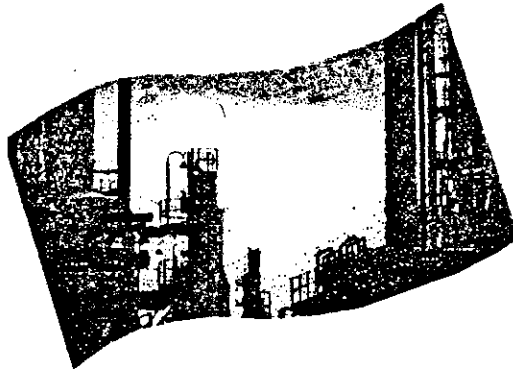


**Analyse critique portant
sur la conversion des valeurs
limites tolérables dans l'air
(TLV) et des valeurs limites
tolérables dans les milieux
biologiques (BLV) en vue de
les adapter à des horaires
de travail non conventionnels**



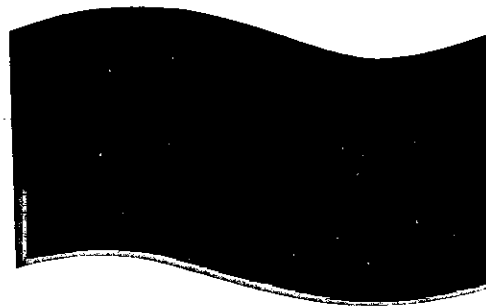
**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Jules Brodeur, Hannan Krishnan
et Raj Goyal

Juin 1993

R-070

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,

**Analyse critique portant
sur la conversion des valeurs
limites tolérables dans l'air
(TLV) et des valeurs limites
tolérables dans les milieux
biologiques (BLV) en vue de
les adapter à des horaires
de travail non conventionnels**

Jules Brodeur, Hannan Krishnan
et Raj Goyal

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, juin 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

Les valeurs limites tolérables d'exposition à des contaminants présents dans l'air (TLV) ont été établies pour des périodes de travail d'une durée de 8 heures par jour et ce, pour des semaines comptant 5 journées consécutives de travail. Compte tenu de la popularité croissante des horaires de travail non conventionnels, en particulier de ceux résultant en un prolongement de la durée d'exposition à des contaminants, il est important de développer des stratégies visant à adapter les valeurs limites tolérables à cette nouvelle réalité.

L'objectif du présent travail est de présenter une analyse critique des principales approches de conversion des valeurs limites tolérables des contaminants dans l'air (TLV) pour ajuster celles-ci à des horaires de travail non conventionnels; l'analyse critique couvrira également l'opportunité d'ajuster, pour les mêmes raisons, le pendant biologique des TLV, soit les valeurs limites tolérables d'exposition à des contaminants dans les milieux biologiques (BLV).

Durant la dernière décennie, un certain nombre de méthodes permettant d'effectuer un ajustement des TLV ont été développées. Deux de ces méthodes sont de type mathématique et elles sont relativement simples: l'une est basée sur la loi de Haber, l'autre est identifiée du nom de ses auteurs, Brief et Scala. D'autres méthodes, plus élaborées, font appel à des approches pharmacocinétiques: modèles cinétiques à compartiments, pour les unes, et modèles cinétiques à base physiologique, pour les autres. Une comparaison des avantages et des inconvénients de chacune de ces méthodes révèle que:

i) la méthode basée sur la loi de Haber est très simple d'utilisation, puisqu'elle corrige de façon directe, proportionnellement à l'allongement de la période de travail. Cependant elle ne tient nullement compte de la réalité biologique,

c'est-à-dire du raccourcissement de la période de récupération entre les quarts de travail, lequel raccourcissement est susceptible de conduire à une augmentation de la charge corporelle due au contaminant;

ii) la méthode de Brief et Scala, quant à elle, prend en considération le raccourcissement de la période de récupération, mais non la demi-vie biologique des contaminants. De toutes les méthodes, c'est la plus exigeante, c'est-à-dire c'est elle qui résulte en l'abaissement le plus considérable de la TLV, une fois l'ajustement effectué;

iii) la méthode pharmacocinétique à compartiments repose sur un principe toxicologique voulant que la charge corporelle maximale due à un contaminant soit, de quelque façon, reliée à la demi-vie biologique d'un contaminant, à la durée de l'exposition et à celle de la période de récupération entre les quarts de travail. L'ajustement qui en résulte est moins conservateur et plus précis que ce n'est le cas avec les méthodes précédentes. De plus, sur la seule base de la durée de la demi-vie biologique, cette méthode permet d'identifier les situations où un ajustement de la TLV ne sera pas nécessaire. Par ailleurs, elle comporte certaines lacunes: 1) ce n'est pas chose facile, en effet, de déterminer la demi-vie biologique réelle d'un contaminant chez l'humain; 2) la méthode simplifie parfois à l'extrême la complexité des mécanismes assurant l'absorption, la distribution et l'élimination des contaminants; 3) l'assujettissement de la méthode à une donnée telle la charge corporelle maximale, en tant qu'indicateur de risque toxique, met l'accent de façon trop considérable sur un paramètre à dimension ponctuelle, alors que l'idéal serait de prendre en considération un paramètre reflétant mieux l'ensemble de la cinétique d'un contaminant;

iv) la méthode pharmacocinétique à base physiologique est celle

qui se rapproche le plus de la réalité biologique. Elle s'appuie en effet sur un ensemble de données reflétant les caractéristiques physico-chimiques des contaminants, les particularités physiologiques des organes perfusés par le sang et la capacité des systèmes de transformation métabolique et d'excrétion des contaminants. La base d'ajustement de la TLV n'est plus la demi-vie biologique, mais la concentration tissulaire (dose interne) intégrée pour toute la durée d'exposition, que l'on conçoit être un indicateur fiable du risque toxique. A l'aide d'un logiciel approprié, et en faisant appel à des données de la littérature, nous avons fait l'exercice de simuler, par modélisation pharmacocinétique à base physiologique, des expositions de durée variable à quelques solvants: nous présentons les résultats de la simulation sous la forme de valeurs TLV ajustées à des horaires de travail de 12 heures.

La principale lacune à l'exploitation élargie de cette méthode réside dans l'absence relative de données toxicologiques permettant de relier la dose interne à un niveau donné d'atteinte toxique dans les tissus-cibles. Cette lacune n'est toutefois pas propre à cette méthode, mais elle n'est que plus évidente dans le cas de celle-ci du fait de la nature même des composantes du modèle pharmacocinétique à base physiologique.

Dans le contexte du mandat institutionnel de l'IRSST, la méthode pharmacocinétique à base physiologique est définitivement celle qui doit retenir l'attention: elle est celle dont l'assise scientifique est la plus poussée, et la mieux adaptée à la réalité biologique de l'organisme humain; c'est aussi celle qui offre le champ de recherche avec le potentiel de fécondité le plus élevé.

La toxicologie moderne offre donc des outils fort utiles pour l'ajustement des TLV dans les cas d'horaires de travail non conventionnels. Par ailleurs, il ne s'avère pas nécessaire de procéder à pareils ajustements pour les valeurs limites tolérables

d'exposition dans les milieux biologiques (BLV). La BLV est assimilable, en effet, à une valeur seuil en rapport avec un effet toxique, et cette valeur ne peut être modifiée par les circonstances entourant l'exposition, pour autant que la valeur BLV possède la dimension d'une concentration et soit déterminée à partir d'un milieu biologique tel le sang et l'air expiré. Par contre, si la valeur BLV possède la dimension d'une quantité, ce qui est le cas pour une mesure d'excrétion urinaire, il importe alors de réévaluer systématiquement ces valeurs limites.

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

i) d'encourager l'utilisation de la méthode pharmacocinétique à base physiologique pour procéder à l'ajustement des TLV dans les cas d'horaires non conventionnels;

ii) de faire connaître qu'il existe ici même au Québec une expertise scientifique permettant d'effectuer de tels ajustements;

iii) de faire effectuer des recherches sur différents aspects de la méthode pharmacocinétique à base physiologique: aspects portant sur le développement d'outils méthodologiques ou analytiques plus efficaces, et aspects portant sur l'application de la méthode à la solution et à l'interprétation de cas complexes d'exposition à des contaminants. Des suggestions spécifiques quant aux sujets de recherche à privilégier sont formulées au chapitre 6 du présent document.

4.2 Influence des horaires de travail prolongés sur les valeurs BLV	30
5. CONCLUSION	37
6. SUGGESTIONS	39
7. BIBLIOGRAPHIE	41
8. FIGURE 1	45
9. ANNEXE 1	

Note préliminaire sur les termes et les sigles utilisés dans ce travail.

Dans un travail comme celui-ci, où l'on doit référer continuellement à des textes de la littérature anglo-saxonne, donc à un vocabulaire anglo-saxon qui souvent a pris racine dans le langage d'usage français, il est important d'indiquer clairement comment se traduisent en français les termes utilisées dans la langue anglaise.

Ainsi, le terme "Threshold Limit Value" utilisé par la "American Conference of Governmental Industrial Hygienists" (ACGIH) est traduit par Lauwerys et Bernard (1985) sous le terme "Valeur limite tolérable (dans l'air)". Le terme "Biological Exposure Index" de l'ACGIH est traduit par les mêmes auteurs sous le terme "Valeur limite tolérable dans les milieux biologiques".

Par ailleurs, dans le langage écrit comme dans le langage parlé, il est courant d'utiliser des abréviations ou des sigles. Souvent issus de la langue anglaise, ces sigles ont acquis un symbolisme tel qu'ils sont facilement repris dans la langue française, du moins celle du langage technique québécois. Sans faire de concession induite à ces formes d'anglicisme, nous avons choisi dans le texte, par souci d'efficacité, d'utiliser, lorsque l'occasion se présente, des sigles originant de la langue anglaise. Ainsi le terme TLV désignera l'expression "Valeur limite tolérable dans l'air" et ELV, plutôt que BEI, désignera l'expression "Valeur limite tolérable dans les milieux biologiques". La raison de ce choix est d'ordre éminemment pratique, le terme "Biological Limit Value" symbolisant de façon plus efficace le parallélisme fonctionnel entre les déterminations effectuées dans l'environnement, d'une part, et celles effectuées dans les milieux biologiques, d'autre part. Par contre, le signe BEI sera utilisé lorsqu'il sera nécessaire de faire référence, de façon spécifique, aux valeurs limites tolérables prescrites par l'ACGIH.

Soulignons, en passant, qu'en République Fédérale allemande, les termes correspondants sont, une fois traduits en anglais, "Maximum Concentrations" dont le sigle est MAK, et "Biological Tolerance Values" dont le sigle est BAT.

