

SANTÉ TRAVAIL

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS
DES PROJETS DE RECHERCHE
SOUTENUS PAR LE PROGRAMME NATIONAL
ENVIRONNEMENT SANTÉ TRAVAIL
ET DES DERNIERS RÉSULTATS
D'EXPERTISE COLLECTIVE DE L'AFSSET

Mardi 8 décembre 2009

Maison internationale
Cité internationale universitaire de Paris



La modélisation toxicocinétique comme outil d'évaluation de l'impact de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de quatre solvants industriels

Robert Tardif¹, Ginette Truchon² Anick Bérubé¹, Irène Sari-Minodier³,
Ginette Charest-Tardif¹

1 Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal (IRSPUM),
Département de santé environnementale et santé au travail, Montréal, QC, Canada

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

3 Médecine et santé au travail, Biogénotoxicologie et mutagenèse environnementale (EA
1784 - FR 3098 ECCOREV), Faculté de médecine, Aix-Marseille Université, France

N° de convention: EST-2007-78

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

PLAN DE LA PRÉSENTATION

1. CONTEXTE
2. PROBLÉMATIQUE
3. OBJECTIFS
4. MÉTHODOLOGIE
5. RÉSULTATS
6. CONCLUSIONS

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

CONTEXTE

Le niveau d'activité physique est un des facteurs pouvant expliquer la variabilité qui affecte les valeurs des indicateurs biologiques d'exposition de certains contaminants:

- Ventilation alvéolaire : ↑
- Perfusion sanguine aux organes: ↑↓
- Consommation d'oxygène: ↑

Tardif R, Droz P-O, Truchon G , IRSST 099-170, 275 p, 2003.

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET



VENTILATION ALVÉOLAIRE (L/min/kg) (bicyclette ergonomique)

Valeurs estimées* Littérature

Repos	0,32 ± 0,08	0,26 - 0,36
50W	1,20 ± 0,20	0,9 - 1,1
100W	1,57 ± 0,45	1,5 - 1,9

N= 14 hommes

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

CONTEXTE

IMPACT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR L'ABSORPTION DES SOLVANTS

ZENG & BERG, 1970

ÅSTRAND et al: 1970-1985

MONSTER et al, 1979

DROZ et GUILLEMIN, 1983

LAPARÉ et al: 1995

LÖF & JOHANSEN, 1998

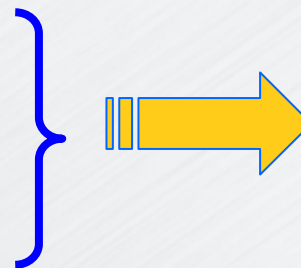
CSÂNADY & FILSER, 2001

NADEAU et al, 2006

TARDIF et al, 2006

TRUCHON et al, 2009

Mardi 8 décembre 2009



Université 
de Montréal

PROBLÉMATIQUE

Météorologie atmosphérique
Valeurs limites

Exposition externe
des travailleurs

Surveillance biologique
Valeurs de référence des Indicateurs
Biologiques d'Exposition (IBE)

Dose interne



Agent chimique
Individu
Modalités d'exposition



Charge physique de travail

↑
Ventilation
pulmonaire



↑
Débit sanguin
Modifications répartition
flux sanguin

**Impact sur
absorption respiratoire
métabolisme/élimination**

***Effet variable
selon les substances,
les IBE et le niveau de
charge***

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

OBJECTIFS

Évaluer l'impact de la charge physique
sur les IBE, par la modélisation
toxicocinétique



- 1) Mieux caractériser la relation Exposition-IBE-Charge physique
- 2) Estimer le niveau de charge pour des IBE existants (ACGIH/Québec)

ACÉTONE,	n-HEXANE,	STYRÈNE,	TOLUÈNE
500 ppm	50 ppm	50 ppm	20 ppm

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE

- 1) Modélisation toxicocinétique à base physiologique (PBPK) :
 - Choix, adaptation, validation des modèles
 - Simulations selon différents scénarii
 - Comparaisons aux études de terrain
- 2) Revue des études ayant servi à déterminer les valeurs de référence des IBE (droites de régression: IBE vs conc exp)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

