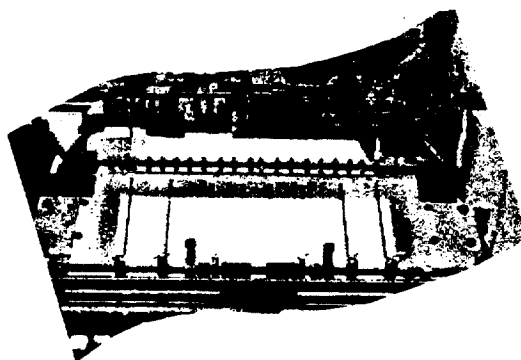


**Influence des expositions
à des contaminants multiples
en milieu de travail
sur les paramètres
de surveillance biologique
de l'exposition**



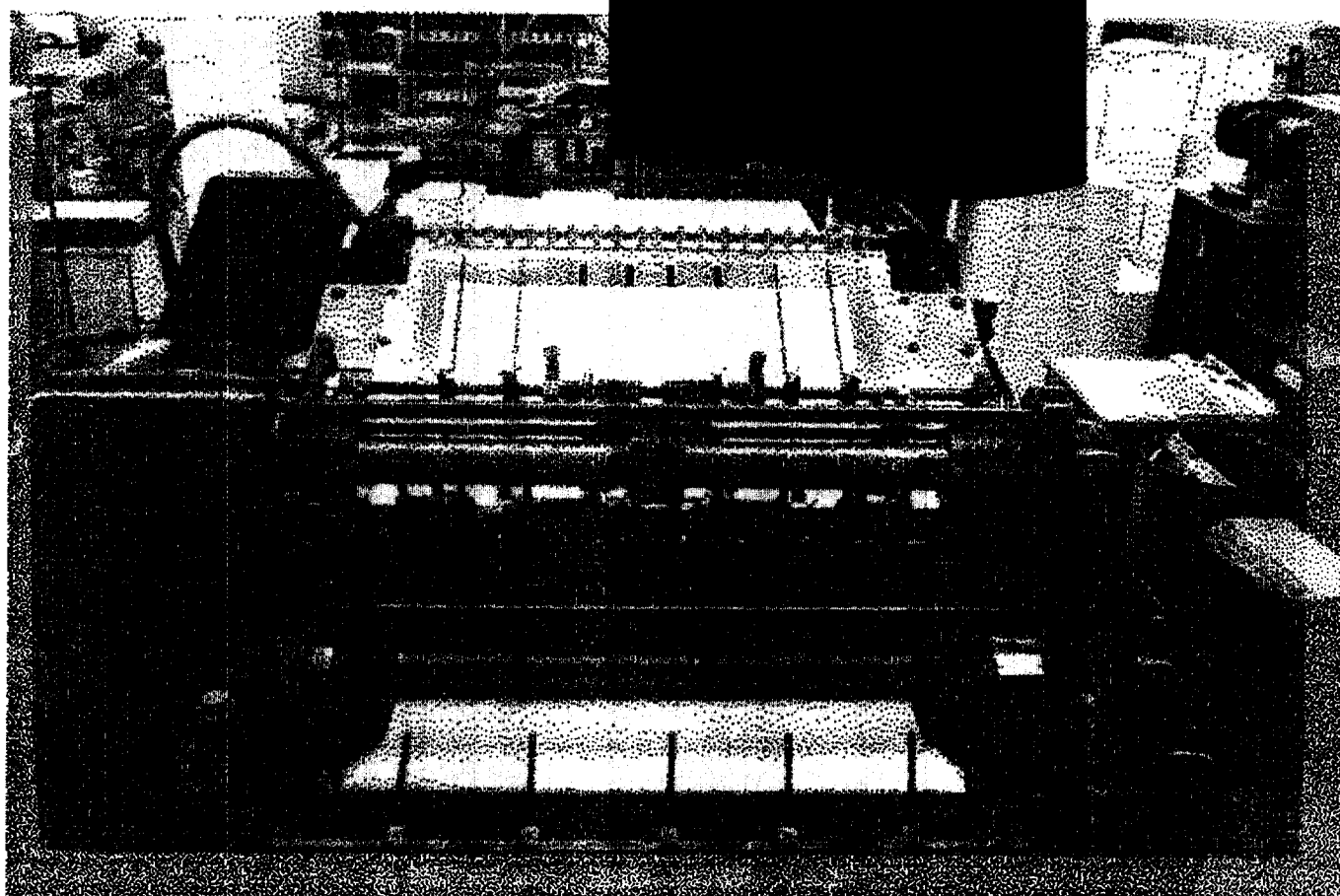
**ETUDES ET
RECHERCHES**

Robert Tardif et Jules Brodeur

Mai 1993

R-069

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

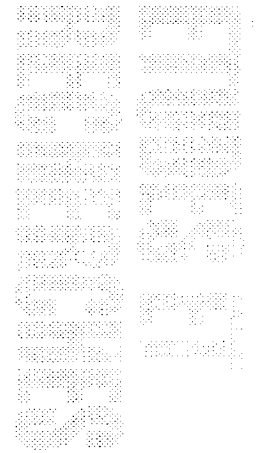
Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques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

Influence des expositions à des contaminants multiples en milieu de travail sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition

Robert Tardif et Jules Brodeur
Département de médecine du travail
et d'hygiène du milieu, Université de Montréal



RAPPORT

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

© Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec, mai 1993.

2^e trimestre 1993.

Ce document constitue un ouvrage de référence pour les professionnels en santé au travail : médecins, infirmières et hygiénistes, qui désirent fonder certaines interventions en matière de surveillance biologique de l'exposition ou d'hygiène industrielle, sur les principes fondamentaux de la toxicologie. Ils y trouveront un exposé détaillé portant sur les bases toxicologiques pertinentes, suivi d'un texte où les applications à leurs champs d'intervention respectifs seront précisés et justifiés.

RÉSUMÉ

La surveillance biologique de l'exposition représente une étape importante de l'exercice d'appréciation du risque toxique, et à ce titre elle permet de prendre des décisions ayant pour objet la prévention des effets nocifs reliés à l'exposition à des contaminants chimiques. De la qualité des données recueillies à l'occasion de la surveillance biologique de l'exposition dépendront donc la pertinence et la nature des décisions ayant pour objet la prévention de la toxicité.

L'expérience nous enseigne toutefois qu'un ensemble fort complexe de facteurs est susceptible d'agir sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition, modifiant la valeur de ces paramètres et faussant ainsi les conclusions tirées lors de l'exercice d'appréciation du risque toxique. L'un de ces facteurs est précisément l'exposition simultanée à plusieurs contaminants chimiques.

Les objectifs du présent travail sont les suivants: 1° dresser le bilan des substances les plus fréquemment rencontrées en association en milieu de travail; 2° décrire les principales conséquences pouvant résulter de l'exposition à des contaminants multiples; 3° analyser de façon critique la littérature scientifique portant sur les conséquences des expositions à des contaminants multiples; 4° formuler des suggestions portant à la fois a) sur l'interprétation à donner aux paramètres de surveillance biologique de l'exposition lors d'expositions multiples, ainsi que b) sur des avenues de recherche.

L'examen de la littérature scientifique et l'étude des rapports produits par les organismes para-gouvernementaux oeuvrant dans le secteur de la santé et de la sécurité du travail, y compris l'IRSST, montrent que les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques représentent les substances auxquelles un nombre important de

travailleurs sont exposés: les associations mettant en présence le toluène, le xylène, le styrène et les hydrocarbures aliphatiques (C9-C11) sont particulièrement fréquentes.

Mais que peut-il survenir lorsqu'il y a exposition à des contaminants multiples? Au mieux, il est possible que chaque contaminant agisse de façon indépendante et ne modifie donc en rien l'effet attendu. Au pis, il est possible que l'effet observé ne soit pas l'effet attendu. Le terme effet est employé d'abord au sens propre du mot, c'est-à-dire dans le sens d'une lésion à l'un ou l'autre des systèmes de l'organisme; mais le terme effet s'entend aussi dans un sens plus large, soit le devenir métabolique d'une substance une fois celle-ci absorbée dans l'organisme. En matière de surveillance biologique de l'exposition, c'est cette dernière définition du terme effet qui doit retenir l'attention: il s'agit d'établir si une substance interfère avec le devenir métabolique d'une autre substance.

Une analyse exhaustive de la littérature scientifique nous a permis de faire le point sur l'état actuel des connaissances en ce qui concerne la surveillance biologique de l'exposition dans les cas d'expositions multiples. Cet examen a d'abord montré que, jusqu'à maintenant, ce sont surtout les associations entre solvants qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études: études expérimentales faisant appel à l'animal ou au volontaire humain, ainsi qu'études sur le terrain faisant appel à des travailleurs exposés. Malgré tout, le nombre des études demeure peu élevé; tout au plus, avons-nous été en mesure d'identifier une trentaine de publications traitant des conséquences toxicocinétiques des associations, c'est-à-dire celles ayant des répercussions sur les concentrations sanguines des produits inchangés ou sur celles des métabolites urinaires.

Dans le cas des études animales, la majorité des études rapportées montrent que l'administration simultanée de solvants donne lieu à des interactions de type toxicocinétique, l'inhibition de la

biotransformation étant le mécanisme en cause. Les conséquences sont facilement prévisibles: augmentation de la concentration sanguine de la substance inchangée; diminution de la concentration urinaire des métabolites.

Dans le cas des études humaines, les principaux points qui se dégagent sont les suivants. Dans la majorité des cas, les auteurs se sont limités à des expositions de type aigu. De façon générale, les niveaux d'exposition choisis correspondent à ceux pouvant être retrouvés normalement en milieu de travail. Les résultats montrent clairement que l'exposition à des associations binaires peut conduire à des modifications importantes au niveau du comportement toxicocinétique des substances en présence. Le mécanisme d'interaction le plus plausible est également, comme chez l'animal, celui de l'inhibition compétitive des réactions de biotransformation.

Les études relevées à l'occasion de ce travail font donc ressortir nettement le fait que sous certaines situations d'expositions multiples le comportement cinétique d'une substance chimique peut subir d'importantes modifications. Dans ces conditions, les paramètres de surveillance biologique de l'exposition peuvent être affectés au point de fausser l'estimation de l'exposition. Par voie de conséquence, la fiabilité de 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.