1. INTRODUCTION

Au début des années soixante-dix, plusieurs industries ont commencé à implanter de nouveaux types d'horaire de travail (Brief et Scala, 1975). L'adoption d'horaires particuliers répondait alors à un souci de rationaliser l'utilisation soit de la main-d'oeuvre, soit des équipements, bref des diverses composantes reliées aux processus de production. Les raffineries d'huile, les compagnies pharmaceutiques, les fabricants de produits chimiques, de même que les aciéries et alumineries, représentent autant de secteurs industriels où, souvent, l'on retrouve des processus en opération continue. Ces derniers requièrent la présence constante d'une main-d'oeuvre qualifiée assurant la continuité des opérations dont l'arrêt pourrait, à l'occasion, engendrer des coûts additionnels ou remettre en question le caractère sécuritaire de ces opérations. Il importe aussi de préciser que, dans plusieurs domaines, les processus en opération continue permettent des économies appréciables d'énergie. Il existe actuellement plusieurs types d'horaires de travail, chacun étant adapté à des situations particulières. La plupart ont été élaborés sur la base de considérations propres aux processus industriels mis en cause. Parmi ces horaires nous retiendrons ceux rencontrés assez fréquemment aujourd'hui à travers le monde (Brief et Scala, 1975; Nollen, 1981):

- (i) l'horaire réparti sur 6 semaines, consistant en 3 jours de travail, de 12 heures par jour, durant les 3 premières semaines et, durant les 3 semaines suivantes, 4 jours de travail de 12 heures par jour;
- (ii) la semaine de 4 jours, à raison de 10 heures de travail par jour;
- (iii) l'horaire de type 56/21, 8 qui consiste en 56 jours de travail consécutifs (8 heures/jour) suivis d'un congé d'une durée de 21 jours;
- (iv) l'horaire 14/7, 8-12: 14 jours consécutifs de travail, où

la journée de travail peut compter de 8 à 12 heures, suivis de 7 jours de congé;

- (v) l'horaire 5/4, 9 consistant en une alternance de semaines de travail comptant 5 et 4 jours d'une durée de 9 heures.

Les valeurs limites tolérables d'exposition (concentration des contaminants dans l'air) qui sont largement reconnues aujourd'hui sont celles suggérées par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Elles sont désignées sous le sigle TLV (Threshold Limit Values). Ces limites ont été établies pour des périodes de travail d'une durée de 8 heures par jour et ce pour des semaines comptant 5 journées consécutives de travail. Elles représentent les niveaux d'exposition en deça desquels des expositions répétées jour après jour, pendant la durée de la vie active, ne résulteront pas en des effets néfastes pour la santé des travailleurs.

Or, les principes de base de la pharmacocinétique nous enseignent que, dans certains cas, l'allongement de la période d'exposition à des contaminants conduit à une augmentation substantielle des concentrations sanguines et tissulaires de ceux-ci (Veng-Pendersen et al., 1987). On reconnaît également que, lorsque des personnes travaillent sur la base d'horaires prolongés, elles encourent des risques accrus d'être victimes d'accidents ou de souffrir de divers maux: la diminution de la durée de la période de récupération, ainsi que l'accroissement de la dose journalière totale sont invoqués comme explications à l'augmentation du risque.

Le sentiment généralement répandu est qu'il importe de réévaluer, en certains cas, les valeurs limites tolérables reconnues (TLV), afin de tenir compte d'horaires de travail non habituels. Au nombre des arguments qui militent en faveur de tels changements, on peut citer:

- i) le fait que les TLV, telles qu'adoptées par l'ACGIH, ont été élaborés en fonction d'horaires de travail conventionnels de 8 heures

par jour, 40 heures par semaines de cinq jours consécutifs;

ii) le fait que les effets toxiques découlant de l'exposition à des contaminants ne sont pas fonction uniquement de la concentration et de la durée d'exposition, mais aussi d'un ensemble de facteurs complexes qui gouvernent la captation, le cheminement et l'élimination des contaminants et dont l'influence peut justement être modulée par les circonstances entourant l'exposition (Paustenbach, 1985).

2. OBJECTIFS DU PRÉSENT TRAVAIL

L'objectif du présent travail est de présenter une analyse critique des principales approches de conversion des valeurs limites tolérables de contaminants dans l'air (TLV) pour adapter celles-ci à des horaires de travail non conventionnels; l'analyse critique couvrira également l'opportunité d'ajuster, pour les mêmes raisons, le pendant biologique des TLV, soit les valeurs limites tolérables de contaminants dans les milieux biologiques (BLV).

Un objectif subsidiaire est de formuler des recommandations portant sur des besoins de recherche en matière de conversion des limites admissibles en fonction de la durée des horaires de travail.

3. ANALYSE CRITIQUE DES PRINCIPALES MÉTHODES DE CONVERSION DES TLV

A ce stade de notre travail, nous ne saurions passer sous silence un document intitulé: "Influence des horaires variables sur la toxicologie des contaminants", rédigé par Robert Daniel de la Direction Hygiène du Travail, à la Direction générale de la prévention-programmation, Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST), en date de janvier 1983.

Selon les termes mêmes de l'auteur, "... le présent document a

pour but de colliger les données existantes sur les modèles actuellement en vigueur ou sur les modèles suggérés par la littérature scientifique en vue de l'établissement de facteurs généraux de correction applicables aux limites d'expositions. Ce document constitue donc un recueil, une monographie sur les modèles de correctifs à apporter aux limites d'expositions ...".

Rédigé au début des années '80, ce document avait pour objectif de faire le point, de façon critique, sur les approches, connues à l'époque, visant à corriger les limites admissibles d'exposition en fonction de la durée des horaires de travail. L'approche pharmacocinétique à base physiologique n'y était donc pas discutée. Le document visait également à recenser les méthodologies retenues dans d'autres provinces ou d'autres pays dans le but d'effectuer la correction des limites admissibles. Ce document cherchait donc à répondre aux besoins très pratiques d'un organisme exerçant des responsabilités dans le domaine de la réglementation de la qualité de l'environnement en milieu de travail; à partir de modèles bien établis et de règles de pratique éprouvées, le document dégagait des recommandations en vue de l'adoption éventuelle de normes d'exposition s'appliquant aux situations d'horaires de travail non conventionnels. La table des matières de ce document est présentée en Annexe 1.

L'acceptabilité des valeurs TLV repose sur le fait que l'exposition répétée à des contaminants, en deça des valeurs suggérées, ne résultera pas en une augmentation progressive de la charge corporelle (Hickey et Reist, 1977). L'équilibre recherché, en ce domaine, risque d'être perturbé dans le cas d'horaires de travail inhabituels, même si la durée d'exposition, après une semaine de travail, n'excède pas 40 heures (Paustenbach, 1985). En matière d'augmentation progressive de la charge corporelle, dans le contexte d'une exposition en milieu de travail, le point critique se situe à partir du moment où la demi-vie biologique d'un contaminant excède 3

ou 4 heures (Paustenbach, 1985; Veng-Pendersen et al., 1987). Il importe donc, dans un premier temps, de jeter un regard très élargi sur l'ensemble des contaminants du milieu de travail et d'identifier, à cette occasion, les catégories les plus susceptibles de conduire à une augmentation de la charge corporelle, sous l'influence d'horaires de travail prolongés.

Sur ce point, le document intitulé "Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials" et préparé par une Commission d'étude de la République fédérale allemande (DFG, 1986) est de très grande valeur. Ce document, assimilable à celui préparé annuellement par l'ACGIH (ACGIH, 1989-1990), renferme une classification des contaminants qui permet de dégager les catégories suivantes:

- I. les irritants locaux: acétaldéhyde, acide acétique, acroléine, etc.;
- II. les substances à action systémique et à début d'action rapide
 1. possédant une demi-vie biologique inférieure à 2 heures: acétonitrile, 2-butanone, monoxyde de carbone, etc.;
 2. possédant une demi-vie biologique d'une durée de 2 à 8 heures: aniline, bromoéthane, toluène, etc.;
- III. les substances à action systémique et à début d'action lent, possédant une demi-vie biologique supérieures à 8 heures (et donc fortement cumulatives): pesticides, métaux, disulfiram, etc.;
- IV. les substances à très faible potentiel toxique: propane, éthanol, isobutane, halofluoroalcanes, etc.;
- V. les substances à odeurs très fortes: buthanethiol, diéthylamine, méthyl styrène, etc.

Il va de soi que les substances des catégories I, IV et V ne posent pas problème, pour diverses raisons, et ne feront donc pas

l'objet de discussion dans le présent travail. De même, les substances de catégorie III, en raison de leur très grand potentiel cumulatif, risquent peu de voir leur degré de charge corporelle affecté par la modification de la durée des horaires de travail, pour autant bien sûr que l'exposition totale au cours d'une période de plusieurs jours à quelques semaines ne soit pas substantiellement accrue. Reste donc les substances de la catégorie II; parmi celles-ci, celles de la sous-classe II-2 sont les plus susceptibles de voir leur charge corporelle s'accroître sous l'influence d'un allongement des horaires de travail. Ce sont donc celles-ci qui méritent le plus d'attention.

3.1 Méthodes de conversion des TLV

On retrouve dans la littérature un certain nombre de méthodes permettant d'effectuer un ajustement des TLV. Deux de ces méthodes sont de type mathématique et elles sont relativement simples: l'une est basée sur la loi de Haber, l'autre est identifiée du nom de ses auteurs, Brief et Scala (1975). D'autres méthodes, plus élaborées, font appel à des modèles toxicocinétiques (Mason et Dershin, 1976); Hickey et Reist, 1977, 1979; Roach, 1978; Hickey, 1980; Veng-Pendersen et al., 1987; Saltzman, 1988). En dernier lieu, la méthode dérivée du modèle pharmacocinétique à base physiologique, suggérée par Andersen et al. (1987), semble particulièrement attrayante. Paustenbach (1985) a récemment rédigé un article de revue sur les méthodes de conversion. Pour sa part, Calabrese (1977) a discuté des principaux inconvénients que présentent les méthodes basées sur des formules à bases mathématiques. Nous discuterons maintenant de quelques-unes des approches les plus connues.

3.1.1 Méthodes à bases mathématiques

3.1.1.1 Méthode basée sur la loi de Haber

Le principe de la loi de Haber constitue le fondement à partir duquel se sont développées 2 méthodes de conversion à bases mathématiques: celle de Brief et Scala (1975) et celle de OSHA

(1979). La loi de Haber soutient que le produit de la concentration d'un contaminant par le temps durant lequel il y a exposition entraîne un effet toxique constant, à l'intérieur de certaines limites de concentration et de durée d'exposition (pour réf., voir Hickey et Reist, 1979). On peut donc exprimer la loi de Haber selon la formule suivante:

$$C_n t_n = C_x t_x \quad (1)$$

où:

C_n = valeur normale de la TLV;

t_n = durée normale de l'exposition (8 heures/jour, dans le cas d'une substance caractérisée par une toxicité non-cumulative; 40 heures/semaine, dans le cas d'une substance caractérisée par une toxicité cumulative);

C_x = valeur ajustée de la TLV en fonction du nouvel horaire;

t_x = durée d'exposition selon le nouvel horaire.

La TLV (C_n) est multipliée par un facteur de correction F et l'on obtient la nouvelle valeur TLV (C_x). Le facteur de correction n'est rien d'autre que le rapport entre les durées d'exposition:

$$F = t_n/t_x$$

En se basant sur l'équation (1),

$$C_x = C_n t_n/t_x$$

$$C_x = C_n F \quad \text{ou:}$$

$$\text{TLV ajustée} = \text{TLV normale} \times F$$

Donc, si au lieu d'être de 8 heures, la nouvelle durée d'exposition passe à 12 heures,

$$F = 8/12 = 0.67$$

Cependant, la loi de Haber ne donne pas un résultat entièrement satisfaisant, car la sévérité de l'effet toxique résultant d'une

exposition d'une durée quelconque ne saurait être estimée de façon juste sur la seule base du produit de la concentration par le temps: il faut faire intervenir également des facteurs qui tiennent compte du sort métabolique du contaminant dans l'organisme.

3.1.1.2 Méthode de Brief et Scala

La méthode de Brief et Scala (1975) est également simple. Elle fait intervenir la notion qu'à l'occasion d'une exposition prolongée, il importe d'ajuster la TLV de façon à tenir compte à la fois de la durée accrue de la période d'exposition, mais aussi de la durée réduite de la période de récupération. Elle s'exprime donc sous la forme suivante:

$$\text{Facteur de correction de la TLV (FC)} = \frac{8}{h} \times \frac{24 - h}{16}$$

où h = la durée du nouvel horaire de travail (h > 8 heures).

Si l'on préfère corriger la TLV en fonction d'un horaire de travail de 40 heures, la méthode suggère de calculer ainsi le facteur de réduction:

$$\text{FR} = \frac{40}{h} \times \frac{168 - h}{128}$$

où h = la durée du nouvel horaire de travail (h > 40 heures).

Une lacune majeure de cette méthode réside dans le fait qu'elle ne tient pas compte de certaines caractéristiques biologiques déterminantes, tels la demi-vie biologique du contaminant, ainsi que le mécanisme de toxicité de celui-ci. C'est pourquoi le FR calculé pour un horaire de travail donné est le même pour tous les produits chimiques, bien que ce ne soit pas le cas, évidemment, pour la durée de la demi-vie biologique. Pour plusieurs contaminants, cette méthode conduit à surestimer le degré d'ajustement vers la baisse de

la valeur TLV.

3.1.2 Méthodes à bases pharmacocinétiques

3.1.2.1 Modèles à compartiments

Mason et Dershin (1976) furent les premiers à proposer une méthode faisant appel à des modèles pharmacocinétiques. Par la suite, plusieurs autres méthodes de ce genre furent proposées (Hickey et Reist, 1977, 1979; Roach, 1978; Hickey, 1980; Veng-Pendersen, 1984; Veng-Pendersen et al., 1987; Saltzman, 1988). La justification scientifique de ces modèles réside dans le fait que la charge corporelle augmente ou diminue en fonction de la durée de la demi-vie biologique d'un contaminant; ce principe s'applique à toute situation où un contaminant est absorbé à l'intérieur d'une période de temps finie, l'exposition au cours d'un quart de travail ne faisant pas exception. C'est également la durée de la demi-vie qui déterminera à quel moment, après le début d'une exposition, la concentration du contaminant atteindra un plateau stable dans l'organisme.

Les différentes méthodes pharmacocinétiques utilisées à ce jour sont pratiquement identiques. Elles présentent plusieurs joints intéressants.

i) Elles prennent en considération la demi-vie biologique des contaminants, ainsi que le nombre d'heures travaillées de façon quotidienne ou hebdomadaire. Ainsi, dès le départ, sur la seule base de la durée de la demi-vie, ces méthodes peuvent identifier les situations où un ajustement de la TLV ne sera pas nécessaire.

ii) Elles tiennent compte de la concentration et des caractéristiques physico-chimiques des contaminants, ainsi que des taux de captation et d'excrétion de ceux-ci.

iii) Elles permettent d'apprécier le risque toxique en fonction de la charge corporelle maximale plutôt qu'en fonction de la charge corporelle moyenne ou résiduelle; ceci peut s'avérer utile surtout dans le cas de substances ayant un début d'action rapide. De plus,

le moment d'atteinte de la concentration maximale peut être calculé pour chaque type d'exposition.

Ainsi, de façon attendue, pour les contaminants dont la durée de demi-vie est très courte (< 1 heure), toutes les méthodes (Mason et Dershin, 1976; Hickey et Reist, 1977, 1979; Roach, 1978) recommandent de ne pas modifier la TLV à l'occasion d'horaires de travail non conventionnels. Par contre, pour les contaminants dont la durée de demi-vie est très longue (plusieurs heures ou plusieurs jours, comme c'est le cas avec certains métaux), la TLV devra être ajustée, de préférence en se basant sur le nombre d'heures travaillées par semaine.

Il existe deux types fondamentaux de modèles pharmacocinétiques à compartiments:

- i) des modèles à compartiment unique;
- ii) des modèles à compartiments multiples.

Le modèle uni-compartmental perçoit l'organisme comme étant un ensemble homogène, possédant un volume fixe. Il assume que les contaminants se distribuent de façon uniforme dans les fluides et les tissus de l'organisme. Il assume également que les concentrations augmentent ou diminuent selon les mouvements d'entrée ou de sortie des contaminants.

De son côté, le modèle multi-compartmental perçoit l'organisme comme étant formé de deux ou plusieurs compartiments: i) le sang et ii) un(des) tissu(s). Il assume que le sang assure le transport rapide des contaminants, par perfusion, vers le(s) tissu(s) et que par la suite il existe un état d'équilibre dynamique; certains organes sont mieux perfusés que d'autres, certains exercent une fonction d'élimination, d'autres celle d'emmagasinage. Il est rare cependant que le modèle choisi excède le nombre de deux compartiments; plus souvent qu'autrement, pour les besoins

d'ajustement de la TLV, on assimile l'organisme à une boîte homogène, donc à un modèle uni-compartmental.

3.1.2.1.1 Modèles pharmacocinétiques à compartiment unique

Les modèles proposés par Mason et Dershin (1976), Hickey et Reist (1977, 1979) et Roach (1978) en vue de l'ajustement de la TLV sont précisément des modèles à un compartiment. Il s'agit d'une simplification extrême qui peut être acceptable dans certains cas, même si la réalité suggère l'existence de phénomènes biologiques plus complexes. En pratique, donc, dans la majorité des cas, l'utilisation de modèles à un seul compartiment génère des données semblables à celles issues de modèles plus complexes (Mason et Dershin, 1976; Hickey et Reist, 1977, 1979; Roach, 1978; Hickey, 1980).

Tout comme les méthodes axées sur l'utilisation de formules mathématiques, les méthodes s'appuyant sur des modèles pharmacocinétiques à un compartiment génèrent un facteur de correction (FC) déterminé par le comportement cinétique du contaminant. Le but visé, lors de la correction, est d'empêcher que la concentration maximale d'un contaminant dépasse la concentration maximale de la charge corporelle atteinte durant une période de travail normale de 8 heures. Différents auteurs, cités plus haut, ont suggéré des approches pratiquement identiques; c'est toutefois celle de Hickey et Reist (1977, 1979) qui a retenu le plus d'attention et c'est donc celle-ci qui fera l'objet de notre analyse.

Le facteur FC est ici fonction de la durée de la période de travail et de la demi-vie biologique (T_*) du contaminant. L'annotation souscrite "m", dans le facteur FC_m , indique que le facteur de correction utilise la valeur de la concentration maximale d'un contaminant comme base pour l'estimation du risque toxique: il s'agit, en somme, lors de la correction, de ne pas excéder cette

concentration maximale.

TLV corrigée = FC_m x TLV normale

L'équation pour FC_m est la suivante:

$$FC_m = \frac{(1 - e^{-8k})(1 - e^{-120k})}{(1 - e^{-hk})(1 - e^{-24dk})} \quad (2)$$

où ;

k = constante d'élimination du contaminant ($k = \ln 2/T_{1/2}$);

h = durée en heures de l'horaire modifié;

d = nombre de jours travaillés durant la semaine selon l'horaire modifié;

L'équation (2) peut être utilisée pour déterminer la TLV corrigée pour toute cédule d'exposition. En effet, elle tient compte du nombre d'heures travaillées par jour, du nombre de jours travaillés durant la semaine, de la durée de la période de repos entre les expositions et de la demi-vie biologique du contaminant.

Les modalités d'ajustement proposées par Hickey et Reist (1977) peuvent être utilisées pour prédire la concentration permise, ainsi que la durée acceptable d'une exposition. Elles sont établies de manière à prévenir le dépassement de la concentration maximale durant un quart de travail, même dans le cas où l'exposition est limitée à de brèves excursions vers des concentrations élevées. La méthode peut, de plus, servir à ajuster la TLV en tenant compte d'expositions additionnelles subies en dehors des heures de travail. Pour ce faire, la méthode incorpore des éléments qui tiennent compte des périodes d'excursion. Ainsi, si l'on assume que l'exposition est limitée à une seule excursion quotidienne d'une durée t_m , l'équation du facteur FC_m devient:

$$FC_m = \frac{1 - e^{-kt}n}{1 - e^{-kt}m} \quad (3)$$

où;

$$k = \ln 2 / T_{\frac{1}{2}}$$

t_m = durée de la période d'excursion en heures

t_n = durée de l'exposition normale (8 heures).

Il n'est pas toujours facile de déterminer la demi-vie biologique d'un contaminant chez l'être humain. Le problème majeur réside dans le fait qu'il existe des disparités entre les organes en ce qui concerne les taux d'entrée et de sortie du contaminant. Pour cette raison, on utilise la demi-vie apparente globale, laquelle se mesure à partir de la clairance d'un contaminant à partir du sang. Pour un certain nombre de substances, on a réussi à établir les demi-vies chez l'humain (Paustenbach, 1985; Saltzman, 1988). Ce sont ces valeurs qui doivent être utilisées lorsque l'on veut ajuster la TLV à un nouvel horaire de travail.

Dans l'ensemble donc, le modèle à un compartiment n'est pas sans intérêt, mais ses lacunes sont évidentes. Comparer l'humain à une boîte homogène représente une simplification peu commune de la réalité biologique, en particulier de cette réalité qui veut que le pattern de distribution de plusieurs contaminants soit établi en fonction de facteurs physico-chimique ou de facteurs régissant l'affinité spécifique d'un contaminant pour un organe. De plus, la dépendance du modèle sur la concentration tissulaire (charge corporelle) maximale comme indicateur de risque toxique met l'accent de façon trop considérable sur un paramètre à dimension ponctuelle, alors que l'idéal serait de prendre en considération l'ensemble de la cinétique d'un contaminant. En relation avec ce dernier point, l'utilisation récente de méthodes de surveillance biologique de l'exposition à l'aide de la mesure d'un contaminant dans l'air expiré rend possible la détermination en continu de valeurs cinétiques, d'où

l'ouverture sur de nouveaux paramètres biologiques d'appréciation du risque toxique (Veng-Pendersen et al., 1987).