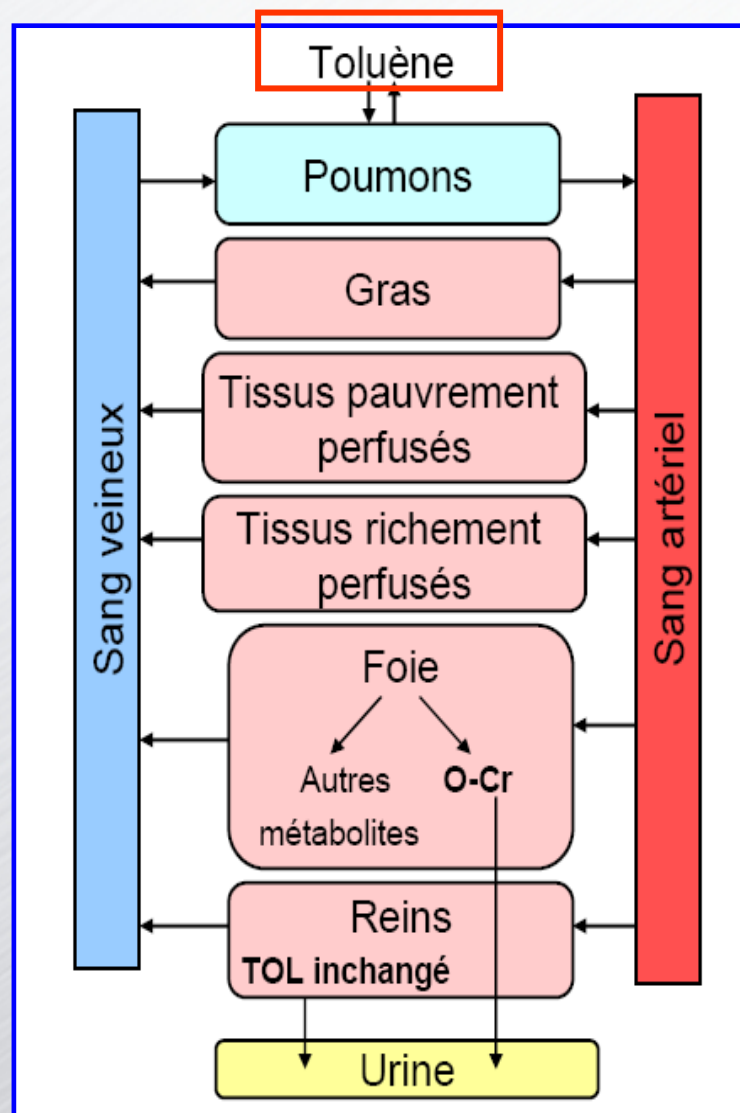
1) Mieux caractériser la relation Exposition-IBE-Charge physique

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE: modèle PBPK

P B P K



• Paramètres

- physico-chimiques (coefficients de partage++),
- biochimiques,
- physiologiques (adaptés de Hamelin et al., 2005)

• Simulations (logiciel AcslXtreme®, AEGIS Technologies)

- individu type (70 kg) exposé par voie respiratoire 8h/j, 5j/7

• 3 niveaux de charge physique : repos (12,5 W), 25 W, 50 W

• IBE :

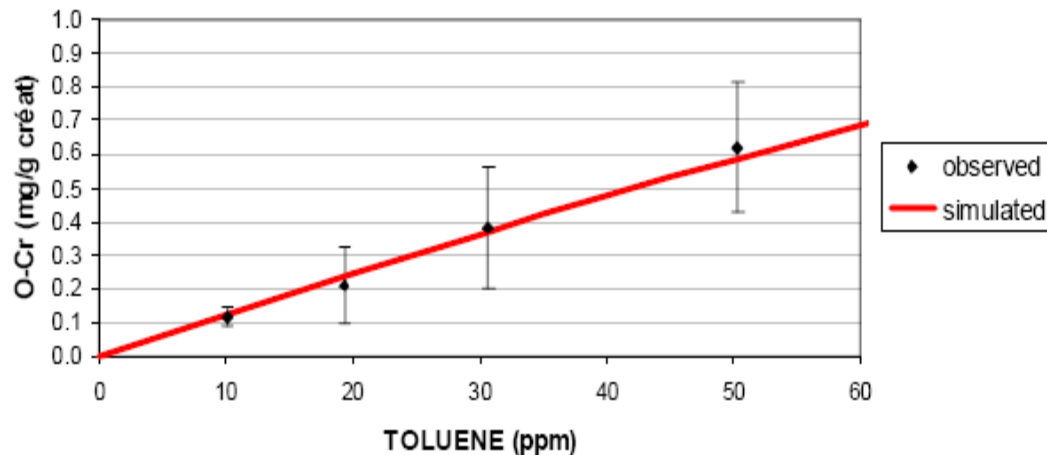
- TOL air alvéolaire (TOL-A), sang veineux (TOL-V), urine (TOL-U)
- ortho-crésol (O-Cr) urinaire