En guise de conclusion, il est suggéré à l'IRSST:

- 1° sur le plan de l'interprétation à donner aux paramètres de surveillance biologique de l'exposition lors d'expositions multiples,
 - a) d'informer que le paramètre de choix pour effectuer la surveillance biologique de l'exposition doit être

- l'espèce moléculaire responsable de l'effet toxique;
- b) d'informer de l'utilité de mesurer en parallèle la substance inchangée, ainsi que l'un de ses métabolites, afin d'obtenir des indices sur la nature de l'interaction et d'ajuster en conséquence l'interprétation des épreuves de surveillance biologique;
 - c) d'informer que le principe d'additivité des effets n'est pas la règle: au contraire, l'inhibition compétitive au niveau des réactions de biotransformation laisse croire que les données recueillies peuvent facilement conduire à une surestimation ou une sousestimation de l'exposition réelle, selon le paramètre de surveillance biologique choisi;

2° sur le plan des avenues de recherches,

- a) de faire effectuer des enquêtes visant à identifier les associations les plus susceptibles de poser problème en milieu de travail;
- b) de reconnaître l'utilité d'effectuer chez des volontaires humains des études contrôlées mettant en jeu les associations identifiées en a);
- c) d'encourager l'utilisation de la modélisation pharmacocinétique à base physiologique comme outil pour étudier l'influence des expositions multiples sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition en milieu de travail;
- d) d'encourager la réalisation de recherches portant sur l'influence des expositions multiples en situation d'exposition chronique.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ.....	ii
TABLE DES MATIERES.....	vi
1. INTRODUCTION ET ÉNONCÉ DES OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	1
2. LE RÔLE DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DANS LA DÉMARCHE DE L'APPRÉCIATION DU RISQUE TOXIQUE RELIÉ À L'EXPOSITION À DES SUBSTANCES CHIMIQUES	3
2.1 La démarche d'appréciation du risque	3
2.1.1 L'identification des substances en cause et leur caractérisation physico-chimique....	3
2.1.2 Le potentiel toxicologique des substances et l'établissement de la relation exposition/réponse.....	4
2.1.3 La description des conditions d'exposition..	4
2.1.4 L'évaluation du degré d'exposition.....	5
2.2 La surveillance de l'exposition.....	5
3. LES EXPOSITIONS À DES CONTAMINANTS MULTIPLES EN MILIEU DE TRAVAIL.....	7
3.1 Quelles sont les principales conséquences pouvant découler de l'exposition à des contaminants multiples?.....	7
3.1.1 Interaction toxicodynamique.....	7
3.1.2 Interaction toxicocinétique.....	8
3.1.3 Conséquences envisagées sous l'angle de la nature et de l'intensité de l'effet résul- tant de l'exposition à des contaminants multiples.....	9
3.1.3.1 Effets indépendants.....	9
3.1.3.2 Effets additifs.....	9
3.1.3.3 Effets supraadditifs.....	10
3.1.3.4 Effets infraadditifs.....	10
3.2 Comment évalue-t-on le degré d'exposition lors- qu'il y a présence de contaminants multiples?.....	10
3.2.1 La surveillance environnementale.....	10

3.2.2 La surveillance biologique de l'exposition.	12
4. LES EXPOSITIONS MULTIPLES EN MILIEU DE TRAVAIL: LES SUBSTANCES LES PLUS FREQUEMMENT RENCONTREES.....	13
5. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE PORTANT SUR LES CONSEQUENCES DES EXPOSITIONS MULTIPLES.....	17
5.1 Les études animales.....	18
5.2 Les études humaines.....	20
6. CONCLUSION.....	21
7. SUGGESTIONS.....	24
8. BIBLIOGRAPHIE.....	40
9. FIGURE I.....	45

1. INTRODUCTION ET ÉNONCÉ DES OBJECTIFS DU TRAVAIL

C'est un lieu commun que d'affirmer que les travailleurs sont rarement exposés à un seul contaminant en milieu de travail. S'il est vrai que nous connaissons relativement bien les profils toxicologiques et toxicocinétiques de la plupart des contaminants que l'on retrouve maintenant en milieu de travail, lorsqu'on les considère individuellement, il est également vrai que nos connaissances sont limitées en ce qui concerne les conséquences de l'exposition à des contaminants multiples.

Nous étudions présentement l'association toluène-xylène dans le cadre d'une recherche subventionnée par l'IRSST (Tardif et coll., 1989a, b). Les résultats partiels de la première partie suggèrent déjà que les expositions mixtes entraînent des changements significatifs des paramètres de surveillance biologique. L'un des objectifs de ce projet est de dégager des principes-guides pour l'interprétation des données de surveillance biologique lorsqu'il y a exposition mixte. Dans le présent cas, pour une paire de solvants aromatiques, la conclusion qui semble se dessiner est qu'il y a interaction (de type inhibiteur) et que les données de surveillance biologique sous-estiment le degré réel d'exposition, lorsque l'on mesure les métabolites urinaires, soit les acides hippuriques. Par contre, c'est l'inverse qui se produit si l'on mesure les paramètres moins fréquemment utilisés ou pas utilisés du tout, soit la présence de toluène et de xylène dans le sang et l'air expiré: dans ce cas, il y a surestimation du degré d'exposition.

Ainsi, dès cette première étude, et dans le cas précis de la surveillance biologique de l'exposition, nous avons déjà obtenu des données qui mettent en doute l'applicabilité du principe sous-jacent à l'interprétation suggérée par le règlement sur la qualité du milieu de travail (Québec, 1989), à savoir que les conséquences de l'exposition multiple peuvent être évaluées selon une hypothèse d'additivité lorsque l'on est en présence de substances possédant des

mécanismes d'action identiques.

La suite logique à cette première recherche n'est évidemment pas d'entreprendre d'autres recherches sur toute la panoplie des combinaisons possibles d'associations de produits chimiques. Ceci dépasse le bon sens et la capacité physique et financière de réaliser ce travail. Par ailleurs, l'examen de la littérature n'est pas très révélateur; un récent article de revue (Ikeda, 1988) souligne la grande diversité des réponses qui résultent de l'exposition multiple et ne permet donc pas de dégager des principes-guides.

Compte tenu de ce qui précède, la solution réside plutôt dans une recherche orientée en fonction des associations les plus fréquemment rencontrées, mais aussi en fonction des divers mécanismes possibles d'interaction: par exemple, inhibition ou stimulation de la biotransformation, modification des mécanismes d'élimination, etc...

Nous avons donc entrepris le présent travail en vue d'atteindre les objectifs suivants:

- 1° dresser le bilan des substances les plus fréquemment rencontrées en association en milieu de travail;
- 2° décrire les principales conséquences pouvant résulter de l'exposition à des contaminants multiples;
- 3° analyser de façon critique la littérature scientifique portant sur les conséquences des expositions à des contaminants multiples;
- 4° formuler des suggestions portant à la fois a) sur l'interprétation à donner aux paramètres de surveillance biologique de l'exposition lors d'expositions multiples, ainsi que b) sur des avenues de recherche.

2. LE ROLE DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DANS LA DEMARCHE DE L'APPRECIATION DU RISQUE TOXIQUE RELIE A L'EXPOSITION A DES SUBSTANCES CHIMIQUES.

La conclusion de la démarche d'appréciation du risque toxique relié à l'exposition à des substances chimiques repose sur une donnée fondamentale: la relation existant entre le degré d'exposition à une substance chimique, d'une part, et la réponse toxique (i.e. la fréquence d'observations des effets toxiques chez les sujets exposés), d'autre part. Les étapes de cette démarche sont les suivantes (Ballantyne, 1985):

- a) l'identification des substances en cause et leur caractérisation physico-chimique;
- b) le potentiel toxicologique de ces substances et la connaissance de la relation exposition/réponse;
- c) le description des conditions d'exposition;
- d) l'évaluation du degré d'exposition.

2.1 La démarche d'appréciation du risque.

2.1.1 L'identification des substances en cause et leur caractérisation physico-chimique.

En général, l'identification des substances en cause, dans le contexte du milieu de travail, ne présente pas un problème d'une grande difficulté, quand il s'agit, évidemment, d'une matière première. Lorsqu'il s'agit, par ailleurs, de substances produites en cours de processus industriels, l'identification peut être fort complexe: elle relève alors de la compétence de la chimie analytique; nous n'aborderons pas ce point dans le présent travail.

Le degré de solubilité d'une substance dans le sang et les tissus, particulièrement le tissu adipeux, constitue le facteur principal déterminant la quantité qui entrera dans l'organisme, de même que le type de distribution que subira cette substance. De même, la forme physique (gaz, vapeur, aérosol, adsorption sur des particules) peut influencer de façon importante l'expression de la toxicité.

2.1.2 Le potentiel toxicologique des substances et la connaissance de la relation exposition/réponse.

Le potentiel toxicologique d'une substance n'est rien d'autre que la conclusion d'un ensemble d'études visant à identifier l'éventail des effets toxiques que peut générer cette substance. L'identification est non seulement qualitative, mais elle est également quantitative: elle permet de dégager la relation qui existe entre le degré d'exposition, d'une part, et le nombre de sujets affectés, d'autre part (relation exposition/réponse); cette relation, à son tour, produit des données telle l'exposition seuil, c'est-à-dire le degré d'exposition en deça duquel il n'apparaîtra pas d'effets nocifs au sein d'un groupe de sujets exposés.

C'est à partir de telles données (doses seuils, concentrations seuils, expositions seuils) que sont élaborées les normes d'exposition environnementales en milieu de travail (valeurs limites tolérables des contaminants dans l'air ou "threshold limit values" = TLV).

2.1.3 La description des conditions d'exposition.

Au cours de cette étape, il importe de cerner le plus fidèlement possible les conditions précises qui caractérisent une exposition. La source d'un contaminant, ainsi que le mode de dissémination qu'emprunte ce contaminant, contribuent dans une large mesure à déterminer quelle est la principale voie d'entrée (cutanée,

pulmonaire ou autre) dans l'organisme. D'autre part, la durée, la fréquence, l'intensité, de même que le caractère continu ou intermittent d'une exposition constituent aussi des facteurs déterminants de la quantité totale d'un contaminant qui entrera dans l'organisme. L'ensemble de ces facteurs définit le contexte d'une exposition et est souvent caractéristique de chaque milieu de travail.

2.1.4 L'évaluation de degré d'exposition.

Il s'agit d'une étape cruciale, puisqu'elle permet d'estimer, dans le cas de situations bien concrètes, le degré d'exposition réelle. C'est cette donnée qui permet ensuite de retourner à la relation exposition/réponse et de conclure s'il y a eu, ou non, dépassement des valeurs seuils, en somme, de conclure s'il y a, ou non, risque d'atteinte toxique.

Dans le contexte du milieu de travail, il existe deux façons de mesurer l'exposition aux contaminants chimiques: a) une approche directe, réalisée au moyen de la surveillance de la qualité de l'environnement; b) une approche intégrant à la fois la réalité de la contamination environnementale et celle de l'absorption du contaminant par les êtres vivant dans l'environnement contaminé, réalisée au moyen de la surveillance biologique de l'exposition.

2.2 La surveillance de l'exposition.

La figure 1, tirée de Lauwerys et Bernard (1985), illustre bien la finalité de la surveillance de l'exposition, qu'il s'agisse de la surveillance environnementale ou de la surveillance biologique: dans un cas comme dans l'autre, il s'agit de prévenir les effets toxiques. Le lecteur aura compris, à la lumière de ce qui précède, quelle est la place importante qu'occupe la surveillance de l'exposition dans l'activité de prévention, puisque c'est elle qui permettra d'établir de quel côté de l'exposition seuil se situe l'exposition réelle.

Est-elle, par exemple, supérieure au niveau seuil? Alors, il faudra considérer qu'il y a possibilité de risque d'atteinte toxique et, en conséquence, entreprendre un train de mesures appropriées à caractère préventif.

Ce qui précède nous aide à mieux comprendre le rôle de la surveillance biologique de l'exposition dans la démarche d'appréciation du risque toxique relié à l'exposition à des contaminants chimiques. De la qualité de la donnée recueillie au chapitre de la mesure de la surveillance biologique de l'exposition dépendra donc, dans une large mesure, la qualité de la conclusion de l'exercice d'appréciation du risque toxique.