Veng-Pendensen (1984) et Veng-Pendersen et al., (1987) ont précisément proposé l'utilisation de l'air expiré comme véhicule d'élimination et ils ont soumis un modèle d'analyse pharmacocinétique pouvant accommoder plusieurs compartiments. L'équation qui permet l'ajustement de la TLV est basée sur un principe d'analyse linéaire des systèmes. Une telle approche est toutefois entachée d'une certaine lacune, puisqu'elle limite l'analyse aux seules situations où l'on s'attend à ce que l'élimination se déroule sous des conditions de non-saturation. Sous les conditions habituelles d'exposition en milieu de travail, il est possible cependant que l'hypothèse de la non-saturation se vérifie pour plusieurs contaminants. En principe, du moins, on s'attend aussi à ce que l'analyse cinétique soit plus facile à réaliser lorsque l'élimination par l'air expiré est constante, ce qui présuppose une exposition relativement constante, condition qu'il n'est pas toujours facile de rencontrer en situation de travail. Cette approche s'avère intéressante, mais plutôt limitée, présentement, dans ses applications.

3.1.2.2 Modèles à base physiologique

Contrairement au modèle pharmacocinétique à compartiments, le modèle pharmacocinétique à base physiologique (PC-BP) trouve son assise dans une représentation physiologique rigoureuse de l'organisme vivant. La version la plus souvent citée de ce modèle est celle de Ramsey et Andersen (1984), laquelle s'inspire de la version proposée par Fiserova-Bergerova et Holaday (1979). Ces différentes versions du modèle ayant été formulées pour l'étude de substances volatiles, elles utilisent toutes le poumon comme voie d'entrée; il est facile d'adapter le modèle pour considérer d'autres voies d'entrée, tels la peau et le tube digestif. Il nous apparaît utile de décrire les éléments marquants de cette approche.

Dans ce modèle PC-BP, on considère que l'organisme est formé d'au moins 5 groupes de tissus possédant chacun des caractéristiques homogènes sur le plan physico-chimique et/ou sur le plan de la perfusion sanguine; chaque groupe possède donc: a) un volume physiologique; b) un coefficient de partage tissu/sang; et c) un débit assurant la perfusion. Il s'agit, dans le modèle de base, des groupes suivants:

- i) le poumon, lieu d'échange des vapeurs ou des gaz;
- ii) le groupe de tissus richement vascularisés: cerveau et viscères;
- iii) le groupe de tissus modérément vascularisés: muscles et peau;
- iv) le groupe de tissus faiblement vascularisés: graisses;
- v) le foie, responsable de la transformation métabolique.

La description des échanges entre l'air ambiant, le sang et les tissus repose sur un ensemble d'hypothèses (Droz, 1986):

- 1° le solvant diffuse, de façon passive, librement et instantanément à travers l'entière surface des capillaires et de la paroi alvéolaire (air - sang artériel);
- 2° la concentration du solvant dans le sang artériel est en équilibre avec celle du solvant dans l'air alvéolaire; le ratio sang artériel/air alvéolaire est celui défini par le coefficient de partage sang/air;
- 3° le solvant se distribue rapidement dans chaque groupe de tissus selon une cinétique déterminée par la perfusion;
- 4° la concentration du solvant dans le sang veineux issu d'un tissu est en équilibre avec celle du solvant dissous dans le tissu selon un ratio égal au coefficient de partage sang/tissu.

Le description de la captation et de la disposition des solvants

dans l'organisme se fait à l'aide d'une série d'équations différentielles qui comportent des paramètres d'ordre

- 1° physiologique: volume occupé par le groupe de tissus, taux de perfusion, taux de ventilation alvéolaire, débit cardiaque. Ces valeurs peuvent être trouvées dans la littérature (Andersen et al., 1987 a), surtout pour le rat, mais aussi pour d'autres espèces, y compris l'humain;
- 2° physico-chimique: coefficients de partage sang/air, sang/tissus, déterminés expérimentalement selon la technique d'équilibration in vitro de Sato et Nakajima (1979);
- 3° métabolique: constantes de clearance métabolique. Le modèle le plus simple assume que seul le foie est responsable du métabolisme; mais il est possible d'assumer qu'un autre site, le poumon par exemple, participe à la clearance (Andersen et al., 1987 a). Les constantes métaboliques peuvent accommoder l'un et/ou l'autre de 2 types d'élimination: a) type linéaire ou d'ordre premier (K_d) (Ward et al., 1988); b) Michaelis-Menten (K_m , V_{max}) (Ramsey et Andersen, 1984; Ward et al., 1988).

Ce modèle de base est souple; il peut être modifié pour simuler diverses conditions: ajout ou retrait de groupes de tissus, différentes voies d'administration, différentes activités métaboliques, etc. Il existe de plus des programmes informatisés permettant de traiter le modèle de simulation par micro-ordinateur (Fiserova-Bergerova, 1987; Johanson et Naslund, 1988) ou par ordinateur (Andersen et al., 1987 a).

Dans le modèle PC-BP, la base d'ajustement de la TLV n'est plus la demi-vie biologique, comme c'est le cas avec le modèle pharmacocinétique à compartiments. On suggère plutôt d'utiliser un paramètre témoignant du degré de biodisponibilité du contaminant, soit le produit de la concentration sanguine moyenne par la durée de

présence du contaminant dans l'organisme, ou, plus simplement, la surface sous la courbe de la concentration sanguine du contaminant. Ainsi, on s'éloigne du concept qui veut que le risque toxique soit relié à la concentration sanguine maximale ou à la charge corporelle maximale, pour favoriser plutôt le concept que le risque toxique est relié à la dose biodisponible ou à la dose effectivement absorbée durant l'exposition (Andersen et al., 1987 b).

Il n'est pas recommandé d'utiliser ce modèle pour des durées d'exposition plus courte que 4 heures et plus longues que 16 heures; la raison en est que les mécanismes de toxicité d'un contaminant peuvent varier en fonction de la durée d'exposition; ceci est susceptible de se produire surtout pour des expositions de très courtes (< 4 heures) ou très longues (> 16 heures) durée (Andersen et al., 1987 b). Un exemple frappant est celui du styrène qui, après une exposition d'une durée de 24 heures, induit son propre métabolisme, ce qui entraîne une modification significative des constantes métaboliques et des concentrations tissulaires du styrène (Andersen et al., 1984).

Andersen et al. (1987 b) ont illustré les possibilités de l'approche PC-BP, comme moyen d'ajuster les TLV lors d'horaires de travail prolongés, en prenant comme exemple une exposition au styrène, ainsi qu'une exposition au chlorure de méthylène.

Assumant, au départ, une TLV de 100 ppm et une exposition à cette concentration pendant 8 heures, Andersen et al. (1987) ont conclu, en faisant appel au modèle PC-BP, que l'exposition au styrène devait être réduite à 77 ppm, dans le cas où la durée d'exposition devait s'allonger jusqu'à 10 heures, et que l'exposition devait être réduite à 64 ppm, dans le cas d'une exposition de 12 heures. Bien sûr, comme nous l'avons indiqué plus haut, la correction a été effectuée sur la base de la surface sous la courbe de la concentration sanguine du styrène.

Pour illustrer l'importance du choix du paramètre permettant d'asseoir la correction, Andersen et al. (1987) ont également procédé au calcul d'ajustement en utilisant, cette fois, la concentration artérielle maximale de styrène. Sous ces conditions, la TLV ajustée, pour une période d'exposition de 12 heures, a été établie à 97 ppm. De toute évidence, l'ajustement de la TVL doit s'appuyer sur des principes toxicologiques solides et l'exemple du styrène est convaincant: pour des niveaux d'exposition en pratique égaux (100 ppm et 97 ppm), il tombe sous le sens que l'exposition de 12 heures est de beaucoup plus susceptible de causer des lésions toxiques que ce n'est le cas pour une exposition de 8 heures. L'ajustement de la TLV à 64 ppm apparaît donc tout à fait raisonnable.

L'exemple du chlorure de méthylène est également intéressant. En cours de métabolisme, cette substance est transformée en monoxyde de carbone qui se lie à l'hémoglobine pour former de la carboxyhémoglobine. Un modèle PC-BP a donc été mis au point (Andersen et al., 1987 b) dans le but de simuler la cinétique sanguine du chlorure de méthylène ainsi que la cinétique des concentrations de carboxyhémoglobine. Assumant une TLV de 100 ppm et une exposition à cette concentration pendant 8 heures, on a calculé que le niveau de l'exposition devait être réduit à 75 ppm dans le cas d'une exposition de 10 heures, et à 63 ppm dans le cas d'une exposition de 12 heures, en utilisant, comme indice de toxicité, la surface sous la courbe de la concentration sanguine de chlorure de méthylène. Par contre, en substituant à cet indice celui de la concentration maximale acceptable de la carboxyhémoglobine (5%), les niveaux d'exposition ont été abaissés à 85 ppm, pour une exposition de 10 heures et à 78 ppm, dans le cas d'une exposition de 12 heures.

L'attrait du modèle PC-BP réside donc dans le fait que, s'appuyant sur des données biologiques réelles, il permet de simuler des expositions survenant sous les conditions les plus diverses. En

principe, lorsque le modèle est validé, les données obtenues permettent d'estimer la dose interne du contaminant. Si le mécanisme de toxicité est connu, et si le seuil d'effet toxique est également connu, le modèle peut alors facilement servir à apprécier le risque toxique grâce à l'étude de la relation entre la dose interne et l'intensité des effets toxiques.

Puisqu'un certain nombre de données qui alimentent le modèle PC-BP sont spécifiques à chaque contaminant (coefficient de partage et constantes métaboliques), cette approche doit être utilisée sur la base d'un composé à la fois et répétée pour chacun d'entre eux. Ces données sont relativement faciles à obtenir chez l'animal de laboratoire. Récemment on s'est penché avec beaucoup d'attention sur la transposition échelonnée, de l'animal à l'humain, des constantes métaboliques. Le styrène et le chlorure de méthylène représentent un succès certain en ce domaine (Andersen et al., 1987 b). Ces réussites laissent croire que la cueillette de constantes de type métabolique ne présente pas un problème plus ardu que celui de la détermination de la demi-vie biologique dans le cas des modèles pharmacocinétiques à bases compartimentales.

Reste le problème, toujours présent en toxicologie, de la connaissance des mécanismes d'action et des indicateurs spécifiques et sensibles des effets toxiques. Bien que l'absence de connaissance en cette matière n'empêche en rien la solution des équations du modèle PC-BP, elle vide celui-ci de son contenu toxicologique en ce sens qu'elle ne permet pas d'estimer le risque toxique et d'assurer le but ultime poursuivi, celui de la prévention des effets toxiques.

3.1.3 Comparaisons entre les divers modèles

Chacun des modèles examinés offre donc une approche différente au problème de l'ajustement des TLV lors d'horaires de travail prolongés. Tous conduisent, évidemment, à abaisser le niveau tolérable d'exposition, ce qui est un excellent moyen d'assurer la

protection de la santé. Il ne faut cependant pas rechercher à effectuer une comparaison très rigoureuse et très formelle entre les divers modèles, car ils ne s'appuient pas tous sur des prémisses identiques; les avantages et les inconvénients varient donc selon le modèle choisi. Ainsi, si les modèles à bases mathématiques l'emportent sur le plan de la simplicité et de la vitesse d'exécution, ceux basés sur des principes d'ordre biologique s'avèrent supérieurs parce qu'ils tiennent compte d'un certain nombre de facteurs importants dans le cheminement d'un contaminant dans l'organisme et dans la production d'un effet toxique.

Un modèle comme celui de Brief et Scala (1975) possède la désavantage d'être très conservateur, donc très exigeant sur le plan du degré d'ajustement à effectuer. Les modèles pharmacocinétiques à compartiments (Hickey et Reist, 1977, 1979; Mason et Dershin, 1976; Roach, 1978; Hickey, 1980) tiennent compte de la durée de demi-vie biologique des contaminants, mais ils ont tendance à simplifier à l'extrême la complexité des mécanismes assurant la distribution et l'élimination de ceux-ci.

Les modèles PC-BP restent donc, de tous les modèles, ceux qui sont le mieux adaptés à la réalité biologique. Ils sont construits sur une base de données reflétant les caractéristiques physico-chimiques des contaminants, les particularités physiologiques des organes perfusés par le sang et la capacité des systèmes de transformation métabolique et d'excrétion des contaminants. Ils produisent ainsi des données permettant de relier l'exposition externe à la dose interne, et ce pour un spectre étendu de niveaux d'exposition et de conditions d'exposition. A cette étape du développement des modèles PC-BP, on peut déplorer l'absence relative de données toxicologiques permettant de relier, à son tour, la dose interne à un niveau donné d'atteinte toxique dans les tissus-cibles. Enfin, et ceci ne constitue pas un inconvénient intrinsèque à ce type de modèles, il faut souhaiter que la pratique et l'expérience aidant,

il se fera une validation scientifique solide de l'approche PC-BP; en effet, celle-ci n'en est qu'à ses premiers pas.

Malgré tout l'attrait que revêt l'approche de type pharmacocinétique, il reste que ses applications conviennent présentement surtout au domaine des expositions de courte durée, réalisées à l'intérieur de schémas d'exposition traditionnels. De nombreuses études toxicologiques, réalisées par la plupart chez l'animal de laboratoire, suggèrent que la durée et la répétition des expositions, et que même la cédule d'exposition, exercent une influence non négligeable sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion des contaminants (Dittert, 1977; Calabrese, 1977; Reinberg et Smolensky, 1982; Paustenbach et al., 1986 a, b; Kim et Carlson, 1986; Veng-Pendersen et al., 1987). Ainsi, O'Flaherty et al. (1982) ont observé des changements progressifs dans la demi-vie de plomb en fonction de la durée d'exposition des travailleurs. De même, Paustenbach et al. (1986 a,b) et Veng-Pendersen et al. (1987) ont noté que la demi-vie d'élimination du tétrachlorure de carbone était plus élevée chez des rats soumis à un horaire d'exposition prolongé de 11,5 heures par jour. L'existence du phénomène d'induction et d'inhibition enzymatique, suite à une exposition prolongée, doit aussi être pris en considération (Andersen et al., 1984; Kim et Carlson, 1986). Les observations qui précèdent ouvrent donc la voie à un vaste champ de recherche.

3.1.3.1 Un exemple: le cas du styrène

Si l'on assume pour le styrène une TLV-TWA de 100 ppm lorsque l'exposition est de 8 heures, on peut calculer quelles seront les valeurs corrigées de TLV si l'exposition doit être portée à 12 heures. Nous allons comparer les résultats fournis par chacun des 4 modèles étudiés. La durée de la demi-vie biologique du styrène a été établie à 8 heures (Paustenbach, 1985).

i) Méthode basée sur la loi de Haber ou modèle OSHA

$$\begin{aligned} \text{TLV ajustée} &= 100 \text{ ppm} \times \frac{8\text{hr}}{12\text{hr}} \\ &= 67.0 \text{ ppm} \end{aligned}$$

ii) Modèle de Brief et Scala

$$\begin{aligned} \text{TLV ajustée} &= \frac{8\text{hr}}{12\text{hr}} \times \frac{24 - 12}{16} \times 100 \text{ ppm} \\ &= 50.0 \text{ ppm} \end{aligned}$$

iii) Modèle pharmacocinétique à base compartimentale

$$\begin{aligned} \text{TLV ajustée} &= 100 \times \frac{(1 - e^{-8k})(1 - e^{-120k})}{(1 - e^{-12k})(1 - e^{-240k})} \text{ ppm} \\ &= 100 \times \frac{(1 - e^{-8(0.09)})(1 - e^{-120(0.09)})}{(1 - e^{-12(0.09)})(1 - e^{-72(0.09)})} \text{ ppm} \\ &= 78 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Note: $k = \ln 2/T_{1/2} = 0.09$

iv) Modèle pharmacocinétique à base physiologique

$$\text{TLV ajustée} = 64 \text{ ppm (Andersen et al., 1987 b)}$$

On voit donc qu'il existe un écart relativement important entre les valeurs extrêmes.

3.1.3.2 Quelques autres exemples d'ajustement de la TLV à l'aide du modèle PC-BP

Utilisant un logiciel permettant de traiter des données selon le modèle PC-BP, nous avons fait l'exercice d'ajuster la TLV pour un certain nombre de solvants industriels. L'ajustement a été conduit en tenant compte de fait que la nouvelle période d'exposition passait de 8 heures à 12 heures.

Deux types de paramètres, à incidence toxicologique, ont été utilisées comme base d'ajustement: la concentration sanguine maximale et la surface sous la courbe de la concentration sanguine. Dans une approche comme dans l'autre, nous avons visé à ce que les valeurs des deux paramètres soient égales, peu importe la durée d'exposition, c'est-à-dire: que la durée d'exposition n'ait pas d'influence sur la concentration maximale atteinte, ni sur l'étendue de la surface sous la courbe. Les données, pour une durée d'exposition s'étendant sur une seule journée sont présentées sur les tableaux 1 et 2.

Les données confirment celles obtenues par Andersen et al. (1987) dans le cas du styrène et du chlorure de méthylène. Elles rappellent également que le choix du paramètre toxicologique justifiant la correction est d'importance première.

TABLEAU 1

INFLUENCE DE L'ALLONGEMENT DE LA PÉRIODE DE TRAVAIL
DE 8 A 12 HEURES SUR LA VALEUR TLV
(AJUSTEMENT BASÉ SUR LA CONCENTRATION SANGUINE MAXIMALE)

CONTAMINANTS	TLV 8 heures (ppm) ¹⁾	TLV 12 heures (ppm) ²⁾
ACETONE	1 000	952
2-BUTOXYETHANOL	50	50
CHLORURE DE METHYLENE	200	194
STYRENE	100	99
TRICHLOROETHYLENE	100	92
TETRACHLOROETHYLENE	100	91

1) TLV actuelle, telle qu'on la retrouve dans les textes réglementaires.

2) TLV ajustée pour une durée d'exposition allongée à 12 heures, et ce pour une seule journée de travail.

TABLEAU 2

INFLUENCE DE L'ALLONGEMENT DE LA PÉRIODE DE TRAVAIL

DE 8 A 12 HEURES SUR LA VALEUR TLV

(AJUSTEMENT BASÉ SUR LA SURFACE SOUS LA COURBE DE LA CONCENTRATION SANGUINE)

CONTAMINANTS	TLV 8 heures (ppm) ¹⁾	TLV 12 heures (ppm) ²⁾
ACETONE	1 000	569
1-BUTOXYETHANOL	50	32
DICHLORURE DE METHYLENE	200	129
STYRENE	100	65
TRICHLOROETHYLENE	100	62
TETRACHLOROETHYLENE	100	60

1) TLV actuelle, telle qu'on la retrouve dans les textes réglementaires.

2) TLV ajustée pour une durée d'exposition allongée à 12 heures, et ce pour une seule journée de travail.

3.1.4 Le cas des cancérrogènes

Nous traiterons très brièvement du cas des cancérrogènes. Il est habituel de classer ceux-ci selon qu'ils sont génotoxiques ou non génotoxiques, auquel cas on les appelle épigénétiques. Les cancérrogènes génotoxiques sont ceux qui produisent leur effet toxique par interaction avec l'acide désoxyribonucléique (ADN); avec ces substances, il est plus prudent de considérer qu'ils se comportent comme des contaminants pour lesquels il n'existe pas de seuil toxique (ou cancérrogène). Les modèles proposés pour ajuster le niveau d'exposition à ces agents, lors d'horaires prolongés, sont de type stochastique. La probabilité d'initier une lésion cancéreuse sera fonction de la concentration du contaminant disponible et de la durée de temps pendant lequel il est disponible. Si le produit de la concentration par le temps demeure constant au cours d'une période donnée (semaine, mois ou année), alors on assume que la "dose" est la même, et que le risque toxique n'est pas modifié. L'expression mathématique de ce principe est le suivant (Paustenbach, 1985):

$$\text{TLV ajustée} = \text{TLV normale} \times \frac{\text{Durée totale de l'exposition selon un régime normal d'exposition}}{\text{Durée totale de l'exposition sous un régime d'exposition modifié}}$$

Ainsi, par exemple, si la durée totale d'exposition hebdomadaire reste constante: 5 jours de 8 heures, 4 jours de 10 heures, ou 2 jours de 20 heures, le modèle suggère de ne pas modifier la valeur TLV.

Pour les substances épigénétiques, lesquelles agissent selon des mécanismes autres qu'une action directe sur le matériel génétique, il est raisonnable d'accepter qu'il existe un seuil toxique (ou

cancérogène). Dans ces cas, il est suggéré d'utiliser l'une ou l'autre des approches pharmacocinétiques connues (Paustenbach, 1985).

3.1.5 L'influence du rythme circadien sur l'ajustement des TLV en raison d'horaires prolongés

Toutes les approches visant à ajuster les TLV en raison d'horaires prolongés assument que l'organisme est en état d'homéostasie ou de stabilité fonctionnelle tout au long de la journée. Ce n'est évidemment pas le cas. L'organisme est en effet soumis à des rythmes biologiques qui se succèdent de façon périodique, régulière et prédictible (Halberg, 1969; Reinberg et Smolensky, 1982). Lorsque la durée de rythmes s'étale sur une période de 24 heures, on parle alors de rythme circadien.

Il est maintenant bien établi que les fonctions de l'organisme ne s'adaptent pas rapidement suite à des modifications importantes des horaires de travail (Smolensky et al., 1985). On a mis en évidence des variations circadiennes dans la capacité des systèmes métaboliques hépatiques chez l'humain (Reinberg et Smolensky, 1982), dans la réponse métabolique et toxique du rein (Reinberg et Smolensky, 1982), dans l'absorption et la clearance hépatique des médicaments (Bélanger et al., 1981), dans la liaison de médicaments et de stéroïdes aux albumines plasmatiques (Angeli et al., 1978, 1981).

Cet ensemble de données suggère que l'organisme n'est pas indifférent au fait qu'une substance chimique lui soit présentée à différents moments de la journée. La variation des horaires de travail, que ce soit en termes de durée d'horaire ou de passage d'un quart de travail à un autre, exerce une influence encore mal connue sur la réponse de l'organisme et, éventuellement, sur la capacité de l'organisme de disposer d'un contaminant. De telles considérations posent le problème de l'ajustement des TLV en fonction non seulement de la durée de l'exposition, mais aussi du moment de la journée où se

fait l'exposition. Ces considérations, pour importantes qu'elles soient, dépassent toutefois le mandat du présent travail. Ici encore s'ouvre devant nous un important champ de recherches.

4. INFLUENCE DES HORAIRES DE TRAVAIL VARIABLES SUR LES VALEURS LIMITES TOLÉRABLES DES INDICES BIOLOGIQUES D'EXPOSITION (BLV)

La logique veut que le degré d'exposition à un contaminant, en milieu de travail, soit estimé par la mesure de la concentration du contaminant dans l'atmosphère (surveillance de l'environnement). L'établissement de valeurs limites tolérables dans l'air (TLV) constitue un guide de référence en ce qui concerne les concentrations ambiantes à ne pas dépasser.

La surveillance biologique de l'exposition, par la mesure de la concentration du contaminant dans les fluides biologiques de la personne exposée, constitue la deuxième ligne de surveillance en milieu de travail. Il est bien accepté que la surveillance biologique doit être utilisée en complément à la surveillance de l'environnement (Lauwerys et Bernard, 1985). L'utilité de la surveillance biologique de l'exposition a été largement discutée (Lauwerys et Bernard, 1985): meilleure évaluation du risque pour la santé, prise en considération de toutes les sources d'exposition, intégration de l'exposition par toutes les voies, et prise en considération des divers facteurs physico-chimiques et biologiques qui influencent l'absorption d'un contaminant. Mais, à cette étape de notre travail, notre intérêt ne se porte pas sur la surveillance biologique de l'exposition comme tel: nous désirons plutôt porter notre attention sur le pendant biologique de la TLV, c'est-à-dire la valeur limite tolérable des indices biologiques d'exposition (BLV). Il s'agit, en somme, des valeurs références qui servent de guide en ce qui a trait aux concentrations des indices biologiques d'exposition à ne pas dépasser. En 1982, l'ACGIH a commencé à développer de telles valeurs de référence sous la forme de

"Biological Exposure Indices" (BEI). L'année suivante, Lauwerys publiait un guide de surveillance biologique renfermant plusieurs suggestions quant aux valeurs limites tolérables en milieu biologique (Lauwerys, 1983). En 1986, c'était au tour de la République fédérale allemande, par l'intermédiaire d'une commission d'étude sur les risques sanitaires des produits chimiques en milieu de travail, de dresser une liste de valeurs limites tolérables en milieu biologique (Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Rapport No. 22, 1986).

4.1 Les valeurs limites tolérables dans les milieux biologiques (BLV): portée du concept

Il importe, dès ce moment, de bien s'entendre sur la signification et la portée des termes utilisés par les auteurs identifiés au paragraphe précédent. Ainsi le terme utilisé par Lauwerys et Bernard (1985): "valeur limite tolérable dans les milieux biologiques" porte la signification très forte de valeur qui ne saurait être dépassée sans risque d'atteinte à la santé ou, du moins, sans risque de modification, même mineure, de paramètres biochimiques intimement liés avec une éventuelle atteinte à la santé. Nous aurons l'occasion, plus loin, d'illustrer de façon plus fonctionnelle la portée de ce terme.

Comme nous l'avons souligné plus haut, c'est à l'initiative de l'ACGIH que l'on doit la publication, aux Etats-Unis, d'une liste de valeurs appelées BEI, lesquelles sont ainsi définies dans l'édition 1989-1990 de son livret sur les TLV et les BEI (ACGIH, 1989-1990):

"Biological Exposure Indices (BEIs) are reference values intended as guidelines for the evaluation of potential health hazards in the practice of industrial hygiene. BEIs represent the levels of determinants which are most likely to be observed in specimens collected from a healthy worker who

has been exposed to chemicals to the same extent as a worker with inhalation exposure to the TLV-TWA."

Cette définition fait très clairement ressortir l'assujettissement du concept de BEI à celui de la TLV. Cependant, dans la mesure, à tout le moins théorique, où la TLV est établie en tant que valeur limite de la concentration d'une substance dans l'atmosphère, laquelle valeur ne doit pas être dépassée sans risque d'atteinte à la santé ¹, le sens que l'ACGIH donne à la valeur BEI peut être considéré comme étant équivalent à celui qui est donné par Lauwerys et Bernard (1982) à la "valeur limite tolérable dans les milieux biologiques".

Mais il n'aura pas échappé au lecteur attentif que la BEI se définit en premier lieu en référence à un paramètre d'exposition environnementale, alors que la "valeur limite tolérable dans les milieux biologiques" (BLV) se définit en référence directe à un paramètre d'effet biologique.

Nous allons maintenant nous pencher sur l'influence qu'exercent les horaires de travail prolongés sur les valeurs limites tolérables dans les milieux biologiques.

4.2 Influence des horaires de travail prolongés sur les valeurs limites tolérables dans les milieux biologiques (BLV)

De la même façon que dans la première partie de ce travail nous nous étions posé la question: "Dans les cas où les horaires de travail sont prolongés, faut-il apporter des modifications aux TLV?", de la même façon nous posons maintenant la question: "Dans les mêmes cas, faut-il aussi apporter des modifications aux BLV?"

¹ "... TLV refer to airborne concentrations of substances and represent conditions under which it is believed that nearly all workers may be repeatedly exposed day after day without adverse effect" (ACGIH, 1989-90)

La meilleure façon de répondre à cette question est d'examiner les relations existant entre les éléments du triangle schématisant les 3 termes suivants: l'exposition externe, la dose interne et les effets toxiques (voir Figure 1), ainsi que le proposent Lauwerys et Bernard (1985). Auparavant, il est utile de rappeler que l'exposition externe se mesure en effectuant la détermination de la substance-mère dans l'environnement; que la dose interne se mesure en effectuant la détermination de la substance inchangée ou de l'un ou l'autre de ses métabolites dans un fluide biologique; que l'effet toxique ² se mesure à l'aide de paramètres biochimiques, physiologiques, pathologiques ou autres, selon la nature de l'effet.

Nous pouvons maintenant examiner la Figure 1. Celle-ci illustre, en premier lieu, le fait que le fondement scientifique de l'établissement de valeurs limites tolérables dans l'air (TLV) repose, dans un cas idéal, sur la connaissance de la relation (b) existant entre exposition externe et effets toxiques; la logique veut, en effet, que les limites tolérables d'exposition soient établies de façon à prévenir l'apparition d'effets toxiques significatifs dans l'organisme exposé. Il ne faut cependant pas conclure de ceci que pour chaque substance ayant fait l'objet de l'établissement d'une TLV il existe un indice biologique correspondant à un effet toxique propre à cette substance. Bien au contraire; rares, en effet, sont les substances pour lesquelles on peut établir une telle relation, la raison première en étant

² Lauwerys et Bernard (1985) décrivent en ces termes la définition d'un effet toxique, ainsi que l'ont acceptée plusieurs organismes internationaux: "... un effet biologique est généralement considéré comme toxique ("adverse") s'il existe une réduction de la capacité fonctionnelle, une réduction de la possibilité d'adaptation à des stress supplémentaires, une réduction de l'homéostasie, une susceptibilité accrue à d'autres facteurs d'environnement ou si les altérations fonctionnelles sont susceptibles de se manifester dans un proche avenir".

l'absence de manifestations biologiques connues et/ou mesurables de l'effet toxique: en d'autres mots, pour plusieurs substances, il n'existe pas d'indices d'atteinte toxique, du moins aucun qui soit connu et/ou mesurable aux niveaux d'expositions tolérables.

Mais par ailleurs, s'il existe un indice d'atteinte toxique, et si, en plus, on connaît le seuil à partir duquel une élévation de l'indice souligne un risque d'atteinte toxique, il est évident que ce seuil ne saurait être affecté par les conditions d'exposition externe. En d'autres mots, si l'horaire de travail est prolongé de façon telle que l'on doive ajuster la TLV, il n'en est pas de même pour l'indice d'atteinte toxique ayant valeur de seuil.

Quelques exemples, illustrant en fait les rares situations où il existe effectivement des indices d'atteinte toxique pour lesquels on a défini des valeurs seuils, sont présentés dans le tableau 3:

TABLEAU 3
 VALEURS SEUILS DE CERTAINS PARAMETRES INDICATEURS
 D'ATTEINTE TOXIQUE SUITE A L'EXPOSITION A DES CONTAMINANTS
 EN MILIEU DE TRAVAIL

CONTAMINANTS	PARAMETRES	VALEURS SEUILS		
		ACGIH ¹⁾	LAUWERYS ²⁾	DFG ³⁾
Insecticides organo-phosphorés	Inhibition de l'acétylcholinestérase des globules rouges	30%	30%	30%
Monoxyde de carbone	Carboxyhémoglobine (globules rouges)	<8%	5%	5%
Aniline	Méthémoglobinémie	1,5%	5%	-
Plomb	ALA urinaire	-	10 mg/g cr.	15 mg/l
Plomb	Protoporphyrine-zinc (globules rouges)	100 ug/100 ml de sang	12,5 ug/g d'hémoglobine	-

1) ACGIH (1989-1990)

2) Lauwerys (1983)

3) DFG (1986)

La seconde relation (c) qu'illustre la figure 1 est celle qui existe entre la dose interne et les effets toxiques. Si cette relation est connue, et si elle l'est particulièrement pour un niveau de dose interne correspondant au seuil d'atteinte toxique, alors la valeur du paramètre représentant la dose interne peut être assimilée à une valeur limite tolérable dans les milieux biologiques (BLV). Selon les termes mêmes de Bernard et Lauwerys (1985), la mesure d'un tel paramètre biologique peut fournir une évaluation directe du risque pour la santé. Comme nous l'avons vu plus haut, ce paramètre pourra être ou bien la concentration de la substance inchangée ou bien celle de son métabolite actif dans le sang ou dans l'air expiré. Ici encore, en vertu de la relation qui unit le paramètre de dose interne à celui d'effets toxiques, il est évident que la valeur BLV ne saurait être affectée, en principe, par les conditions d'exposition externe. En d'autres mots, si l'horaire de travail est prolongé de façon telle que l'on doive ajuster la TLV, il n'en est pas de même, en principe, pour la valeur limite tolérable dans les milieux biologiques (BLV), pour autant que celle-ci soit établie sous les conditions décrites plus haut. Le tableau 4 illustre quelques valeurs BLV sur lesquelles se sont prononcées au moins deux groupes différents de scientifiques. Bien sûr, ce tableau ne démontre pas qu'il existe une concordance parfaite entre toutes les valeurs limites tolérables déterminées par chacun des groupes; mais ces valeurs sont suffisamment rapprochées pour suggérer une convergence prévisible vers des valeurs correspondant au seuil d'atteinte toxique.

