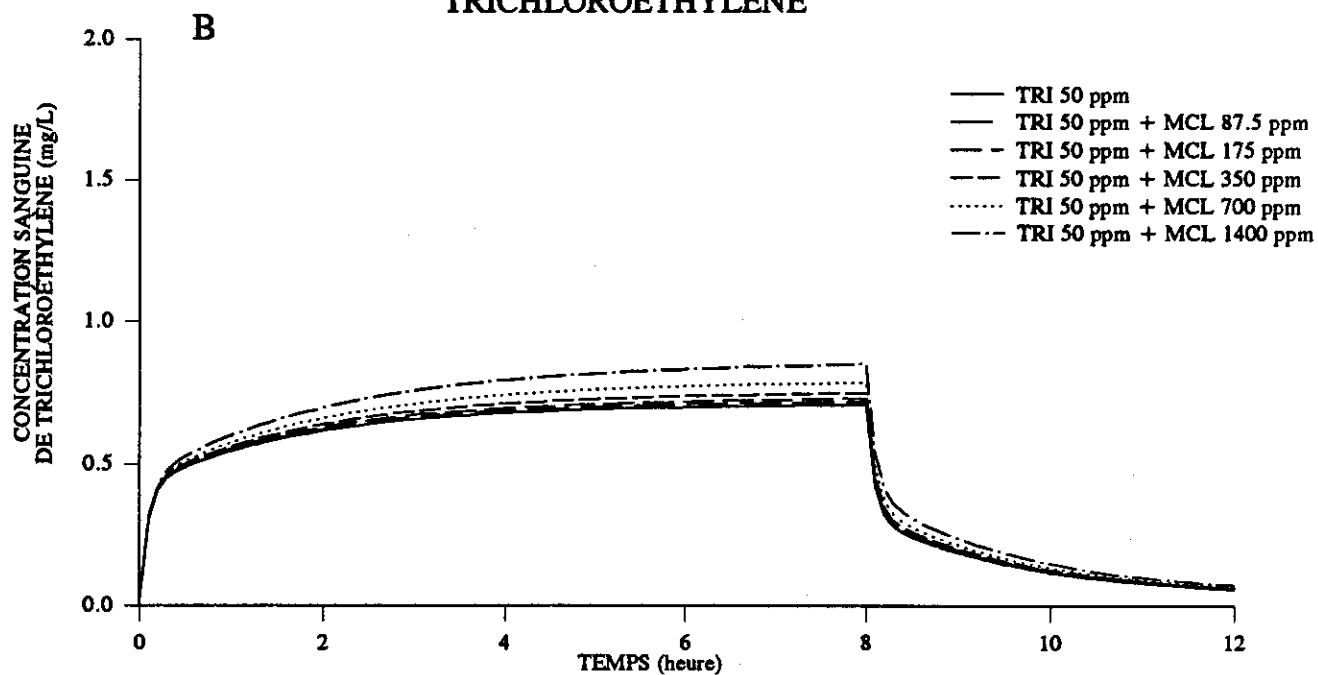
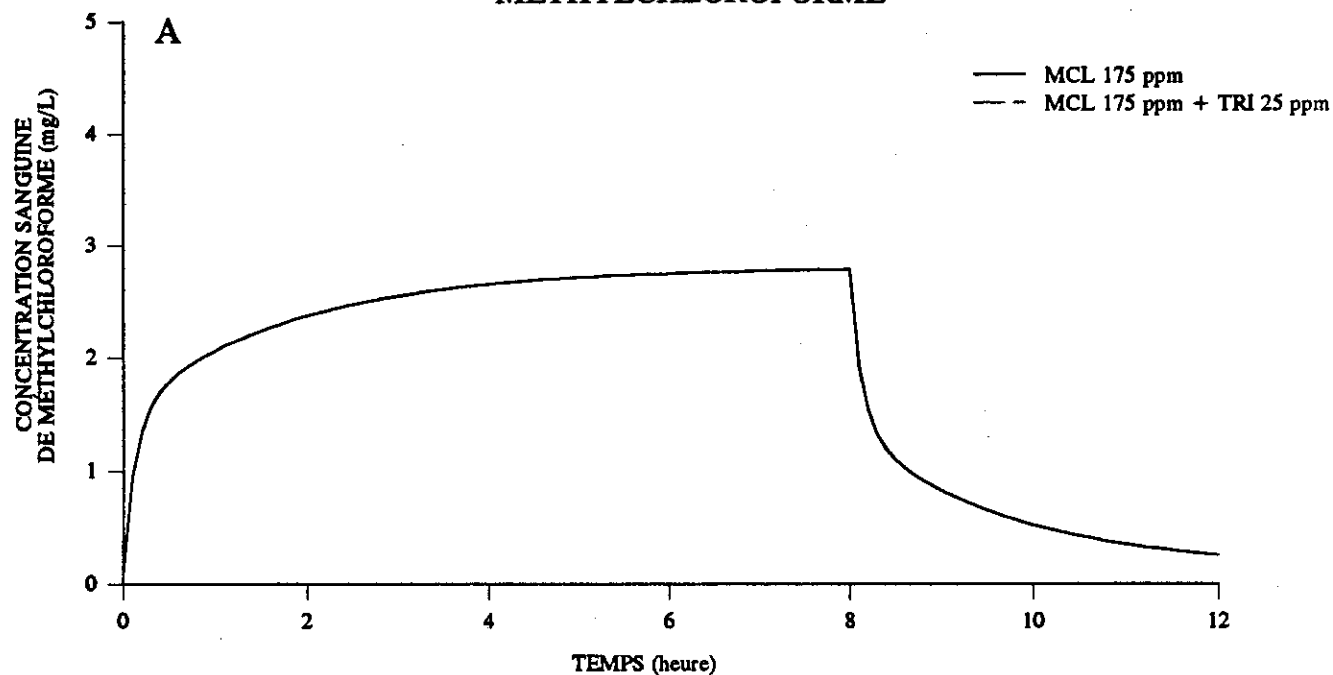


Figure 35. Prédications à l'aide du modèle d'interaction de la concentration sanguine de méthylchloroforme et de trichloroéthylène, chez un homme standard (70 kg), durant la **dernière journée** d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs au méthylchloroforme seul (350 ppm), au trichloroéthylène seul (50 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition; suivies de 16 heures sans exposition).

MÉTHYLCHLOROFORME



TRICHLOROÉTHYLÈNE

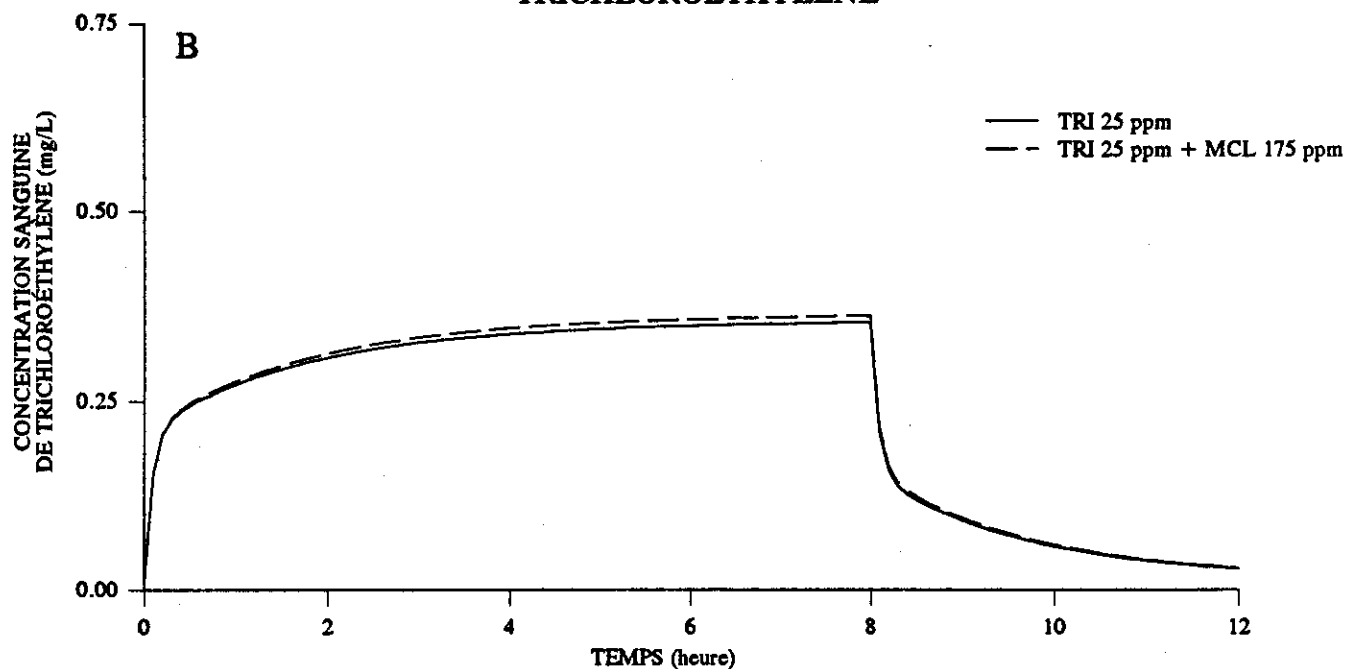


Figure 36 Prédications à l'aide du modèle d'interaction de la concentration sanguine de méthylchloroforme et de trichloroéthylène, chez un homme standard (70 kg), durant la dernière journée d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs au méthylchloroforme seul (175 ppm), au trichloroéthylène seul (25 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) de ces deux solvants (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

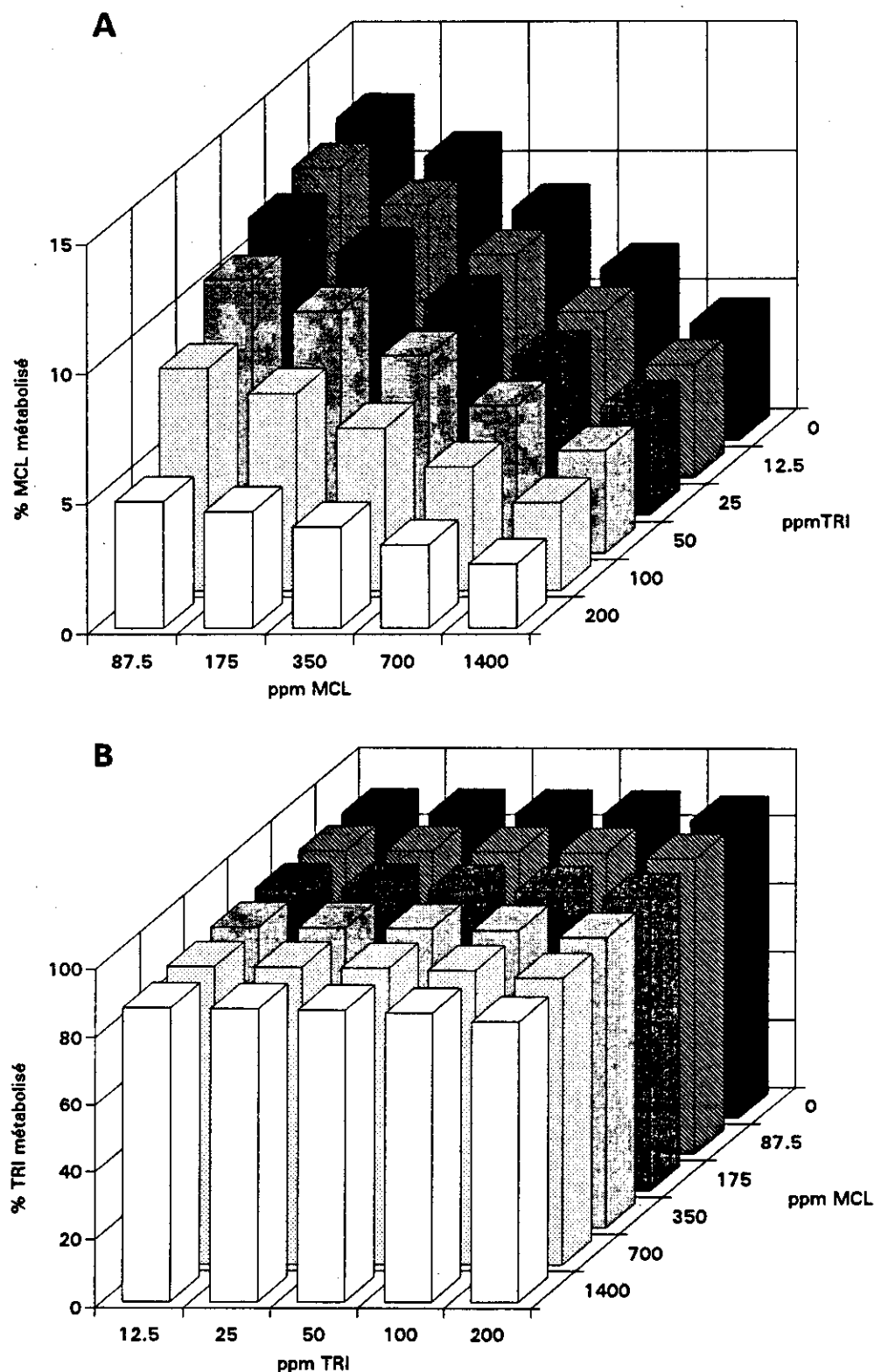


Figure 37. Prédications par les modèles du pourcentage de méthylchloroforme (A) et de trichloroéthylène (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures, durant la **dernière journée** d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs au méthylchloroforme ou au trichloroéthylène seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

Pourcentage métabolisé = (quantité métabolisée/quantité inhalée) X 100

4.6. L'association toluène-hexane

Les paramètres des modèles sont décrits en annexe. Il est à noter que les valeurs des coefficients de partage sang:air et tissus:air de l'hexane sont particulièrement faibles, par rapport aux autres solvants. Cette particularité fait en sorte que la quantité d'hexane qui se retrouve dans l'organisme suite à une exposition (via la voie pulmonaire) est relativement faible.

4.6.1. Prédications à l'aide du modèle TCBP hybride (toluène-hexane)

Les figures 38 et 39 suggèrent que l'exposition à ce mélange de l'un et l'autre est peu susceptible d'influencer de façon biologiquement significative la cinétique sanguine des deux solvants. En effet, même si le toluène cause une augmentation de la concentration sanguine d'hexane, cette augmentation demeure somme toute assez modeste. De même, la biotransformation de ces deux solvants s'avère peu sensible à une exposition simultanée (figures 39 à 42). L'explication de ce phénomène réside possiblement dans le fait que les concentrations sanguines d'hexane sont faibles et par conséquent peu susceptibles de modifier la cinétique du toluène. En outre, la valeur élevée de la clairance intrinsèque (14 l.kg/h) contribue peut-être à faire en sorte que l'hexane est peu sensible aux effets toxicocinétiques dus à la présence de toluène.