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE: modèle TOL

Comparison of O-Cr simulated concentrations with experimental data (end of 7-hour exposure)



Tardif et al, Appl Occup Env Hyg (1998)

Nadeau et al, JOEH (2006)

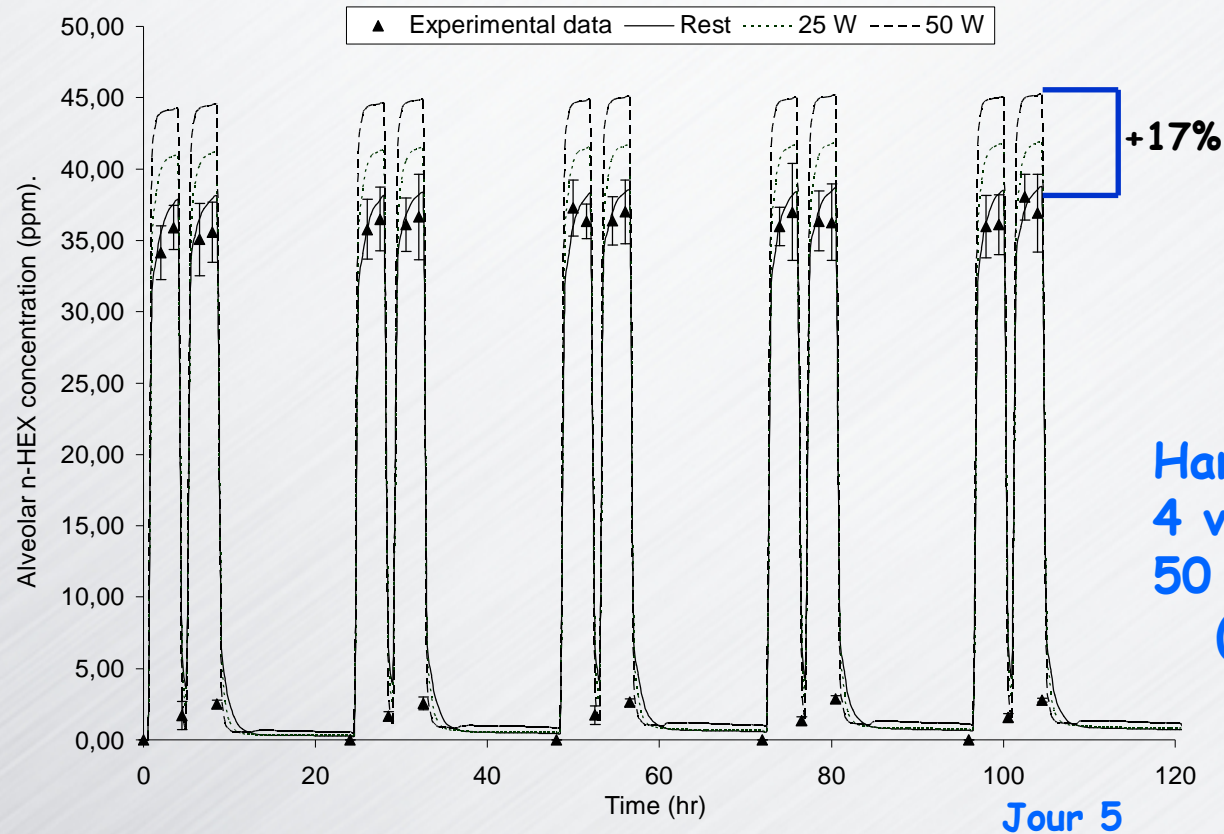
* TWA= time weighted average

IBE (fin expo)	Charge physique (TWA) *	Ratio activité/repos	
		<u>observé</u>	<u>simulé</u>
O-Cr	38 W	1,7	1,7
	46 W	2,2	1,9
TOL-A	38 W	1,7	1,9
	46 W	1,7	1,7