Nous avons conclu plus haut, qu'"en principe", les BLV, du fait qu'elles représentent des valeurs seuils, n'ont pas à être ajustées en fonction de la durée de l'horaire de travail. Il nous faut cependant émettre une réserve à ce sujet. Il reste possible, en effet, que la nature du paramètre biologique de dose interne retenue ne permette pas à celui-ci d'exprimer avec justesse le risque toxique sous toutes les conditions d'exposition. En effet, le paramètre le plus facilement retenu, parce que le plus facilement mesurable, est celui de la concentration maximale de la substance ou celle de son métabolite dans le sang ou dans l'air expiré.

TABLEAU 4

CONTAMINANTS	MILIEU BIOLOGIQUE	VALEURS LIMITES TOLÉRABLES		
		ACGIH ¹⁾	LAUWERYS ²⁾	DFG ³⁾
Cadmium	sang	10 ug/l	10 ug/l	15 ug/l
Plomb	sang	500 ug/l	600 ug/l	700 ug/l
Mercure inorganique	sang	-	30 ug/l	50 ug/l
Mercure organique	sang	-	100 ug/l	100 ug/l
Monoxyde de carbone	air expiré	<40 ppm ^{a)}	18 ppm	-
n-Hexane	air expiré	40 ppm ^{b)}	50 ppm ^{b)}	-
1,1,1-Trichloroéthane	air expiré	40 ppm ^{a)}	-	40 ppm ^{a)}
Tétrachloroéthylène	air expiré	10 ppm ^{a)}	-	9,5 ppm ^{a)}
Trichloroéthylène	air expiré	0,5 ppm ^{a)}	<0,5 ppm	-
Trichloroéthylène	sang	-	6 mg/l ^{b)}	5 mg/l ^{b)}
Toluène	air expiré	20 ppm ^{b)}	20 ppm ^{b)}	-
Toluène	sang	1 mg/l ^{b)}	1 mg/l ^{b)}	1 mg/l ^{b)}
Xylène	sang	-	3 mg/l ^{b)}	1,5 mg/l ^{b)}

1) ACGIH (1989-1990)

2) Lauwerys (1983)

3) DFG (1986)

a) Fin du quart de travail.

b) Durant le quart de travail.

c) Début du quart de travail suivant (16 heures après la fin du quart précédent).

Cependant, il existe des situations, encore rarement décrites à ce jour, où le paramètre qui reflète le mieux le risque d'atteinte toxique est, non pas la concentration maximale atteinte, mais le produit de la concentration par la durée pendant laquelle cette concentration dépasse un certain seuil. Cette idée, encore énoncée à l'état d'hypothèse, demeure cependant d'un intérêt considérable et mérite d'être mise à l'épreuve. Nous avons vu, plus tôt, comment son exploitation dans le cadre de l'ajustement de la TLV selon le modèle PC-BP influence considérablement l'issue de l'opération ajustement.

Pour ce qui est des BLV établies à partir de la détermination de la substance-mère ou, plus souvent, d'un métabolite dans l'urine, on ne saurait conclure de la même façon que dans le cas des BLV établies à partir de la détermination des mêmes substances dans le sang ou l'air expiré. Il faut se rappeler, en effet, que les déterminations effectuées sur l'urine possèdent la dimension d'une excrétion cumulative, et qu'elles représentent le produit de la mesure d'une concentration par le facteur temps (concentration x temps = quantité). Si cette valeur a l'avantage de fournir une expression intégrée de l'exposition, elle est par contre suffisamment dépendante de la durée d'exposition pour suggérer qu'il faille réévaluer systématiquement les valeurs BLV urinaires, dans les cas où l'horaire de travail doit être modifié, et ce même lorsque la TLV a été ajustée en conséquence.

Quant à la relation (a) qui existe entre l'exposition externe et la dose interne, elle est sans intérêt pour les fins de la présente discussion, du seul fait qu'elle ne permet aucune référence à un effet toxique, si ce n'est de façon indirecte. La discussion précédente ayant permis de couvrir l'ensemble de la question se rapportant aux modifications à apporter aux BLV, nous nous arrêterons ici.

En conclusion, nous pouvons formuler l'opinion suivante. Si, dans l'hypothèse où il faille ajuster la TLV en raison d'une modification de la durée de l'horaire de travail, il ne s'avère pas nécessaire, par contre, de procéder à pareilles modifications pour la (les) BLV correspondante(s): la BLV est assimilable en effet à une valeur seuil en rapport avec un effet toxique, et cette valeur n'est pas susceptible d'être modifiée par les circonstances entourant l'exposition, pour autant que la valeur BLV possède la dimension d'une concentration et soit déterminée à partir d'un milieu biologique tel le sang et l'air expiré. Par contre, si la valeur BLV possède la dimension d'une quantité, ce qui est le cas pour une mesure d'excrétion urinaire, il importe alors de réévaluer systématiquement ces valeurs limites. Enfin, dans le cas de très rares contaminants pour lesquels il existe des indicateurs biochimiques pour lesquels il est possible d'établir une valeur seuil en ce qui concerne le risque d'atteinte toxique, il est évident que cette valeur seuil ne saurait devoir être ajustée en raison de modifications apportées à la durée de l'horaire de travail.

5. CONCLUSION

La conclusion sera brève. A l'instar de plusieurs auteurs avant nous, nous reconnaissons sans aucune hésitation qu'il importe, pour plusieurs contaminants, d'ajuster les TLV lorsque les horaires de travail doivent être prolongés. Plusieurs méthodes sont disponibles pour ce faire.

Certaines, à base purement mathématiques, tiennent leur utilité du fait de leur grande simplicité d'application. Elles conviennent particulièrement aux situations d'urgence et elles sont d'autant plus acceptables dans ces cas qu'elles ont tendance à corriger de façon exigeante, ce qui assure un facteur de protection additionnelle à la santé et à la sécurité des travailleurs.

Tout considéré, cependant, il importe de se tourner vers des méthodes qui reflètent mieux la réalité biologique. Les méthodes pharmacocinétiques sont de ce groupe. Ici un choix s'impose et il est facile à faire: l'approche pharmacocinétique à base physiologique l'emporte facilement. Elle s'appuie, en effet, sur un ensemble de données reflétant les caractéristiques physico-chimiques des contaminants, les particularités physiologiques des organes perfusés par le sang et la capacité des systèmes de transformation métabolique et d'excrétion des contaminants.

Si nous faisons cette suggestion, c'est que nous avons la ferme conviction

- a) que les données nécessaires à son exécution ne sont pas moins disponibles que celles requises pour alimenter l'approche pharmacocinétique à compartiments;
- b) que les données produites par cette approche sont définitivement plus utiles et plus pertinentes que celles fournies par toute autre approche: concentrations sanguines artérielles et veineuses, concentrations tissulaires, concentrations dans les excréta; de plus, ces concentrations peuvent être mises en relation avec le risque toxique;
- c) que la méthode permet non seulement de simuler les observations faites de façon empirique, mais aussi de prédire ce qui peut survenir sous des conditions autres que celles prévalant lors de l'observation empirique. Ainsi se trouve très considérablement élargie la portée de l'approche. A titre d'exemple, la méthode pourrait tenir compte de la contribution de l'exercice physique à l'absorption accrue d'un contaminant et ainsi suggérer un ajustement additionnel à la TLV.

Il est utile de rappeler, à ce moment, que notre équipe possède

la compétence requise pour effectuer les ajustements des TLV en fonction de la durée des horaires de travail.

En ce qui concerne les BLV, nous avons présenté une argumentation visant à établir qu'il ne saurait être question de modifier ces valeurs limites lors d'horaires de travail non conventionnels: il s'agit en effet de valeurs seuils qui sont indépendantes des circonstances entourant l'exposition.

6. SUGGESTIONS

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

6.1 Suggestions portant sur l'utilisation d'une méthode d'ajustement des TLV en raison d'horaires prolongés.

6.1.1 Nous suggérons que l'IRSST utilise et encourage l'utilisation de la méthode pharmacocinétique à base physiologique (PC-BP) pour ajuster les TLV. L'utilisation doit être faite cas par cas, chaque contaminant présentant des caractéristiques physicochimiques et métaboliques qui lui sont propres. La validation peut être faite chez des volontaires ou chez des travailleurs en situation de travail facilement contrôlable.

6.2 Suggestions portant sur des recherches à effectuer.

6.2.1 Recherches sur le développement d'outils méthodologiques ou analytiques plus efficaces.

- Nous suggérons que soient entreprises des recherches en vue de mettre au point une méthode pour mesurer directement chez l'humain les constantes métaboliques requises pour alimenter le modèle PC-BP, en s'inspirant de l'approche en vase-clos du groupe de Andersen (Gargas et al., 1986).

- Nous suggérons que soient entreprises des recherches pour vérifier l'utilité de la mesure de substances volatiles dans l'air expiré, en vue d'estimer de façon indirecte la surface sous la courbe de la concentration sanguine; un tel paramètre, du fait qu'il reflète l'exposition de façon intégrée, pourrait être mis en relation avec le risque toxique.

6.2.2 Recherches sur des facteurs susceptibles d'influencer l'issue de l'exercice d'ajustement des TLV.

Nous suggérons que soient entreprises des recherches sur l'influence des facteurs suivants, tous susceptibles de modifier l'issue de l'exercice d'ajustement:

- l'exposition répétée à un contaminant sous les conditions prévalant lors d'horaires prolongés;
- l'exposition à un contaminant chez une personne soumise à un effort physique, sous les mêmes conditions;
- l'exposition à plus d'un contaminant de façon simultanée.

6.3 Suggestions portant sur une analyse critique de la littérature.

Nous suggérons que soit entreprise une analyse critique sur l'influence du rythme circadien en rapport avec la réponse de l'organisme à des contaminants; cette étude devrait compléter la présente étude en posant, cette fois, le problème de l'ajustement des TLV en fonction non pas de la durée de l'exposition, mais plutôt du moment de la journée où se fait l'exposition.