4.7. L'association xylène-méthylchloroforme

Les paramètres utilisés dans les modèles du xylène et du méthylchloroforme sont présentés en annexe. Des résultats antérieurs ont montré que, pour ce mélange, la mesure des métabolites du méthylchloroforme paraissent particulièrement sensible aux effets d'une interaction métabolique entre ces deux solvants. Ainsi, malgré l'absence totale d'effets au niveau des concentrations sanguines, les métabolites urinaires du méthylchloroforme pourraient donc être affectés de façon significative.

En ce qui concerne le xylène, les conséquences de l'exposition au mélange xylène-méthylchloroforme seraient à l'inverse, tel que le suggèrent les prédictions apparaissant aux figures 43 et 45 du présent rapport: l'exposition au mélange causerait une augmentation des concentrations sanguines de xylène inchangé sans toutefois affecter la production des métabolites. Il faut préciser toutefois que ces dernières observations sont basées uniquement sur des prédictions faites par le modèle hybride et qu'aucune donnée de la littérature n'a permis d'en vérifier la validité pour des situations réelles d'exposition. Nous avons donc entrepris, une série d'expériences dont l'objectif était de voir si ce phénomène était également observable chez l'animal, ce qui dans l'affirmative rendrait plausible l'existence du phénomène chez l'humain. Les résultats que nous présentons ici portent, dans un premier temps, sur les prédictions réalisées à l'aide du modèle hybride, selon le schéma que nous avons adopté jusqu'ici et, dans un deuxième temps, sur les observations tirées d'une étude expérimentale réalisée chez l'animal.

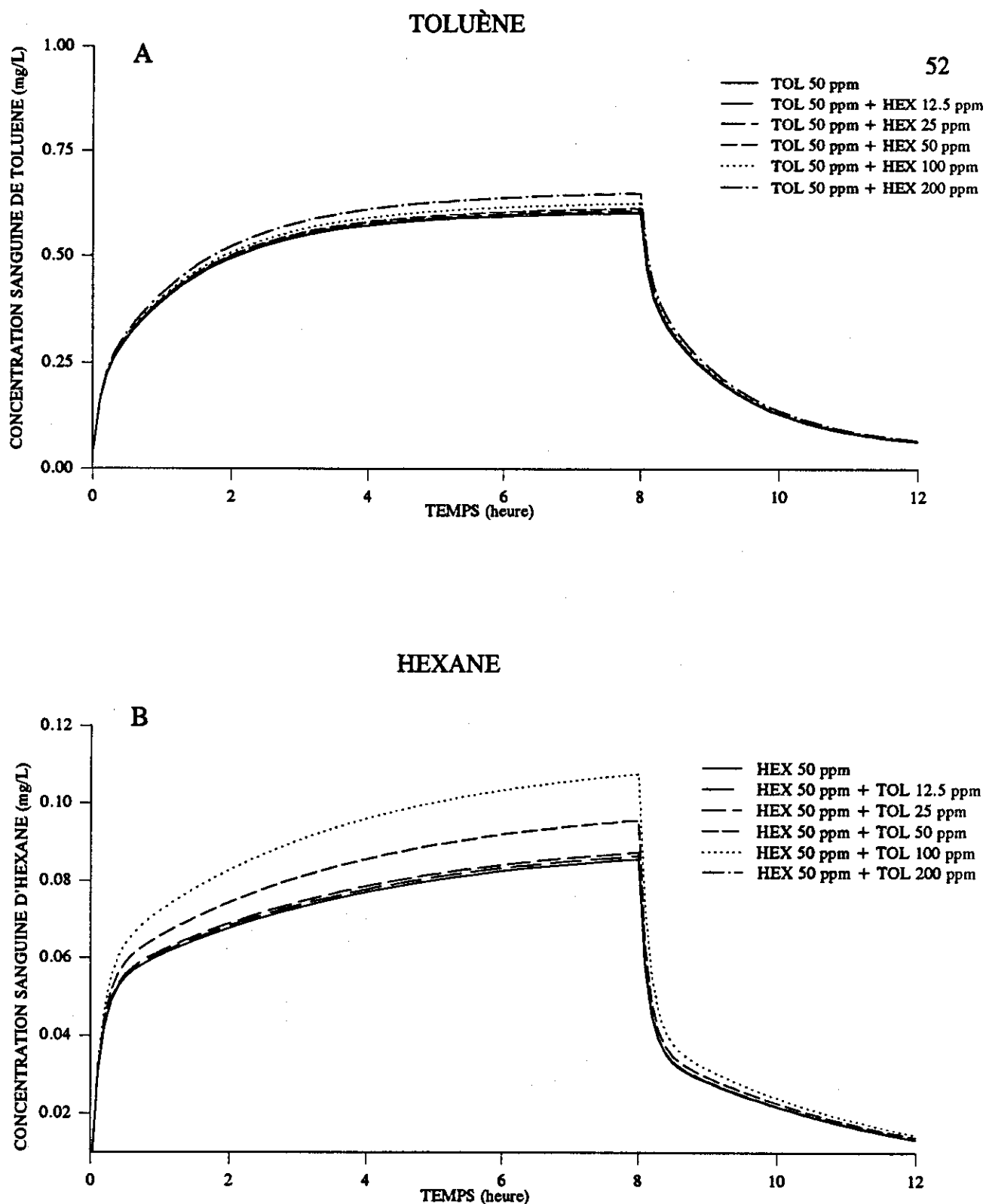


Figure 38. Prédications à l'aide du modèle d'interaction de la concentration sanguine de toluène et d'hexane, chez un homme standard (70 kg), durant la **dernière journée** d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs au toluène seul (50 ppm), à l'hexane seul (50 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

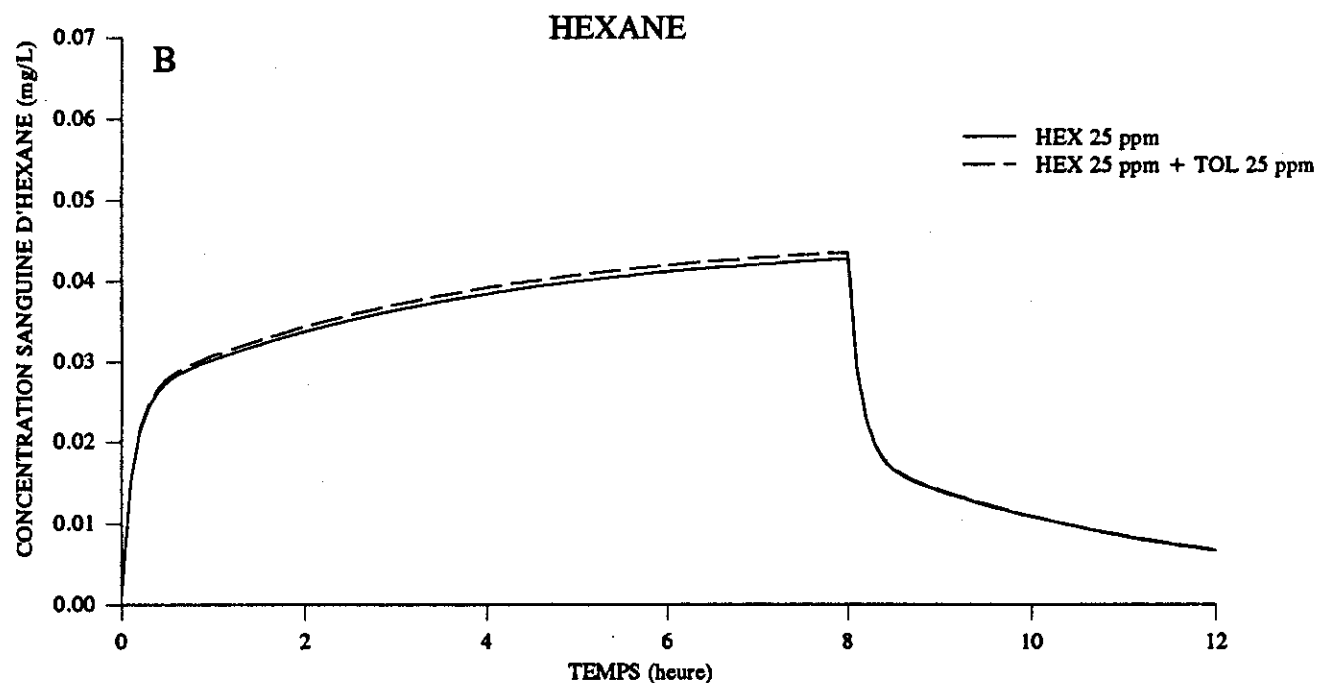
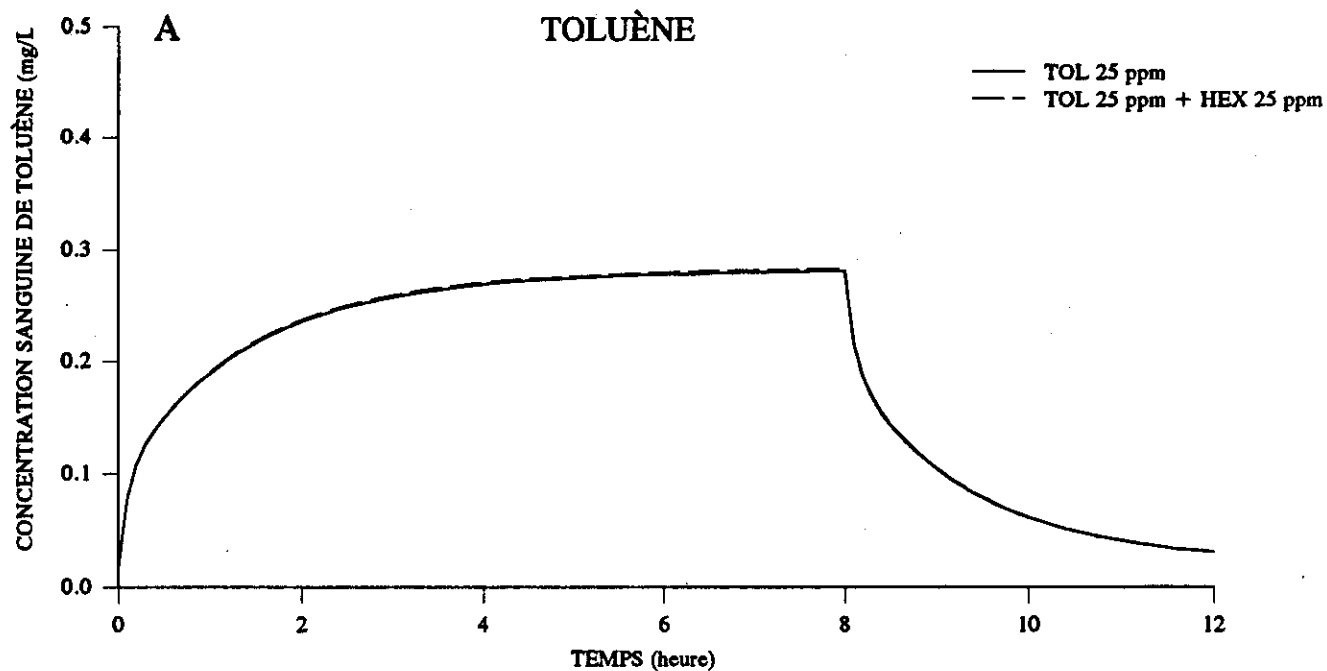


Figure 39. Prédications à l'aide du modèle d'interaction de la concentration sanguine de toluène et d'hexane, chez un homme standard (70 kg), durant la **dernière** journée d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs au toluène seul (25 ppm), à l'hexane seul (25 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) de ces deux solvants (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

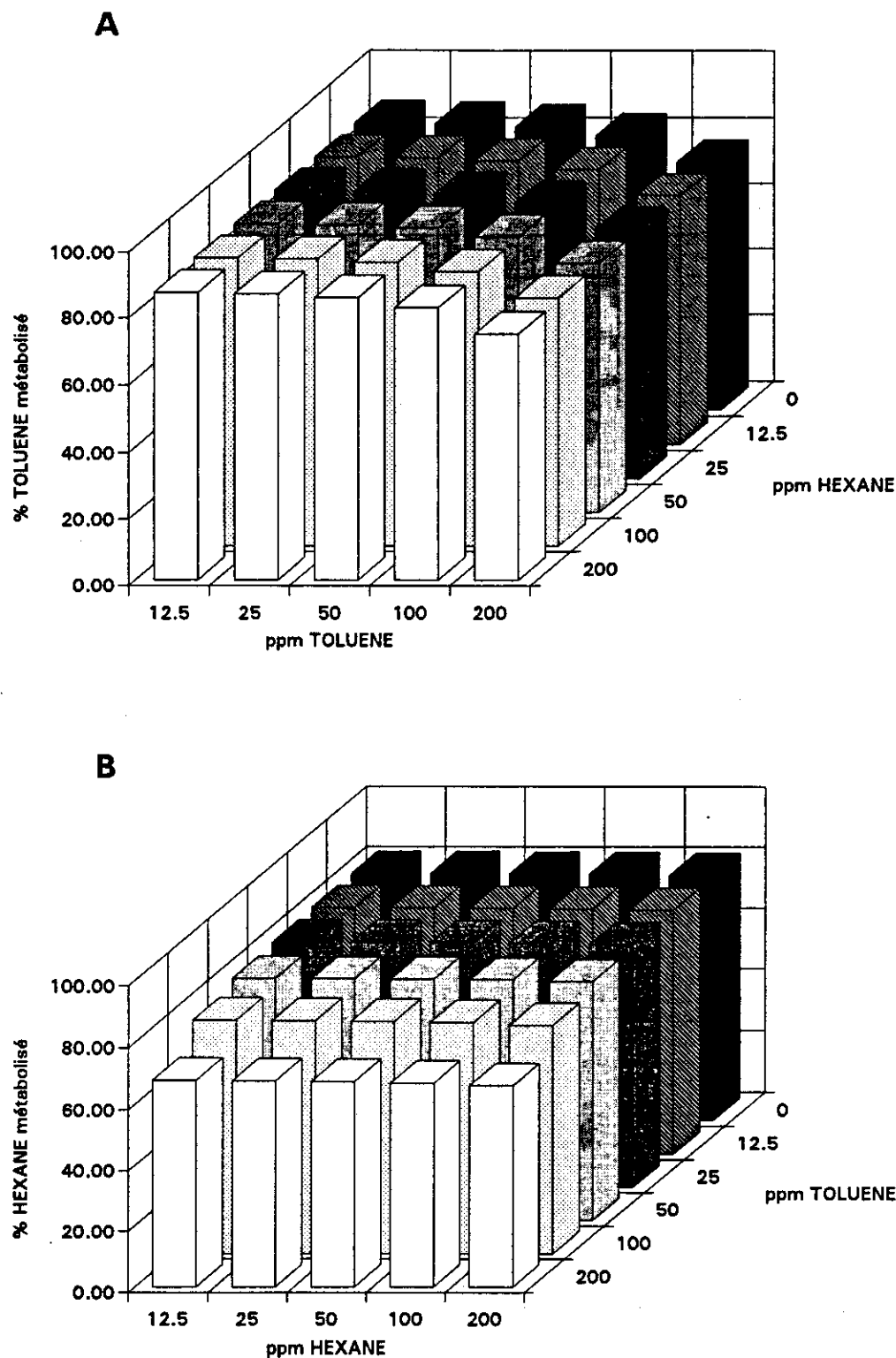


Figure 40. Prédications par les modèles du pourcentage de toluène (A) et d'hexane (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures, durant la **dernière journée** d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs au toluène ou à l'hexane seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