Mardi 8 décembre 2009

MÉTHODOLOGIE: Modèle n-Hex

n-HEX dans l'air alvéolaire (ppm)



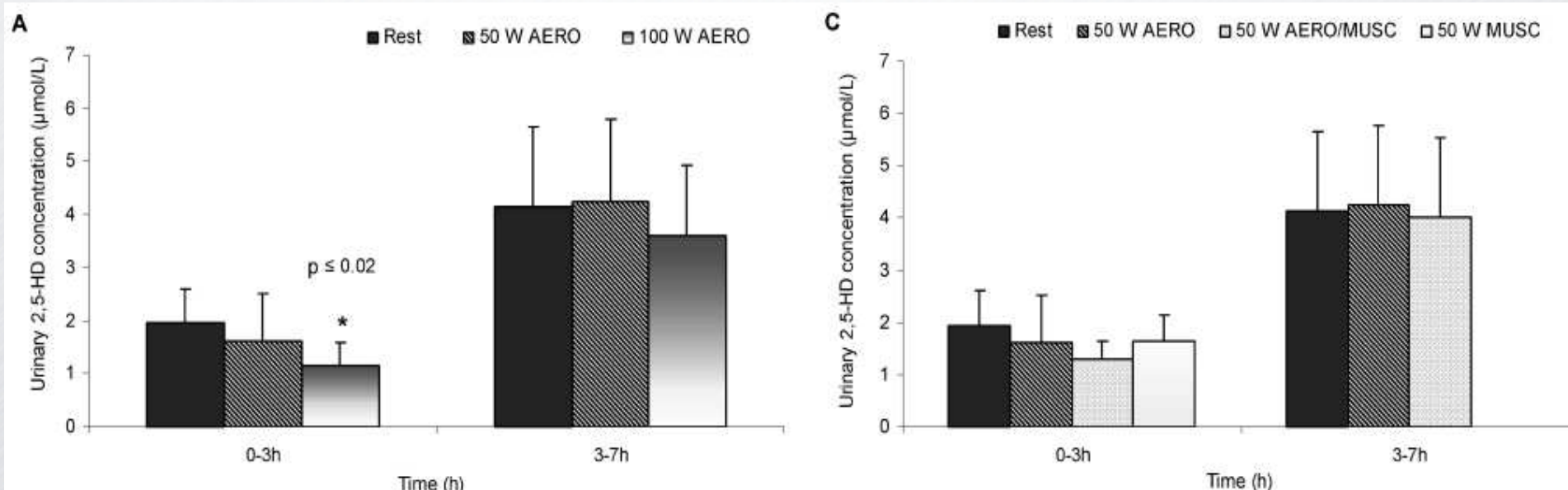
Hamelin et al, JOEH (2005)
4 volontaires exposés à 25 et
50 ppm durant 5 jours
(3,5 h + 1h + 3,5h)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE: Modèle n-Hex

2,5-HEXADIONE URINAIRE ($\mu\text{mol/l}$)



Tardif et al, JOEH (2007)

		REPOS	25W	50W
J r 5	FQ	0.92	0.99	1.07
	FQ+30min	0.95	1.02	1.10
	FQ+16h	0.40	0.43	0.46

PBPK

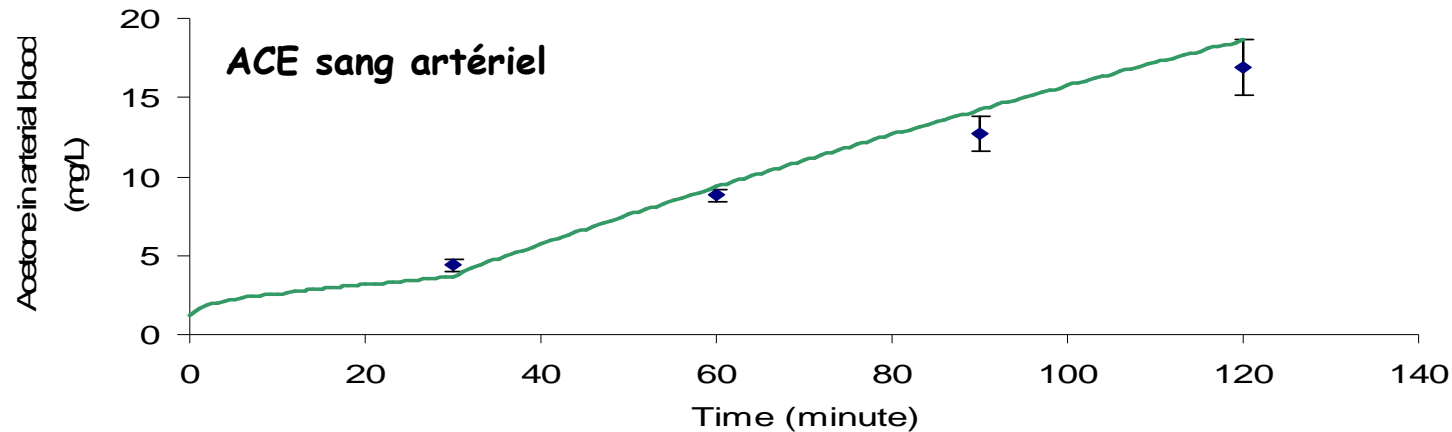
2,5-HD; (mg/L)