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH (1989-1990). American Conference of Governmental Hygienist. Threshold Limits Committee: Threshold Limit Values for Chemical Substances in the Workroom Air Adopted by ACGIH for 1989-90. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio.
- ANDERSEN, M.E., CLEWELL, H.J. III, GARGAS, M.L., SMITH, F.A. et REITZ, R.H. (1987 a). Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87, 185-205.
- ANDERSEN, M.E., GARGAS, M.L. et RAMSEY, J.C (1984). Inhalation pharmacokinetics: evaluating systemic extraction, total in vivo metabolism, and the time course of enzyme induction for inhaled styrene in rats based on arterial blood: inhaled air concentrations ratios. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73, 176-187.
- ANDERSEN, M.E., MACNAUGHTON, M.G., CLEWELL, H.J. III et PAUSTENBACH, D.J. (1987 b). Adjusting exposure limits for long and short exposure periods using a physiological pharmacokinetic model. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 335-343.
- ANGELI, A., AGRIMONTI, F., FRAIRIA, R., VIOINO, P.L, BARBADORO, E. et CERESA, F. (1981). Circadian patterns of plasma cortisol and testosterone in chronic male alcoholics. *Int. J. Chronobiol.* 7, 199.
- ANGELI, A., FRAIRIA, R., DE PAOLI, R., FRONZO, D., et CERESA, F. (1978). Diurnal variation of prednisolone binding to serum corticosteroid binding globulin in man. *Clin. Pharmacol. Therap.* 23, 47-53.
- BÉLANGER, P.M., LABRECQUE, G. et DORE, F. (1981). Rate limiting steps in the temporal variations in the metabolism of selected drugs. *Int. J. Chronobiol.* 7, 208.
- BRIEF, R.S. et SCALA, R.A. (1975). Occupational exposure limits for novel work schedules. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36, 467-471.
- CALABRESE, E.J. (1977). Further comments on the novel schedule TLVs. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 38, 443-446.
- DFG (1986). Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials

1986. Report #22. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, République Fédérale Allemande.
- DITTERT, L.W. (1977). Pharmacokinetic prediction of tissue residues. *J. Toxicol. Environ. Health*, 2, 735-756.
- DROZ, P.O. (1986). Simulation models for organic solvents. Dans: Safety and health aspects of organic solvents. Alan R. Liss, Inc., New York, pp. 73-86.
- FISEROVA-BERGEROVA, V. (1987). Simulation model as a tool for adjustment of biological exposure indices to exposure conditions. Dans: Biological monitoring of exposure to chemicals; organic compounds. Edité par M.H. HO et H.K. DILLON, John Wiley and Sons, New York, pp. 29-57.
- FISEROVA-BERGEROVA, V. et HOLADAY, D.A. (1979). Uptake and clearance of inhalation anesthetics in man. *Drug Metab. Rev.* 9, 43-60.
- GARGAS, M.L., ANDERSEN, M.E. et CLEWELL, H.J. III (1986). A physiologically based simulation approach for determining metabolic constants from gas uptake data. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86, 341-352.
- HALBERG, F. (1969). Chronobiology. *Annual Rev. Physiol.* 31, 675-725.
- HICKEY, J.L.S. (1980). Adjustment of occupational exposure limits for seasonal occupations. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41, 261-263.
- HICKEY, J.L.S. et REIST, P.C. (1977). Application of occupational exposure limits to unusual work schedules. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 38, 613-621.
- HICKEY, J.L.S. and Reist, P.C. (1979). Adjusting occupational exposure limits for moonlighting, overtime, and environmental exposures. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 727-733.
- JOHANSON G. et NASLUND, P.H. Spreadsheet programming. A new approach in physiologically based modeling of solvent toxicokinetics. *Toxicol. Lett.* 41: 115-127.
- KIM, Y.C. et CARLSON, G.P. (1986). The effect of an unusual workshift on chemical toxicity. II. Studies on the exposure of rats to aniline. *Fund. Appl. Toxicol.* 7, 144-152.

- LA. ERYYS, R.R. (1983). Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. Biomedical Publications, Davis, California.
- LAUWERYS, R.R. et BERNARD, A. La surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels. Position actuelle et perspectives de développement. Scand. J. Occ. Env. Health, 11, 155-164.
- MASON, J.W. et DERSHIN, H. (1976). Limits to occupational exposure in chemical environments under novel work schedules. J. Occup. Med. 18, 603-607.
- NOLLEN, S.D. (1981). The compressed workweek: Is it worth the effort? Ind. Eng. 101, 58-63.
- O'FLAHERTY, E.J., HAMMOND, P.B. et LERNER, S.I. (1982). Dependence of apparent blood lead half-life on the length of previous lead exposure in humans. Fund. Appl. Toxicol. 2, 49-54.
- OSHA (1979). Occupational and Safety Health Administration. OSHA Compliance Officers Field Manual, Dept. of Labor, Washington, D.C.
- PAUSTENBACH, D.J. (1985). Occupational exposure limits, pharmacokinetics and unusual workshifts. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Edité par L. Cralley et L. Cralley, Chapitre 6, Vol. IIIA, pp. 111-277, Wiley, New York.
- PAUSTENBACH, D.J., CARLSON, G.P., CHRISTIAN, J.E. et BORN, G.S. (1986a). A comparative study of the pharmacokinetics of carbon tetrachloride in the rat following repeated inhalation exposures of 8 and 11.5 hr/day. Fund. Appl. Toxicol. 6, 484-497.
- PAUSTENBACH, D.J., CARLSON, G.P., CHRISTIAN, J.E. et BORN G.S. (1986b). The effect of an 11.5 hr/day exposure schedule on the distribution and toxicity of inhaled carbon tetrachloride in the rat. Fund. Appl. toxicol. 6, 472-483.
- RAMSEY, J.C. et ANDERSEN, M.E. (1984). A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and man. Toxicol. Appl. Pharmacol. 73, 159-175.
- REINBERG, A. et SMOLENSKY, M.H. (1982). Circadian changes of drug disposition in man. Clin. Pharmacokin. 7, 401-420.
- ROACH, S.A. (1978). Threshold limit values for extraordinary work schedules. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 39, 345-364.

- SAZMAN, B.E. (1988). Linear pharmacokinetic models for evaluating unusual work schedules, exposure limits and body burdens of pollutants. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 49 (5), 213-225.
- SATO, A. et NAKAJIMA, T. (1979). Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br. J. Ind. Med.* 36, 231-234.
- SMOLENSKY, M.H., PAUSTENBACH, D.J. et SCHERING. L.E. (1985). Biological rhythms, shiftwork, and occupational health. In *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Edité par L. Cralley et L. Cralley, Chapitre 5, Vol. IIIB, pp. 175-312, Wiley, New York.
- VENG-PENDERSEN, P. (1984). Pulmonary absorption and excretion of compounds in the gas phase: Theoretical pharmacokinetic and toxicokinetic analysis. *J. Pharm. Sci.* 73, 1136-1141.
- VENG-PENDERSEN, P., PAUSTENBACH, D.J., CARLSON, G.P. et SUAREZ, L. (1987). A linear systems approach to analyzing pharmacokinetics of carbon tetrachloride in the rat following repeated exposures of 8 and 11.5 hr/day. *Arch. Toxicol.* 60, 355-364.
- WARD, R.C., TRAVIS, C.C., HETRICK, D.M., ANDERSEN, M.E. et GARGAS, M.L. Pharmacokinetics of tetrachloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 93, 108-117.

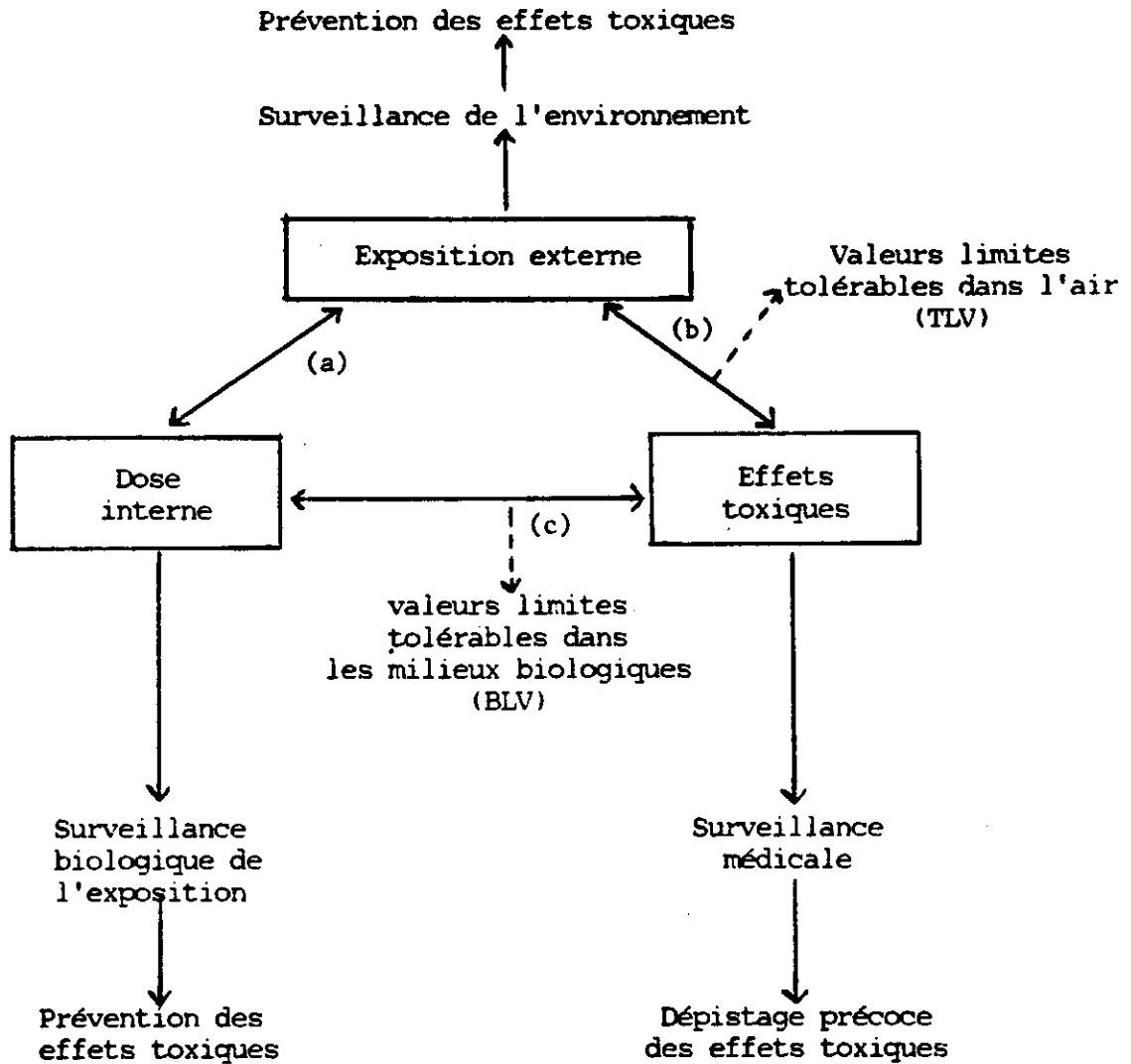


FIGURE 1 Relations entre exposition externe, dose interne et effets toxiques sous-tendant les programmes de surveillance de la santé en milieu de travail. (Reproduit de Lauwerys et Bernard, 1985).