Notre expérience personnelle, appuyée par un examen attentif de la littérature scientifique, nous permet de conclure qu'un ensemble fort complexe de facteurs est susceptible d'agir sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition, modifiant la valeur de ces paramètres et faussant ainsi la conclusion tirée lors de l'exercice d'appréciation du risque toxique. L'exposition simultanée à plus d'un contaminant est précisément l'un des facteurs susceptibles d'agir sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition et de fausser ainsi l'interprétation de l'exercice d'appréciation du risque toxique.

Le prochain chapitre permettra de toucher à certaines considérations théoriques et pratiques en rapport avec les expositions multiples en milieu de travail, sous la forme de réponses aux questions suivantes:

- a) quelles sont les principales conséquences pouvant résulter de l'exposition à des contaminants multiples?
- b) comment évalue-t-on aujourd'hui l'exposition lorsqu'il y a présence de contaminants multiples?

3. LES EXPOSITIONS A DES CONTAMINANTS MULTIPLES EN MILIEU DE TRAVAIL.

3.1 Quelles sont les principales conséquences pouvant résulter de l'exposition à des contaminants multiples?

Il est bien connu en toxicologie qu'un effet biologique qui se manifeste suite à l'exposition à une substance peut être modifiée de façon importante sous l'action d'une deuxième substance. Par effet, on entend ici 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 s'entend aussi dans un sens plus large, soit le devenir métabolique d'une substance une fois absorbée dans l'organisme. Il existe deux grandes catégories de mécanismes pouvant expliquer les modifications dans l'un ou l'autre des deux types d'effets décrits plus haut. Selon le mécanisme en cause, on parlera d'interaction toxicodynamique ou d'interaction toxicocinétique.

3.1.1 Interaction toxicodynamique.

L'interaction de ce type se manifeste au niveau des récepteurs ou des sites moléculaires responsables de la production d'un effet biologique. Plusieurs mécanismes ont jusqu'à maintenant été proposés comme pouvant être à l'origine de ce type d'interaction. Deux d'entre eux se réfèrent aux concepts d'agonisme et d'antagonisme et méritent que l'on s'y attarde brièvement (Lu, 1985):

- a) Il existe au niveau de certains récepteurs des sites accessoires pouvant se lier à des antagonistes compétitifs. L'interaction "allostérique" qui résulte de cette liaison s'appuie sur le principe que l'agoniste et l'antagoniste, possédant chacun un site de liaison qui leur est propre, ne peuvent occuper le récepteur simultanément. Cette compétition, lorsque suffisamment importante, résultera souvent en une modification de l'effet final.

- b) Les récepteurs existent sous deux formes, lesquelles sont constamment maintenues en équilibre: la forme active et la forme inactive. Alors que l'agoniste stabilise la forme active, pré-requis indispensable à la production de l'effet, l'antagoniste lui, au contraire, favorise plutôt une forme inactive, bloquant ainsi l'effet.

Toutefois, dans le contexte du présent travail, nous laisserons de côté ce type d'interaction, puisqu'il n'implique aucun changement des paramètres de surveillance biologique de l'exposition: seule l'"activation" des sites récepteurs est mise en cause. D'ailleurs, il n'existe pas, à notre connaissance, d'exemple concret en milieu de travail de manifestation d'interaction de type agoniste/antagoniste. Par contre, on peut imaginer des situations où une interaction de type agoniste/agoniste se manifesterait. Ce pourrait être le cas, par exemple, de l'augmentation considérable de la dépression du système nerveux central (sommolence accrue, diminution de l'attention) lors de l'exposition simultanée à deux solvants tels le toluène et l'isobutanol: les deux solvants pouvant l'un et l'autre déprimer le système nerveux, il est concevable que l'exposition simultanée puisse exagérer cet effet dépresseur auprès des récepteurs du système nerveux.

3.1.2 Interaction toxicocinétique.

Il arrive qu'une modification de l'effet, au sens propre ou au sens large, soit plutôt due à l'interférence d'une substance sur le devenir métabolique d'une autre substance. C'est le cas notamment lorsque qu'une substance A modifie les processus responsables de l'absorption ou de la disposition d'une substance B dans l'organisme. En principe, ce type d'interférence peut survenir à une ou plusieurs phases du métabolisme: absorption, distribution, biotransformation, élimination. On parle alors d'interaction toxicocinétique.

3.1.3 Conséquences envisagées sous l'angle de la nature et de l'intensité de l'effet résultant de l'exposition à des contaminants multiples.

Indépendamment des mécanismes décrits plus haut, les conséquences de l'exposition multiple peuvent se manifester, sur le plan de la nature ou de l'intensité de l'effet, sous l'une ou l'autre des quatre catégories qui suivent. Notons que ces catégories seront illustrées à l'aide d'exemples de type binaire; les conséquences d'associations à un nombre plus élevé de contaminants peuvent facilement se retrouver néanmoins sous l'une ou l'autre de ces quatre catégories.

3.1.3.1 Les effets sont indépendants.

Les substances A et B produisent des effets toxiques complètement différents et indépendants. L'administration simultanée ne modifie en rien les effets individuels.

3.1.3.2 Les effets sont additifs.

L'effet combiné des substances A et B correspond à la simple addition des effets attribuables à chacune d'elles prises individuellement. Ceci survient, par exemple, lorsque A et B ont des affinités pour un même récepteur ou un même système enzymatique. Les mécanismes d'action sont habituellement les mêmes et il en est ainsi pour les voies métaboliques.

Les deux exemples qui précèdent illustrent des situations où il n'y a pas d'interaction, car la nature et l'intensité des effets observés sont précisément ceux attendues. Les deux exemples qui suivent, au contraire, illustrent des situations où il y a interaction.

3.1.3.3 Les effets sont supraadditifs.

L'association de A et B entraîne un effet final dont l'intensité est supérieure à celle de la simple addition des effets attribuables à chacune d'elles prises individuellement. Il est alors convenu d'utiliser le terme potentialisation lorsque l'une des substances, ne produisant en soi aucune toxicité, exagère la toxicité produite par l'autre substance. Par ailleurs, on utilise le terme synergie lorsque chacune des deux substances produit un effet toxique.

3.1.3.4 Les effets sont infraadditifs.

L'association de A et B entraîne un effet final dont l'intensité est inférieure à celle de la simple addition des effets attribuables à chacune d'elles prises individuellement. Le terme antagonisme décrit bien ce type d'interaction.

3.2 Comment évalue-t-on le degré d'exposition lorsqu'il y a présence de contaminants multiples?

Le milieu de travail s'est donné des règles de pratique pour l'évaluation du degré d'exposition lorsqu'il y a présence de contaminants multiples. Ces règles ne s'appliquent toutefois qu'à l'évaluation du degré d'exposition, tel qu'on le mesure dans le cadre de la surveillance environnementale. Nous verrons plus bas que les conditions d'application de ces règles de pratique doivent respecter certaines limites, tributaires des mécanismes d'action des contaminants. Quant à l'évaluation du degré d'exposition à des contaminants multiples dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition, il n'existe aucune règle de pratique et seule l'intuition a servi jusqu'à maintenant de guide en cette matière.

3.2.1 La surveillance environnementale.

Le règlement sur la qualité du milieu de travail (Québec, 1989),

émis par le Gouvernement du Québec, formule dans les termes suivants des recommandations visant à établir les valeurs limites tolérables d'exposition à des contaminants dans l'air lorsqu'il y a exposition à plus d'une substance:

"Lorsque 2 ou plusieurs substances sont présentes au poste de travail, et qu'il est établi scientifiquement que ces substances ont des effets similaires sur les mêmes organes du corps humain, les effets de ces substances sont considérés comme additifs.

La concentration des substances de ce mélange se calcule de la façon suivante:

$$R_m = \frac{C_1}{T_1} + \frac{C_2}{T_2} + \dots \frac{C_n}{T_n}$$

où:

R_m = somme des fractions du mélange

C = concentration mesurée d'une substance à un poste de travail (exprimée en mg/m^3 ou en ppm)

T = Concentration moyenne permise en vertu des parties I et II de la présente annexe

1,2,3,... n = indication des substances du mélange.

Si R_m excède l'unité, la concentration moyenne du mélange de ces substances est dépassée."

Il est prévu des exceptions à cette règle de pratique. Ainsi, quand il y a des raisons suffisantes de croire que les contaminants d'un mélange agissent de façon indépendante et, par conséquent, non additive, on considère que la valeur limite tolérable n'est excédée que lorsque l'un des membres de la série ($C_1/T_1 + C_2/T_2 + \text{etc.}$) excède effectivement l'unité.

Par ailleurs, dans le cas d'expositions multiples pouvant conduire à une interaction de type supraadditif, il est suggéré de calculer le R_m selon la formule décrite plus haut, mais de réduire par la suite celui-ci d'un facteur approprié qui tienne compte du nombre et de la toxicité des contaminants, ainsi que de la nature du mécanisme d'interaction supraadditive (ACGIH, 1989-90).

3.2.2 La surveillance biologique de l'exposition.

Il n'existe pas d'équivalent à la valeur R_m dans le cas de la surveillance biologique de l'exposition. La logique voudrait, néanmoins, que les données individuelles soient interprétées comme s'il s'agissait de données contribuant de façon simplement additive à définir le degré d'exposition, surtout lorsqu'il y a lieu de croire que les contaminants ont des effets similaires sur un même organe du corps humain. Toutefois, l'expérience nous a montré que souvent cette règle minimale d'interprétation des données de surveillance biologique n'était pas respectée, et ce au profit d'une interprétation beaucoup trop libérale considérant chaque contaminant comme agissant de façon indépendante sur l'organisme.

En conclusion, ce qui précède fait état de graves lacunes en matière de principes-guides devant servir à interpréter les données de surveillance biologique dans les cas d'expositions multiples. La suite du travail consistera à identifier les associations les plus fréquemment rencontrées en milieu de travail et à recenser la littérature afin d'y trouver des données sur les conséquences toxicocinétiques des associations multiples.

4. LES EXPOSITIONS MULTIPLES EN MILIEU DE TRAVAIL: LES SUBSTANCES LES PLUS FRÉQUEMMENT RENCONTRÉES. ¹

Quelles sont les substances les plus fréquemment rencontrées en milieu de travail? Le texte qui suit cherche à apporter une réponse à cette question, en faisant appel à la littérature internationale, mais aussi en puisant à même les données disponibles au Québec.

Plusieurs auteurs rapportent que les solvants constituent le groupe de substances auxquelles le plus grand nombre de travailleurs sont actuellement exposés (Gouvernement du Québec, 1978; Lauwerys, 1982; Andrews et coll., 1986). Les solvants sont présents partout, à la maison (peinture, décapant, insecticide, vernis à ongle, laque pour les cheveux, ...), au bureau ("liquid paper", colles, ...), mais plus particulièrement dans l'industrie (peinture, imprimerie, dégraissage, produits pharmaceutiques, plastiques, adhésifs, parfumerie, réfrigération, nettoyage à sec, textile, ...).

Historiquement, la nature des solvants utilisés en industrie a évolué en passant des solvants dérivés de la distillation du charbon à des solvants issus directement du pétrole. De plus, la synthèse organique associée à la pétrochimie a fait apparaître plusieurs solvants élaborés spécifiquement pour certaines applications.