Pourcentage métabolisé = (quantité métabolisée/quantité inhalée) X 100

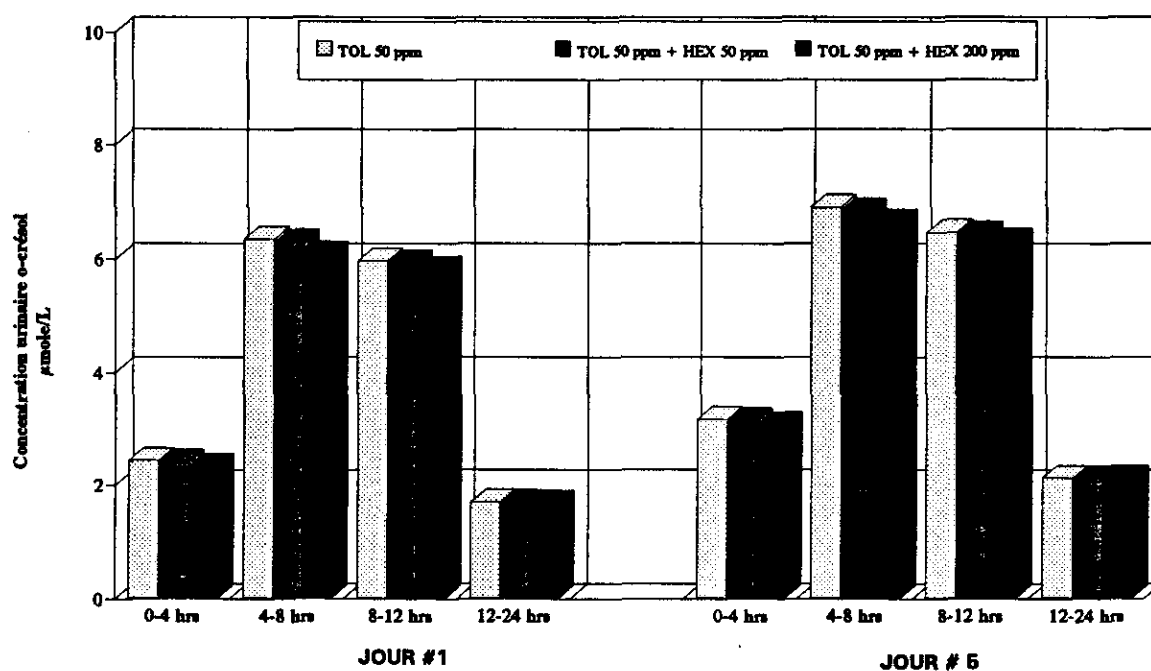


Figure 41. Concentrations urinaires d'o-crésol simulées chez l'humain pour divers intervalles de cueillette d'urine durant et après exposition au toluène seul (50 ppm) et à des mélanges contenant le toluène (50 ppm) et l'hexane (50 ppm ou 200 ppm), durant 5 jours consécutifs. Seuls les résultats des jours 1 et 5 sont présentés (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

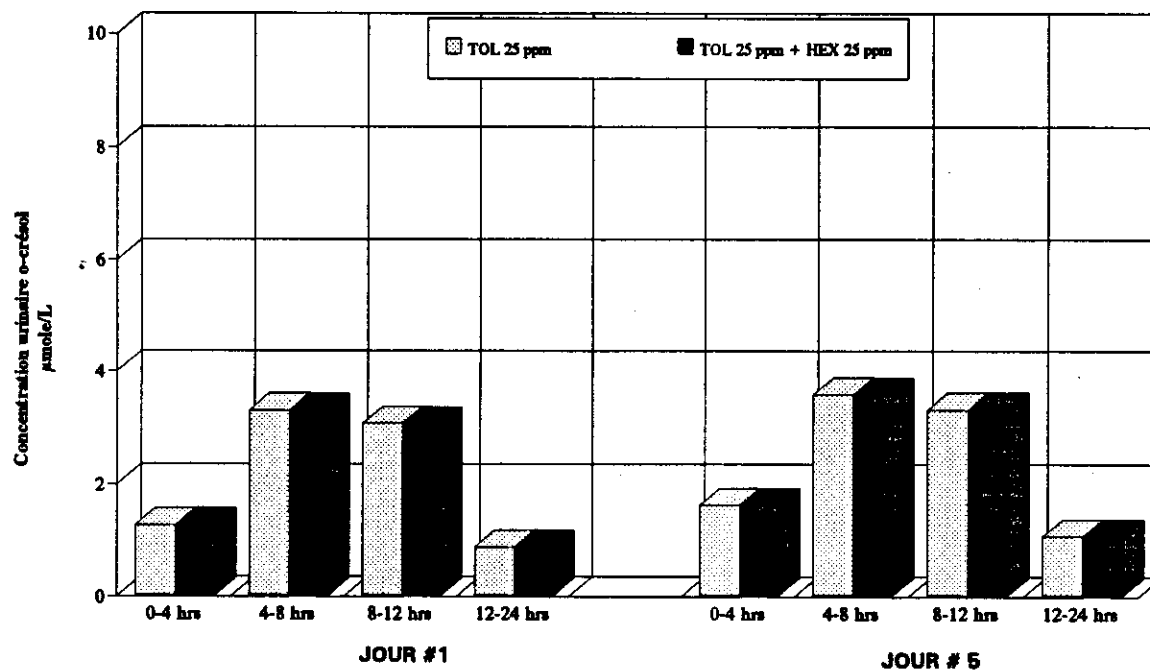


Figure 42. Concentrations urinaires d'o-crésol simulées chez l'humain pour divers intervalles de cueillette d'urine, durant et après exposition au toluène seul (25 ppm) et à un mélange contenant le toluène (25 ppm) et l'hexane (25 ppm), durant 5 jours consécutifs ($R_m=1$). Seuls les résultats des jours 1 et 5 sont présentés (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

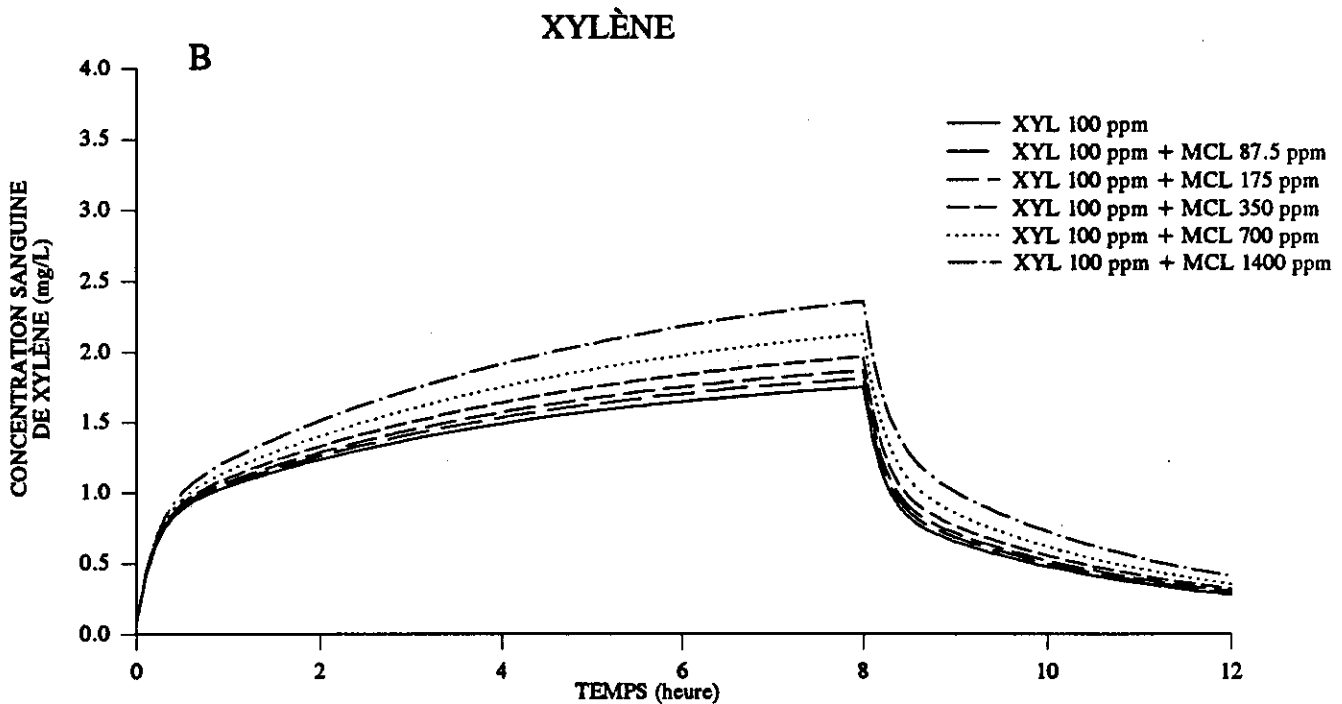
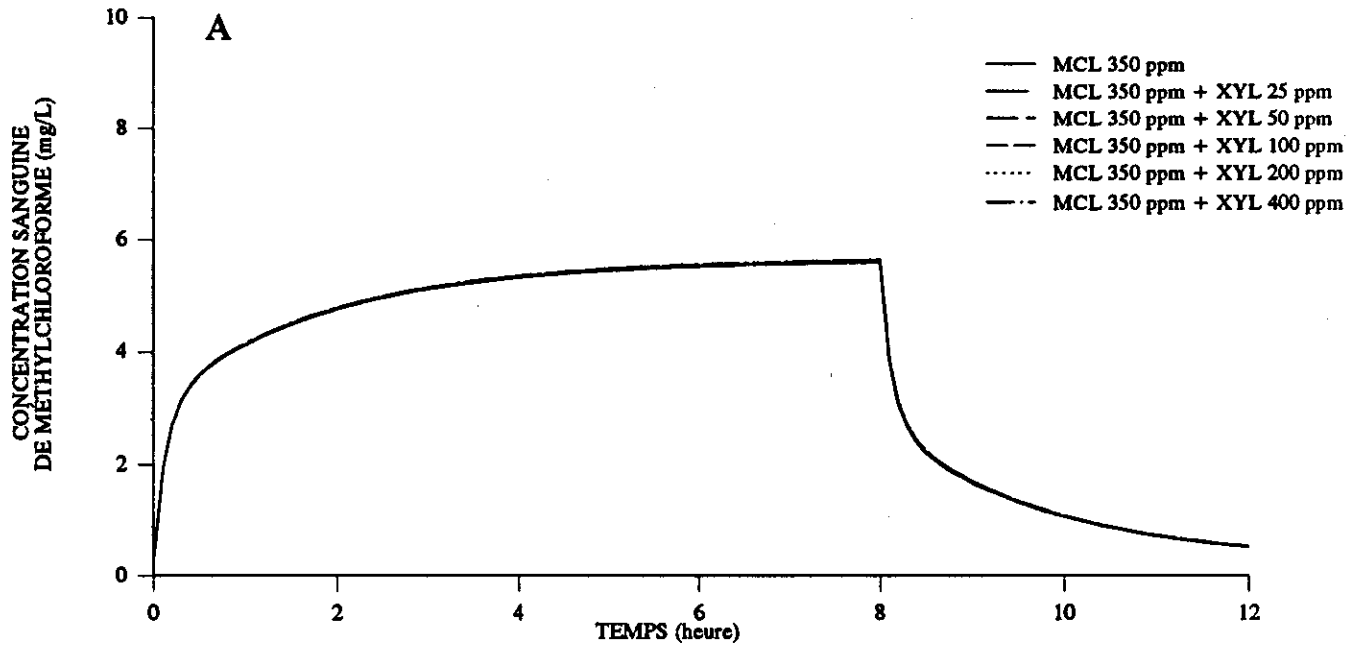


Figure 43. Prédiction à l'aide du modèle d'interaction de la concentration sanguine de méthylchloroforme et de xylène, chez un homme standard (70 kg), durant la dernière journée d'une exposition s'étalant sur 5 jours consécutifs, au méthylchloroforme seul (350 ppm), au xylène seul (100 ppm) et à différents mélanges de ces deux solvants (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivies de 16 heures sans exposition).