Sari-Minodier et al, JOEH (2009)

Mardi 8 décembre 2009

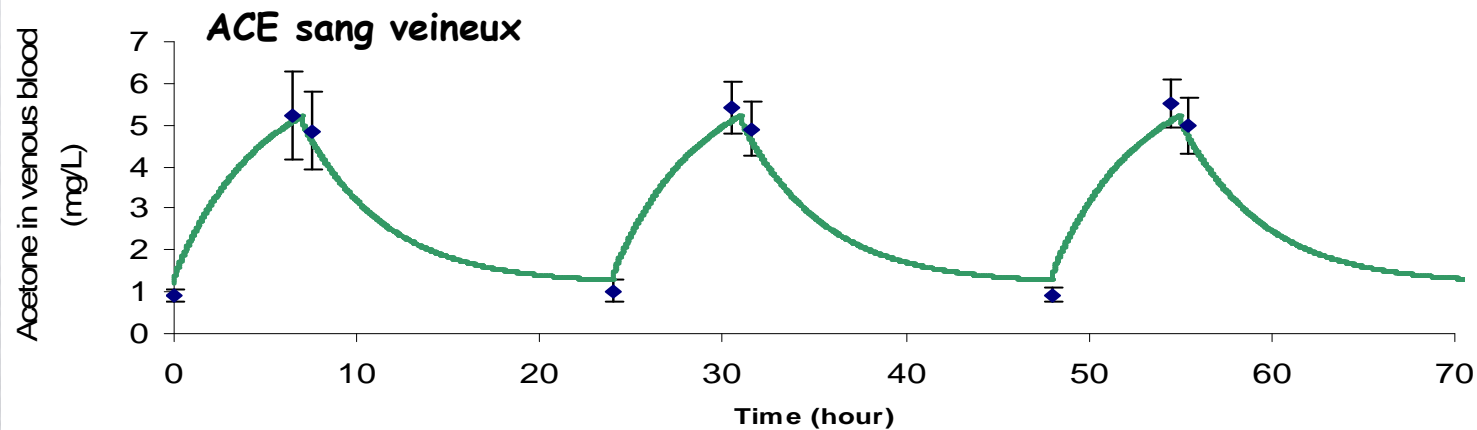
MÉTHODOLOGIE: Modèle ACÉ

[30 min (repos) + 90 min (50W)] × 550 ppm



Wigaeus et al,
ScandJ Work Env
Hlth (1981)