Durant les années 70 (NIOSH, 1977), une vaste enquête du National Institute for Occupational Safety and Health a démontré que sur les 10 agresseurs les plus souvent rencontrés dans les milieux de travail américains, sept d'entre eux étaient des solvants. Les substances les plus fréquemment rencontrées étaient par ordre

¹ Les auteurs tiennent à remercier monsieur Denis Bégin, agent de recherche au Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu, Faculté de médecine, Université de Montréal, pour la cueillette des données présentées dans cette section du travail et pour la rédaction d'un texte dont les auteurs se sont largement inspirés tout au long du chapitre 4. Il est donc juste que monsieur Bégin soit reconnu comme étant l'auteur de ce texte.

d'importance: l'éthanol, l'isopropanol, le toluène, le xylène et la ligroïne (naphta VM&P). Cependant, lorsqu'on tient compte aussi de la durée d'exposition (minimum de 2 heures par jour), l'ordre d'importance est modifié comme suit: l'éthanol, la ligroïne (naphta VM&P), le xylène, le toluène et l'isopropanol.

Au Québec, l'IRSST a produit deux rapports relatifs aux analyses effectuées par son Service des laboratoires d'hygiène industrielle (Lajoie et Goyer 1985, Lajoie et coll. 1988). Les solvants représentent les agresseurs chimiques ayant fait l'objet du plus grand nombre de démarches d'analyse. Parmi ceux-ci l'on retrouve: l'acétate d'éthyle, l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, le toluène, le benzène, la xylène et le styrène. Il convient cependant de dire que ces analyses ont été effectuées suite à des échantillonnages effectués dans les entreprises des groupes prioritaires 1 et 2 de la CSST. On ne peut donc comparer directement ces données avec celles fournies par NIOSH, ces dernières provenant plutôt d'un échantillonnage aléatoire parmi des entreprises de toute l'industrie américaine. Toutefois, il est intéressant de relever la présence constante du toluène et du xylène.

Le toluène et le xylène sont souvent associés dans certains mélanges de solvants comme, par exemple, le solvant Stoddard et les essences minérales produits en quantité importante par l'industrie pétrolière. Ainsi, le célèbre Varsol est une marque de commerce de la compagnie Esso (Exxon) qui par ce nom identifie sa propre gamme de solvants de type Stoddard ou d'essences minérales. Ces produits contiennent des hydrocarbures aliphatiques dans une proportion de 80%, la dernière fraction (20%) étant constituée par des solvants aromatiques. Parmi ces derniers l'on retrouve le toluène et le xylène en faible proportion. Il s'ensuit donc qu'une association très répandue en industrie met en présence les solvants suivants: toluène, xylène et hydrocarbures aliphatiques.

En 1978 l'Agence nationale Française de la récupération et de

l'élimination des déchets publiait des chiffres portant sur la répartition de la consommation totale de solvant, groupés en 7 principales familles:

Hydrocarbures aliphatiques	26,7%
Hydrocarbures aromatiques	21,6%
Hydrocarbures chlorés	17,3%
Alcools	16,4%
Cétones	10,0%
Esters acétiques	4,5%
Glycols	<u>3,5%</u>
	100,0% (Stengel, 1988)

Ces données confirment celles rapportées dans une étude publiée en 1980 par la Communauté Economique Européenne et qui montrait la répartition suivante:

Hydrocarbures aliphatiques	28%
Hydrocarbures aromatiques	20%
Hydrocarbures chlorés	18%
Alcools	14%
Cétones	10%
Esters	7%
Ethers de glycol	<u>3%</u>
	100% (Thompeon, 1982)

L'examen de ces données révèle entre autre que les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques constituent près de la moitié de tous les solvants utilisés en industrie.

L'on a aussi procédé à une répartition des différentes familles de solvants en fonction, cette fois, de leurs utilisations principales au sein de la CEE:

Peintures	43,3%
Nettoyage des métaux	10,0%
Produits domestiques	8,1%
Adhésifs	6,7%
Produits pharmaceutiques	6,1%
Nettoyage à sec	3,9%
Autres (incluant, par exemple, l'extraction des huiles végétales)	<u>21,9%</u>
	100,0%

Les activités reliées au nettoyage du métal et du nettoyage à sec utilisent principalement des hydrocarbures halogénés (trichloroéthylène et 1,1,1-trichloroéthane dans le premier cas et tétrachloroéthylène dans le deuxième cas).

L'industrie de la peinture, quant à elle, est considérée comme étant la plus grande utilisatrice de solvants. Au Canada, cette industrie consommait en 1982 plus de 50 000 tonnes de divers solvants (Statistiques Canada, 1983). Au Québec, le secteur relié à la fabrication des peintures emploie environ deux milles travailleurs. Cependant, la pose des revêtements protecteurs et décoratifs touche des milliers de travailleurs qui sont dispersés dans de multiples sous-secteurs de l'industrie. Si, en plus, on tient compte des usages domestiques, le nombre de personnes potentiellement exposées aux solvants que l'on retrouve dans les peintures se chiffre par centaines de milliers.

Les peintures à base de résine alkyde et qui sont encore largement répandues contiennent un pourcentage important de solvant Stoddard ou d'essences minérales. C'est donc dire que plusieurs milliers de travailleurs sont exposés quotidiennement à un mélange d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques.

Carpenter (1975) rapporte qu'un solvant Stoddard type est constitué principalement par des hydrocarbures aliphatiques (C9 à

C11) et dans une moindre proportion d'alkylbenzènes comme le toluène et les xylènes.

En conclusion, nous estimons que les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques représentent les substances auxquelles un nombre important de travailleurs sont exposés: les associations mettant en présence le toluène, le xylène et les hydrocarbures aliphatiques (C9-C11) étant particulièrement fréquentes.

D'autres associations sont également rencontrées quoiqu'à un moindre degré. Il s'agit par exemple de l'association acétone et styrène, dans l'industrie des plastiques, où l'on procède à la mise en oeuvre des polyesters stratifiés à la fibre de verre. Cette industrie comptait 2 600 travailleurs dans 120 usines en 1982 (Sparrow, 1982). Cependant, comme ce secteur a connu un essor important ces dernières années, le nombre reflète sans doute mal la réalité actuelle.

Une autre association qui mérite d'être mentionnée est celle qui regroupe le dichlorométhane et l'alcool méthylique. Ce mélange est très courant dans la formulation des décapants à peinture (Gosselin et coll., 1984). Malheureusement, il est difficile selon les données actuelles d'évaluer le nombre de travailleurs qui y sont exposés.

5. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE PORTANT SUR LES CONSÉQUENCES DES EXPOSITION MULTIPLES.

Nous avons effectué une analyse exhaustive de la littérature scientifique afin de faire le point sur l'état actuel des connaissances en ce qui concerne la surveillance biologique de l'exposition dans les cas d'expositions multiples. Notre objectif était de voir s'il était ainsi possible de dégager des principes pouvant guider l'interprétation des paramètres de surveillance biologique.

En premier lieu, cette recherche a montré que, jusqu'à maintenant, ce sont surtout les associations entre solvants qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études: études expérimentales faisant appel à l'animal ou au volontaire humain, ainsi qu'études sur le terrain faisant appel à des travailleurs exposés. Cet état de choses reflète assez bien le portrait que nous avons tracé, dans le chapitre précédent, des expositions multiples en milieu de travail. Malgré tout, le nombre des études demeure tout de même peu élevé. Qui plus est, ces études portent davantage sur les conséquences toxicologiques (donc toxicodynamiques) des associations que sur les conséquences métaboliques (donc toxicocinétiques). Tout ou plus, avons-nous été en mesure d'identifier une trentaine de publications traitant des conséquences toxicocinétiques des associations, c'est-à-dire celles ayant des répercussions sur les concentrations sanguines des produits inchangés ou sur celles des métabolites urinaires. Sont aussi incluses, dans le groupe des études retenues, celles portant sur les associations alcool (éthanol)/solvant. Bien que ce type d'association déborde quelque peu le cadre spécifique de l'exposition professionnelle, il n'en reste pas moins qu'on peut en tirer des informations utiles à l'interprétation des associations plus traditionnelles, soit celle de type solvants/solvants.

Pour la commodité de l'analyse, nous avons classé l'ensemble des études retenues en deux groupes: les études animales, d'une part, et les études humaines, d'autre part.

5.1 Les études animales.

La majorité des études rapportées au tableau 1 montrent que l'administration simultanée de solvants (haloalcanes, cétones, solvants aromatiques ...) donne lieu à des interactions de type toxicocinétique. Ces interactions entraînent ainsi des modifications au niveau des paramètres de surveillance biologique de l'exposition. Dans la quasi totalité des cas, les mécanismes en jeu mettent en cause l'étape de biotransformation de l'une ou l'autre des substances

membres de l'association: la plupart du temps, il s'agit d'une inhibition de la biotransformation; très rarement voyons-nous une stimulation de la biotransformation suite, par exemple, à l'administration répétée d'éthanol (Nakajima et coll., 1985). Un cas rare est celui où l'inhibition du métabolisme conduit à une diminution de la toxicité: le toluène, l'isopropanol et l'éthanol inhibent la transformation métabolique du chlorure de méthylène en monoxyde de carbone et préviennent ainsi la production de carboxyhémoglobine (Ciuchta et coll., 1979). Par ailleurs, certaines substances, tel l'OTCA, agissant comme précurseurs de substrats endogènes utilisés lors des réactions de conjugaison métabolique, favorisent l'excrétion de métabolites urinaires (Goyal et coll., 1989).

Il reste néanmoins que, dans la majorité des cas, l'inhibition de la biotransformation est le mécanisme en cause. Les conséquences sont facilement prévisibles: 1° augmentation de la concentration sanguine de la substance inchangée; 2° diminution de la concentration urinaire des métabolites.

On peut certainement déplorer le fait que le type d'études rapportées du tableau 1 provienne d'expositions aiguës seulement; il est permis de se poser des questions sur la représentativité de telles études lors de situations d'expositions répétées, comme c'est la règle en milieu de travail. L'importance de tenir compte de la durée d'exposition à une substance est bien démontrée dans le cas de l'éthanol. En mode aigu, l'administration d'éthanol conduit à une inhibition de la biotransformation de l'autre membre de l'association, alors qu'en mode chronique, l'administration d'éthanol entraîne une induction enzymatique et une accélération de la biotransformation (Rubin et Lieber, 1968). Les conséquences métaboliques, dans un cas et dans l'autre, sont à l'opposé. Sachant, par exemple, que le styrène peut lui aussi agir comme un inducteur enzymatique suite à une administration répétée (Truchon et coll., sous presse), il est facile d'imaginer que des études d'exposition

chronique pourraient conduire à des résultats différents de ceux faisant suite à une exposition aiguë.

Enfin, il faut souligner que les études rapportées au tableau 1 ont été réalisées souvent à des niveaux d'exposition beaucoup plus élevés que ceux présents en milieu de travail; il n'est pas sûr que les interactions qui en découlent soient représentatives de ce qui peut survenir sous des conditions d'exposition plus réalistes.

5.2 Les études humaines.

Ces études sont résumées sur le tableau 2. Elles sont de deux types: celles à caractère expérimental et donc contrôlées, qui font appel à des volontaires et celles effectuées sur le terrain, chez des populations de travailleurs soumis à des conditions d'exposition qui reflètent bien la réalité du milieu de travail.

Les principaux points qui se dégagent de ces études sont les suivants.