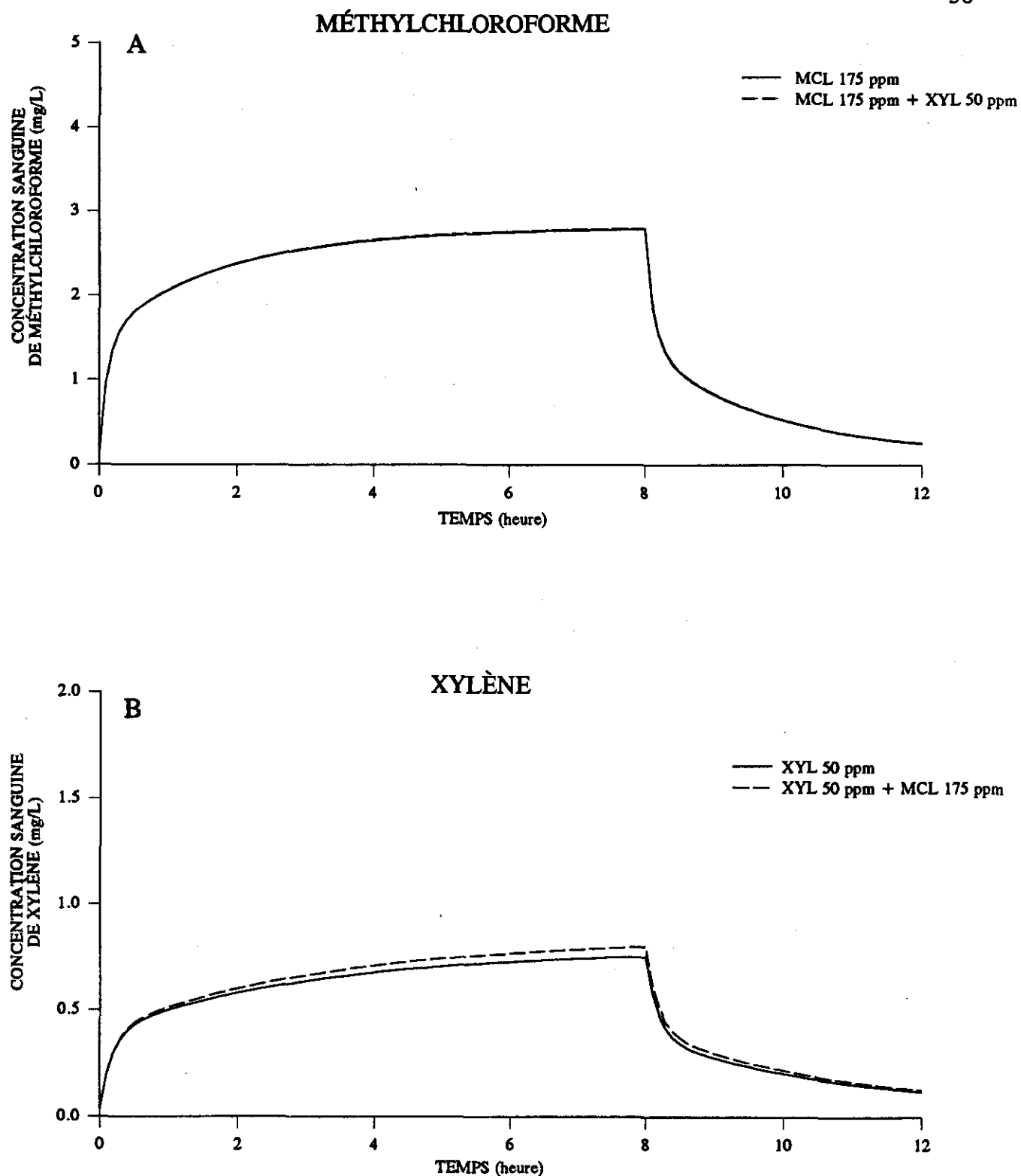


Figure 44. Prédications à l'aide du modèle d'interaction de la concentration sanguine de méthylchloroforme et de xylène, chez un homme standard (70 kg), durant la dernière journée d'une exposition, s'étalant sur 5 jours consécutifs, au méthylchloroforme seul (175 ppm), au xylène seul (50 ppm) et à un mélange ($R_m=1$) de ces deux solvants (Scénario quotidien: 8 heures d'exposition, suivis de 16 heures sans exposition)

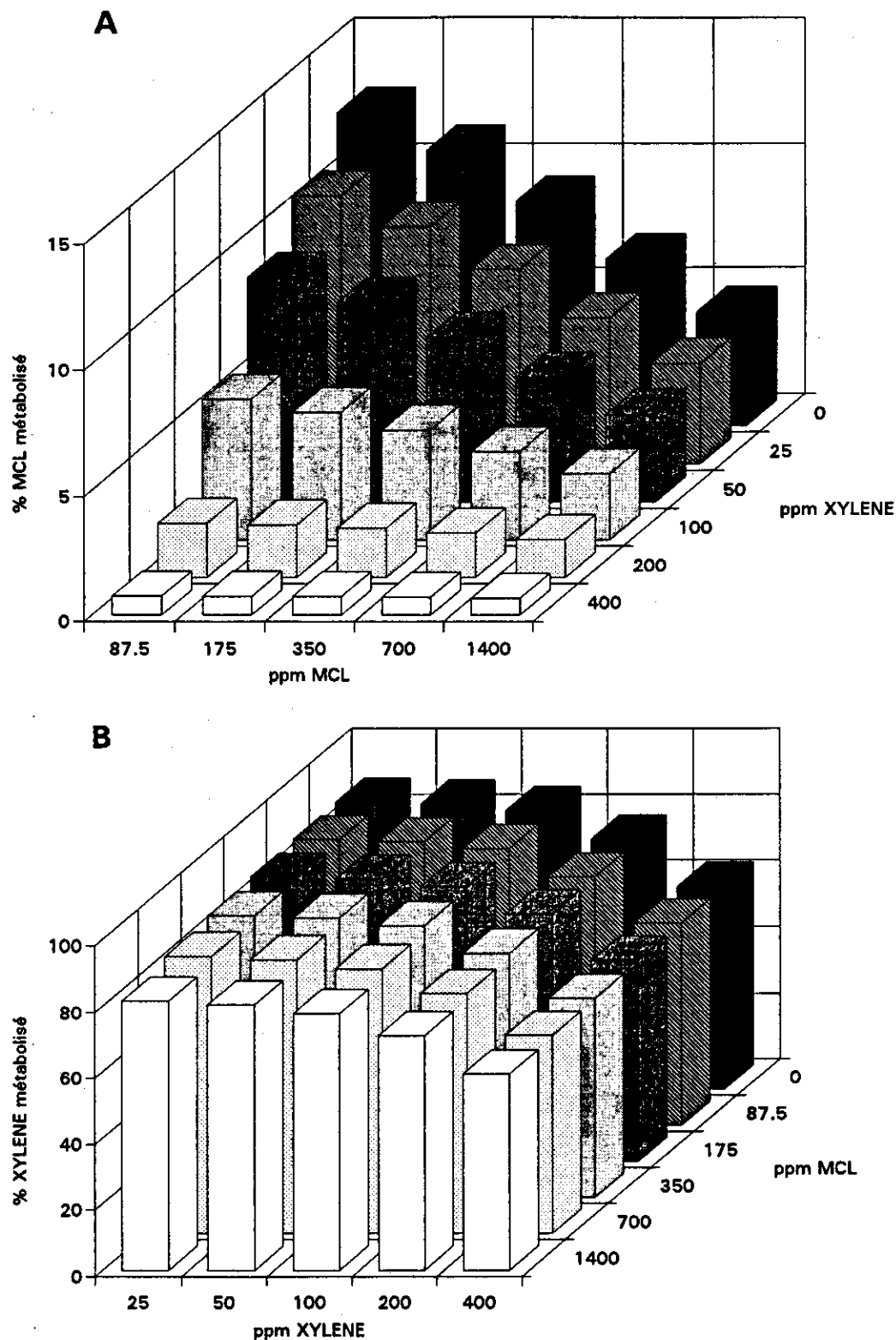


Figure 45. Prédications par les modèles du pourcentage de méthylchloroforme (A) et de xylène (B) métabolisé chez un homme standard (70 kg), à la fin d'une exposition de 8 heures, correspondant à la dernière journée d'une exposition s'étalant sur 5 jours consécutifs, au méthylchloroforme ou au xylène seuls et à divers mélanges de ces deux solvants.

Pourcentage métabolisé = (quantité métabolisée/quantité inhalée) X 100

4.7.1. Prédications à l'aide du modèle hybride TCBP (xylène-méthylchloroforme)

Les figures 43 et 44 montrent clairement que l'exposition à ce mélange est peu susceptible de produire des changements significatifs au niveau des concentrations sanguines du méthylchloroforme, une observation qui a déjà fait l'objet d'une observation expérimentale chez l'humain Savolainen et coll., 1981). Par contre, la concentration de xylène serait affectée dans le sens d'une augmentation de sa valeur. Par ailleurs, les prédictions portant sur les pourcentages métabolisés confirment les observations déjà rapportées précédemment à l'effet que le méthylchloroforme semble particulièrement sensible à l'interaction métabolique (fig. 45). Ces prédictions sont très comparables à celles observées pour le mélange trichloroéthylène-méthylchloroforme (voir section 4.5 de ce rapport).

4.7.2. Résultats de l'étude expérimentale animale ayant porté sur l'association xylène-méthylchloroforme

L'objectif de cette étude était de décrire chez le rat l'influence d'une exposition à un mélange contenant 400 ppm de méthylchloroforme et 200 ppm de xylène durant 4 heures sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition à ces deux solvants: concentration des solvants inchangés dans le sang, quantité de métabolites excrétés dans l'urine. Notre hypothèse était la suivante:

- 1) l'exposition à ce mélange (méthylchloroforme 400 ppm + xylène 200 ppm) durant 4 heures influence très peu les concentrations sanguines des solvants inchangés, ce qui a déjà été observé dans une étude menée chez des volontaires (Savolainen et coll., 1981) ;
- 2) l'excrétion des métabolites du méthylchloroforme, et non celle des métabolites du xylène, est diminuée de façon significative, tel que suggéré par les prédictions réalisées à l'aide du modèle humain .

Nous ne décrivons pas les détails du protocole expérimental utilisé dans cette étude. Nous nous limiterons à présenter ici l'essentiel des résultats.

4.7.2.1. Influence de l'exposition au mélange sur: 1) les concentrations sanguines des solvants inchangés, et 2) les quantités métabolisées.

L'examen de la figure 46 montre que l'exposition au mélange s'est traduite par:

- 1) une augmentation (+14%) de la concentration sanguine du méthylchloroforme, lorsque mesurée 5 minutes après la fin de l'exposition, alors que les concentrations ne sont pas statistiquement différentes après 30, 60 90 et 120 minutes;
- 2) une augmentation significative de la concentration de xylène à 30 (+33%), 60 (+50%), 90 (+54%) et 120 minutes (+50%), alors que les concentrations étaient similaires à 5 minutes, après la fin de l'exposition.

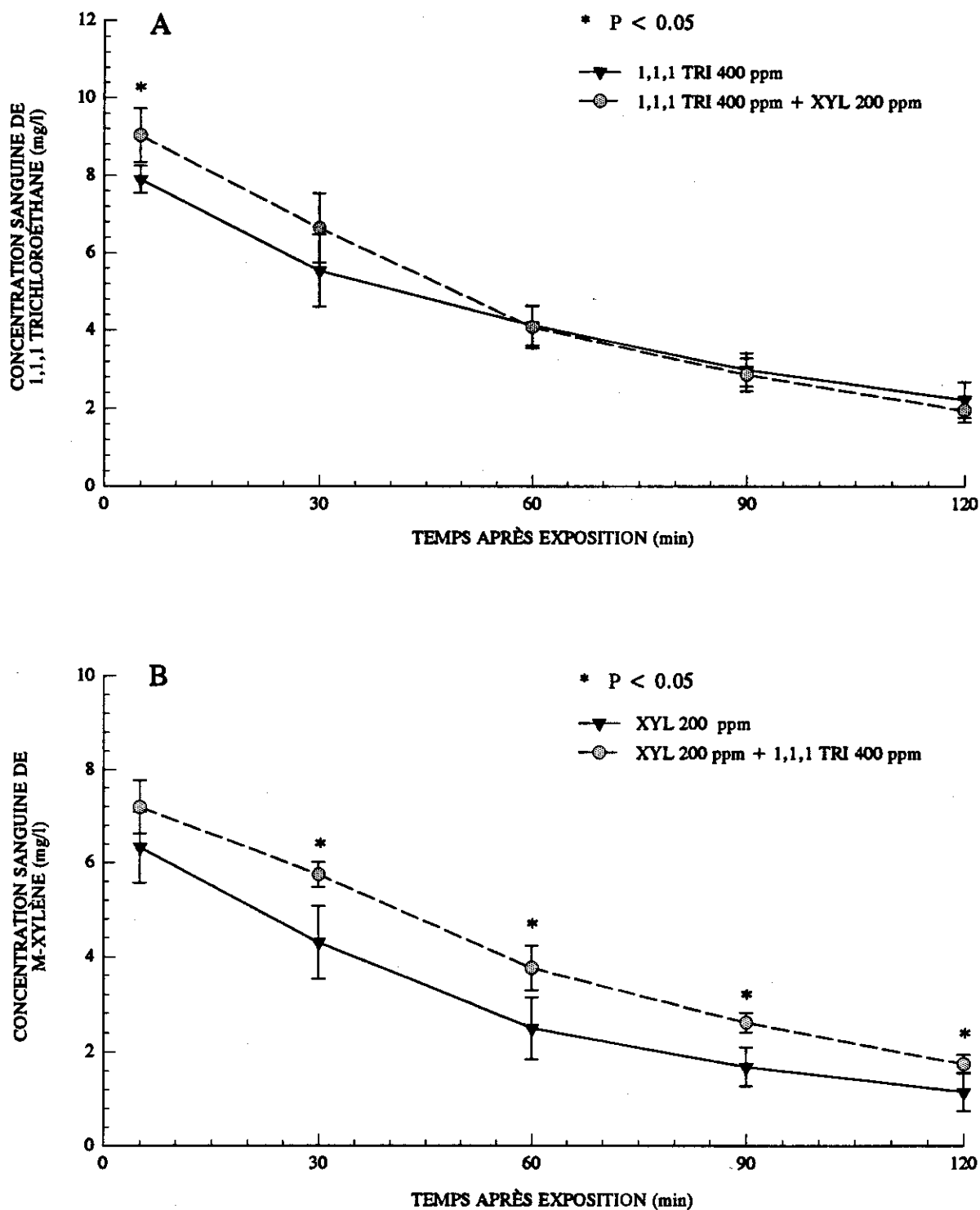


Figure 46. Concentrations sanguines de 1,1,1 trichloroéthane (A) et de m-xylène (B), obtenues chez des rats Sprague Dawley ($n=5$), après des expositions de 4 heures au 1,1,1 trichloroéthane (400 ppm), au xylène (200 ppm) et à un mélange de ces deux solvants.

Les résultats se rapportant à l'influence de l'exposition au mélange sur l'excrétion urinaire des métabolites apparaissent à la figure 47. Il y est clair que l'exposition au mélange a provoqué une diminution importante de l'excrétion urinaire des métabolites (trichloroéthanol, acide trichloroacétique) du méthylchloroforme, de l'ordre de 70%, sans toutefois modifier l'excrétion de l'acide méthylhyppurique, métabolite du xylène.

De cette étude, nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

- 1) en accord avec notre hypothèse de départ et avec les prédictions faites à partir du modèle humain, l'exposition au mélange s'est traduite par une diminution importante de la production des métabolites du méthylchloroforme, alors que l'effet au niveau des concentrations sanguines est demeuré marginal;
- 2) en accord avec notre hypothèse de départ et avec les prédictions du modèle humain, l'exposition au mélange n'a provoqué aucune modification de l'excrétion urinaire du principal métabolite urinaire du xylène; toutefois, l'exposition au mélange s'est traduite par une augmentation significative des concentrations sanguines de xylène inchangé durant la période post-exposition.

Ces résultats, obtenus expérimentalement chez l'animal de laboratoire, valident en quelque sorte les prédictions réalisées préalablement à l'aide du modèle humain, en ce qui concerne l'excrétion des métabolites du méthylchloroforme. On peut donc suggérer que l'exposition de travailleurs et travailleuses au mélange xylène-méthylchloroforme à des concentrations proches des valeurs limites d'exposition respectives, se traduirait effectivement par une diminution importante au niveau de l'excrétion urinaire des métabolites du méthylchloroforme.

4.8. L'association toluène-xylène-éthylbenzène

Les résultats des simulations faites à l'aide du modèle ternaire toluène-éthylbenzène-xylène, apparaissant aux figures 18 et 19 du deuxième rapport aussi présentées en annexe, suggéraient que "... les indicateurs biologiques - de ces trois solvants - sont peu susceptibles d'être modifiés lorsque les concentrations des solvants dans un mélange ternaire correspondent au tiers de leur valeur limite d'exposition respective". Or, il n'existait pas à l'époque de données qui puissent permettre de vérifier la validité de ces prédictions réalisées à l'aide du modèle TCBP humain.

Nous donc avons procédé à une série d'expériences chez des volontaires dont l'objectif était de vérifier l'impact d'une exposition durant 7 heures à un mélange dont la valeur du Rm est égale à 1 soit: toluène 17 ppm + xylène 33 ppm + éthylbenzène 33 ppm. Cette étude nous a permis du même coup de vérifier la validité du modèle ternaire que nous avons développé.

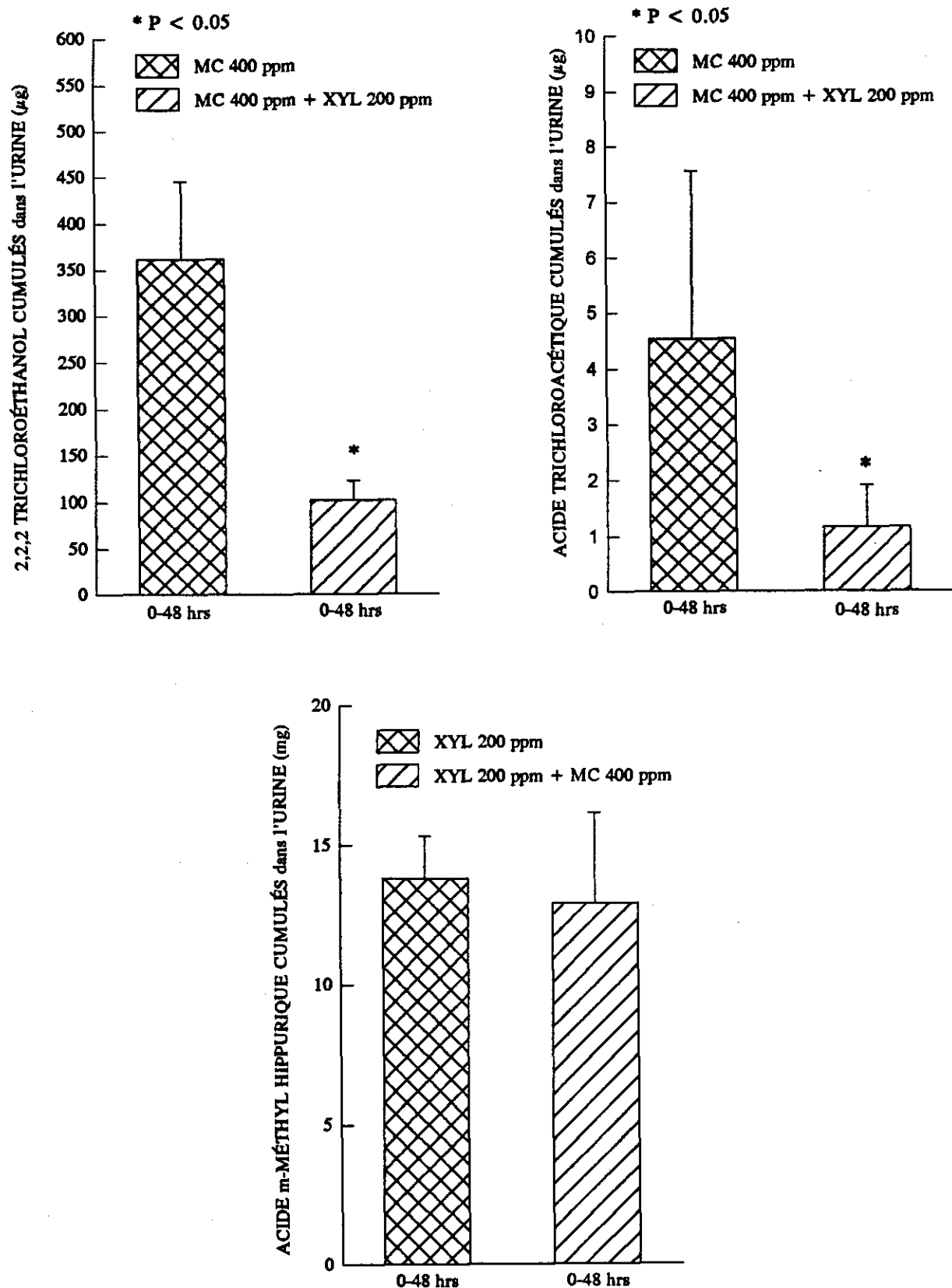


Figure 47. Quantités cumulées des métabolites urinaires excrétés chez des rats Sprague Dawley (n=8), pendant et après des expositions de 4 heures au 1,1,1 trichloroéthane (400 ppm), au xylène (200 ppm) et à un mélange de ces deux solvants.

Nous présentons dans la section suivante l'essentiel des résultats de cette étude.

4.8.1. Étude portant sur l'exposition de volontaires à un mélange ternaire de toluène, éthylbenzène et xylène

Des volontaires (4 hommes) ont été soumis à quatre séances d'exposition d'une durée de 7 heures chacune:

1. toluène seul, 17 ppm
2. éthylbenzène seul, 33 ppm
3. xylène seul, 33 ppm
4. toluène (17 ppm) + éthylbenzène (33 ppm) + xylène (33 ppm) ($R_m = 1$).

L'influence de l'exposition au mélange, par rapport aux expositions à chacun des solvants pris individuellement, a été étudiée à partir de mesures d'indicateurs suivants:

- a) concentration des solvants inchangés dans l'air alvéolaire (aux 30 minutes),
- b) concentration des solvants inchangés dans le sang (à 5.5, 6.5, 7.5 et 8 heures),
- c) excrétion des métabolites urinaires de chacun des solvants (toluène: acide hippurique, o-crésol; éthylbenzène: acide mandélique et acide phénylglyoxylique; xylène: acide méthylhippurique).

4.8.1.1. Résultats

i) Sang et air alvéolaire

Le tableau 2 présente les résultats concernant les mesures des solvants inchangés dans l'air alvéolaire et dans le sang. On y voit que le seul indicateur qui a subi une modification est la concentration sanguine de xylène dont la valeur est significativement supérieure d'environ 20%. L'exposition au mélange n'a eu aucun impact sur les concentrations mesurées dans l'air alvéolaire pour les trois solvants, ni dans le sang en ce qui concerne particulièrement le toluène et l'éthylbenzène.

ii) Métabolites urinaires

Le tableau 3 contient les données concernant l'excrétion urinaire des métabolites en fonction des diverses périodes de cueillette des urines, laquelle s'est échelonnée sur une durée totale de 24 heures. Nous n'avons noté aucune différence significative pour l'ensemble des métabolites. Cependant, en ce qui regarde spécifiquement l'acide méthylhippurique (MHA),

le métabolite du xylène, l'exposition au mélange s'est traduite par une diminution non-significative de l'ordre de 16% ($P = 0.083$) pour l'ensemble de la période de cueillette (24 heures), un résultat qui s'accorde tout de même assez bien avec l'augmentation (20%) observée au niveau des concentrations sanguines du xylène.

4.8.2. Comparaison des données expérimentales avec les données simulées par le modèle TCBP ternaire: sang et air alvéolaire

Nous avons comparé les données précédentes à celles que nous avons prédites à l'aide du modèle. On peut voir à partir de la figure 48 du présent rapport que les modèles TCBP individuels et ternaire décrivent de façon très satisfaisante le profil des concentrations sanguines des solvants, et ce pour des expositions individuelles ou des expositions au mélange des trois solvants. La figure 49 montre également que la cinétique des concentrations des solvants dans l'air expiré est bien reproduite par les modèles.

Bref, la prédiction réalisée à priori à l'aide du modèle ternaire, à savoir qu'une exposition à un mélange de ces trois solvants à des concentrations équivalant à un R_m égal à 1 était peu susceptible de modifier les indicateurs biologiques d'exposition, a été vérifiée expérimentalement et s'est avérée juste dans l'ensemble, ce qui contribue à renforcer notre confiance en la fiabilité de l'approche de modélisation toxicocinétique aux fins de prédire les interférences toxicocinétiques sur les indicateurs de surveillance biologique de l'exposition.

5. CONCLUSIONS

Les travaux qui ont été réalisés durant ce projet de recherche ont permis d'étudier un total de dix mélanges (9 mélanges binaires et 1 mélange ternaire). Huit solvants ont été étudiés dans le cadre de ce projet: benzène, éthylbenzène, hexane, méthyléthylcétone, méthylchloroforme, toluène, trichloroéthylène et xylène.

De l'ensemble de ces travaux, certaines généralisations peuvent être tirées:

1. L'impact que produisent les interactions métaboliques sur la valeur des indicateurs d'exposition, dans le cas d'expositions à certains mélanges, augmente en fonction des concentrations des solvants (effet concentration-dépendant).
2. Pour certains mélanges, des effets métaboliques non-négligeables apparaissent même lorsque les concentrations d'exposition respectent la valeur du R_m laquelle ne doit pas dépasser l'unité, suggérant ainsi que la règle de l'additivité ne s'applique pas, et ce, en ce qui concerne autant les indicateurs d'exposition que les effets toxiques potentiels qui découleraient de l'exposition à des mélanges.

TABLEAU 2a

Concentrations sanguines de toluène, xylène et éthylbenzène mesurées après exposition à ces solvants seuls ou à un mélange de trois solvants.

Temps (heure)	Toluène seul	Mélange	Éthylbenzène seul	Mélange	Xylène seul	Mélange
5.5	0.188 ± 0.05	0.191 ± 0.035	0.524 ± 0.114	0.509 ± 0.09	0.402 ± 0.084	0.504 ± 0.084
6.5	0.202 ± 0.038	0.202 ± 0.028	0.500 ± 0.133	0.535 ± 0.07	0.433 ± 0.079	0.531 ± 0.067
7.5	0.091 ± 0.02	0.098 ± 0.014	0.255 ± 0.056	0.262 ± 0.035	0.211 ± 0.034	0.268 ± 0.033
8.0	0.064 ± 0.013	0.068 ± 0.005	0.199 ± 0.033	0.186 ± 0.015	0.161 ± 0.023	0.192 ± 0.013

TABLEAU 2b

Concentrations alvéolaires de toluène, xylène et éthylbenzène mesurées après exposition à ces solvants seuls ou à un mélange de ces trois solvants.

Temps (heure)	Toluène seul	Mélange	Éthylbenzène seul	Mélange	Xylène seul	Mélange
0.5	2.4 ± 0.78	2.61 ± 0.91	3.32 ± 0.94	3.66 ± 1.33	3.87 ± 0.89	3.60 ± 1.29
1.5	3.04 ± 0.73	2.96 ± 0.57	4.73 ± 1.22	4.20 ± 0.98	4.09 ± 0.75	4.12 ± 0.97
2.5	3.07 ± 0.38	3.45 ± 0.53	4.86 ± 1.4	4.76 ± 0.91	4.50 ± 1.06	4.67 ± 0.92
3.5	3.02 ± 0.49	3.55 ± 0.57	5.17 ± 1.45	4.75 ± 1.02	4.58 ± 0.88	4.67 ± 1.06
4.5	2.72 ± 0.30	3.09 ± 0.57	4.71 ± 1.65	4.37 ± 0.99	4.45 ± 0.61	4.34 ± 0.97
5.5	2.95 ± 0.33	2.97 ± 0.66	4.67 ± 1.26	4.32 ± 1.15	4.49 ± 0.75	4.32 ± 1.18
6.5	3.26 ± 0.50	3.27 ± 0.57	4.70 ± 0.48	4.83 ± 1.14	4.76 ± 0.63	4.80 ± 1.17
7.5	1.11 ± 0.11	1.26 ± 0.14	1.72 ± 0.48	1.95 ± 0.50	1.86 ± 0.08	2.01 ± 0.55
8.0	0.83 ± 0.07	0.87 ± 0.07	1.23 ± 0.10	1.27 ± 0.23	1.24 ± 0.07	1.31 ± 0.26

TABLEAU 3

EXCRÉTION URINAIRE DES MÉTABOLITES DU TOLUÈNE, DE L'ÉTHYLBENZÈNE ET DU XYLÈNE
APRÈS EXPOSITION À CHACUN DES SOLVANTS SEULS ET À UN MÉLANGE DE CES TROIS SOLVANTS.

Traitement ¹	Métabolites	Quantités excrétées par période			
		0-3 hrs	3-7 hrs	7-24 hrs	0-24 hrs
Toluène seul Mélange	AH ² (mmole)	0.57 ± 0.12	0.75 ± 0.08	2.64 ± 0.69	3.96 ± 0.73
	AH ² (mmole)	0.68 ± 0.18	0.82 ± 0.20	2.35 ± 1.30	3.84 ± 1.64
Toluène seul Mélange	o-CR ³ (μmole)	0.41 ± 0.18	0.42 ± 0.13	0.98 ± 0.58	1.11 ± 1.00
	o-CR ³ (μmole)	n.d.	0.35 ± 0.08	0.41 ± 0.81	0.75 ± 0.81
<i>P=0.62</i>					
Xylène seul Mélange	AMH ⁴ (mmole)	0.48 ± 0.14	0.75 ± 0.19	0.41 ± 0.07	1.63 ± 0.32
	AMH ⁴ (mmole)	0.41 ± 0.05	0.56 ± 0.12	0.40 ± 0.04	1.37 ± 0.19
<i>P=0.083</i>					
Éthylbenzène seul Mélange	AML ⁵ (μmole)	113.5 ± 55.1	293.7 ± 111.3	520.1 ± 253.8	927.3 ± 281.0
	AML ⁵ (μmole)	117.5 ± 37.3	293.4 ± 120.0	562.5 ± 69.2	973.4 ± 220.2
Éthylbenzène seul Mélange	APG ⁶ (μmole)	8.1 ± 16.1	83.8 ± 38.5	379.9 ± 144.5	471.7 ± 169.5
	APG ⁶ (μmole)	n.d.	81.4 ± 34.8	373.5 ± 84.2	454.9 ± 108.4

1) Solvants seuls : Toluène (17 ppm); éthylbenzène (33 ppm); xylène (33 ppm). Mélange : toluène (17 ppm) + éthylbenzène (33 ppm) + xylène (33 ppm).