Repos

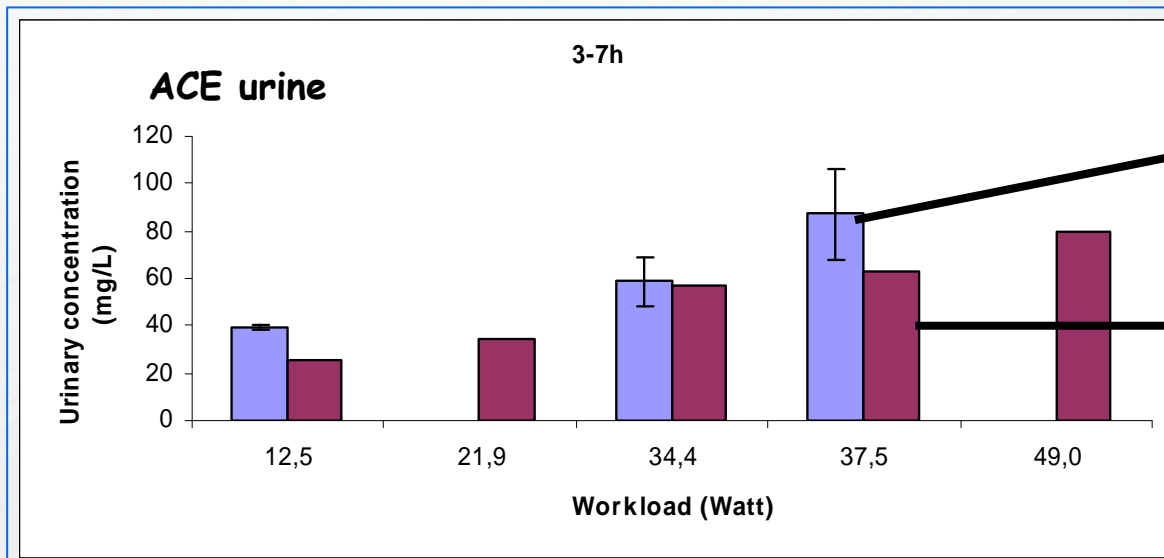


Laparé et al,
UdeM (1997)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE: Modèle ACÉ



Tardif et al, IRSST (2007)

PBPk

Jour	acétone urinaire (mg/l)			
		Repos	25 W	50 W
1	AQ	1,5	1,5	1,5
	FQ	27,5	43,9	95,2
	FQ+120min	27,2	45,5	99,2
5	AQ	3,2	4,5	9,7
	FQ	27,8	44,6	97,4
	FQ+120min	27,5	46,0	100,7

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE: Modèle STY

Åstrand et al, Work Env Hlth, 1974				PBPK
ppm	W	Cv (mg/l)	ET	Cv (mg/l)
50	repos	0,3	0,03	0,4
150	repos	1,0	0,1	1,2
50	50	1,4	0,1	1,1
150	50	4,7	0,5	4,7

Mardi 8 décembre 2009

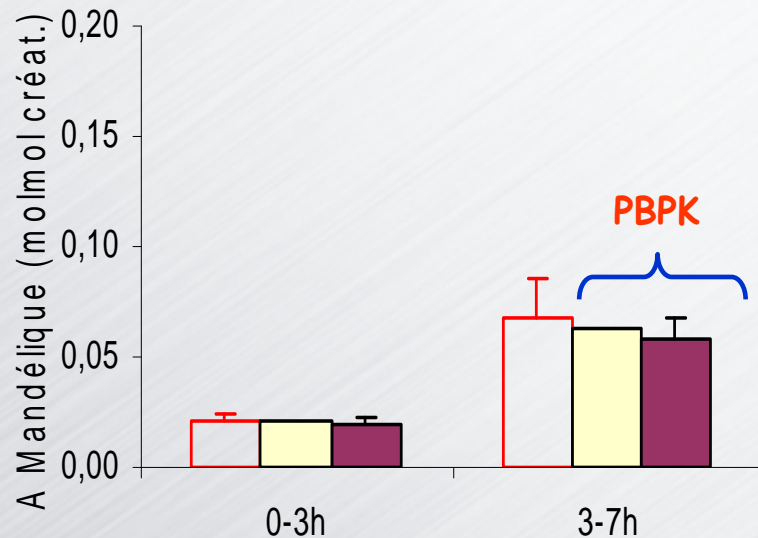
LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MÉTHODOLOGIE: Modèle STY

Acide mandélique ds urine (mmol/mol créat)