1. Le nombre d'études réalisées chez l'humain est encore très faible. En effet, l'on compte à peine une quinzaine d'études dans cette catégorie, dont près de la moitié porte sur l'association alcool/solvant.
2. Les résultats de ces études indiquent toutefois clairement que l'exposition à des associations binaires peut conduire à des modifications importantes au niveau du comportement toxicocinétique des substances en présence, avec comme conséquences possibles des erreurs d'interprétation des paramètres de surveillance biologique de l'exposition. Par exemple, l'excrétion urinaire de l'acide méthylhippurique chez des sujets exposés en xylène subit une baisse importante (60%) lorsque ces sujets sont exposés en plus à un mélange comprenant divers solvants (Tarkowski, 1982). Cette chute du métabolite

urinaire conduit à une sous-estimation de l'exposition réelle au xylène.

3. De façon générale, les niveaux d'exposition choisis sont réalistes, en ce sens qu'ils correspondent bien à ceux pouvant être retrouvés normalement dans le milieu de travail, c'est-à-dire autour des concentrations moyennes admissibles au Québec. Quant aux associations éthanol/solvants, les doses d'éthanol qui ont été administrées ont mené à l'atteinte de niveaux d'alcoolémie habituellement inférieurs à la norme légale reconnue, soit 80 mg%.
4. Dans la majorité des cas (11/15), les auteurs se sont limités à des expositions de type aigu.
5. Lorsque l'association de solvants entraîne une diminution de l'excrétion des métabolites urinaires, ceci s'accompagne, en contrepartie, d'une élévation de la concentration sanguine des substances inchangées; ceci reflète donc une diminution de la vitesse avec laquelle les solvants sont épurés de la circulation sanguine. L'exemple de l'association éthanol/xylène est particulièrement frappant (Riihimäki et coll., 1982).
6. De l'ensemble de ces études, le mécanisme d'interaction le plus plausible est celui de l'inhibition compétitive au niveau des réactions de biotransformation.

6. CONCLUSION

Les études présentées, à l'occasion de ce travail, font ressortir nettement le fait que sous certaines situations d'expositions multiples le comportement cinétique d'une substance chimique peut subir d'importantes modifications. Dans ces conditions, les paramètres de surveillance biologique de l'exposition

peuvent être affectés au point de fausser l'estimation de l'exposition par rapport à la situation qui prévaut lors d'une exposition à une substance unique (voir tableau 3). Par voie de conséquence, la fiabilité de 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; l'examen de la figure 1 illustre bien l'ensemble des relations qui existent entre les paramètres qui évaluent le degré d'exposition, d'une part, et ceux qui établissent la dimension du risque toxique, d'autre part.

Ainsi, lorsqu'il y a inhibition de la biotransformation d'un solvant par une autre substance, l'on observera une diminution de l'excrétion urinaire des métabolites de ce solvant: à sa face même, cette donnée suggère, bien que de façon erronée, un risque moindre d'atteinte toxique. Par contre, si le paramètre mesuré est la concentration sanguine du solvant inchangé, la donnée suggèrera plutôt, mais toujours de façon erronée, un risque accru d'atteinte toxique. On voit donc que l'interaction de type toxicocinétique peut conduire à une interprétation faussée non seulement des paramètres biologiques d'exposition, mais aussi de l'importance du risque toxique: chose intéressante, mais facile à comprendre, l'erreur d'interprétation est diamétralement opposée, selon le choix qui est fait de l'un ou l'autre paramètre d'exposition.

Ce qui précède nous amène à conclure qu'en matière d'expositions multiples, le principe de l'additivité des paramètres de surveillance biologique de l'exposition ne saurait être accepté d'emblée, comme c'est le cas pour les paramètres de surveillance environnementale. En effet, en surveillance environnementale, le principe de l'additivité peut être appliqué sous des conditions bien spécifiées, ce qui permet de définir une nouvelle valeur limite d'exposition à plus d'une substance, sous la forme d'un R_m calculé, ainsi que nous l'avons décrit à la section 3.2.1. En vertu de l'hypothèse d'additivité, la valeur R_m de l'exposition environnementale

représente un indice fiable du risque toxique, parce que reflétant de façon adéquate le degré de contamination ambiante. Par contre, quelle utilité faut-il reconnaître aux paramètres de surveillance biologique de l'exposition, lorsqu'il y a exposition multiple et qu'il existe une possibilité que l'une des substances interfère avec la biotransformation de l'autre?

Pour répondre à cette question, il importe d'abord de rappeler que le choix du paramètre de surveillance biologique de l'exposition est crucial; ce choix doit porter sur l'espèce moléculaire qui est responsable de l'effet toxique. Dans le cas des solvants organiques, plusieurs d'entre eux exercent un effet dépressur sur le système nerveux central sous leur forme inchangée: il va alors de soi que, sous ces conditions, la mesure de l'espèce non métabolisée, soit dans le sang, soit dans l'air expiré, s'impose. Certains solvants, par ailleurs, exercent une autre forme de toxicité, une fois qu'ils sont transformés à l'occasion du métabolisme: le 2,5-hexanedione, par exemple, est un métabolite neurotoxique du n-hexane; c'est la mesure de ce métabolite qui doit alors être privilégiée dans un programme de surveillance biologique de l'exposition.

Ainsi donc, la mesure de l'espèce moléculaire la plus intimement reliée à l'apparition de l'effet toxique doit être favorisée en tout temps, bien sûr, mais surtout lorsqu'il y a exposition multiple. C'est ainsi que l'on peut s'assurer que, peu importe qu'il y ait ou non interférence métabolique, la mesure effectuée ne pourra faire autrement que fournir un indice fiable du risque toxique. Reprenons, aux fins de mieux illustrer ce propos, l'exemple donné plus haut.

Lorsqu'il y a inhibition de la biotransformation d'un solvant comme le toluène par une autre substance, l'on observera aussi bien une diminution de l'excrétion urinaire de l'acide hippurique qu'une augmentation de la concentration sanguine ou pulmonaire (air exhalé) du toluène inchangé. Lors de l'exposition au toluène, l'effet toxique à craindre est celui de la dépression du système nerveux

central par le solvant inchangé lui-même. Sous ces conditions, la mesure du toluène, sanguin ou pulmonaire, est l'approche de choix: une élévation de ce paramètre reflètera, de façon fiable, le risque toxique accru. Il en sera ainsi, non pas parce que le paramètre fournit une indication juste du degré d'exposition, mais parce qu'il traduit correctement les conséquences métaboliques de l'interaction cinétique. Par ailleurs, on peut facilement voir comment, par la mesure d'un métabolite tel de 2,5-hexanedione, on peut également apprécier de façon fiable le risque d'atteinte neurotoxique dans le cas d'une association dont l'un des membres est le n-hexane. Le choix de l'espèce moléculaire responsable de la toxicité représente toujours une façon logique d'aborder la surveillance biologique et, par voie de conséquence le risque toxique, dans le cas d'expositions mixtes. Il va de soi que, sous ces conditions, la connaissance approfondie des mécanismes d'action toxique, de même que la connaissance des espèces moléculaires toxiques sont des pré-requis indispensables à la conduite de programme de surveillance biologique de l'exposition.

7. SUGGESTIONS

Nous formulons les suggestions suivantes à l'intention de l'IRSST.

7.1 Suggestions portant sur l'interprétation à donner aux paramètres de surveillance biologique de l'exposition lors d'expositions multiples.

Dans les cas d'expositions multiples, il nous apparaît que l'interprétation à donner aux paramètres de surveillance biologique de l'exposition sera facilitée si l'on suit l'approche suivante.

7.1.1 Il est de première importance de choisir, comme paramètre de surveillance biologique, l'espèce moléculaire qui est

responsable de l'effet toxique; cette espèce moléculaire peut être aussi bien la substance inchangée que l'un ou l'autre de ses métabolites. Le principe qui nous guide dans la formulation d'un tel énoncé est que la mesure de l'espèce moléculaire responsable de l'effet toxique représente la façon la plus juste d'apprécier le risque toxique.

7.1.2 Il importe également d'établir si le paramètre choisi reflète bien le degré d'exposition environnementale, selon la même relation que celle observée lorsqu'il y a exposition à une seule des substances faisant partie de l'association. La mise en évidence qu'une telle relation est perdue, lors d'expositions multiples, représente un élément d'information utile suggérant l'existence d'une interaction d'ordre cinétique. Dans pareil cas, la mesure en parallèle de la substance inchangée, ainsi que de l'un de ses métabolites, permet rapidement de formuler des hypothèses sur la nature de l'interaction, et d'ajuster en conséquence l'interprétation des épreuves de surveillance biologique.

On voit déjà que la démarche suggérée en 7.1.2 est à caractère plus mécanistique que celle proposée en 7.1.1; elle ne constitue cependant pas une alternative à celle-ci, mais plutôt un complément visant à analyser plus en profondeur l'ensemble des relations existant entre les paramètres centraux de la figure 1, soit l'exposition externe, la dose interne et l'intensité des effets nocifs appréhendés.

7.1.3 Lorsque les substances faisant partie d'une association ont des effets similaires sur les mêmes organes du corps humain, et qu'il n'existe aucune raison de croire en l'existence d'une interaction à caractère cinétique entre ces substances, il est raisonnable d'assumer que leurs effets sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition se manifesteront de façon au moins additive. En conséquence, l'interprétation des paramètres de surveillance biologique de l'exposition sous ces conditions doit

s'inspirer des principes qui gouvernent l'établissement d'une valeur R_m dans le cas des valeurs limites tolérables d'exposition à des contaminants dans l'air.

Il reste quand même que l'ensemble des données recueillies à l'occasion du présent travail suggèrent plutôt que l'additivité n'est pas la règle lorsqu'il y a exposition à des substances multiples: au contraire, ce type d'exposition conduit souvent à des interactions à caractère cinétique. Nous avons vu plus tôt que selon le paramètre retenu, l'appréciation du risque toxique pouvait être faussée dans le sens de la surestimation ou de la sousestimation. Cette constatation souligne à nouveau l'importance d'effectuer la surveillance biologique de l'exposition à l'aide de la mesure de l'espèce moléculaire responsable de la toxicité: de cette façon l'interprétation des paramètres de surveillance biologique ne devrait pas, en principe, être faussée, du moins en ce qui a trait à l'appréciation du risque toxique.

7.2 Suggestions portant sur des recherches à effectuer.

7.2.1 Enquêtes visant à identifier les associations les plus susceptibles de poser problème en milieu de travail.

Le nombre d'associations possibles entre les substances présentes en milieu de travail est pratiquement illimité. De toute évidence, le choix des associations à étudier ne peut être laissé au hasard: il importe donc de favoriser tout travail d'identification des associations les plus susceptibles de poser problème en milieu de travail. Les critères devant présider au choix de ces associations sont: 1° la fréquence à laquelle une association est rencontrée en milieu de travail; 2° le nombre de travailleurs exposés; 3° le potentiel toxique soit de l'association, soit des substances prises individuellement. Les études comme celles citées à la section 4 peuvent contribuer à l'identification des associations problèmes.

7.2.2 Études contrôlées des associations identifiées plus haut en 7.2.1

Dans la mesure où l'éthique le permet, ces études devraient être réalisées chez des volontaires humains. Ces études, parce que bien contrôlées sur le plan de l'exposition, permettent de caractériser l'influence de l'exposition mixte sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition et facilitent la recherche des mécanismes d'interaction, le cas échéant.