2) AH: acide hippurique

3) o-CR: ortho-crésol

4) AMH: acide méthylhippurique

5) AML: acide mandélique

6) APG: acide phénylglyoxilique

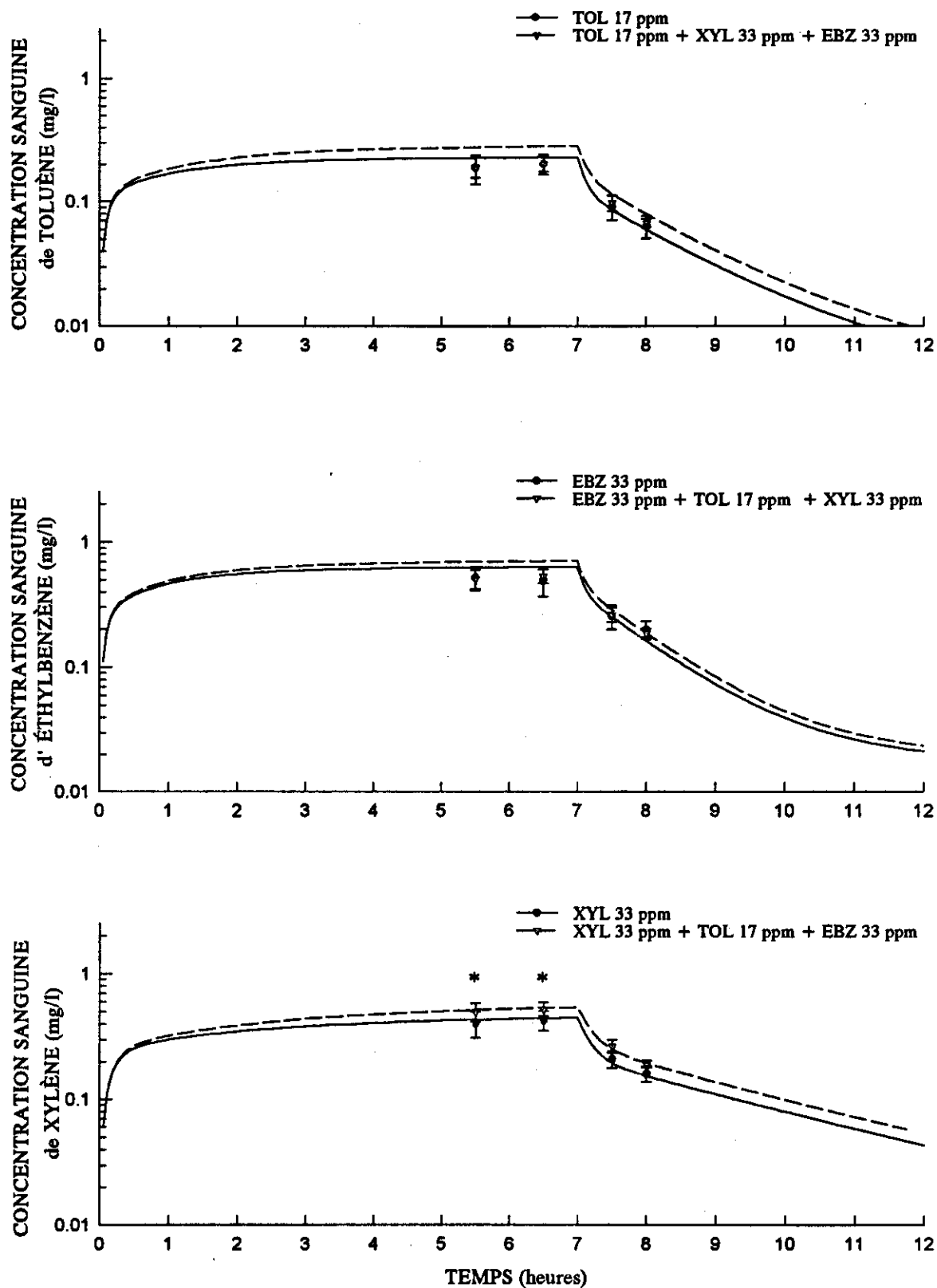


Figure 48.

Comparaison des données simulées par le modèle avec les données expérimentales (Tardif et coll., 1995) pour des expositions de 7 heures au toluène (TOL), à l'éthylbenzène (EBZ), au xylène (XYL) ou à un mélange de ces trois solvants.

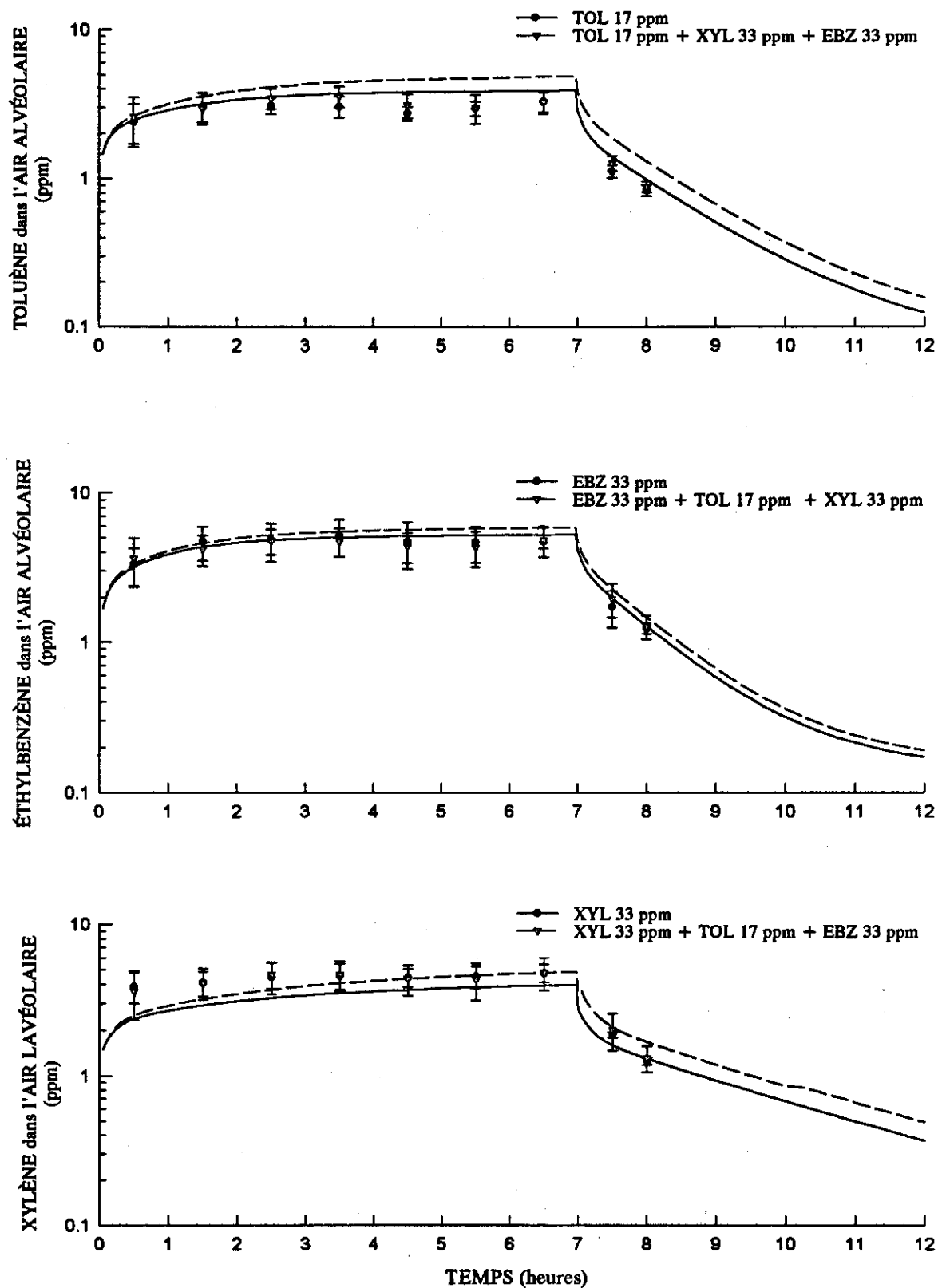


Figure 49.

Comparaison des données simulées par le modèle avec les données expérimentales (Tardif et coll., 1995) pour des expositions de 7 heures au toluène (TOL), à l'éthylbenzène (EBZ), au xylène (XYL) ou à un mélange de ces trois solvants.

3. Certains indicateurs d'exposition semblent particulièrement sensibles aux interférences toxicocinétiques résultant d'interactions métaboliques. Selon les solvants présents dans un mélange, l'indicateur qui sera modifié peut être aussi bien la concentration sanguine des solvants inchangés que les quantités métabolisées (i.e., métabolites urinaires).
4. Il est possible d'estimer la capacité d'un solvant à modifier la cinétique d'un deuxième solvant, ou encore sa propre sensibilité à être modifié par un autre solvant. Cette estimation s'appuie, d'une part, sur la valeur des coefficients de partage sang:air et foie:sang, qui déterminent largement la quantité de solvant qui atteint la circulation sanguine et le compartiment hépatique - lieu des interactions métaboliques - et, d'autre part sur la valeur des constantes métaboliques (clairance intrinsèque) lesquelles reflètent de la facilité (capacité et vitesse) avec laquelle le foie biotransforme les solvants.

Par exemple, les informations apparaissant sur le tableau 4 suggèrent que l'influence réciproque exercée par les solvants présents dans un mélange diffèrent d'un solvant à l'autre. Lorsque l'on analyse les données du tableau 4, à la lumière des informations figurant au tableau 5, on remarque que les solvants qui sont relativement solubles dans le sang, dont l'affinité pour le foie est élevée (par rapport au sang) et pour lesquels la clairance intrinsèque est également élevée sont les plus aptes à modifier de façon importante le profil toxicocinétique d'un deuxième solvant; ce serait le cas, par exemple, du toluène. Un solvant présentant des caractéristiques tout à fait inverses, par contre, serait peu susceptible d'exercer un impact important (p.ex., méthylchloroforme). Une telle généralisation semble toutefois difficilement applicable en ce qui a trait à la sensibilité des solvants aux interférences toxicocinétiques. À priori, les solvants dont l'affinité pour le sang et le tissu hépatique est élevée et dont la clairance hépatique est élevée sembleraient particulièrement sensibles aux interactions métaboliques; le xylène en est un exemple. Évidemment, on serait tenté de croire qu'un solvant possédant des caractéristiques allant à l'encontre de celles que nous venons de décrire aurait, quant à lui, peu de chance de voir son profil toxicocinétique modifié. À première vue, cela paraît logique. Cependant, aucun des solvants étudiés, dans le cadre de ce projet, ne nous permet de confirmer cette hypothèse.

Beaucoup de solvants présentent des caractéristiques intermédiaires, ce qui rend difficile toute prédiction. D'où l'avantage de pouvoir compter sur l'approche de modélisation TCBP qui permet d'intégrer toutes les caractéristiques critiques en ce qui concerne le potentiel d'interaction toxicocinétique et de vérifier de façon systématique l'occurrence, du moins théorique, de telles interactions.

5. Finalement, les résultats démontrent que des études animales portant sur les interactions métaboliques, à défaut de données disponibles chez des humains, peuvent être très utiles à l'élaboration des modèles TCBP humains, de même qu'à la vérification de certaines conclusions que l'on peut tirer de leur utilisation.

En conclusion, cette étude a démontré de façon claire l'utilité de la modélisation toxicocinétique à base physiologique pour prédire l'influence des interactions métaboliques sur la valeur des indicateurs biologiques d'exposition. Nous avons la conviction que cette approche peut contribuer à grandement faciliter l'estimation des risques découlant des expositions à des mélanges de solvants. Cela est rendu possible parce que les modèles TCBP tiennent compte des caractéristiques physicochimiques et métaboliques de chacun des composants d'un mélange et intègrent ces caractéristiques dans une description rigoureuse des processus biologiques qui déterminent le devenir métabolique de ces composants dans l'organisme. La modélisation TCBP s'avère donc un outil puissant - et sans doute le seul actuellement permettant d'étudier et de comprendre cette relation complexe entre les mélanges de solvants et l'organisme vivant.

Or, la modélisation TCBP s'avère un outil puissant et sans doute le seul actuellement permettant d'étudier et de comprendre cette relation.

TABLEAU 4

Prédictions par les modèles TCBP des modifications produites sur les indicateurs d'exposition suite à des expositions à des mélanges binaires de solvants lorsque les concentrations d'exposition sont telles que la valeur $R_m = 1$.

MÉLANGES		MODIFICATIONS DES INDICATEURS D'EXPOSITION			
SOLVANT 1	SOLVANT 2	SOLVANT 1		SOLVANT 2	
		concentrations sanguines	métabolites urinaires	concentrations sanguines	métabolites urinaires
Toluène	Xylène	+	+	+	+
Toluène	Éthylbenzène	+	+	+	+
Xylène	Éthylbenzène	+	+	+	+
Xylène	Méthyléthylcétone	+	+	+	+
Toluène	Méthyléthylcétone	+	+	+	+
Trichloroéthylène	Méthylchloroforme	-	-	-	++
Toluène	Hexane	-	-	-	-
Xylène	Méthylchloroforme	+	-	-	++
Toluène	Benzène	+	-	+	++

TABLEAU 5

Relation entre la sensibilité des indicateurs d'exposition lors d'expositions à des mélanges et la valeur de certains déterminants physico-chimiques et biochimiques.

SOLVANT	Coefficients de partage		CL intrinsèque: Vmax/Km (L/h.kg)	Modification des indicateurs d'exposition	
	sang:air	foie:sang		concentrations sanguines	métabolites urinaires
Benzène	9.5	1.16	3.43	oui	oui
Ethylbenzène	28.0	3.0	5.26	oui	oui
Hexane	0.80	6.5	14.0	oui	non
Méthyléthylcétone	125.0	0.86	36.8	oui	non
Méthylchloroforme	3.3	4.84	0.08	non	oui
Toluène	15.6	3.0	8.72	oui	oui
Trichloroéthylène	9.1	3.2	44.0	oui	oui
Xylène	26.4	3.0	25.0	oui	oui

5. BIBLIOGRAPHIE

ACGIH, Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices, ACGIH, 1990, page 60.

Andersen, M.E., Gargas, M.L., Clewell, H.J. et Severyn, K.M. (1987). Quantitative evaluation of the metabolic interaction between trichloroethylene and 1,1-dichloroethylene in vivo using gas uptake methods. *Toxico. Appl. Pharmacol.* 89:149-157.

Arms A.D. and Travis C.C. Reference physiological parameters in pharmacokinetic modeling (NTISPB 88-196019) Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency, 1988

Baelum J., Dossing M., Hansen S.H. and Lundqvist G.R. (1985) Hippuric acid and orthocresol as indices of toluene exposure. *Ann. Am. Conf. Ind. Hyg.* 12: 305-309

Brugnone F., Perbellini L., Grigolini L. and Apostoli P. (1978) Solvent exposure in a shoe upper factory. 1. n-Hexane and Acetone Concentration in Alveolar and Environmental air and in Blood. *Int. Arch. environ. Health* 42: 51-62

Fiserova-Bergerova V., Diaz M.L. (1986) Determination and prediction of tissue-gas partitions coefficients. *Int. Arch. Occup. Health* 58: 75-87

Fiserova-Bergerova V. (1990) Application of toxicokinetic models to establish biological exposure indicators. *Ann. Occup. Hyg.*, 34:639-651.

Gargas M.L., Burgess R.J., Voisard D.E., Cason G.H. and Andersen, M.E. (1989) Partition coefficients of low molecular weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98: 87-99

Kaneko T., Endoh K., Sato A. (1991) Biological monitoring of exposure to organic solvent vapors I. A physiological pharmacokinetics model of m-xylene pharmacokinetics in man. *Yamanashi Med. J* 6: 127-135

Kumarathasan, R., Vincent, R., Tardif, R. Potvin, M., Bjarnason, S., Poon, R, Moir, D. and Chu Ih. (1996). Experimental atmosphere monitoring in gasoline vapor inhalation studies. *Toxicol. Methods.* 6(2):65-82

Laparé S., Tardif R. and Brodeur J. (1995) Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air II. 1,1,1-trichloroethane and trichloroethylene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67: 375-394.

Laparé S., Krishnan K., Tardif R. et Brodeur J. Les modèles de simulations pharmacocinétiques à base physiologique. Analyse critique des connaissances et évaluation

des possibilités d'application à la surveillance biologique de l'exposition à des contaminants chimiques en milieu de travail. IRSST, 1993, 143 pages

Liira J., Riihimäki V., Engström K. and Pfäffli P. (1988a) Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone. Kinetics and metabolism. *Scand. J. Work Environ. Health* 14: 322-327

Liira J., Riihimäki V., Engström K. and Pfäffli P. (1988b) Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60: 195-200

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

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

Perbellini L., Mozzo P., Olivato D. and Brugnone F. (1990) "Dynamic" biological exposure indexes for n-Hexane and 2,5 Hexanedione, suggested by a physiologically based pharmacokinetic model. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 51(7): 356-362

Purcell, K.J., Cason, G.H., Gargas, M.L. and Travis, C.C (1990) In vivo metabolic interactions of benzene and toluene. *Toxicol. Letters* 52:141-152.

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

Sato, A. and Nakajima, T. (1979). Dose-dependant metabolic interaction between benzene and toluene in vivo and in vitro. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 48: 249-256

Sato, A., Endoh, K., Kaneko, T., Johanson, G. (1991) Effect of consumption of ethanol on the biological monitoring of exposure to organic solvent vapours: a simulation study with trichloroethylene. *Br. J. Ind. Med.*, 48:548-556

Savolainen K., Riihimäki V., Laine A. and Kekoni J. (1981) Short term exposure of human subjects to m-xylene and 1,1,1-trichloroethane. *Int. Arch. Environ. Health* 49:89-98

Tardif, R., Laparé, S., Plaa, G-L. and Brodeur, J. (1991) Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63:279-284.

Tardif, R. et Brodeur, J. (1993) Influence des expositions à des contaminants multiples en milieu de travail sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition. Rapport no. R-069, IRSST.

Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J. and Krishnan K. (1995a) Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a mixture of toluene and xylene in humans. *Risk Analysis* **15**(3): 235-342

Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J. and Krishnan K. (1995b) Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rat. Soumis pour publication

Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J. and Krishnan K. (1995c) Utilisation des modèles cinétiques à base physiologique pour la prédiction des interactions métaboliques consécutives aux expositions à des mélanges binaires de solvants,. *Compte-rendu du 1^{er} colloque de l'Université de Montréal sur l'environnement. Analyse et intervention; Collection éenvironnement, Delisle, C.E, Bouchard, M.A., André, P. et Zayed, J. (éditeur), Volume 18, pages 582 à 590.*

Veulemans H., Van Vlem E., Janssens H., Masschelein R. and Leplat A. (1982) Experimental human exposure to n-Hexane. Study of the respiratory uptake and elimination, and n-Hexane concentration in peripheral venous blood. *Int. Arch. Environ. Health* **49**: 251-263

7. RECOMMANDATIONS

7.1. À l'intention des intervenants

Dans le cas d'expositions à des mélanges, le règlement sur la qualité du milieu de travail du Québec (Partie IV) prévoit un abaissement des concentrations d'expositions de chacun des composants du mélange, lorsque les substances ont des effets similaires sur les mêmes organes (calcul du Rm dont la valeur doit être égale ou inférieure à 1). Cet ajustement qui consiste à déterminer une limite d'exposition du mélange, est inversement proportionnel au nombre de substances en présence est basée sur une hypothèse voulant que les effets toxiques reliés à chacun soient additifs lorsque les mêmes organes ou systèmes sont affectés par l'intermédiaire du même mécanisme. Les résultats de la présente recherche indique que cette hypothèse n'est souvent pas valable en ce qui concerne les indicateurs d'exposition. En effet, les interférences toxicocinétiques qui peuvent résulter d'expositions à des mélanges modifient parfois sensiblement la valeur de certains indicateurs d'exposition; ces modifications viennent ainsi, d'une part, fausser l'estimation de l'exposition et conséquemment l'évaluation du risque qui est relié aux substances, prises individuellement ou sous forme de mélange.

D'autre part, étant donné que la valeur d'un indicateur d'exposition à une substance est directement reliée à sa présence dans l'organisme, toute modification de son profil toxicocinétique, résultant de l'exposition à un mélange, est susceptible de se répercuter également sur ses effets toxiques. Cependant, comme nous l'avons démontré l'importance de ces modifications varie d'un solvant à l'autre, voire d'un mélange à l'autre et dépend en bonne partie des caractéristiques physicochimiques et métaboliques des solvants présents. Par ailleurs, l'on doit comprendre aussi que les changements produits par les interférences toxicocinétiques rapportés dans cette étude, sont des changements *simulés* à l'aide d'un modèle TCBP chez un humain "moyen"; par conséquent, ils doivent être évalués en tenant compte de la variation biologique qui peut affecter spécifiquement chacun des indicateurs.

Il est actuellement impensable de tester expérimentalement ou par le biais de la simulation toxicocinétique tous les mélanges de solvants que l'on peut rencontrer dans les milieux de travail. En outre, l'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de proposer une approche universelle quant à la façon d'interpréter les indicateurs biologiques d'exposition dans le cas d'exposition à des mélanges. Cependant, du point de vue pratique, nos résultats nous portent à penser que, dans la plupart des cas, les interférences toxicocinétiques sont probablement négligeables lorsque les concentrations des solvants présents dans un mélange sont telles que la valeur calculée du R_m se situe en deçà d'une valeur approximative de 0.7.

7.2. Pour la recherche future

Nous croyons qu'il serait utile de développer un outil pouvant prendre la forme d'un algorithme qui permettrait de façon simple et rapide d'évaluer la probabilité que l'exposition à un mélange pouvant donner lieu à des interférences toxicocinétiques viennent modifier la valeur de certains indicateurs biologiques d'exposition. Cet algorithme devrait évidemment faire l'objet d'un processus de validation qui selon le cas ferait appel, 1) à des simulations réalisées à l'aide de modèles TCBP, 2) à des expositions expérimentales menées chez des volontaires, ou encore, 3) à des expérimentations animales.

Des efforts particuliers devraient être consacrés à l'étude de mélanges complexes de solvants semblables à ceux que l'on peut rencontrer dans certains milieux de travail. Ces études devraient comporter un volet expérimental animal et/ou humain. Les résultats que nous avons obtenus dans le cadre de la présente étude concernant le mélange ternaire sont certes stimulants et nous encourageant à aller plus loin dans cette voie.

8. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

PUBLICATIONS (9)

Tardif, R., Laparé, S., Krishnan, K., Brodeur, J. (1993) A descriptive and mechanistic study of the interaction between toluene and xylene in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **65**: S135-S137

Tardif, R., Laparé, S., Krishnan, K. et Brodeur, J. (1993) Physiologically-based modeling of the toxicokinetic interaction between toluene and *m*-xylene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 120: 266-273

Tardif, R., Sato, A., Laparé, S. et Brodeur, J. (1994) Ethanol-induced modification of *m*-xylene toxicokinetics in humans. *Occup. Environ. Medicine* 51: 187-191

Tardif, R., Laparé, S., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. et Krishnan, K. (1995) Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a mixture of toluene and xylene in humans. *Risk Analysis* 15: 335-342

St-Germain, F., Mamer, O., Brunet, J., Vachon, B., Tardif, R., Abribat, T., Des Rosiers, C. and Montgomery, J. (1995) Volatile organic compound analysis by an inertial spray extraction interface coupled to an ion trap mass spectrometer. *Analytical Chemistry* 67: 4536-4541

Laparé, S., Tardif, R., Brodeur, J. (1995) Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air. II. 1,1,1-trichloroethane and trichloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 67: 375-394

Tardif, R., Laparé, S., Charest-Tardif, G., Krishnan, K. et Brodeur, J. (1995) Utilisation des modèles cinétiques à base physiologique pour la prédiction des interactions métaboliques consécutives aux expositions à des mélanges binaires de solvants, dans: 1er Colloque en environnement (Université de Montréal), vol. 18, pp. 582-590

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. (1996) Comparison of the influence of binary mixtures versus a ternary mixture of inhaled aromatic hydrocarbons on their blood kinetics in rat. *Arch. toxicol.* 70: 405-413

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J., Krishnan, K. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans (soumis pour publication)

COMMUNICATIONS (14)

Tardif, R., Laparé, S., Krishnan, K., Brodeur, J. A physiologically-based description of the influence of the toxicokinetic interaction between toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. 24e Congrès de santé au travail, Nice, France, septembre 1993 (sur invitation)

Brodeur, J., Tardif, R., Laparé, S., Charest-Tardif, G., Krishnan, K. "Use of kinetic

modeling to predict metabolic interaction for binary mixtures of industrial solvents". Recent Advances in Researches on the Combined Effects of Environmental Factors, Toyama, Japon, Proceeding, pp. 101-107 (Décembre 1994)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. et Krishnan, K. "Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of aromatic hydrocarbons in the rat". Symposium organisé par USEPA: Chemical mixtures and quantitative risk assessment, Research Triangle Park, compte-rendu p. 28 (novembre 1994)

Pelekis, M., Tardif, R., Charest-Tardif, G. et Krishnan, K. "Predicting the magnitude of toxicokinetic interactions at low doses with physiologically-based models: implications for chemical mixtures risk assessment". Symposium organisé par USEPA: Chemical mixtures and quantitative risk assessment, Research Triangle Park, compte rendu p. 34 (novembre 1994)

Pelekis, M., Tardif, R., Krishnan, K. "Physiologically-based modeling of the interactive effect of toluene on dichloromethane-induced carboxyhemoglobinemia in the rat". Society of Toxicology of Canada, Montréal (décembre 1994)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J., Krishnan, K. "Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in the rat". Society of Toxicology of Canada, Montréal (décembre 1994)

Tardif, R., Laparé, S., Charest-Tardif, G., Krishnan, K. et Brodeur, J. Utilisation des modèles cinétiques à base physiologique pour la prédiction des interactions métaboliques consécutives aux expositions à des mélanges binaires de solvants. 1er Colloque de l'Université de Montréal sur l'environnement: analyse et intervention, Montréal, 23-24 novembre 1994.

Haddad, S., Gad, S.C., Tardif, R., Krishnan, K. "Statistical approaches for the validation of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models". Society of Toxicology, 34th Annual meeting, Baltimore, The Toxicologist, vol. 15, p. 48 (mars 1995)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J., Krishnan, K. "Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in the rat". Society of Toxicology, 34th Annual meeting, Baltimore, The Toxicologist, vol. 15, p. 269 (mars 1995)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J., Krishnan, K. "In vitro data based physiological pharmacokinetic model for methyl-t butyl ether in the rat". Society of Toxicology, 34th Annual meeting, Baltimore, The Toxicologist, vol. 15, p. 270 (mars 1995)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Laparé, S., Pelekis, M., Krishnan, K., Brodeur, J. "Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of toxicokinetic interactions among

industrial solvents". International Congress of Toxicology VII., Seattle, Proceeding, 18-P-3 (juillet 1995)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Laparé, S., Brodeur, J. Modélisation toxicocinétique des interactions toxicocinétiques résultant de l'exposition à des mélanges de solvants, 18e Congrès de l'AQHSST, Hull (mai 1996)

Tardif, R., Charest-Tardif, G., Laparé, S., Brodeur, J. Une approche prédictive de l'impact des interactions métaboliques résultant de l'exposition à des mélanges de solvants. Colloque: La recherche en santé environnementale au Québec, 64e Congrès de l'ACFAS, Université McGill, Montréal (mai 1996)

Brodeur, J., charest-Tardif, G., Krishnan, K., Tardif, R. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkylbenzenes in rats and humans. International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Helsinki, Finlande (septembre 1996)

ANNEXE

Liste des tableaux contenant les paramètres physico-chimiques et métaboliques des différents solvants utilisés au cours de ce projet

TABLEAU I	L'hexane, la méthyléthylcétone et le trichloroéthylène.
TABLEAU II	Le toluène et l' éthylbenzène.
TABLEAU III	Le xylène et de l' éthylbenzène.
TABLEAU IV	Le xylène et le méthyléthylcétone.
TABLEAU V	Le toluène et le méthyléthylcétone.
TABLEAU VI	Le trichloroéthylène et le méthylchloroforme.
TABLEAU VII	Le toluène et de l'hexane.
TABLEAU VIII	Le xylène et le méthylchloroforme.

TABLEAU I

**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES de l'HEXANE,
de la MÉTHYLÉTHYLÉTONE et du TRICHLOROÉTHYLÈNE.**

Paramètres	Hexane ¹	Méthyléthylcétone ^{2,3}	Trichloroéthylène ⁴
Coefficients de partage			
Sang:air	0.80	125.0	3.3
Gras:air	104.0	162.0	251.0
Foie:air	5.2	107.0	16.0
Richement perfusé	4.0	107.0	8.3
Faiblement perfusé	5.0	103.0	6.7
Constantes métaboliques			
KVmax (mg/hr/kg)	8.05	5.3	11.0
Km (mg/litre)	0.58	0.14	0.25

- 1) Perbellini et coll. (1986,1990)
- 2) Fiserova-Bergerova et coll. (1986)
- 3) Liira et coll. (1990)
- 4) Laparé et coll. (1995)

TABLEAU II

**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES
du TOLUÈNE et de l' ÉTHYLBENZÈNE pour l'humain**

Paramètres	Toluène ¹	Ethylbenzène ²
Coefficients de partage		
Sang:air	15.6	28.0
Gras:air	1026.5	1556.0
Foie:air	46.64	83.8
Richement perfusé	41.65	60.3
Faiblement perfusé	21.37	26.0
Constantes métaboliques ³		
KVmax (mg/hr/kg)	4.8	7.31
Km (mg/litre)	0.55	1.39
Ki (mg/litre)	0.79	0.33
Constantes d'excrétion urinaire		
Kel (O-crésol) (hr ⁻¹) ⁴	0.215	
Tcr (créatinine) (mg/hr/kg) ⁵	1.365	
Tur (L/hr/kg) ⁵	1.848 x 10 ⁻³	

- 1) Tardif R. et coll. (1995a)
- 2) Deuxième rapport de cette subvention.
- 3) Tardif R., et coll. (1995b)
- 4) Déterminé dans notre laboratoire.
- 5) Laparé et coll. (1995)

Equation pour le taux d'excrétion de créatinine: $TTCR = Tcr * Poids\ Corporel^{0.9}$

Equation pour le taux de formation de l'urine: $TTur = Tur * Poids\ Corporel^{0.82}$

TABLEAU III**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES
du XYLÈNE et de l' ÉTHYLBENZÈNE pour l'humain**

Paramètres	Xylène ¹	Ethylbenzène ²
Coefficients de partage		
Sang:air	26.4	28.0
Gras:air	2053.9	1556.0
Foie:air	79.73	83.8
Richement perfusé	116.7	60.3
Faiblement perfusé	79.46	26.0
Constantes métaboliques ³		
KVmax (mg/hr/kg)	5.5	7.31
Km (mg/litre)	0.22	1.39
Ki (mg/litre)	1.5	0.23

- 1) Tardif R. et coll. (1995a)
- 2) Deuxième rapport de cette subvention
- 3) Tardif R. et coll. (1995b)

TABLEAU IV**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES
du XYLÈNE et du MÉTHYLÉTHYLCÉTONE pour l'humain**

Paramètres	Xylène ¹	Méthyléthylcétone ²
Coefficients de partage		
Sang:air	26.4	125.0
Gras:air	2053.9	162.0
Foie:air	79.73	107.0
Richement perfusé	116.7	107.0
Faiblement perfusé	79.46	103.0
Constantes métaboliques ^{1,3}		
KVmax (mg/hr/kg)	5.5	5.3
Km (mg/litre)	0.22	0.144
Ki (mg/litre)	0.22	0.144

- 1) Tardif R. et coll. (1995b)
- 2) Fiserova-Bergerova V, et coll. (1986)
- 3) Liira J. et coll. (1990)

TABLEAU V**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES
du TOLUÈNE et du MÉTHYLÉTHYLCÉTONE pour l'humain**

Paramètres	Toluène ¹	Méthyléthylcétone ^{2,3}
Coefficients de partage		
Sang:air	15.6	125.0
Gras:air	1026.5	162.0
Foie:air	46.64	107.0
Richement perfusé	41.65	107.0
Faiblement perfusé	21.37	103.0
Constantes métaboliques ^{1, 3}		
KVmax (mg/hr/kg)	4.8	5.3
Km (mg/litre)	0.55	0.144
Ki (mg/litre)	0.55	0.144

- 1) Tardif R. et coll. (1995a)
- 2) Fiserova-Bergerova V, et coll. (1986).
- 3) Liira J. et coll. (1990)

TABLEAU VI

**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES
du TRICHLOROÉTHYLÈNE et du MÉTHYLCHLOROFORME pour l'humain**

Paramètres	Trichloroéthylène ¹	Méthylchloroforme ²
Coefficients de partage		
Sang:air	9.1	3.3
Gras:air	569.0	251.0
Foie:air	29.0	16.0
Richement perfusé	21.0	8.3
Faiblement perfusé	19.0	6.7
Constantes métaboliques ^{1,3}		
KVmax (mg/hr/kg)	11.0	0.453
Km (mg/litre)	0.25	5.75
Ki (mg/litre)	0.25	5.75

- 1) Laparé S. et coll. (1995)
- 2) Fiserova-Bergerova V, et collé (1986)
- 3) Reitz R.H. et coll. (1988)

TABLEAU VII**PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES
du TOLUÈNE et de l'HEXANE pour l'humain**

Paramètres	Toluène ¹	Hexane ²
Coefficients de partage		
Sang:air	15.6	0.80
Gras:air	1026.5	104.0
Foie:air	46.64	5.2
Richement perfusé	41.65	4.00
Faiblement perfusé	21.37	5.0
Constantes métaboliques ^{1,3}		
Vmax (mg/hr/kg)	4.8	8.05
Km (mg/litre)	0.55	0.576
Ki (mg/litre)	0.55	0.576

1) Tardif R. et coll. (1995 a)

2) Perbellini L. et coll. (1986)

3) Perbellini L. et coll. (1990)

TABLEAU VIII

PARAMÈTRES PHYSICO-CHIMIQUES et MÉTABOLIQUES du XYLÈNE et du MÉTHYLCHLOROFORME pour l'humain

Paramètres	Xylène ¹	Méthylchloroforme ²
Coefficients de partage		
Sang:air	26.4	3.3
Gras:air	2053.9	251.0
Foie:air	79.7	16.0
Richement perfusé	116.7	8.3
Faiblement perfusé	79.5	6.7
Constantes métaboliques ^{3,4}		
KVmax (mg/hr/kg)	5.5	0.453
Km (mg/litre)	0.22	5.75
Ki (mg/litre)	0.22	5.75

- 1) Tardif R. et coll. (1995a)
- 2) Fiserova-Bergerova V, et coll. (1986)
- 3) Tardif R. et coll. (1995b)
- 4) Reitz R.H. et coll. (1988)

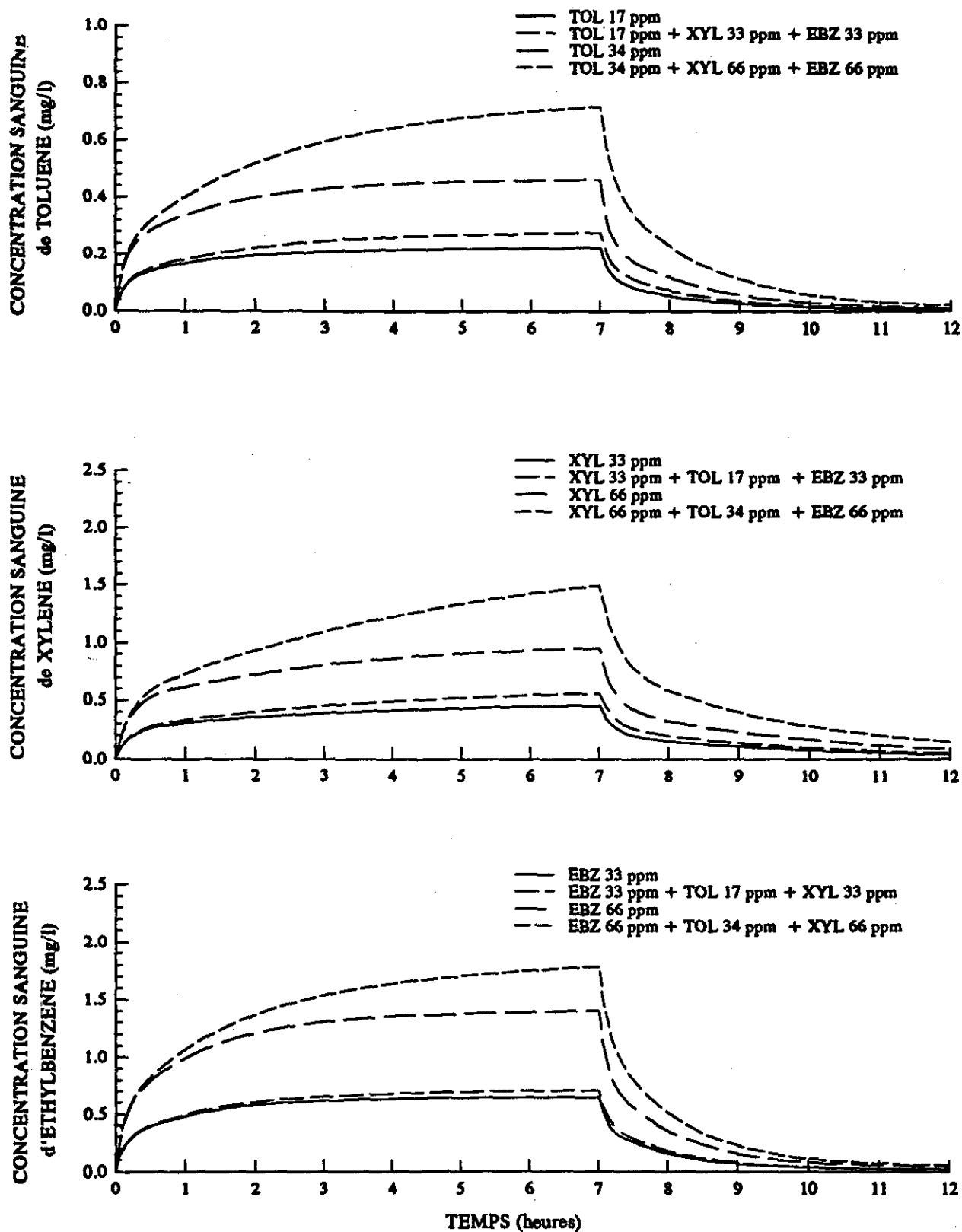


Figure 18 Concentrations sanguines de toluène, m-xylène et éthylbenzène simulées chez l'humain pour des expositions aux solvants seuls (toluène: 17 et 34 ppm; m-xylène : 33 et 66 ppm; éthylbenzène 33 et 66 ppm) et à deux mélanges ternaires (toluène, 17 ppm + m-xylène, 33 ppm + éthylbenzène, 33 ppm; toluène, 34 ppm + m-xylène, 66 ppm + éthylbenzène, 66 ppm) durant 7 heures.

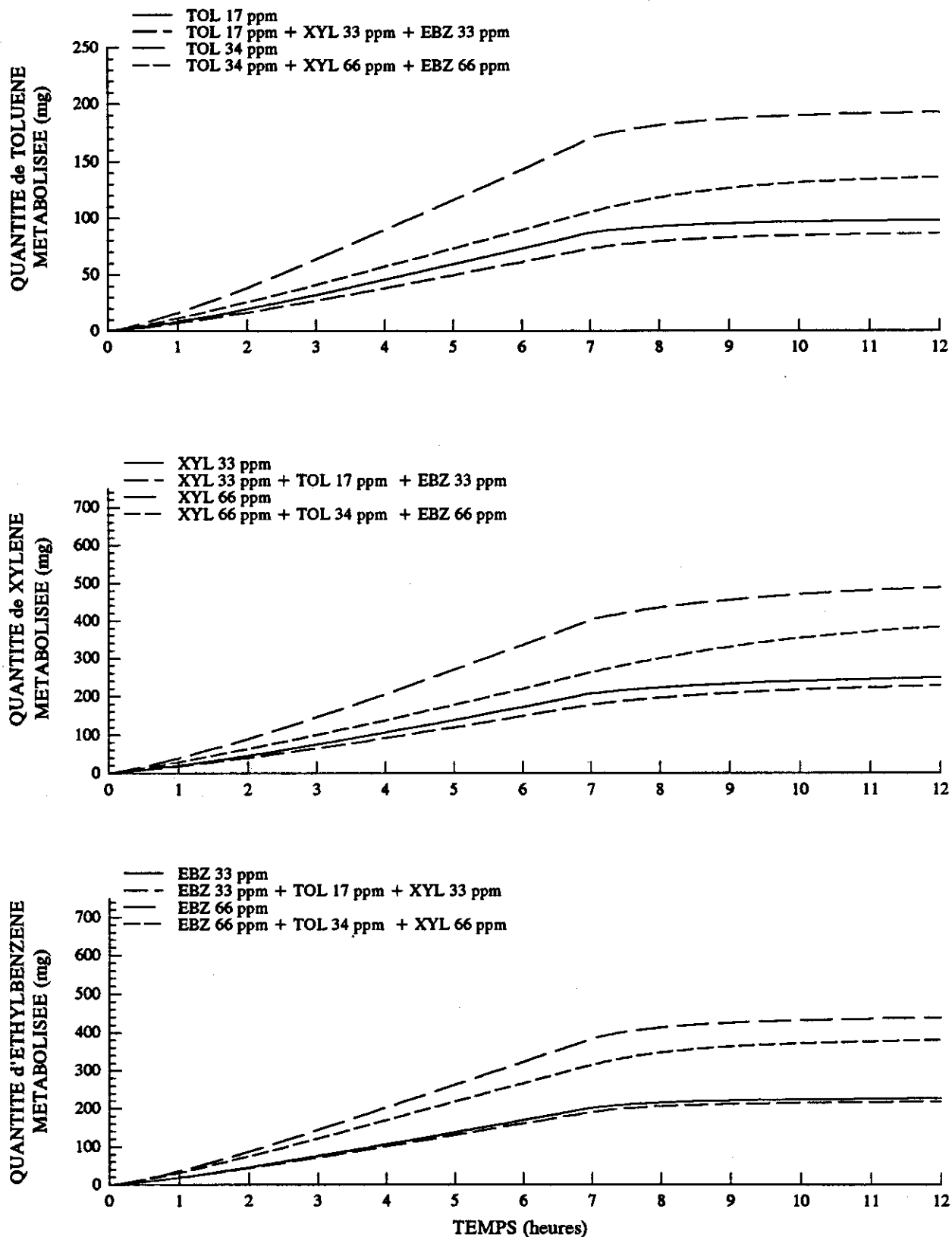


Figure 19 Quantités métabolisées de toluène, m-xylène et éthylbenzène simulées chez l'humain pour des expositions aux solvants seuls (toluène: 17 et 34 ppm; m-xylène; 33 et 66 ppm; éthylbenzène 33 et 66 ppm) et à deux mélanges ternaires (toluène, 17 ppm + m-xylène, 33 ppm + éthylbenzène, 33 ppm; toluène, 34 ppm + m-xylène, 66 ppm + éthylbenzène, 66 ppm) durant 7 heures.