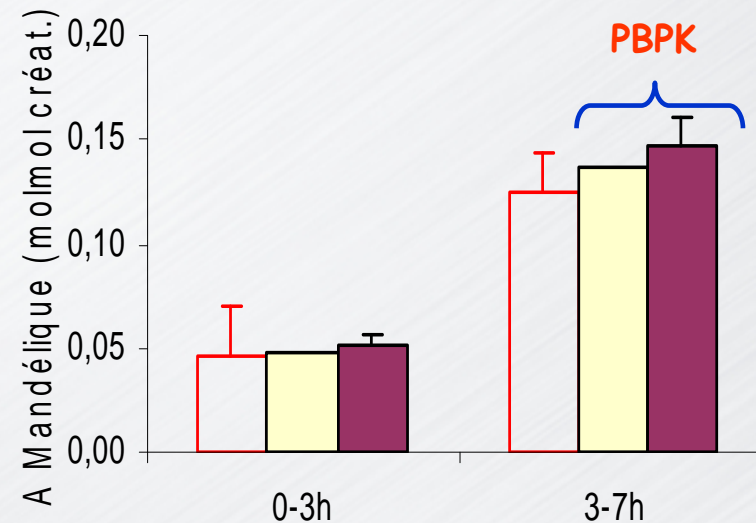
A REPOS

□ Résultats expérimentaux
□ TCBP générique
■ TCBP volontaires



B $TWA_{\text{effort}} = 38 \text{ W}$

□ Résultats expérimentaux
□ TCBP générique
■ TCBP volontaires



Tardif et al, IRSST (2007)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

2) Estimer le niveau de charge
pour des IBE existants (ACGIH)
(exemple du toluène)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

TOLUÈNE

IBE	Études
TOL (sang) (AQ)	n= 4
TOL (urine) (FQ)	n=15
O-Crésol (urine, FQ)	n= 12

AQ: avant le quart de travail

FQ: fin du quart de travail

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

TOLUÈNE

TABLE V. Prior-to-Shift Toluene Concentration in Blood Corresponding to 20-ppm or 50-ppm Toluene Exposure, Calculated from Regression Equations Based on Field Studies

Reference	Industry; Country	Airborne TOL Concentration ^A	Regression Equation	TOL-B ($\mu\text{g/L}$)
42	Printing, shoe manufacturing; Italy	38.8 ± 11.2 ; 9.6–57.2	$\text{TOL-B}(\mu\text{g/L}) = 0.10\text{T}(\mu\text{g/L}) + 12$ ($r = 0.36$; $n = 46$; $p < 0.05$)	20 (31)
43	Printing, plastification; Italy	34.0 ± 21.5 ; GM 26.6; 4.0–84.8	$\text{TOL-B}(\mu\text{g/L}) = 0.29\text{T}(\mu\text{g/L}) - 4$ ($r = 0.74$; $n = 82$; $p < 0.00001$)	18 (51)
44	Vulcan brand blanket production; Italy	14.6 ± 12.3 ; 10.6(0.6); 3.5–50.9 ^B	$\text{TOL-B}(\mu\text{g/L}) = 0.25\text{T}(\text{mg/m}^3) + 2.41$ ($r = 0.85$; $n = 36$ M; $p < 0.0001$) ^C	21 (49)
45	Printing; Sweden	Median 25.5; 2.1–287.2 ^B	$\text{TOL-B}(\mu\text{mol/L}) = 0.003\text{T}(\text{mg/m}^3) + 0.182$ ($r = 0.60$; $n = 53$ M; $p < 0.0001$) ^{C,D}	38 (69)
	Sari-Minodier et al, JOEH (2009)		N^E $\text{AM} \pm \text{ASD}^F$ Weighted AM^G	4 24 \pm 9 (50 \pm 15) 24 (51)

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

TOLUÈNE

COMPARAISON ENTRE VALEURS PRÉDITES ET DE RÉFÉRENCE

IBE	W	PBPK 20 ppm	PBPK 50 ppm	ACGIH 20 ppm	ACGIH 50 ppm
TOLsang ($\mu\text{g/l}$)	Repos 25W 50W	14 23 39	36 61 108	20 (24 \pm 9)*	50 (50 \pm 15) *
TOLurine ($\mu\text{g/l}$)	Repos 25W 50W	21 28 43	56 76 118	30 (32 \pm 10)*	----
o-Crésol (mg/g créat)	Repos 25W 50W	0,33 0,44 0,65	0,78 1,02 1,39	0,3 (0,29 \pm 0,1) *	0,5 (0,52 \pm 0,13) *

* Sari-Minodier et al, JOEH (2009)