A notre connaissance, ce n'est que de façon exceptionnelle qu'il est possible d'entreprendre de telles études chez des travailleurs en situation de travail: la difficulté de trouver dans un même milieu de travail des sujets exposés uniquement à l'un ou l'autre des membres de l'association, de même que des sujets exposés de façon simultanée à l'un et l'autre membre, explique le caractère exceptionnel de telles études.

7.2.3 Recherches portant sur le développement d'outils méthodologiques plus efficaces.

Nous recommandons fortement l'utilisation de la modélisation pharmacocinétique à base physiologique comme outil pour étudier l'influence des expositions multiples sur les paramètres de surveillance biologique de l'exposition en milieu de travail. Cette approche, qui est maintenant bien au point, n'a pas encore été exploitée pour étudier les conséquences des expositions multiples. Une des raisons principales en est la difficulté de définir les paramètres biochimiques caractérisant les constantes métaboliques des tissus de biotransformation (constante de Michaelis, vitesse maximale de réaction), ce qui est encore plus complexe lorsqu'il y a exposition mixte. Les progrès récents en matière de modélisation suggèrent cependant qu'il est possible de déterminer ces paramètres chez l'animal de laboratoire, pour ensuite procéder à une extrapolation à l'échelle humaine en faisant appel aux principes de

l'ajustement allométrique. L'emploi judicieux de la modélisation peut contribuer grandement à réduire le nombre d'études expérimentales requises pour mettre en évidence l'influence de l'exposition à des contaminants multiples sur les paramètres de surveillance biologique. Un article récent souligne la grande utilité de la modélisation pharmacocinétique à base physiologique dans l'étude de l'influence de l'exposition mixte sur la valeur des paramètres de surveillance biologique (Borm et Barbanson, 1988).

7.2.4 Recherches portant sur l'influence des expositions multiples en situation d'exposition répétée.

Jusqu'à ce jour, toutes les études humaines qui se sont intéressées à l'influence de l'exposition multiple sur les paramètres de surveillance biologique ont été réalisées sous des conditions d'exposition aiguë: il importe maintenant que ces études soient aussi réalisées sous des conditions d'exposition répétée, lesquelles sont susceptibles d'exercer un effet particulier sur la cinétique des substances absorbées dans l'organisme.

7.2.5 Recherches à caractère fondamental.

Il n'aura pas échappé au lecteur averti que la réalisation des études suggérées plus haut s'appuie en grande partie sur le développement de connaissances fondamentales dans les domaines suivants:

- connaissance de la nature de l'espèce (des espèces) moléculaire(s) responsable(s) de l'effet toxique;
- connaissance approfondie du (des) mécanisme(s) d'action toxique des substances impliquées dans les expositions multiples;
- connaissance des mécanismes, toxicodynamiques ou toxicocinétiques, responsables des interactions observées lors d'expositions multiples.

TABLEAU 1

**EXEMPLES D'ASSOCIATIONS BINAIRES AYANT DONNÉ LIEU A DES INTERACTIONS
METABOLIQUES CHEZ L'ANIMAL DE LABORATOIRE**

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSES</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFERENCES</u>
• Mercure • éthanol	0,5 ug/kg 30 ml/kg (12%)	Diminution de la rétention pulmonaire du mercure.	Magos et coll., 1970
• Sélénium ¹ • Arsenite	49,4 mg/kg 4 mg/kg	Diminution de la concentration de sélénium urinaire. Augmentation de l'excrétion pulmonaire de sélénium.	Obermeyer et coll., 1971
• Benzène • Toluène	2 mg/kg 2 ml/kg	Arrêt total de l'excrétion urinaire du phénol. Diminution de l'excrétion urinaire de l'acide hippurique.	Ikeda et coll., 1972
• Styrène • Toluène	2 ml/kg 2 ml/kg	Diminution de l'excrétion urinaire des acides mandélique et phénylglyoxylique.	Ikeda et coll., 1972
• Trichloroéthylène • Toluène	N.D. ² N.D.	Diminution de l'excrétion urinaire de l'acide hippurique et de composés trichlorés.	Ikeda et coll., 1974
• Styrène • Toluène	N.D. N.D.	Diminution de l'excrétion urinaire des acides mandélique et phénylglyoxylique.	Ikeda et coll., 1975

TABLEAU 1 (suite)

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSES</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFERENCES</u>
• Méthylbutylcétone • Méthyléthylcétone	225 ppm x 7 jours 750 ppm x 7 jours	Elévation de la concentration plasmatique de méthylbutylcétone.	Abdel-Rahman et coll., 1976
• Éthanol • Diméthylformamide	2 g/kg 1 000 ppm x 4h/ jour x 3 jours	Elévation des taux sanguins d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Hanazono et coll., 1977
• Styrène • Toluène • Trichloroéthylène	55-160 ppm 0-1400 ppm 10-4000 ppm	Diminution de l'excrétion urinaire des acides mandélique (-25%) et phénylglyoxylique (-50%).	Ikeda et coll., 1978
• Styrène • Toluène	2,2 mmol/kg 10 mmol/kg	Diminution de l'excrétion urinaire (-50%) des acides mandélique et phénylglyoxylique.	Ikeda et coll., 1978
• Toluène • Xylène	0,2 ml/kg 0,2 ml/kg	Retard dans l'excrétion des métabolites urinaires.	Ogata et coll., 1979
• Chlorure de méthylène • Éthanol	5 000 ppm x 1 heure 8 000 ppm x 1 heure	Diminution de la carboxyhémoglobinémie.	Ciuchta et coll., 1979

TABLEAU 1 (suite)

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSES</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFERENCES</u>
. Chlorure de méthylène	5 000 ppm x 1 heure	Diminution de la carboxyhémoglobininémie.	Ciuchta et coll., 1979
. Isopropanol	1 350 ppm x 1 heure		
. Chlorure de méthylène	5 000 ppm x 1 heure	Diminution de la carboxyhémoglobininémie.	Ciuchta et coll., 1979
. Toluène	5 mmol/kg		
. Benzène	440 et 880 mg/kg	Diminution de l'excrétion des métabolites urinaires du benzène. Augmentation du benzène dans l'air expiré.	Andrews et coll., 1977
. Toluène	1 720 mg/kg		
. Benzène	300 mg/kg	Diminution de l'excrétion urinaire des acides hippuriques (-65%).	Mikulski et coll., 1979
. Hémimellitène	900 mg/kg		
. Benzène	300 mg/kg	Diminution de l'excrétion urinaire des acides hippuriques (-25%).	Mikulski et coll., 1979
. Toluène	900 mg/kg		
. Benzène	300 mg/kg	Diminution de l'excrétion urinaire des acides hippuriques (-18%).	Mikulski et coll., 1979
. m-Xylène	900 mg/kg		

TABLEAU 1 (suite)

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSES</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFERENCES</u>
• Benzène • o-Xylène	300 mg/kg 900 mg/kg	Augmentation de l'excrétion urinaire des acides hippuriques (+155%).	Mikulski et coll., 1979
• Tétrachloroéthylène • 1,1,1 Trichloroéthane	100 ppm 350 ppm	Diminution de l'excrétion urinaire des métabolites.	Koizumi et coll., 1982
• Bromobenzène • Toluène	2 mmol/kg 4 mmol/kg	Diminution de l'excrétion urinaire de p-bromophénol. Arrêt de la production d'o-bromophénol <u>in vitro</u> .	Koizumi et coll., 1984
• Styrène • Acrylonitrile	11,6 mmol/kg 0,6 mmol/kg	Baisse de l'excrétion urinaire des acides hippurique (-60%), mandélique (-80%) et phénylglyoxylique (-80%).	Normandeau et coll., 1984
• Trichloroéthylène • Éthanol	2 000 ppm 2,5 g/3 semaines	Augmentation de la clairance plasmatique du trichloroéthylène. Accroissement du taux d'apparition du trichloroéthanol et de l'acide trichloroacétique dans l'urine.	Nakajima et coll., 1988
• Acétonitrile • Acétone	800 - 1 790 mg/kg 800 - 1 790 mg/kg	Élévation du cyanure sanguin.	Freeman et coll., 1985

TABLEAU 1 (suite)

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSIS</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFÉRENCES</u>
• Ethanol	2,5% (v/v) dans diète liquide	Diminution des concentrations sanguines de benzène. Augmentation de la clairance	Nakajima et coll., 1985
• Benzène	500 ppm x 2 heures	sanguine du benzène. Élévation des taux sanguins d'éthanol.	
• Oxyde d'éthylène	0,68 mmol/kg	Élévation de l'acide 2-hydroxyéthyl-	Goyal et coll., 1989
• OTCA ³	5 mmol/kg	mercapturique urinaire.	
• Dibromoéthane	0,6 mmol/kg	Idem.	Goyal et coll., 1989
• OTCA	4 mmol/kg		
• Acrylonitrile	0,38 mmol/kg	Idem.	Goyal et coll., 1989
• OTCA	5 mmol/kg		
• Xylène	150 ppm x 5 heures	Élévation des taux sanguins de toluène et de xylène.	Tardif et coll., 1989a, 1989b
• Toluène	150 ppm x 5 heures	Diminution de l'excrétion urinaire des acides hippurique et méthylhippurique.	

¹ chlorure de triméthyl sélénomium

² N.D. = Non décrites

³ OTCA: acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique (précurseur du glutathion)

TABLEAU 2

LISTE DES ASSOCIATIONS BINAIRES AYANT DONNÉ LIEU A DES
INTERACTIONS MÉTABOLIQUES CHEZ L'HUMAIN

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSE</u>	<u>SUJETS</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>RÉFÉRENCES</u>
• Éthanol • Disulfure de carbone	0,57 g/kg 20 ppm	Volontaires	Augmentation de la concentration sanguine d'acétaldéhyde.	Freundt et coll., 1976
• Chlorure de méthylène • Méthanol	N.D. ¹ N.D.	Travailleurs	Accroissement de la carboxyhémoglobine.	Stewart et Hake, 1976
• Trichloroéthylène • 1,1,1-Trichloroéthane	N.D. N.D.	Travailleurs	Augmentation de la concentration sanguine de trichloroéthylène au début du quart de travail. Diminution de la concentration de trichloroéthylène dans l'air expiré à la fin du quart de travail (-65%).	Pfaffli et Backman, 1972
• Éthanol • Trichloroéthylène	0,45 g/kg 50 ppm x 6h/j x 5 j	Volontaires	Diminution du métabolisme du trichloroéthylène (-40%). Augmentation de la concentration sanguine de trichloroéthylène (+250%).	Muller et coll., 1975

TABLEAU 2 (suite)

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSE</u>	<u>SUJETS</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFERENCES</u>
. Ethanol	concentration sanguine: 0,1% 100 ppm x 7h/j x 4j	Volontaires	Augmentation de la concentration de toluène dans l'air expiré (+170%). Diminution des métabolites urinaires.	Dossing et coll., 1984
. Toluène				
. Xylène	100 mg/m ³ x 4h 49,6 mg/m ³ x 4h	Volontaires	Diminution de l'excrétion urinaire d'acide méthylhippurique (-60%).	Tarkowski, S., 1982
. Mélange (Butanol + Méthyléthylcétone Méthylisobutylcétone Naphta)				
. Ethanol	0,26 mmol/kg 50 ppm x 4h	Volontaires	Augmentation de la concentration sanguine de toluène (+42%).	Waldron et coll., 1983
. Toluène				
. Ethanol	0,8 g/kg 140 ou 240 ppm x 4h	Volontaires	Augmentation des taux sanguins de xylène (+150 à 300%). Diminution de l'excrétion urinaire d'acide méthylhippurique (-50%).	Riihimaki et coll., 1982
. Xylène				
. Ethanol	0,45 g/kg 50 ppm x 6h	Volontaires	Diminution de l'excrétion urinaire de l'acide mandélique.	Wilson et coll., 1983
. Styrene				
. Ethylbenzène	150 ppm x 4h 150 ppm x 4h	Volontaires	Diminution de l'excrétion urinaire des métabolites des deux solvants (-25%).	Engstrom et coll., 1984
. Xylène				

TABLEAU 2 (suite)

<u>SUBSTANCES</u>	<u>DOSE</u>	<u>SUJETS</u>	<u>PARAMETRES MODIFIES</u>	<u>REFERENCES</u>
• Éthanol • Toluène	0,15 mmol/kg 78 ppm x 4,5h	Volontaires	Augmentation de la concentration sanguine de toluène (+68%). Diminution de l'"uptake".	Wallen et coll., 1984
• Benzène • Toluène	17,9 ± 29,3 ppm 20,5 ± 25,8 ppm	Travailleurs	Diminution de l'excrétion urinaire d'acide hippurique et des phénols.	Inoue et coll., 1988
• Aspirine • Xylène	3 x 375 mg 100 ppm x 4h	Volontaires	Diminution de l'excrétion urinaire des acides méthyl-hippurique et salicylurique (-50%).	Campbell et coll., 1988
• Xylène • Toluène	25 ppm x 4h 55 ppm x 4h	Volontaires	Diminution de la clairance hépatique des 2 solvants.	Wallen et coll., 1985
• Plomb • Zinc	N.D. N.D.	Travailleurs	Diminution de l'excrétion urinaire de l'acide delta-amino-lévulinique (ALA).	Dutkiewicz et coll., 1979

¹ N.D.: Non décrites

TABLEAU 3

VALEURS DE CERTAINS PARAMETRES INDICATEURS DE L'EXPOSITION
A DES SOLVANTS EN MILIEU DE TRAVAIL
LORS D'UNE EXPOSITION A UNE SUBSTANCE UNIQUE

<u>CONTAMINANTS</u>	<u>PARAMETRES SUBSTANCE DOSÉE/ MILIEU BIOLOGIQUE</u>	<u>MOMENT DU PRÉLEVEMENT</u>	<u>ACGIH ¹</u>	<u>VALEURS</u>	
				BERNARD ET LAUMERYS ²	
. Benzène	Phénol/urine	A	50 mg/L		45 mg/g créat. ³
. Disulfure de carbone	Acide 2-thiazolidine 4-carboxylique/urine	A	5 mg/g créat.		--
. Diméthylformamide	N-Méthylformamide/ urine	A	40 mg/g créat.		40 mg/g créat.
	Diméthylformamide/ sang	B	--		0,15 mg/100 ml
	Diméthylformamide/ air alvéolaire	B	--		1 ppm
. Ethyl benzène	Acide mandélique/ urine	C	2 g/L		2 g/g créat.
	Ethylbenzène/sang	B	--		0,15 mg/100 ml
	Ethylbenzène/ air alvéolaire	D	2 ppm		--
. n-Hexane	2,5-Hexanedione/urine	A	5 mg/L		5,3 mg/g créat.
	n-Hexane/air alvéolaire	B	40 ppm		50 ppm
	n-Hexane/sang	B	--		0,015 mg/100 ml
	2-Hexanol/urine	A	--		0,2 mg/g créat.

TABLEAU 3 (suite)

CONTAMINANTS	PARAMETRES SUBSTANCE DOSEE/ MILIEU BIOLOGIQUE	MOMENT DU PRELEVEMENT	AOGIH ¹	VALEURS	
				BERNARD ET LAUMERYS ²	
. 1,1,1-Trichloroéthane (méthylchloroforme)	1,1,1-Trichloroéthane/air	E (B)	40 ppm	(50 ppm)	
	alvéolaire	A	30 mg/L	30 mg/g créat.	
	Trichloroéthanol (TCE)/urine	C	10 mg/L	--	
	Acide trichloroacétique (TCA)/urine	A	--	50 mg/g créat.	
	TCE + TCA/urine				
. Trichloroéthylène	TCA/urine	C	100 mg/L	75 mg/g créat.	
	TCE/sang	C	4 mg/L	0,23 mg/100 ml	
	TCE/urine	C	--	125 mg/g créat.	
	TCA + TCE/urine	C	300 mg/L	--	
	TCA/plasma	C	--	5 mg/100 ml	
	Trichloroéthylène/air alvéolaire	B (E)	(0,5 ppm)	12 ppm	
. Tétrachloroéthylène (perchloroéthylène)	TCA/urine	C	7 mg/L	--	
	Tétrachloroéthylène/sang	E	1 mg/L	--	
	Tétrachloroéthylène/air expiré	B (E)	--	60 ppm (10,5 ppm)	
	Tétrachloroéthylène/air alvéolaire	E	10 ppm	--	
. Styrene	Acide mandélique/urine	A	1 g/L (0,8 g/g créat.)	1 g/g créat.	
	Acide phénylglyoxylique/urine	A	250 mg/L	350 mg/g créat.	
	Styrène/sang	A	0,55 mg/L	--	
	Styrène/air expiré	E (B)	40 ppb (18 ppm)	--	
. Toluène	Acide hippurique/urine	A	2,5 g/g créat.	2,5 g/g créat.	
	o-Crésol/urine	A	--	1 mg/g créat.	
	Toluène/sang	A (B)	(1 mg/L)	0,1 mg/100 ml	
	Toluène/air alvéolaire	B	20 ppm	20 ppm	

TABLEAU 3 (suite)

<u>CONTAMINANTS</u>	<u>PARAMETRES SUBSTANCE DOSÉE/ MILIEU BIOLOGIQUE</u>	<u>MOMENT DU PRELEVEMENT</u>	<u>ACGIH ¹</u>	<u>VALEURS BERNARD ET LAUMERYS ²</u>
. Xylènes	Acides méthylhippuriques/urine Xylènes/sang	A	1,5 g/g créat.	1,5 g/g créat.
		B	--	0,3 mg/100 ml
. Méthyléthylcétone	Méthyléthylcétone/urine	A	2 mg/L	2,6 mg/g créat.
. Méthanol	Méthanol/urine Acide formique/urine	A	15 mg/L	7 mg/g créat.
		E	80 mg/g créat.	--
. Dichlorométhane (chlorure de méthylène)	Dichlorométhane/sang Dichlorométhane/air expiré	A	--	0,08 mg/100 ml
		A	--	35 ppm
. Cyclohexane	Cyclohexanol/urine Cyclohexane/sang Cyclohexane/air expiré	A	--	3,2 mg/g créat.
		B	--	45 ug/100 ml
		B	--	220 ppm

¹ ACGIH (1989-1990)² Bernard et Laumerys (1985)³ Créatinine

A: Fin du quart de travail.

B: Durant le quart de travail.

C: Fin du dernier quart de travail de la semaine.

D: Début du quart de travail suivant (i.e. 16 heures après la fin du quart précédent).

E: Début du dernier quart de travail de la semaine.

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH (1989-1990). Threshold limit values and biological exposure indices for 1989-1990, American Conference of Governmental Hygienist, Cincinnati, Ohio.
- Abdel-Rahman, M.S., Hetland, L.B. et Couri, D. (1976). Toxicity and metabolism of methyl-n-butyl ketone, Am. Ind. Hyg. Ass. J., vol. 37, pages 95 à 102.
- Andrews, L.S., Lee, E.W., Witmer, C.M., Kocsis, J.J. et Snyder, R. (1977). Effects of toluene on the metabolism, disposition and hemopoietic toxicity of (H-3) benzene, Biochem. Pharmacol., vol. 26, pages 293 à 300.
- Andrews, L.S. et Snyder, R. (1986) Toxic effects of solvents and vapors; dans Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, Klaassen, C.D., Amdur, M.O. et Doull, J. (éditeurs), Troisième édition, McMillan, New York, pages 636 à 668.
- Ballantyne, B. (1985). Evaluation of hazards from mixtures of chemicals in the occupational environment, J. Occup. Med., vol. 27, pages 85 à 94.
- Bernard, A. et Lauwerys, R. (1985). Les méthodes biologiques d'évaluation de l'exposition aux solvants, Cahiers Méd. Trav., vol. 12, pages 88 à 94.
- Borm, P.J.A. et de Barbanson, B. (1988). Bias in biological monitoring caused by concomitant medication, J. Occup. Med., vol. 30, pages 214 à 223.
- Campbell, L., Wilson, L.H.K., Samuel, A.M. et Gompertz, D. (1988). Interactions of m-xylene and aspirin metabolism in man, Brit. J. Ind. Med., vol. 45, pages 127 à 132.
- Carpenter, C.P., Kinkead, E.R., Geary, D.L., Sullivan L.J. et King, J.M. (1975). Petroleum hydrocarbon toxicity studies, III. Animal and human response to vapours of Stoddard solvent, Toxicol. Appl. Pharmacol., vol. 32, pages 282 à 297.
- Ciuchta, H.P., Savell, G.M. et Spiker, R.D. (1979). Effect of alcohols and toluene upon methylene chloride-induced carboxyhemoglobin in the rat and monkey. Toxicol. Appl. Pharmacol., vol. 49, pages 347 à 354.
- Dossing, M., Ballum, J., Hansen, S.H. et Lundqvist, G.R. (1984). Effect of ethanol, cimetidine and propranolol on toluene metabolism in man, Int. Arch. Occup. Env. Health, vol. 54, pages 309 à 315.
- Dutkiewicz, B., Dutkiewicz, I. et Milkowska, G. (1979). The effect of mixed exposure to lead and zinc on ALA level in urine, Int. Arch. Occup. Environ. Health, vol. 42, pages 341 à 348.

- Engstrom, K., Riihimaki, V. et Laine, A. (1984). Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure, *Int. Arch. Occup. Env. Health*, vol. 54, pages 355 à 363.
- Freeman, J.J. et Hayes, E.P. (1985). Acetone potentiation of acute acetonitrile toxicity in rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 15, pages 609 à 621.
- Freundt, K.J., Lieberwirth, K., Netz, H. et Pohlmann, E. (1976). Blood acetaldehyde in alcoholized rats and humans during inhalation of carbon disulphide vapor, *Int. Arch. Occup. Env. Health*, vol. 37, pages 35 à 46.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P. et Hodge H.C. (1984). Clinical Toxicology of Commercial Products. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Gouvernement du Québec (1978). Santé et sécurité au travail. Le ministre d'État au développement social. Editeur officiel du Québec.
- Goyal, R, Tardif, R. et Brodeur J. (1989). Influence of a cysteine prodrug, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid, on the urinary elimination of mercapturic acids of ethylene oxide, dibromoethane, and acrylonitrile: a dose-effect study, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 67, pages 207 à 212.
- Hanasono, G.K., Fuller, R.W., Broddle, W.D. et Gibson, R. (1977). Studies of the effects of N,N-dimethylformamide on ethanol disposition and on monoamine oxidase activity in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 39, pages 461 à 472.
- Ikeda, M., Ohtsuji, H. et Imamura, T. (1972). In vivo suppression of benzene and styrene oxidation by co-administrated toluene in rats and effects of phenobarbital, *Xenobiotica*, vol. 2, pages 101 à 106.
- Ikeda, M. (1974). Reciprocal metabolic inhibition of toluene and trichloroethylene in vivo and in vitro. *Int. Arch. fur Arbeitsz.*, vol. 33, pages 125 à 130.
- Ikeda, M. (1975). Modifying toxicity of mixtures through metabolic competition, *Jap. J. Hyg.*, vol. 30, page 2.
- Ikeda, M. et Hyrayama, T. (1978). Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents, *Scand. J. Work. Env. Health*, vol. 4, suppl. 2, pages 41 à 46.
- Ikeda, M. (1988). Multiple exposure to chemicals, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 8, pages 414 à 421.
- Inoue, O., Seiji, K., Watanabe, T., Kasahara, H. Nakatsuka, H., Yin, S., Li, S., Cai, S., Jin, C. et Ikeda, M. (1988). Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 60, pages 15 à 20.

- Koizumi, A., Kumai, M. et Ikeda (1982). In vivo suppression of 1,1,1-trichloroethane metabolism by co-administered tetrachloroethylene: an inhalation study. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, vol. 29, pages 196 à 199.
- Koizumi, A., Sadamoto, T., Naganuma H., et Ikeda, M. (1984). Mechanisms for modification of bromobenzene hepatotoxicity by co-administered toluene and chlorobenzene, *Am. J. Ind. Med.*, vol. 6, pages 241 à 250.
- Lajoie, A. et Goyer, N. (1985). L'utilité de la mesure en hygiène industrielle: le point de vue d'un analyste après 4 ans et 140 000 analyses. Résumé de présentation au VII Congrès de l'Association pour l'hygiène industrielle au Québec, à Hull le 2 mai 1985. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec, Montréal.
- Lajoie, A., Ménard, L. et Ostiguy, C. (1988). Présentation des résultats d'analyses produits en 1986, Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec, Montréal.
- Lauwerys, R. (1982). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Masson, Paris.
- Lauwerys, R.R., et Bernard, A. (1985). La surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels. Position actuelle et perspectives de développement, *Scand. J. Occup. Env. Health*, vol. 11, pages 155 à 164.
- Lu, F.C. (1985). Modifying factors of toxic effects; dans "Basic Toxicology" (Fundamentals, Target Organ and Risk Assessment), Hemisphere Publ. Corp., Washington, McGraw-Hill, pages 55 à 67.
- Magos, L., Clarkson, T.W. et Greenwood, M.R. (1973). The depression of pulmonary retention of mercury vapor by ethanol: identification of the site of action, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 26, pages 180 à 183.
- Mikulski, P., Wiglusz, R., Galuszko, E. et Delag, G. (1979). Reciprocal metabolic effect of benzene and its methyl derivatives in rats. I: Study in vivo, *Bull. Inst. Marine Tropical Med.*, vol. 30, pages 77 à 88.
- Muller, G., Spassowski, M. et Henschler, D. (1975). Metabolism of trichloroethylene in man. III Interaction of trichloroethylene and ethanol, *Arch. Toxicol.*, vol. 33, pages 173 à 179.
- Nakajima, T., Okugama, S., Yonekura, I. et Sato, A. (1985). Effects of ethanol and phenobarbital administration on the metabolism and toxicity of benzene, *Chem. Biol. Int.*, vol. 55, pages 23 à 28.

- Nakajima, T., Okino, T., Okuyama, S., Kaneko, I., Yokenura, I. et Sato, A. (1988). Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity: Difference from the effect of phenobarbital, *Toxicol Appl. Pharmacol.*, vol. 94, pages 227 à 237.
- NIOSH (1977). National Occupational Harzard Survey. Survey Analysis and Supplemental Tables. Volume III, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati.
- Normandeau, J., Chakrabarti, S. et Brodeur, J. (1984). Influence of simultaneous exposure to acrylonitrile and styrene on the toxicity and metabolism of styrene in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 75, pages 346 à 349.
- Obermeyer, B.D., Palmer, L.S., Olson, O.E. et Halverson, W. (1971). Toxicity of trimethylselenonium chloride in the rat with and without arsenite, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 20, pages 135 à 146.
- Ogata, M. et Fujii, T. (1979). Urinary excretion of hippuric-acid and m-methylhippuric-acid after administration of toluene and m-xylene mixture to rats, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 43, pages 45 à 51.
- Pfaffli, P. et Backman, A.L. (1972). Trichloroethylene concentrations in blood and expired air as indicators of occupational exposure. A preliminary report, *Scand. J. Work Environ. Health*, vol. 9, pages 140 à 144.
- Québec (1989). Règlement sur la qualité du milieu de travail, Québec, 5-2.1 r 15.
- Riihimäki, V., Savolainen, K., Pfaffli, P., Pekari, K., Sippel, H.W. et Laine, A. (1982). Metabolic interaction between m-xylene and ethanol, *Arch. Toxicol.*, vol. 49, pages 253 à 263.
- Sparrow, M. (1982). L'industrie des plastiques renforcés au Québec, Ministère de l'Industrie, du Commerce et du Tourisme, Québec.
- Statistique Canada (1983). Catalogue annuel 46-210, cité dans "Toxicité des principaux solvants réglementés (CSST)", Répertoire toxicologique, Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec (1987).
- Stengel, B. (1988). Conférence prononcée à Paris le 22 février 1988 à l'Institut de la santé et de la recherche médicale (Unité 88), dans le cadre de l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux solvants dans une étude épidémiologique.
- Stewart, R.D. et Hake, C.L. (1976). Paint-remover hazard, *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 235, pages 398 à 401.

- Tardif, R., Plaa, G.L. et Brodeur, J. (1989a). Evidence of metabolic interaction between toluene and xylene in rats after inhalation, *The Toxicologist*, vol. 9, page 250.
- Tardif, R., Plaa, G.L. et Brodeur, J. (1989b). Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on parameters of biological monitoring of exposure in rats. *Comptes rendus du 32e Congrès annuel de la Fédération canadienne des sociétés de biologie*, vol. 32, p. 112.
- Tarkowski, S. (1982). Excretion of methylhippuric acids in the urine of persons exposed to xylene and to a mixture of solvents; dans "Combined exposure to chemicals" (Interim document no. 11)", Organisation mondiale de la santé, Copenhague, pages 269 à 282.
- Thompson, C.N. (1982). An industry view on the safe use of solvents; dans "Safe use of solvents", Collings, A.J. et Luxon, S.G., IUPAC, Academic Press, London, 1982.
- Truchon, G., Gérin, M. et Brodeur, J. (sous presse). Urinary excretion of mandelic, phenylglyoxylic and specific mercapturic acids in rats exposed repeatedly by inhalation to various concentrations of styrene vapors, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, sous presse.
- Waldron, H.A., Cherry, N. et Johnston, J.D. (1983). The effects of ethanol on blood toluene concentrations, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 51, pages 365 à 369.
- Wallen, M., Naslund, P.H. et Nordqvist, M.B. (1984). The effects of ethanol on the kinetics of toluene in man, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 76, pages 414 à 419.
- Wallen, M., Holm, S., et Nordqvist, M.B. (1985). Coexposure to toluene and p-xylene in man: uptake and elimination, *Brit. J. Ind. Med.*, vol. 42, pages 111 à 116.
- Wilson, H.K., Robertson, S.M., Waldron, H.A. et Gompertz, D. (1983). Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour, *Brit. J. Ind. Med.*, vol. 40, pages 75 à 80.

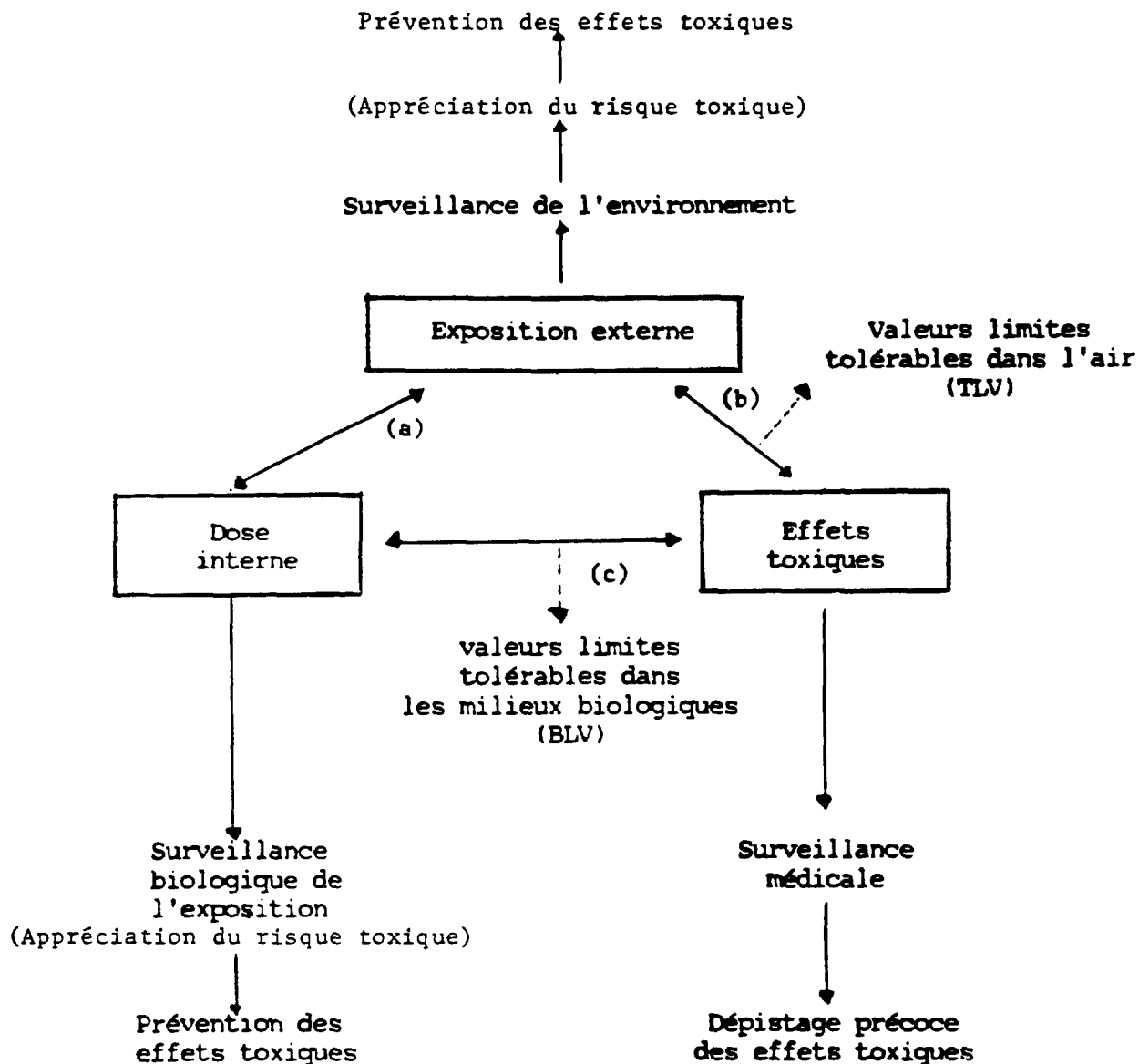


FIGURE 1 Relations entre exposition externe, dose interne et effets toxiques sous-tendant les programmes de surveillance de la santé en milieu de travail. (Reproduit de Lauwerys et Bernard, 1985).