↓
IBE proposés

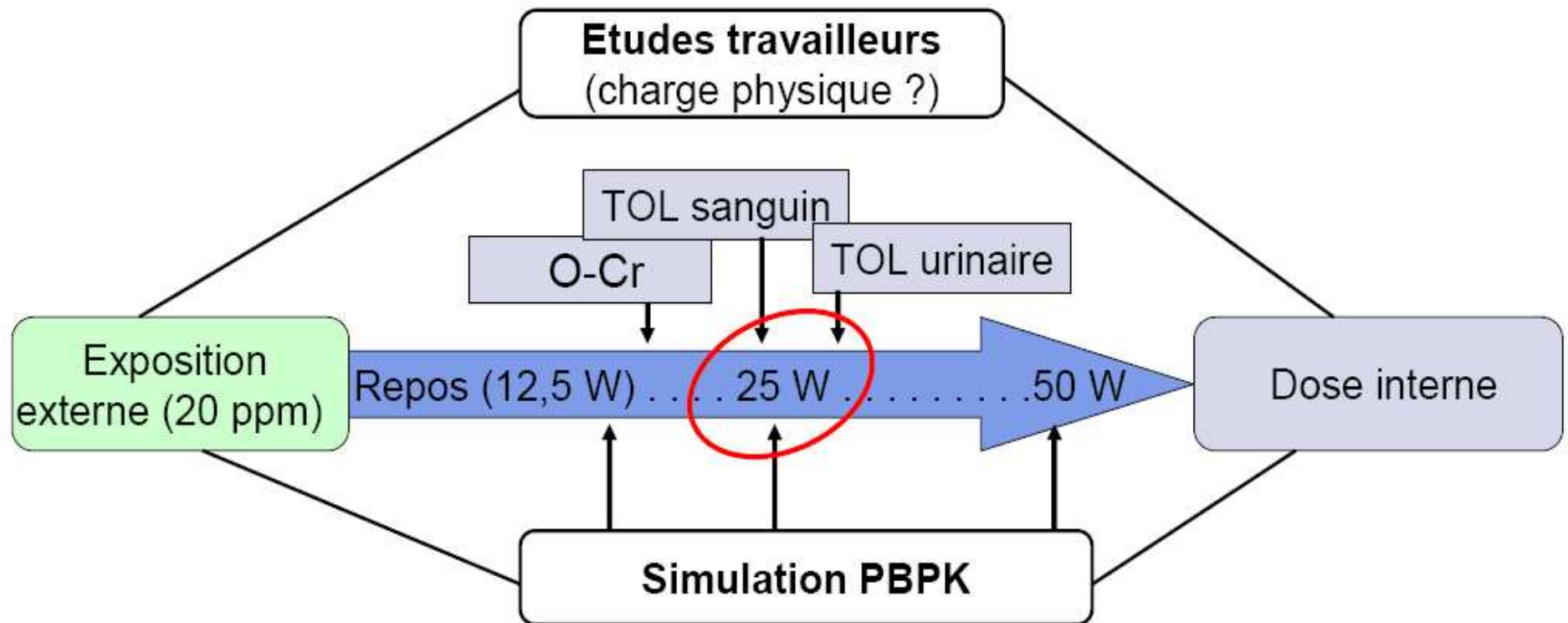
↘
IBE actuels

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

TOLUÈNE

Cohérence entre simulations PBPK et études de terrain



Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

CONCLUSIONS

1) Les modèles PBPK ont confirmé l'impact significatif de la charge de travail sur les valeurs des indicateurs biologiques d'exposition et permis une meilleure caractérisation de la relation Exposition-IBE-Charge physique:

Augmentation des quantités absorbées sauf pour le n-HEX:

IBE →	[SOLV/MET]urine	[SOLVANT]ALV	Psang:air
	TOL: × 2,4	× 1.8	(15,6)
	STY: × 1,8	× 1.4	(52)
	ACE: × 2,2	× 1.6	(245)
	n-HEX: × 1,02	× 1,07	(0,8)

2) Le niveau de charge de travail dans les études ayant servi à la détermination des valeurs de référence est plus de l'ordre de 25W (TOL, STY, ACÉ).

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

CONCLUSIONS

- Intérêts de la modélisation PBPK pour
 - décrire et prédire la toxicocinétique d'une substance
 - aider à l'interprétation des IBE et à la détermination des valeurs de référence

Sari-Minodier I, Truchon G, Charest-Tardif G, Bérubé A, Tardif R.
The Effect Of Workload on Biological Monitoring Exposure to Toluene and N-hexane: Contribution of Physiologically-based Toxicokinetic Modeling.
Journal Occup Environ Hyg, 6: 415-432, 2009

Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

MERCI



Mardi 8 décembre 2009

LES RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET