

## Mise à jour de l'utilitaire MIXIE, Interactions toxicologiques

Adolf Vyskocil<sup>1,3</sup>, Daniel Drolet<sup>2</sup>, Naïma El Majidi<sup>1</sup>, François Lemay<sup>1</sup>, Elmira Aliyeva<sup>1</sup>, Marc Baril<sup>1</sup>, France Gagnon<sup>1</sup>, Éric Audet<sup>1</sup>, Claude Viau<sup>1,3</sup>

### 1- DSEST

Département de Santé Environnementale et de Santé au travail de l'Université de Montréal

### 2- IRSST

Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail du Québec

3- Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal

### RÉSUMÉ

#### Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exhaustivité, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

 Cliquez recherche  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Cette publication est disponible en version PDF sur le site Web de l'IRSST.

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



## REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier les membres de l'équipe de recherche qui ont participé à la première version de l'application MIXIE au début des années 2000 :

- Département de Santé Environnementale et de Santé au Travail: Jules Brodeur, Michel Gérin, Denis Bégin, Robert Tardif
- Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail : Ginette Truchon
- Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec: Gilles Lapointe, Normand Gagnon.



## SOMMAIRE

Les valeurs d'exposition admissibles (VEA) pour les substances rencontrées dans les milieux de travail ne tiennent compte que des situations d'exposition n'impliquant qu'une seule substance à la fois. Or, tous les intervenants en milieu de travail savent que la réalité du terrain est celle de multi-expositions à de nombreuses substances. Il en résulte une possible sous-estimation des risques pour la santé des travailleurs et des travailleuses. C'est ce qui a conduit notre équipe de recherche à élaborer Mixie, un outil web d'aide à la décision destiné aux intervenants des milieux de travail. Ces derniers sont alors en mesure de prendre de meilleures décisions visant la prévention de possibles intoxications professionnelles dans les situations de multi-expositions.

Le présent rapport décrit une mise à jour de Mixie pour les 705 substances du RSST. L'élaboration de la liste des effets toxiques pertinents d'une substance est tributaire de sa VEA. Il est en effet inutile de considérer un effet toxique qui ne surviendrait qu'à une concentration si élevée qu'elle ne se rencontrera jamais dans aucun milieu de travail. De même, l'évolution des connaissances scientifiques doit être prise en compte lors de la réalisation de cet exercice. Rappelons que la détermination de la possible addition d'effets toxiques se fait sur la base de classes d'effets comprenant chacune un ou plusieurs effets spécifiques ou génériques. Lorsque des substances appartiennent à une même classe, elles sont réputées présenter une addition de leurs effets. L'outil calcule alors l'indice d'exposition mixte connu dans le RSST sous le nom de variable « Rm ».

Parmi les nouveautés, signalons la disparition de la classe 6 « Atteinte du système vasculaire » et son remplacement par deux classes soit « Vasoconstriction » et « Vasodilatation ». Toutefois, lorsque la littérature secondaire consultée ne donne comme effet que « Atteinte du système vasculaire », cette substance est placée dans les deux nouvelles classes puisqu'il est alors impossible d'établir si cet effet générique va dans un sens ou dans l'autre. Par ailleurs, les effets « Fluorose dentaire » et « Érosion dentaire » (formant les classes 24 et 25 respectivement dans l'ancienne édition de Mixie – Québec) ont été regroupés dans la classe 25 « Atteintes dentaires ». Finalement, une nouvelle classe (Classe 33) a été attribuée aux « Atteintes de la vessie ».

S'agissant des cancérogènes, la même philosophie que dans la version précédente de Mixie a prévalu. En effet, pour de telles substances, l'exposition doit toujours être réduite aux plus faibles niveaux possibles. Il fallait donc éviter de donner une illusion de sécurité si un « Rm » pour deux cancérogènes devait être inférieur à l'unité. Par conséquent, l'outil n'applique jamais le principe d'additivité en présence de substances dont les seuls effets rapportés sont des cancers.

L'utilitaire informatique consiste en une appliquette, développée en JavaScript. En plus de permettre le calcul de l'additivité, l'appliquette donne accès à des fiches en format HTML, pour les substances et les classes d'effets toxiques.

Concernant la Phase II du projet examinant la littérature scientifique primaire, la recherche dans les bases de données bibliographiques a permis d'identifier 22 111 articles. Les premières activités de triage ont conduit à la sélection de 291 études dont la révision a mené à en sélectionner 67. L'analyse approfondie de ces données a finalement permis de retenir seulement cinq études jugées satisfaire les critères de sélection formulés dans la Phase II. De cet examen, un seul couple de substances n'avait pas déjà fait l'objet d'une analyse dans la version précédente de Mixie :

N,N-diméthylformamide et tétrachlorure de carbone. Toutefois, étant donné qu'une seule étude était disponible, aucune décision sur la forme de l'interaction toxicologique potentielle n'a été prise pour ce couple. Les résultats de cette analyse combinée à ceux de la version précédente de Mixie est disponible sous forme de fichiers pdf accessibles à partir de l'outil. Globalement, sur 218 couples étudiés, le type d'interaction n'a pu être établi que pour 11 couples. Pour le reste, les informations étaient trop fragmentaires ou non confirmées par des études indépendantes pour permettre un jugement ferme sur la nature de l'interaction.

Encouragés par les nombreux commentaires positifs reçus autant par des utilisateurs québécois de l'outil que par des experts internationaux, nous sommes convaincus de l'utilité de Mixie pour les préventionnistes du milieu de travail. Toutefois, nous réitérons avec insistance la nécessité qu'un jugement professionnel éclairé vienne compléter la consultation de l'outil.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ÉTAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJECTIFS DES TRAVAUX.....</b>	<b>5</b>
<b>4. MÉTHODES DE RECHERCHE.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Phase 1 : Synthèse des données sous forme de fiches toxicologiques .....</b>	<b>7</b>
4.1.1 Sources bibliographiques .....	7
4.1.2 Détermination des effets.....	8
4.1.2.1 Effets non cancérogènes .....	8
4.1.2.2 Effets cancérogènes .....	12
4.1.3 Description des classes d'effets associés.....	12
<b>4.2 Phase 2 : Analyse critique de la littérature primaire sur les interactions entre les substances classées dans le RSST .....</b>	<b>21</b>
4.2.1 Identification des couples avec interaction potentielle .....	21
4.2.2 Sources bibliographiques .....	22
<b>4.3 Développement du support informatique .....</b>	<b>22</b>
4.3.1 Bases de données .....	22
4.3.2 Génération des pages HTML et du code JavaScript.....	23
4.3.3 Utilitaire .....	23
<b>5. RÉSULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>24</b>
<b>5.1 Guide d'utilisation de MIXIE .....</b>	<b>32</b>
<b>6. CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>6.1 Recommandation .....</b>	<b>34</b>
<b>7. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>35</b>
<b>ANNEXE I : SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE LA BASE DE DONNÉES INTÉGRANT LES PHASES 1 ET 2 ET BRÈVE DESCRIPTION DES TABLES.....</b>	<b>37</b>
<b>ANNEXE II : FICHE DE SUBSTANCE DE L'ACÉTONITRILE .....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXE III : FICHE D'INTERACTION BINAIRE POUR L'EXPOSITION CONCOMITANTE AU TOLUÈNE ET XYLÈNE.....</b>	<b>41</b>

---

**ANNEXE IV : CAPTURE D'ÉCRAN DE LA PREMIÈRE PAGE DU GUIDE D'UTILISATION  
SIMPLIFIÉ DE MIXIE.....42**

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Liste des substances du RSST ayant des valeurs de VEMP inférieures à la concentration nécessaire pour déplacer l'oxygène sous le seuil plancher du RSST11	
Tableau 2 : Nombre de substances associées à chacune des classes d'effets .....	25
Tableau 3 : Effets sur la santé ayant été le plus fréquemment associés aux substances chimiques présentes en milieu de travail .....	27
Tableau 4 : Répartition du nombre d'expériences par couple de substances identifié .....	29
Tableau 5 : Nombre de couples de substances par type d'interaction .....	30
Tableau 6 : Synthèse des décisions prises pour les couples pour lesquels une interaction a été établie .....	30
Tableau 7 : Comparaison des résultats d'interaction pour les 11 couples ayant fait l'objet d'une décision dans la Phase II du projet .....	31

## **LISTE DES ABBRÉVIATIONS**

- ACGIH<sup>®</sup> : « American Conference of Governmental Industrial Hygienists »
- CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
- d : Jour
- DFG : « Deutsche Forschungsgemeinschaft »
- h : Heure
- IARC : International Agency for Research on Cancer
- INRS : Institut national de recherche et de sécurité
- IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail
- LOAEL : « Lowest Observed Adverse Effect Level »
- mg/m<sup>3</sup> : milligramme par mètre cube
- min : Minute
- NIOSH : « National Institute of Occupational Safety and Health »
- NOAEL : « No Observed Adverse Effect Level »
- NTP : National Toxicology Program
- p. c. : Poids corporel
- ppm : Partie par million
- R<sub>m</sub> : Indice d'exposition mixte
- RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail au Québec
- sem. : Semaine
- T<sub>½</sub> : Temps de demi-vie
- TLV<sup>®</sup> : « Threshold limit value »
- UE : Union Européenne
- VEA : Valeur d'exposition admissible
- VLCT : Valeur d'exposition de courte durée sur 15 min
- VLE : Valeur limite d'exposition pouvant être considérée équivalente à la VLCT
- VLEP : Valeurs limites d'exposition professionnelle
- VME : Valeur d'exposition moyenne pondérée sur huit heures



## 1. INTRODUCTION

La contamination des milieux de travail induit généralement l'exposition des travailleurs à plusieurs substances chimiques de manière simultanée ou séquentielle [1]. Les valeurs d'exposition admissible (VEA) considérées sécuritaires pour l'exposition aux substances en milieu de travail tiennent compte des risques associés à une substance à la fois et ne considèrent pas la possibilité d'interactions entre les différentes substances. Il est toutefois bien établi que l'exposition à certains mélanges peut engendrer une interaction entre les substances et induire des variations de la toxicité attendue lorsque les composantes du mélanges sont considérées séparément les unes des autres [2]. Des conditions d'exposition qui *a priori* sembleraient sécuritaires (respect de la VEA pour chacune des substances présentes) seraient ainsi susceptibles, suite à une interaction entre les composés présents ou à la simple addition de leurs effets, d'engendrer une modification de la toxicité et de présenter un risque pour la santé des travailleurs. C'est pour cette raison qu'habituellement lorsque deux ou plusieurs substances réglementées ayant des effets similaires sur les mêmes organes sont présentes simultanément en milieu de travail, les règlements proposent de considérer leurs effets comme étant additifs. Cette approche peut toutefois conduire à une sous-estimation ou à une surestimation du risque. Dans certains cas, il pourrait en effet s'agir de supraadditivité, si l'exposition au mélange résulte en un effet supérieur à la somme des effets attendus pour les substances individuelles, ou encore d'infraadditivité, si cette exposition induit un effet inférieur à celui correspondant à la somme des effets de chacune des substances [3].

Dans ce contexte, en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), une base de données et un utilitaire informatique « *Interactions toxicologiques* » ont été développés. Cet utilitaire permet aux professionnels du domaine de la santé et de la sécurité au travail de s'informer sur l'additivité ou sur les interactions toxicologiques potentielles entre les substances réglementées au Québec dans les mélanges existant en milieu de travail ([http://www.irsst.qc.ca/fr/outil\\_100037.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/outil_100037.html) ).

Par ailleurs, en raison du rayonnement international de cet outil et de son intérêt, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) a jugé pertinent de disposer d'un utilitaire similaire à l'usage des professionnels en santé et sécurité au travail en France. En 2009 et en collaboration avec l'AFSSET, les données de l'utilitaire Mixie ont été mises à jour pour environ 140 substances (Mixie-AFSSET). Ce projet avait pour objectif le développement d'une base de données et d'un utilitaire pour l'évaluation du risque chimique en présence de mélanges de substances dans le milieu de travail qui tiennent compte des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) en vigueur en France et des nouvelles informations toxicologiques parues dans les publications depuis la dernière édition québécoise de cet utilitaire.

Lorsque les substances présentes au poste de travail ainsi que leurs concentrations sont connues, cet utilitaire donne accès aux organes cibles, aux effets sur ces organes, au type d'interaction et permet d'obtenir, le cas échéant, le résultat du calcul de l'indice d'exposition mixte, désigné par «  $R_m$  » au Québec, s'il s'agit d'un effet additif. Le présent projet visait la mise à jour de la base de données et de l'utilitaire développés pour l'évaluation du risque chimique en présence de mélanges de substances dans le milieu de travail qui tiennent compte des valeurs d'exposition admissible (VEA) en vigueur au Québec et des données toxicologiques publiées depuis la dernière édition québécoise de l'utilitaire.



## 2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

La contamination des milieux de travail entraîne généralement une exposition simultanée ou séquentielle à des mélanges de substances chimiques. Des exemples de mélanges avec des interactions biologiques potentiellement nocives pour la santé comprennent ceux où on retrouve des pesticides, des poussières irritantes, des fumées de soudage contenant des gaz et des oxydes métalliques, des solvants, etc. Toutefois, les VEA pour les substances rencontrées dans les milieux de travail, considérées sécuritaires pour la santé des travailleurs, ne tiennent compte que des situations d'expositions uniques n'impliquant qu'une seule substance à la fois. Par conséquent, des conditions d'exposition qui *a priori* pourraient paraître sécuritaires (par exemple, respect de la valeur moyenne d'exposition pondérée (VMEP) pour chacun des composés présents ou respect du  $R_m$ ) seraient susceptibles de poser un risque accru de toxicité à la suite d'une interaction. D'ailleurs, de nombreuses observations montrent que l'exposition à certains mélanges peut engendrer des interactions entre les divers composés et résulter en une modification qualitative et/ou quantitative de la toxicité associée aux substances individuelles. Malheureusement, telle qu'elle est présentée actuellement, l'information sur l'impact de l'exposition à plusieurs substances sous forme de mélanges demeure difficile à préciser [4].

En présence de mélanges de plusieurs substances, les interactions susceptibles de se produire peuvent être de nature toxicocinétique ou toxicodynamique. On parle d'une interaction toxicocinétique lorsqu'une substance modifie l'absorption, la biotransformation, la distribution ou l'excrétion d'une autre substance. On observe une interaction toxicodynamique, lorsque cette interaction se produit au niveau du site de liaison moléculaire responsable de l'effet toxique. La nature des interactions peut par ailleurs être influencée par la dose d'exposition et une combinaison donnée peut se traduire par un type d'interaction à une dose et pas à une autre. L'ordre dans lequel des substances sont administrées de même que l'intervalle de temps entre leur administration peuvent aussi modifier de façon significative à la fois le type et le degré de l'interaction [5, 6].

Plusieurs phénomènes peuvent être décrits : 1) l'additivité – lorsque l'effet d'une combinaison de substances correspond précisément à la somme des effets des substances individuelles ; 2) la supraadditivité – qui indique que l'interaction entre les substances résulte en un effet supérieur à l'équivalent de la somme de leurs effets respectifs ; 3) l'infraadditivité – pour laquelle l'interaction conduit à un effet inférieur à cette somme. Le terme de supraadditivité comprend toutefois des subdivisions. On parle de potentiation, lorsqu'une substance qui ne produit pas d'effet toxique accroît la toxicité d'une autre substance et de « cosynergie », en présence de substances qui induisent chacune l'augmentation de la toxicité de l'autre. Il est également possible que chacune des substances prises individuellement ne produise pas de toxicité, mais que leur combinaison engendre un effet toxique. On parlera alors d'action « coalitive » [6]. Il arrive fréquemment cependant que deux ou plusieurs substances agissent, soit sur des organes différents ou par des mécanismes différents de sorte qu'aucun phénomène d'interaction ne soit mis en jeu. On parle alors d'effets indépendants. Dans ce cas, le respect de la VEA pour chacune des substances du mélange devrait suffire à assurer la prévention des effets toxiques.

Dans le but d'estimer l'effet sur la santé des travailleurs qui pourrait être engendré par des interactions potentielles entre les agents présents dans un mélange en milieu de travail, des conven-

tions d'additivité ont été adoptées. L'« American Conference of Governmental Industrial Hygienists » (ACGIH®) propose par exemple une approche élaborée depuis longtemps pour l'estimation des effets potentiels chez l'humain découlant de l'exposition à des mélanges. « *Lorsque deux ou plusieurs substances agissant sur le même système de l'organisme sont présentes, on doit examiner attentivement leur effet combiné plutôt que l'effet de chacune prise séparément. En absence d'information contraire, les effets de ces substances dangereuses devraient être considérés additifs. On peut faire exception à cette règle lorsqu'on a de bonnes raisons de croire que les effets principaux des diverses substances dangereuses ne sont pas additifs, mais indépendants. C'est notamment le cas lorsque les diverses substances composant le mélange exercent des effets exclusivement locaux sur différents organes du corps. On considère alors que la TLV® est dépassée uniquement si l'un des termes de la somme  $[C_1/T_1 + C_2/T_2 + \dots + C_n/T_n]$  excède lui-même l'unité* » [7]. Une approche calquée sur celle de l'ACGIH® a été adoptée au Québec. Selon le Règlement sur la santé et la sécurité du travail :

« *Lorsque deux ou plusieurs substances sont présentes au poste de travail, et qu'elles ont des effets similaires sur les mêmes organes du corps humain, les effets de ces substances sont considérés comme additifs, à moins qu'il en soit établi autrement* » [8].

Il ressort de cette analyse, que les interactions potentielles entre les substances d'un mélange présent en milieu de travail remettent en question la procédure classique de l'évaluation du risque pour la santé des travailleurs.

En 2001, les travaux de recherche menés par l'Université de Montréal en collaboration avec l'IRSST ont mené à l'élaboration d'un utilitaire nommé MIXIE. Cet utilitaire intègre une base de données et un utilitaire informatique et a été réalisé en deux phases (Phase I (97-079) [9] et Phase II (099-073) [10]) et une activité (099-411) [11]. Disponible depuis plus de dix ans sur le site de l'IRSST, cet utilitaire permet aux intervenants en santé et sécurité au travail de s'informer sur l'additivité ou sur les interactions toxicologiques possibles entre les substances réglementées présentes dans des mélanges dans l'environnement professionnel. Ainsi, pour des substances présentes au poste de travail, l'utilitaire donne accès à l'information sur la toxicocinétique et la toxicodynamique, et lorsque leurs concentrations sont connues, il fournit notamment le type d'interaction et permet de calculer, le cas échéant, l'indice d'exposition mixte –  $R_m$ , s'il s'agit d'effet(s) additif(s).

Depuis la première édition de MIXIE, de nombreuses données toxicologiques ont été publiées sans que ces nouvelles informations soient intégrées dans l'utilitaire. Aussi, certaines valeurs d'exposition moyennes pondérées sur huit heures (VEMP) en vigueur au Québec ont été révisées, rendant dans certains cas l'information toxicologique disponible inadaptée. L'emploi de cette version de l'utilitaire a par ailleurs mis en exergue certaines limites liées par exemple à la définition des classes d'effets dits similaires, qui constitue la pierre angulaire sur laquelle se base l'analyse de l'additivité ou de l'interaction. C'est le cas de la définition des cancérogènes et des sensibilisants. Dans ce contexte, la mise à jour de l'ensemble des données qui composent l'utilitaire MIXIE en fonction des VELP en vigueur et des dernières données scientifiques publiées était importante et nécessaire à réaliser.

### **3. OBJECTIFS DES TRAVAUX**

Le but de ce projet est la mise à jour de la base de données et de la version JavaScript de l'utilitaire MIXIE sur les interactions toxicologiques en fonction de la règlementation actuelle et des nouvelles données toxicologiques publiées depuis la dernière édition de l'utilitaire tout en redéfinissant, lorsque nécessaire, les classes d'effets.



## 4. MÉTHODES DE RECHERCHE

La mise à jour de l'utilitaire *Interactions toxicologique* ([http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_outil\\_100037.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/_outil_100037.html)) a été réalisée en deux phases en tenant compte de la version 2007 du RSST [8].

### 4.1 Phase 1 : Synthèse des données sous forme de fiches toxicologiques

Dans la Phase I de ce projet, nous avons consulté des références générales de toxicologie et d'hygiène du travail. Les travaux réalisés ont consisté à identifier les données toxicocinétiques et à déterminer les organes cibles, les effets sur ces organes ainsi que les mécanismes d'action impliqués en précisant l'espèce étudiée et les conditions d'exposition. Les fiches toxicologiques individuelles élaborées en 2001 pour l'ensemble des substances du RSST (R-279) [9] ont ainsi été revues en fonction des données toxicologiques publiées depuis 2001.

L'analyse de la relation « concentration – réponse » entre un niveau d'exposition par inhalation à un contaminant et un effet toxique observé chez l'humain ou chez l'animal a été effectuée par la revue des données toxicologiques récemment publiées dans la littérature secondaire en tenant compte des VEMP en vigueur [8]. Lorsque les sources secondaires employées rapportaient des données toxicologiques provenant d'études épidémiologiques, les organes cibles et les relations « concentration – réponse » n'ont été retenues que pour des concentrations d'exposition réalistes. Celles-ci devaient correspondre au maximum à la valeur d'exposition de courte durée sur 15 min (VECD), à la valeur plafond ou à cinq fois la VEMP. Ce dernier critère reposait sur les limites d'excursion préconisées par le RSST qui s'appliquent aux substances n'ayant pas de valeurs d'exposition de courte durée. Le règlement précise en effet qu'« *aucune de ces excursions ne peut dépasser cinq fois la valeur d'exposition moyenne pondérée pour quelque durée que ce soit* » [8].

Concernant les données expérimentales obtenues chez l'animal, elles n'ont été considérées que pour des concentrations d'exposition correspondant au maximum à 100 fois la VEMP ou 100 fois la valeur plafond. Ce critère reposait sur la valeur des facteurs d'incertitudes employés dans l'extrapolation des données animales à l'humain. En multipliant par un facteur dix, accordé habituellement aux sources d'incertitudes entourant l'extrapolation « animal – humain », et par un facteur semblable, attribué en général à l'extrapolation « LOAEL – NOAEL », on obtient la valeur de 100.

#### 4.1.1 Sources bibliographiques

Les sources bibliographiques utilisées ont été de type secondaire et sont les suivantes :

- a) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®), *TLV®s and BEIs with 7<sup>th</sup> Edition Documentation, CD-ROM - 2012*, ACGIH®, Éditeur. 2012: Cincinnati, OH.

- b) Lauwerys, R. (2007) *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 5<sup>e</sup> édition, Masson, Paris.
- c) Hathaway, G.J. (2004) *Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace*, 5<sup>e</sup> edition, Hoboken, N.J., J. Wiley
- d) National Institute for Occupational safety and Health (2005), *Pocket guide to chemical hazards. NIOSH*, Cincinnati.
- e) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens: Volume 1-20. Weinheim, GE: Wiley-VCH Verlag, 1991 – 2003.
- f) Deutsche Forschungsgemeinschaft. The MAK-collection for occupational health and safety. Pt. 1, Mak value documentations: Volume 21-26. Weinheim, GE: Wiley-VCH Verlag, 2005 – 2011.
- g) Institut national de recherche et de sécurité (INRS) : <http://www.inrs.fr/>
- h) International Chemical Safety Cards (ICSCs) : <http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>
- i) U.S. Environmental Protection Agency, Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment. 1988, Cincinnati: EPA.
- j) The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) : <http://ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?type=0&policyArea=82&subCategory=153&country=0&year=0&advSearchKey=recommendation&mode=advancedSubmit&langId=en> .
- k) National Toxicology Program (NTP) : <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=03C9AF75-E1BF-FF40-DBA9EC0928DF8B15>
- l) The International Agency for Research on Cancer (IARC) : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

## 4.1.2 Détermination des effets

### 4.1.2.1 Effets non cancérogènes

Les effets non cancérogènes ont été regroupés en classes d'effets se rapportant généralement à un organe, un système ou une fonction du corps humain. On parle d'un « Effet générique » lorsqu'il s'agit d'une classe d'effet et cette dernière peut comprendre un ou plusieurs « effets associés » (Section 4.1.3). Ce regroupement des effets associés dans une même classe d'effets non cancérogènes, en étant reliés à un même organe ou une même fonction, permettait le cas échéant de mettre en évidence une possible additivité des effets. C'est pour cette raison que la classe d'effet « Atteinte du système vasculaire » de l'ancienne version de l'utilitaire a été remplacée par deux classes dans le cadre de la présente recherche ; deux effets associés « Vasoconstriction » et la « Vasodilatation » à cette classe étant antagonistes, leur additivité n'est pas possible. La même réflexion a été réalisée pour la classe « Effets sur le système hématopoïétique » (dans Mixie – AFSSET qui avait remplacé la classe « Leucopénie » dans la dernière édition de Mixie – Québec), ce qui a conduit à la suppression de cette classe et à l'introduction des effets qui lui étaient associés dans différentes classes telles que « Atteintes du système immunitaire » ou « Altération du transport d'oxygène » (Section 4.1.3). C'est la raison pour laquelle la nouvelle version de

l'utilitaire ne comprend pas de classe qui porte le numéro six. De même, cette version ne comprend pas la classe numéro 24 : pouvant être considérés additifs, les effets « Fluorose dentaire » et « Érosion dentaire » (formant les classes 24 et 25 respectivement dans l'ancienne édition de Mixie – Québec) ont été regroupés dans la classe 25 « Atteintes dentaires ». Finalement, une nouvelle classe (Classe 33) a été attribuée aux « Atteintes de la vessie ».

Par ailleurs, dans la littérature secondaire, les effets associés à l'exposition aux substances chimiques n'étaient pas toujours décrits de façon précise. Pour plusieurs substances, les effets sur la santé ont été rapportés en termes d'effets génériques tels qu'une atteinte du foie ou une atteinte du système nerveux central. Dans ce contexte, pour ne pas écarter des interactions potentielles entre les substances sur un organe, un système ou une fonction donnée, chacun des effets génériques a été intégré comme effet associé à la classe qui lui correspond. L'« Atteinte du système vasculaire » a ainsi été incluse dans chacune des classes « Vasodilatation » et « Vasoconstriction » (Section 4.1.3).

#### **4.1.2.1.1 Cas particuliers des asphyxiants simples**

Un certain nombre de substances, dix pour le RSST et onze pour l'ACGIH® portent la mention « asphyxiant simple » et renvoient par conséquent à une obligation de maintenir une quantité minimale d'oxygène en milieu de travail. Selon le RSST, le pourcentage minimum d'oxygène dans l'air est de 19,5% (au niveau de la mer) alors que l'ACGIH® définit une quantité minimale en termes de pression partielle d'oxygène à 132 mm de Hg. Cette pression correspond à environ 17,5% d'oxygène au niveau de la mer. Il est à souligner que les substances portant cette mention n'ont pas de valeur de VEMP ou de TLV®. Ces substances n'ont pas de toxicité spécifique et ne sont « toxiques » que si leur concentration devient si grande qu'un déplacement d'oxygène fait en sorte que la quantité minimale d'oxygène devient en deçà du seuil plancher.

Devrait-on alors se préoccuper de l'effet « Asphyxie simple » à une substance dans l'utilitaire MIXIE?

Cette question est dans les faits truquée! Puisque l'asphyxie simple fait référence à un effet de déplacement de l'O<sub>2</sub> par la seule présence d'une autre substance et non par un effet particulier de cette substance, la seule réponse à donner est : Toutes les substances, gaz ou vapeur, ont la capacité de causer une asphyxie simple par déplacement d'oxygène si et seulement si cette substance est en concentration suffisante (et pour une durée de temps suffisante) dans la zone respiratoire d'un travailleur. En réalité, la plupart des substances auront d'autres effets toxiques à des concentrations bien moins élevées que celles nécessaires pour induire une asphyxie simple. Pour ces substances, considérer l'effet « asphyxie simple » est tout simplement impertinent.

Dans ce contexte, la question pertinente à se poser est plutôt :

Quelle est la concentration nécessaire pour qu'une substance, qu'elle soit reconnue « Asphyxiant simple » ou non par le RSST ou l'ACGIH®, puisse induire un risque d'asphyxie simple?

Dans un contexte normatif, la question devrait se poser comme suit :

Quelle est la concentration nécessaire d'une substance pour que par un effet de déplacement purement mécanique, le pourcentage d'oxygène atteigne le seuil plancher de 19,5% (pour le RSST) ou une pression partielle de 132 mm de Hg (pour l'ACGIH®)?

La réponse à calculer par des simples :

$$\%O_2 \text{ après déplacement} = 20,95 \% - 20,95 \% * (\text{Conc}_{\text{asphyxiant en ppm}} / 10^6)$$

cette question se équations

$$pO_2 = \%O_2 \text{ après déplacement} * \text{pression (mm de Hg)}$$

On constate qu'à pression normale, la concentration nécessaire d'un asphyxiant simple pour réduire le pourcentage d'oxygène à la valeur plancher du RSST est d'environ 69 000 ppm. La valeur plancher de l'ACGIH® (pression partielle d'oxygène à 132 mm de Hg), correspond à une concentration d'un asphyxiant simple à environ 171 000 ppm au niveau de la mer.

Ayant ainsi une valeur équivalente à la norme, il serait possible d'appliquer la formule du  $R_m$  en utilisant la concentration d'oxygène dans l'air du milieu de travail et la convertir en « Équivalent Asphyxiant simple ». Une concentration de  $O_2$  de 20,225% correspondrait alors à 50% de la « norme du RSST » pour l'ensemble des substances qui contribuent à déplacer/diminuer l' $O_2$ . On pourrait donc appliquer le facteur 50% dans une équation qui pourrait contenir d'autres substances ayant un ou des effets appartenant à la classe 4 « Perturbation du transport de l' $O_2$  ».

Cette approche semble logique à priori, mais elle ne tient pas compte, à tout le moins pour l'application du RSST de la limitation du calcul du facteur  $R_m$  aux seules valeurs de VEMP, qui elles, sont basées sur une exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine. Les dispositions du RSST qui concernent l'oxygène sont davantage apparentées à un concept de valeur plafond ou à tout le moins un concept de Valeur d'exposition de courte durée basées sur 15 minutes. Pour ce qui est de l'application de la formule  $R_m$  dans un contexte d'application des TLVs® de l'ACGIH®, on pourrait penser l'utiliser la formule de somme des calculs de ratio comme cela est fait actuellement dans MIXIE.

D'un point de vue pratique cependant, la mesure de l'oxygène dans un milieu de travail pour vérifier les risques d'asphyxie se fait rarement en présence d'autres contaminants, à l'exception de certains contaminants analysés par des Instruments à Lecture Directe (ILD). Il s'agit ici d'un contexte de vérification de l'explosibilité d'une atmosphère donc pour des raisons de sécurité. Il existe en pratique bien peu de cas où on devrait intégrer la mesure d'oxygène dans un calcul de  $R_m$ . Dans ce contexte, une remarque est affichée lorsque que deux ou plusieurs substances appartenant à la classe C4 (Perturbation du transport de l'oxygène) sont présents. « *Le mélange contient n substances appartenant à la classe C4 des perturbateurs du transport de l'oxygène. Consultez la définition de la classe C4 pour plus d'informations* ».

#### Problème de sécurité avec les gaz ayant une densité de vapeurs élevée

De nombreux accidents mortels en milieu de travail à la suite d'une asphyxie simple sont décrits dans la littérature. Il s'agit la plupart des cas de situations où un gaz ayant une densité élevée par rapport à l'air envahit par un effet de « sédimentation » une zone de travail isolée et insuffisamment ventilée ou un espace clos. Il est donc important, au-delà des aspects toxicologiques des substances, de tenir compte du contexte du milieu de travail pour prévenir la survenue d'événements accidentels morbides ou funestes.

Le Tableau 1 donne une liste de cinq substances du RSST ayant des valeurs de VEMP bien inférieures à la concentration nécessaire pour déplacer l'oxygène sous le seuil plancher du RSST (19,5%). Ces substances, en raison de leur densité élevée (valeur par rapport à la densité de l'air) peuvent néanmoins par l'effet de sédimentation causer de tels accidents.

**Tableau 1 : Liste des substances du RSST ayant des valeurs de VEMP inférieures à la concentration nécessaire pour déplacer l'oxygène sous le seuil plancher du RSST**

Nom de la substance	RSST VEMP PPM	RSST VECD PPM	Densité Vapeur
Bromotrifluorométhane	1000		5,14
Chloropentafluoroéthane	1000		5,33
Dichloro-1,2 tétrafluoro-1,1,2,2 éthane	1000		5,89
Soufre, hexafluorure de	1000		5,11
Trichloro-1,1,2 trifluoro-1,2,2 éthane	1000	1250	6,46

#### 4.1.2.1.2 Cas particuliers des sensibilisants

Deux types de substances sensibilisantes ont été rencontrées dans le cadre de ce projet : les sensibilisants respiratoires et les sensibilisants cutanés appartenant respectivement aux classes C3 et C27 (Atteintes respiratoires et atteintes cutanées respectivement). Dans le cas des mécanismes de sensibilisation allergique, la spécificité des mécanismes immunitaires en jeu suggère généralement qu'une additivité entre les effets de deux substances est généralement improbable. Dans le cas par exemple de l'asthme induit via le système immunitaire, nous ne savons pas si le fait d'être exposé à deux ou trois substances sensibilisantes simultanément augmente le risque de sensibilisation à l'une ou à l'autre. Aussi, les sensibilisants cutanés induisent des réactions immunitaires spécifiques, et ne peuvent être considérés comme additifs même si on peut observer des réactions croisées (dans lesquelles par exemple les lymphocytes sensibilisés à un allergène réagissent également contre le second) dans le cas de deux substances sensibilisantes ayant une structure chimique très semblable.

Par contre, les effets irritants qu'ils soient pulmonaires ou cutanés doivent être considérés additifs. Contrairement au cas des sensibilisants, le mécanisme de l'irritation est non spécifique et il est logique de penser que les effets pulmonaires ou cutanés induits par un premier irritant peuvent être augmentés par des effets semblables induits par un second irritant. Au niveau pulmonaire, il nous est apparu, à moins d'examiner substance par substance les connaissances scientifiques détaillées sur les mécanismes par lesquels elles causent des effets pulmonaires, que l'approche prudente adoptée jusqu'ici nous porte à considérer l'additivité entre les substances associées à la sensibilisation ou à l'irritation; d'autant plus qu'il existe des cas où l'on a décrit un effet potentialisateur de substances irritantes sur la réaction à un agent sensibilisant. Aussi, une

peau dans laquelle une réaction immunitaire s'est produite présentera des caractéristiques d'inflammation. Si à cela s'ajoute l'irritation produite par une autre substance qui agit elle-même par un mécanisme inflammatoire, il y aura additivité. L'inverse est aussi probable puisqu'une peau dont l'intégrité de la couche cornée a été altérée par un irritant est susceptible de permettre une meilleure pénétration à un sensibilisant.

#### **4.1.2.2 Effets cancérogènes**

Les effets cancérogènes ont été déterminés à partir de la classification des cancérogènes et des recommandations d'organismes reconnus dans le domaine de la santé et de la sécurité au travail à travers le monde. Dès qu'une substance a été classée cancérogène par l'un ou l'autre de ces organismes, elle a été considérée cancérogène aux fins du présent utilitaire [7, 12-16].

Les cancers spécifiques ont été associés à la classe « Cancers » qui regroupe les effets cancérogènes et mutagènes. Ainsi, le cancer du foie par exemple appartient strictement à la classe « Cancers » bien qu'il soit également une atteinte hépatique (Section 4.1.3). Par ailleurs, comme dans sa dernière édition, l'utilitaire n'applique jamais la convention d'additivité en présence de substances pour lesquelles des cancers sont les seuls effets rapportés. Aussi, pour les autres combinaisons de substances reposant sur des classes d'effets autres que celles des cancers, l'utilitaire affiche une mise en garde lorsqu'il y a présence d'au moins un cancérogène.

#### **4.1.3 Description des classes d'effets associés**

L'utilitaire comprend 31 classes d'effets auxquelles des numéros allant de 1 à 33 ont été attribués (C1 à C33) ; comme mentionné dans la Section 4.1.2.1, la refonte des classes a mené à la suppression des classes numéros 6 et 24. Par ailleurs, seulement les effets utilisés dans le cadre de ce projet ont été répertoriés.

Les classes d'effets et les effets qui leur sont associés ont été décrits comme suit :

##### **Atteintes oculaires : C1**

Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

##### *Effets associés*

- Atteinte oculaire (Yeux)
- Cataracte (Yeux)
- Irritation des yeux (Yeux)
- Nécrose de la cornée (Yeux)
- Œdème de la cornée (Yeux)

##### **Atteintes des voies respiratoires supérieures : C2**

Cette classe comprend des irritants chimiques et des irritants physiques. Il est vraisemblable qu'une muqueuse respiratoire exposée à un premier irritant subisse plus de dommages si elle est exposée également à un second irritant, peu importe la nature de l'interaction. Il est impossible

de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

#### *Effets associés*

- Atteinte des voies respiratoires supérieures (Voies respiratoires supérieures)
- Irritation des voies respiratoires supérieures (Voies respiratoires supérieures)
- Perforation du septum nasal (Voies respiratoires supérieures)

#### **Atteintes des voies respiratoires inférieures : C3**

Les effets sur les voies respiratoires inférieures associés à des sensibilisants ne sont pas forcément additifs. En effet, nous ne savons pas, en ce qui concerne l'asthme par mécanisme de sensibilisation, si le fait d'être exposé à deux ou trois substances sensibilisantes à la fois augmente le risque de sensibilisation à l'une ou à l'autre. Dans le cas de ces mécanismes de sensibilisation allergique, la spécificité des mécanismes immunitaires en jeu suggère généralement qu'une telle additivité est improbable. Toutefois, il existe également des situations où une réactivité croisée entre deux allergènes pourrait se manifester. L'approche prudente qui guide les recommandations dans Mixie commande donc malgré tout de considérer une possible additivité entre les agents sensibilisants. Cet exemple renforce par ailleurs l'à-propos du message des concepteurs de Mixie à l'intention de ses utilisateurs, à savoir que ceux-ci doivent utiliser leur jugement professionnel lorsqu'ils recourent à l'outil. Les effets irritants au niveau des poumons doivent être considérés additifs. Contrairement au cas des sensibilisants, le mécanisme de l'irritation est non spécifique et il est logique de penser que les effets bronchiques induits par un premier irritant puissent être augmentés par les effets semblables induits par un second irritant. Il nous est apparu opportun d'examiner plus spécifiquement cette question des irritants puisque de nombreuses valeurs limites d'exposition sont établies sur la base de cet effet. Les effets irritants et les effets sensibilisants au niveau des poumons doivent être considérés additifs. Il existe même des cas où l'on a mis en évidence un effet potentialisateur de substances irritantes sur la réaction à un agent sensibilisant. L'étude de l'additivité des effets pulmonaires engendrés par les substances chimiques fait ressortir toute la complexité de cette question et l'importance de la connaissance des mécanismes d'action dans ce domaine. En effet, certaines substances vont agir plus spécifiquement à un « étage » pulmonaire plutôt qu'à un autre. Par exemple, les irritants agissent surtout à l'étage bronchique alors que les fibres minérales ont surtout un effet au niveau du parenchyme pulmonaire (les alvéoles). De ce point de vue, il est possible qu'il ne faille pas toujours considérer une additivité entre les effets associés à des agents irritants et ceux reliés à des agents fibrosants par exemple. Toutefois, il nous est apparu, à moins d'examiner substance par substance les connaissances scientifiques détaillées sur les mécanismes par lesquels elles causent des effets pulmonaires, que l'approche prudente adoptée jusqu'ici nous porte à considérer une possible additivité entre les substances causant l'un ou l'autre des effets décrits dans cette classe.

#### *Effets associés*

- Asthme (Voies respiratoires inférieures)
- Atteinte des voies respiratoires inférieures (Voies respiratoires inférieures)
- Atteinte pulmonaire (Voies respiratoires inférieures)
- Bérylliose (Voies respiratoires inférieures)
- Bronchite (Voies respiratoires inférieures)
- Broncho-pneumonie (Voies respiratoires inférieures)
- Emphysème pulmonaire (Voies respiratoires inférieures)
- Fibrose pulmonaire (Voies respiratoires inférieures)

- Fièvre des fondeurs (Voies respiratoires inférieures)
- Irritation des voies respiratoires inférieures (Voies respiratoires inférieures)
- (Œdème pulmonaire (Voies respiratoires inférieures)
- Pneumoconiose (Voies respiratoires inférieures)
- Sensibilisation respiratoire (Voies respiratoires inférieures)

### **Altération du transport de l'oxygène : C4**

Cette classe regroupe les effets qui altèrent le transport d'oxygène des poumons vers les tissus. Ils comprennent la diminution de la concentration de l'oxygène dans l'air (l'asphyxie simple), la diminution du nombre de globules transportant l'oxygène dans le sang (l'anémie, la diminution du nombre de globules rouges, l'inhibition de la synthèse de l'hème, l'hémolyse), la perturbation du transport de l'oxygène par des globules rouges (la carboxyhémoglobinémie, la formation de nitrosylhémoglobine, la méthémoglobinémie) et l'utilisation de l'oxygène dans les tissus (l'inhibition de la cytochrome oxydase). On y ajoute également les substances causant un déficit de production de l'énergie par inhibition du cycle du citrate par exemple. Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

#### *Effets associés*

- Anémie (Système hématopoïétique)
- Aplasie médullaire (Système hématopoïétique)
- Asphyxie (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)
- Atteinte du système hématopoïétique (Système hématopoïétique)
- Carboxyhémoglobinémie (Système hématopoïétique)
- Formation de nitrosylhémoglobine (Système hématopoïétique)
- Hémolyse (Système hématopoïétique)
- Inhibition de la cytochrome oxydase (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)
- Inhibition de la synthèse de l'hème (Système hématopoïétique)
- Méthémoglobinémie (Système hématopoïétique)

### **Troubles de la coagulation sanguine : C5**

Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

#### *Effets associés*

- Augmentation du nombre de plaquettes (Système hématopoïétique)
- Troubles de la coagulation (Système hématopoïétique)

### **Acidose métabolique : C7**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

#### *Effets associés*

- Acidose métabolique (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)

### **Stimulation du métabolisme basal : C8**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

#### *Effets associés*

- Stimulation du métabolisme basal (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)

**Effets anti-thyroïdiens : C9**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

*Effets associés*

- Effet anti-thyroïdien (Thyroïde)

**Atteintes du système immunitaire : C10**

Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui en font également partie. Elle pourrait en principe comprendre diverses substances agissant selon des mécanismes immunologiques soit semblables, soit différents.

*Effets associés*

- Aplasie médullaire (Système hématopoïétique)
- Atteinte du système hématopoïétique (Système hématopoïétique)
- Atteinte du système immunitaire (Système immunitaire)
- Leucopénie (Système hématopoïétique)

**Atteintes hépatiques : C11**

Cette classe comprend principalement l'effet générique « atteinte hépatique » qui inclut surtout l'hépatomégalie et l'augmentation des transaminases circulantes.

*Effets associés*

- Atteinte hépatique (Foie)
- Nécrose du foie (Foie)

**Atteintes de la rate : C12**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

*Effets associés*

- Atteinte de la rate (Rate)

**Atteintes rénales : C13**

Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

*Effets associés*

- Atteinte glomérulaire (Rein)
- Atteinte rénale (Rein)
- Atteinte tubulaire (Rein)

**Atteintes gastro-intestinales : C14**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

*Effets associés*

- Atteinte gastro-intestinale (Tractus gastro-intestinal)

**Atteintes du système cardiaque : C15**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

*Effets associés*

- Atteinte du système cardiaque (Système cardiaque)



**Vasoconstriction : C16**

Deux atteintes du système vasculaire, la vasoconstriction et la vasodilatation, sont des effets antagonistes. C'est pourquoi nous avons créé deux classes différentes. Par contre, nous avons inclus dans chacune d'elles un même effet générique, l'« Atteinte du système vasculaire ». Nous ne pouvons conclure que la vasoconstriction soit un effet indépendant d'une « Atteinte du système vasculaire » non autrement spécifiée.

*Effets associés*

- Atteinte du système vasculaire (Système vasculaire)
- Vasoconstriction (Système vasculaire)

**Vasodilatation : C17**

Deux atteintes du système vasculaire, la vasoconstriction et la vasodilatation, sont des effets antagonistes. C'est pourquoi nous avons créé deux classes différentes. Par contre, nous avons inclus dans chacune de ces classes un même effet générique, l'« Atteinte du système vasculaire ». Nous ne pouvons conclure que la vasodilatation soit un effet indépendant d'une « Atteinte du système vasculaire » non autrement spécifiée.

*Effets associés*

- Atteinte du système vasculaire (Système vasculaire)
- Vasodilatation (Système vasculaire)

**Atteintes du système nerveux autonome : C18**

Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

*Effets associés*

- Atteinte du système nerveux autonome (Système nerveux autonome)
- Inhibition des cholinestérases (Système nerveux autonome)

**Atteintes du système nerveux central : C19**

Sur un plan purement mécaniste, les effets convulsifs et les effets dépresseurs sont antagonistes. Par contre, sur le plan clinique, il est possible qu'une même substance présente une séquence d'effets où on retrouve la convulsion et la dépression. Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui en font partie.

*Effets associés*

- Atteinte du système nerveux central (Système nerveux central)
- Convulsion du système nerveux central (Système nerveux central)
- Dépression du système nerveux central (Système nerveux central)

**Atteintes du système nerveux périphérique : C20**

Il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets qui font partie de la classe.

*Effets associés*

- Atteinte du système nerveux périphérique (Système nerveux périphérique)
- Neuropathie périphérique (Système nerveux périphérique)

**Atteintes du système auditif : C21**

Il est impossible de conclure que les effets appartenant à cette classe soient indépendants les uns des autres.

*Effets associés*

- Atteinte vestibulaire (Système auditif)
- Effet ototoxique (Système auditif)

**Stimulation musculaire : C22**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

*Effets associés*

- Stimulation musculaire (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)

**Atteintes osseuses : C23**

Il est impossible de conclure que les effets appartenant à cette classe soient indépendants les uns des autres.

*Effets associés*

- Atteinte osseuse (Os)
- Fluorose osseuse (Os)

**Atteintes dentaires : C25**

Il est impossible de conclure que les effets appartenant à cette classe soient indépendants les uns des autres.

*Effets associés*

- Érosion dentaire (Dents)
- Fluorose dentaire (Dents)

**Argyrie : C26**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

*Effets associés*

- Argyrie (Peau)

**Atteintes cutanées : C27**

On ne doit pas considérer les effets cutanés associés à tous les sensibilisants comme additifs puisqu'ils induisent des réactions immunitaires spécifiques. Toutefois, si la structure chimique de deux sensibilisants est très semblable, on pourrait observer des réactions croisées dans lesquelles par exemple les lymphocytes sensibilisés à un allergène réagissent également contre le second. Par ailleurs, il a été constaté empiriquement que certains allergènes se jumellent souvent de façon inattendue comme par exemple le nickel et le cobalt. On doit considérer par ailleurs tous les effets irritants cutanés comme additifs. Cette considération s'applique aux substances corrosives puisqu'elles appartiennent à la classe des substances irritantes. On distingue les irritants faibles, modérés et forts. Les corrosifs correspondent au dernier sous-groupe et provoquent souvent une nécrose cellulaire. Enfin, on doit considérer qu'il y a additivité entre les effets irritants et les effets sensibilisants. En effet, une peau dans laquelle une réaction immunitaire s'est produite présentera des caractéristiques d'inflammation. Si à cela s'ajoute l'irritation produite par une autre substance qui agit elle-même par un mécanisme inflammatoire, il y aura additivité. Parallèlement, une peau dont l'intégrité de la couche cornée a été altérée par un irritant est susceptible de

permettre une meilleure pénétration à un sensibilisant. Il est par conséquent impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets. Il faudra traiter individuellement la possibilité d'interactions entre les sensibilisants dans les mélanges concernés.

*Effets associés*

- Acné chloré (Peau)
- Alopécie (Peau)
- Atteinte cutanée (Peau)
- Dermatite de contact (Peau)
- Irritation de la peau (Peau)
- Sensibilisation de la peau (Peau)

**Atteintes du système reproducteur mâle : C28**

Il est impossible de conclure que l'effet « Atteinte testiculaire » est indépendant de l'effet générique correspondant au nom de cette classe.

*Effets associés*

- Atteinte du système reproducteur mâle (Système reproducteur mâle)
- Atteinte testiculaire (Système reproducteur mâle)

**Atteintes du système reproducteur femelle : C29**

Cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe et exclut les effets tératogènes comme les atteintes embryonnaires et fœtales qui font partie de deux autres classes.

*Effets associés*

- Atteinte du système reproducteur femelle (Système reproducteur femelle)

**Atteintes embryonnaires et fœtales : C30**

Pour l'instant, cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe. Il est conséquemment impossible de conclure que les effets des substances appartenant à cette classe soient indépendants les uns des autres.

*Effets associés*

- Atteinte embryonnaire et fœtale (Embryon ou fœtus)

**Effets tératogènes : C31**

Pour l'instant, cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe. Il est conséquemment impossible de conclure que les effets des substances appartenant à cette classe soient indépendants les uns des autres.

*Effets associés*

- Effet tératogène (Embryon ou fœtus)

**Cancers : C32**

Cette classe regroupe les effets cancérogènes et mutagènes. Les substances cancérogènes posent des difficultés particulières. D'une part, chez l'humain, les données sur les organes affectés sont souvent manquantes et pour une substance reconnue cancérogène chez l'humain, le site d'action

n'est pas toujours spécifié. Pour des substances cancérogènes, les effets sont généralement établis sur la base d'études menées chez l'animal.

Deux remarques doivent être faites à ce sujet. Dans la majorité de ces études, des sites multiples sont rapportés et dans ce cas, nous avons simplement utilisé l'effet générique « Cancer ». Ensuite, une substance reconnue cancérogène pour un site anatomique donné chez l'animal peut être cancérogène pour un site différent chez l'humain. Il est ainsi difficile de prédire avec exactitude quels organes peuvent être touchés chez les humains à partir des résultats obtenus dans des études animales. Il existe cependant un principe général selon lequel l'exposition à un cancérogène doit être maintenue à une concentration qui soit la plus basse possible (principe ALARA : *As Low As Reasonably Achievable*). Au Québec, l'article 42 du RSST précise en effet que « Lorsqu'un travailleur est exposé à une substance identifiée à l'annexe I comme ayant un effet cancérogène démontré ou soupçonné chez l'humain ou comme étant un diisocyanate ou des oligomères d'isocyanate, une telle exposition doit être réduite au minimum, même lorsqu'elle demeure à l'intérieur des normes prévue à cette annexe » (RSST, 2007) (mention EM : *une substance dont l'exposition doit être réduite au minimum*). Dans cette perspective, l'application du principe d'additivité pour un mélange de substances cancérogènes semble a priori contraire au principe de l'élimination la plus complète possible de l'exposition devant prévaloir pour ce type de substances.

Un problème additionnel touche la question de l'additivité des effets cancérogènes et des effets non cancérogènes sur un même organe ou système. Dans le but de s'y conformer, l'application du principe d'additivité dans ce cas pourrait laisser supposer qu'il suffit de réduire les concentrations de l'une ou de l'autre substance d'un mélange en milieu de travail. Or, il faut rappeler que pour l'exposition professionnelle à des cancérogènes, des efforts particuliers doivent toujours être mis en œuvre pour réduire l'exposition à ces substances. Une même préoccupation est d'ailleurs mentionnée dans la section *Mixed Exposure* du document du Health and Safety Executive intitulé « EH40/2005 Workplace exposure limits » [17].

Pour ces motifs, les cancers spécifiques ont été restreints à la classe « Cancers ». Ainsi, le cancer du foie appartient strictement à la classe « Cancers » bien qu'il soit également une atteinte hépatique. Par ailleurs, l'outil n'applique jamais le principe d'additivité en présence de substances dont les seuls effets rapportés sont des cancers. Pour toutes les autres combinaisons de substances, reposant sur des classes d'effets autres que celles des cancers, l'outil affiche une mises en garde lorsqu'il y a présence d'au moins un cancérogène, l'exposition à ce dernier devant être réduite au minimum.

#### *Effets associés*

- Cancer (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)
- Cancer de la peau (Peau)
- Cancer de la prostate (Prostate)
- Cancer de la vessie (Voies urinaires - autres que le rein)
- Cancer des poumons (Voies respiratoires inférieures)
- Cancer des reins (Rein)
- Cancer des testicules (Système reproducteur mâle)
- Cancer des vaisseaux sanguins (Système vasculaire)
- Cancer des voies respiratoires supérieures (Voies respiratoires supérieures)

- Cancer du foie (Foie)
- Cancer laryngien (Voies respiratoires supérieures)
- Cancer nasal (Voies respiratoires supérieures)
- Cancer nasopharyngien (Voies respiratoires supérieures)
- Cancer nasosinusien (Voies respiratoires supérieures)
- Effet mutagène (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)
- Leucémie (Système hématopoïétique)
- Mésothéliome (Ensemble du corps humain : organes et systèmes)

#### **Atteintes de la vessie : C33**

Pour l'instant, cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe.

##### *Effets associés*

- Atteinte de la vessie (Voies urinaires - autres que le rein)

## **4.2 Phase 2 : Analyse critique de la littérature primaire sur les interactions entre les substances classées dans le RSST**

### ***4.2.1 Identification des couples avec interaction potentielle***

Dans la phase II, il s'agissait de déterminer les interactions possibles entre les diverses substances classées dans le RSST. Pour cela, une analyse critique des études pertinentes menées chez l'animal ou chez l'humain a été réalisée. Les études *in vitro* et celles n'ayant pas rapporté les concentrations d'exposition n'ont pas été retenues. Cette analyse a été effectuée en consultant l'ensemble des références de la littérature scientifique originale (littérature primaire) portant sur les interactions binaires entre des substances pures.

Les travaux réalisés lors de la première édition de l'utilitaire Mixie ont été révisés en fonction des recherches publiées depuis 2003 et jusqu'en 2011 inclusivement. La référence des études revues relativement aux interactions mentionnées ont été annexées à chacune des fiches. Comme pour la phase I, lorsque les études analysées avaient été effectuées chez l'humain, les données n'ont été évaluées que pour des concentrations d'exposition réalistes correspondant, au maximum à la VECD, la valeur plafond ou à cinq fois la VEMP en vigueur au Québec. Dans le cas des données animales, elles n'ont été évaluées que pour des concentrations d'exposition correspondant au maximum à 100 fois la VEMP ou à 100 fois la valeur plafond. Lorsque les concentrations d'exposition n'étaient pas spécifiées (par exemple : concentrations fournies dans la nourriture ou dans l'eau de boisson), elles ont été estimées selon le guide de l'Environmental Protection Agency (EPA) (Recommendations for and Documentation of Biological Values for use in Risk Assessment) [18].

### **4.2.2 Sources bibliographiques**

Les bases de données MEDLINE et TOXLINE ont été consultées en utilisant les mots clés suivants :

1) pour MEDLINE :

((toxic\* and (interaction\* or infraadditiv\* or "infra additiv\*" or supraadditiv\* or "supra additiv\*" or additiv\* or synerg\* or antagonism\* or potentiat\* or inhibition\*)) not (drug or drugs or "in vitro")) (ALL Fields)

2) pour TOXLINE :

(toxic OR toxicant OR toxicants OR toxicity OR toxicities OR toxicology OR toxicologic OR toxicologics OR toxicologies OR toxicod\* OR toxicog\*) AND (interaction\* OR infraadditiv\* OR "infra-additiv\*" OR supraadditiv\* OR "supra-additiv\*" OR additiv\* OR synerg\* OR antagonism\* OR potentiat\* OR inhibition\*) NOT (drug OR drugs OR "in vitro")

Limites :

- Sans pubmed
- Sans Meeting
- Sans CRISP
- Sans DART

De plus, l'option de recherche tenant compte des formes au pluriel et au singulier des mots-clés a été activée dans la recherche sur la base de données Toxline.

### **4.3 Développement du support informatique**

L'utilitaire informatique a consisté en une appliquette, développée en JavaScript. En plus de permettre le calcul de l'additivité, l'appliquette donne accès à des fiches en format HTML, pour les substances et les classes d'effets toxiques, et en format PDF, pour les fiches sur les interactions binaires.

#### **4.3.1 Bases de données**

Trois bases de données principales ont été utilisées. Les deux premières correspondaient aux deux phases du projet et ont servi à stocker, d'une part, les données portant sur la toxicocinétique des substances et les effets qui leurs sont associés (Phase I) et, d'autre part, les informations ayant permis l'évaluation des interactions binaires (Phase II). Ces deux bases étaient disjointes mais partageaient quelques tables, soit la table des substances et plusieurs tables nécessaires à la gestion des valeurs limites. Bien que cela eut présenté des avantages, pour des raisons techniques, ces bases de données n'ont été intégrées qu'en fin de projet. C'est la troisième base de données qui a servi à cette intégration. Elle établit une façade aux deux premières et a été utilisée

pour générer des pages HTML et une partie du code JavaScript. Pour l'organisation ou le stockage des données comme pour la construction des interfaces de saisie, le logiciel de base de données utilisé était le logiciel Microsoft Access 2007. De plus, les documents en format PDF ont été produits depuis Microsoft Access en tant qu'« états » en utilisant la version 7.1 de Bullzip PDF printer. Les schémas simplifiés des deux bases de données principales ainsi qu'une brève description des tables sont présentés à l'Annexe II.

Le contenu de table des substances et des tables associant aux substances les valeurs limites est basé sur une extraction faite depuis la base de données de l'IRSST servant au guide d'échantillonnage.

### **4.3.2 Génération des pages HTML et du code JavaScript**

La production des pages HTML ainsi que la génération du code JavaScript (représentant les interactions binaires et les données toxicologiques sur les substances) sont réalisées à l'aide d'un programme écrit en C# dans l'environnement Visual Studio 2010 de Microsoft. Le programme a accès aux informations contenues dans les deux bases de données principales via une troisième base qui les intègre en partie à l'aide de tables attachées. Cette base de données contient une table d'étiquettes servant aux pages HTML. Ainsi le programme a accès aux données nécessaires au fonctionnement de l'appliquette et à la production des fiches HTML de substances et de classes d'effets toxiques, ainsi qu'aux index à ces fiches.

### **4.3.3 Utilitaire**

Comme mentionné ci-dessus, l'appliquette a été développée en JavaScript. Dans ce processus, un des objectifs était de rendre l'appliquette indépendante du serveur http à partir duquel l'outil sera diffusé. Plusieurs technologies permettent de répondre adéquatement à cette exigence. L'utilitaire original, développé dans le cadre d'une collaboration entre l'Université de Montréal et l'IRSST, était offert en deux versions, soit une appliquette JavaScript et une appliquette Java ([http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_outil\\_100037.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/_outil_100037.html)). La version Java était bilingue et permettait de passer du français à l'anglais tout en conservant les données de l'utilisateur. La version produite dans le cadre du présent projet est également bilingue mais avec une façon de faire qui diffère de celle de l'appliquette Java. L'interface usager a été revue en utilisant comme point de départ ce qui avait été fait pour l'AFSSET. Il a fallu tenir compte de contraintes liées au bilinguisme qui ne se posaient pas dans le contexte du projet Mixie – AFSSET. Bien qu'il s'inspire de l'interface usager de la version réalisée pour l'AFSSET, l'ensemble du code JavaScript a été réécrit et la gestion des événements repose maintenant en grande partie sur la librairie jQuery (version 1.10.2). De plus, pour le calcul du positionnement de certains éléments HTML, on a eu recours à la librairie jQuery UI. La recherche des noms des substances a été revue et le calcul s'effectue automatiquement dès qu'un changement dans les données est détecté. Ceci a été possible par l'amélioration de l'algorithme de calcul, mais aussi grâce à la plus grande performance des postes de travail et des engins JavaScript des navigateurs. L'appliquette devrait fonctionner correctement dans tous les navigateurs récents. Sous Internet Explorer version 8, présent sur les ordinateurs roulant Windows XP, la qualité de l'affichage laisse à désirer.

## 5. RÉSULTATS ET DISCUSSION

La mise à jour des fiches toxicologiques individuelles a été effectuée pour chacune des 705 substances répertoriées dans le RSST. Ces fiches, réalisées en tenant compte des critères établis dans la section méthodologie, fournissent de l'information sur la toxicocinétique, les organes cibles, les effets sur ces organes ainsi que les mécanismes d'action impliqués. Lorsqu'une relation « exposition – effet » a été retenue, l'espèce étudiée et les conditions d'exposition ont été précisées. Une attention particulière a été accordée aux facteurs susceptibles de modifier la toxicité de la substance analysée. À cette étape, les variations de la toxicité pouvant être attribuables à des modifications de la toxicocinétique des composés ont été identifiées. La fiche de l'acétonitrile est présentée en annexe à titre d'exemple Annexe II.

La synthèse des données rapportées dans les sources secondaires revues a montré que pour de nombreuses substances, les concentrations atmosphériques admissibles adoptées par les divers pays étaient différentes. Ceci n'est pas étonnant puisque la détermination des seuils d'exposition pour lesquels les effets sur la santé des travailleurs sont peu probables est généralement basée sur des études animales. Les doses administrées dans ce type d'études étant élevées, la détermination de la relation « dose – réponse » requiert l'application de facteurs de sécurité ou d'incertitude qui ne font pas toujours l'unanimité entre les chercheurs. L'analyse critique des informations toxicologiques, conduite à partir de plusieurs références secondaires, a permis de valider les valeurs seuils rapportées pour les effets associés aux substances étudiées. Les classes d'effets ayant été le plus souvent associées à ces substances dans les sources bibliographiques utilisées sont synthétisés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Nombre de substances associées à chacune des classes d'effets**

No de classe	Classe	Nombre de substances
<b>1</b>	Atteintes oculaires	418
<b>2</b>	Atteintes des voies respiratoires supérieures	423
<b>3</b>	Atteintes des voies respiratoires inférieures	232
<b>4</b>	Altération du transport de l'oxygène	75
<b>5</b>	Troubles de la coagulation sanguine	5
<b>7</b>	Acidose métabolique	2
<b>8</b>	Stimulation du métabolisme basal	2
<b>9</b>	Effets anti-thyroïdiens	5
<b>10</b>	Atteintes du système immunitaire	18
<b>11</b>	Atteintes hépatiques	126
<b>12</b>	Atteintes de la rate	6
<b>13</b>	Atteintes rénales	99
<b>14</b>	Atteintes gastro-intestinales	13
<b>15</b>	Atteintes du système cardiaque	33
<b>16</b>	Vasoconstriction	7
<b>17</b>	Vasodilatation	11
<b>18</b>	Atteintes du système nerveux autonome	38
<b>19</b>	Atteintes du système nerveux central	163
<b>20</b>	Atteintes du système nerveux périphérique	29
<b>21</b>	Atteintes du système auditif	6
<b>22</b>	Stimulation musculaire	1
<b>23</b>	Atteintes osseuses	7
<b>25</b>	Atteintes dentaire	8
<b>26</b>	Argyrie	2
<b>27</b>	Atteintes cutanées	264
<b>28</b>	Atteintes du système reproducteur mâle	32
<b>29</b>	Atteintes du système reproducteur femelle	11
<b>30</b>	Atteintes embryonnaires et fœtales	21
<b>31</b>	Effets tératogènes	17
<b>32</b>	Cancers	181
<b>33</b>	Atteintes de la vessie	4

L'analyse des données présentées dans le Tableau 2 montre que l'exposition professionnelle à plus de la moitié des substances étudiées est susceptible d'engendrer des atteintes oculaires (418 substances) et des atteintes des voies respiratoires supérieures (423 substances). Cette proportion est d'environ 25 % pour les atteintes cutanées (264 substances), les atteintes des voies respiratoires inférieures (232 substances) et les cancers (181 substances). Environ 15% des substances étudiées ont été associées à des atteintes du système nerveux central (163 substances), des atteintes hépatiques (126 substances) et les atteintes rénales (99 substances). Par ailleurs, l'exposition à 75 substances présentes en milieu de travail peut induire une altération du transport de l'oxygène et chacune des classes d'effets comprenant les atteintes du système cardiaque, du système autonome, du système nerveux périphérique ou du système reproducteur mâle a regroupé environ 5% de l'ensemble des substances étudiées (Tableau 2).

Afin de distinguer les effets appartenant à une même classe qui sont le plus souvent impliqués, dans les relations « exposition – réponse » rapportées, l'analyse du nombre de substances ayant été associé à un effet particulier a été réalisée (Tableau 3). Le Tableau 3 montre que parmi les atteintes des voies respiratoires supérieures ou les atteintes oculaires, les irritations sont celles qui sont le plus souvent observées aux niveaux d'exposition étudiés (soit 416/423 et 406/418 respectivement). C'est notamment le cas pour les atteintes cutanées puisque 202 sur 264 substances ont été associées à l'irritation de la peau (Tableaux 2 et 3). La proportion des substances produisant une irritation des voies respiratoires inférieures représente environ le tiers de celles qui induisent une atteinte des voies respiratoires inférieures (69/232 substances) (Tableaux 2 et 3). Bien entendu, il n'est pas exclu qu'une substance irritante puisse induire également une autre atteinte de l'organe concerné. L'irritation serait alors l'effet critique et c'est ce qui explique que de nombreuses VLA soient déterminées à partir de telles données.

En excluant les irritations oculaires et cutanées ainsi que celles des voies respiratoires supérieures, les effets le plus souvent associés à l'exposition aux substances en milieu de travail aux concentrations d'intérêt sont les atteintes hépatiques, les atteintes du système nerveux central et les cancers, et ce dans une proportion égale, (Tableau 3). L'effet « Cancer », sans précision de l'organe ou du système, a été rapporté pour 114 sur 181 substances cancérogènes, ce qui s'explique par le fait que, dans la littérature secondaire revue, les cancers ont été observés dans des sites multiples. Pour le cancer des poumons, il a été associé à l'exposition à 37 substances et un effet mutagène a été noté pour 41 substances.

**Tableau 3 : Effets sur la santé ayant été le plus fréquemment associés aux substances chimiques présentes en milieu de travail**

Effet	No de classe	Nombre de substances
Irritation des voies respiratoires supérieures	2	416
Irritation des yeux	1	406
Irritation de la peau	27	202
Atteinte hépatique	11	125
Atteinte du système nerveux central	19	115
Cancer	32	114
Atteinte rénale	13	96
Irritation des voies respiratoires inférieures	3	69
Sensibilisation de la peau	27	65
Atteinte des voies respiratoires inférieures	3	59
Cancer des poumons	32	48
Dermatite de contact	27	43
Effet mutagène	32	41
Atteinte pulmonaire	3	37
Dépression du système nerveux central	19	37
Inhibition des cholinestérases	18	36
Atteinte du système cardiaque	15	33
Pneumoconiose	3	28
Asthme	3	28
Méthémoglobinémie	4	27

Concernant la Phase II du projet, la recherche dans les bases de données bibliographiques en utilisant les mots clés choisis a permis d'identifier 22 111 articles. Les premières activités de triage ont permis de sélectionner 291 études dont la révision a mené à en sélectionner 67. L'analyse approfondie de ces données a finalement permis de retenir seulement cinq études jugées satisfaire les critères de sélection formulés dans la Phase II et, par conséquent, pertinentes à l'analyse de l'interaction toxicologique entre des substances dans les limites des niveaux d'exposition exigées dans le cadre de cette recherche. À partir de ces données, l'analyse de l'interaction toxicologique pouvait être effectuée pour cinq couples de substances, mais n'a permis d'établir qu'un seul nouveau couple. En effet, dans quatre études, l'analyse a porté sur des couples qui ont déjà été étudié lors de la première édition de Mixie ; il s'agit du couple regroupant le cadmium (cadmium, élémentaire et composés) et le plomb (plomb et ses composés inorganiques), du couple regroupant l'arsenic (arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine)) et le cadmium (cadmium, élémentaire et composés), le couple regroupant ozone et acide sulfurique et le couple regroupant l'arsenic (arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine)) et fluorure. L'analyse de ces études n'a pas modifié les décisions prises antérieurement pour ces couples par notre équipe. Concernant l'étude sur le couple n'ayant pas encore fait l'objet d'une analyse dans le cadre du projet Mixie, il s'agissait du couple N,N-diméthylformamide et tétrachlorure de carbone. Étant donné qu'une seule étude était disponible et que la comparaison des résultats rapportés ne pouvait être menée, aucune décision n'a été prise pour ce couple.

En considérant les résultats des travaux menés lors de la première édition de Mixie, 218 couples pouvant présenter potentiellement des interactions sont aujourd'hui identifiés. La documentation sur les interactions binaires est fondée sur 692 expériences tirées de 441 articles scientifiques. Cependant, le nombre d'études par couple de substances n'est pas homogène. Alors que pour 105 couples de substances, une seule expérience était disponible, un couple de substances, dioxyde d'azote et ozone, avait fait l'objet de 37 expériences (Tableau 4). Le Tableau 4 présente la répartition des expériences revues dans le cadre de la Phase II du projet par couple identifié.

**Tableau 4 : Répartition du nombre d'expériences par couple de substances identifié**

Nombre de couples	Nombre d'expériences
105	1
41	2
22	3
14	4
10	5
3	6
5	7
2	8
2	9
2	11
3	12
3	14
2	15
1	22
1	28
1	29
1	37

Pour les 218 couples étudiés, les informations toxicologiques disponibles provenaient essentiellement d'études animales, principalement chez le rat. Ces données ont été présentées sous forme de tableaux et synthétisées dans une fiche par expérience retenue. Ces fiches intégraient l'information suivante : espèce, sexe et nombre d'animaux, voie d'exposition, séquence d'administration des substances, durée d'exposition, concentrations ou doses d'exposition, site et type d'effet ainsi que le type d'interaction en fonction de la dose ou de la concentration d'exposition. Une fois l'information disponible pour un couple de substances colligée, une analyse critique à la fois des conditions expérimentales et des méthodes statistiques a été effectuée, ce qui a permis de formuler une conclusion quant au type d'interaction entre les substances analysées.

Dans le cas de couples de substances ayant fait l'objet de plusieurs études, les protocoles expérimentaux n'étaient pas toujours uniformes, ce qui rendait difficile la prise de décision sur l'interaction entre les agents chimiques. Par exemple, alors qu'un devis expérimental consistait en une exposition séquentielle, dans un autre devis, il s'agissait d'exposition simultanée. Ce type d'information a été précisé dans les fiches synthèses, ce qui peut présenter une aide à la décision. En conséquence, pour la majorité des couples (207 couples sur 218), les résultats des études publiées ne permettaient pas de se prononcer de manière précise (Tableau 5). Pour les 11 couples restants, des interactions ont été notées et les décisions prises sont résumées dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Nombre de couples de substances par type d'interaction**

Type d'interaction	Nombre de couples
Infraadditivité	1
Additivité	2
Supraadditivité	8
Impossible de se prononcer	207

**Tableau 6 : Synthèse des décisions prises pour les couples pour lesquels une interaction a été établie**

Substance 1	Substance 2	Décisions prises
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine)	Sélénium et ses composés	Infraadditivité
Cadmium, élémentaire et composés	Plomb et ses composés inorganiques	Additivité
Mercure, composés inorganiques	Sélénium et ses composés	Additivité
Alcool éthylique	Carbone, disulfure de	Supraadditivité
Alcool éthylique	N,N-Diméthylformamide	Supraadditivité
Alcool éthylique	Xylène (isomères o,m,p)	Supraadditivité
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine)	Cadmium, élémentaire et composés	Supraadditivité
Azote, dioxyde d'	Ozone	Supraadditivité
Mercure, vapeur de mercure	Sélénium et ses composés	Supraadditivité
Méthyl éthyl cétone	Xylène (isomères o,m,p)	Supraadditivité
Toluène	Xylène (isomères o,m,p)	Supraadditivité

Une fiche d'interaction binaire pour l'exposition concomitante au toluène et xylène (isomères mixtes purs) est présentée à titre d'exemple en annexe (Annexe III).

Parmi les 218 couples de substances identifiés dans la Phase II du projet, l'interaction est de type additif sont selon les critères de la Phase 1 pour 193 et l'additivité n'a été notée pour les 25 couples restant. L'utilitaire Mixie permet par conséquent de prédire la grande partie des effets

additifs. Ceci est d'autant plus satisfaisant que les analyses de la Phase I et de la Phase II convergent pour les 11 couples pour lesquels la décision d'une additivité a été prise.

Afin de comparer les travaux réalisés durant la Phase I et la Phase II, le Tableau 7 présente une synthèse du type d'interaction obtenue pour les 11 couples et leurs classes d'effets toxiques partagées à partir des données de la Phase I.

**Tableau 7 : Comparaison des résultats d'interaction pour les 11 couples ayant fait l'objet d'une décision dans la Phase II du projet**

Type d'interaction	Substance 1	Substance 2	Classes d'effets toxiques					
			C1	C2	C3	C19	C21	C32
<b>Additivité</b>	Cadmium, élémentaire et composés	Plomb et ses composés inorganiques						X
<b>Additivité</b>	Mercure, composés inorganiques	Sélénium et ses composés				X		
<b>Infraadditivité</b>	Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine)	Sélénium et ses composés		X				X
<b>Supraadditivité</b>	Alcool éthylique	Carbone, disulfure de				X		
<b>Supraadditivité</b>	Alcool éthylique	N,N-Diméthylformamide	X					
<b>Supraadditivité</b>	Alcool éthylique	Xylène (isomères o,m,p)	X	X		X		
<b>Supraadditivité</b>	Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine)	Cadmium, élémentaire et composés						x
<b>Supraadditivité</b>	Azote, dioxyde d'	Ozone	X	X	X			
<b>Supraadditivité</b>	Mercure, vapeur de mercure	Sélénium et ses composés			X	X		
<b>Supraadditivité</b>	Méthyl éthyl cétone	Xylène (isomères o,m,p)	X	X		X		
<b>Supraadditivité</b>	Toluène	Xylène (isomères o,m,p)	X	X		X	X	

Comme discuté dans la section méthodologie, l'ensemble des données recueillies dans les Phases I et II de cette recherche ont été intégrées dans un utilitaire pouvant être diffusé sur Internet pour l'usage des personnes intéressées. Un guide d'utilisation a été annexé à l'utilitaire. L'outil permet, dans un premier temps, de composer un mélange comptant jusqu'à dix substances parmi celles ayant fait l'objet de la présente étude. L'utilisateur choisit les substances à l'aide de listes déroulantes et pour chacune d'elle, il indique la valeur limite à utiliser et il fournit la concentration mesurée dans l'air. Les résultats lui sont présentés selon deux niveaux d'analyse, analyse de 1<sup>er</sup> niveau et analyse de 2<sup>ème</sup> niveau, qui intègrent respectivement les résultats des phases I et II du projet.

L'analyse de premier niveau a été basée sur l'attribution des effets aux substances et correspond à la Phase I du projet. Comme à cette étape tous les effets appartenant à une même classe ont été

considérés potentiellement additifs, les résultats de l'analyse de premier niveau illustrent essentiellement le potentiel additif du mélange. Après avoir générée les classes d'effets toxiques sur lesquelles s'appuie chaque combinaison de substances partageant au moins une classe d'effets toxiques, l'outil fournit les résultats de l'analyse de ce niveau selon deux formats : calcul d'équations ou tableau. Pour chacune des substances de la combinaison, le logiciel calcule d'abord le rapport entre sa concentration dans l'air et sa valeur limite, et fournit ensuite l'indice d'exposition pour le mélange. Dans le cas où une substance ou plus du mélange est un cancérogène ou lorsque l'usager a utilisé plus d'un type de valeur limite, l'utilitaire affiche des mises en garde. De nouvelles mises en garde ont également été rédigées pour mieux saisir les subtilités associées à l'exposition combinée à des sensibilisants ou à des sensibilisants et à des irritants. Toujours pour le premier niveau d'analyse, la deuxième façon d'illustrer le potentiel additif d'un mélange consiste en un tableau dont les colonnes représentent les substances du mélange et les lignes les classes d'effets toxiques. L'utilisateur peut ainsi obtenir deux types d'information. La première porte sur les substances du mélange qui produisent un effet donné et la seconde sur la contribution de chaque substance à cet effet en pourcentage de la valeur limite.

L'analyse de deuxième niveau a été basée sur la synthèse critique d'articles de périodiques scientifiques portant sur les interactions entre deux substances et correspond à la Phase II du projet. C'est à cette étape que le type d'interaction entre les substances de certains mélanges a pu être déterminé avec plus de précision. Toutes les expériences rapportées consistaient en des interactions binaires mais malheureusement, pour de nombreux mélanges pertinents dans le milieu de travail, le manque de données toxicologiques dans la littérature n'a pas permis de caractériser la nature des interactions entre les substances présentes. Dans de telles situations, l'application de la convention d'additivité demeure la conduite indiquée. L'utilitaire ne saurait en aucun cas remplacer le jugement professionnel éclairé qu'un intervenant en milieu de travail porte sur une situation spécifique.

## 5.1 Guide d'utilisation de MIXIE

Sur l'écran principal de MIXIE, l'utilisateur a la possibilité d'ouvrir un document PDF qui est un Guide simplifié d'utilisation de l'utilitaire MIXIE. Ce document de 4 pages explique de façon synthétique les divers concepts de l'application MIXIE, illustre la structure de l'utilitaire et présente des captures d'écran de différentes pages avec des commentaires contextuels. Ce document présente également un exemple de mélange (toluène, xylène et méthylisobutylcétone) avec des valeurs hypothétiques de concentrations et les conclusions appropriées. Une capture d'écran de la première page est illustrée à l'annexe 4.

## 6. CONCLUSION

Cette étude visait la mise à jour de la base de données et de l'utilitaire, développés en collaboration avec l'IRSST, en fonction des valeurs limites d'exposition professionnelle en vigueur au Québec en vue de permettre l'évaluation du risque chimique associé à l'exposition aux mélanges de substances en milieu de travail.

Durant la première phase du projet, la synthèse des données toxicocinétiques et toxicodynamiques a été réalisée sous forme de fiches toxicologiques pour 705 substances en tenant compte des valeurs les plus récentes indiquées au RSST [8]. L'analyse critique des informations toxicologiques rapportées dans plusieurs références secondaires a permis de valider les valeurs seuils rapportées pour les effets associés à chacune des substances étudiées. Pour de nombreux mélanges de substances présentant des effets similaires, les voies métaboliques ou les mécanismes d'action n'étaient pas complètement élucidés, de sorte qu'il n'était pas possible de caractériser précisément le type d'interaction (additivité, supraadditivité, infraadditivité). À cette étape, les recommandations de l'ACGIH® comme celles du RSST ont été adoptées et, en absence d'information contraire, tous les effets se trouvant dans une ou plusieurs classes d'effets similaires ont été considérés comme étant additifs.

La Phase II du projet a consisté à préciser le type d'interaction entre les substances présentes dans des mélanges en milieu de travail en fonction de l'analyse des données de sources primaires pertinentes. Alors que des interactions potentielles ont été identifiées entre deux substances pour 218 couples, le type d'interaction n'a pu être établi que pour 11 couples. Pour les 207 couples restant, l'analyse des études publiées a fait ressortir des limites quant aux devis expérimentaux, aux méthodes statistiques employées ou à l'absence de confirmation d'une observation isolée.

Les résultats des deux phases du projet ont servi à développer une base de données et un utilitaire pouvant être diffusé sur Internet qui donne accès à deux niveaux d'analyse. L'analyse de premier niveau fournit des informations sur l'additivité potentielle selon le critère usuel de l'effet similaire et permet le calcul de l'indice de l'exposition mixte. L'analyse du deuxième niveau donne accès à l'information ayant permis de préciser le type d'interaction. Il est cependant important de noter qu'en milieu de travail, les mélanges peuvent comprendre plus de deux substances mais les expériences rapportées consistaient en des interactions binaires seulement. L'application de la convention d'additivité demeure la conduite indiquée. Pour une plus grande prudence, les interactions de type infraadditif doivent être considérées comme étant potentiellement additive et dans des situations de supraadditivité, l'exposition doit être réduite au minimum. Dans ce dernier cas, il faut veiller à ce que le programme de prévention comprenne des mesures de dépistage d'effets précoces liés aux substances mises en cause. L'utilitaire doit être considéré comme une aide à la prise de décision et ne saurait en aucun cas remplacer le jugement professionnel éclairé qu'un intervenant en milieu de travail porte sur une situation spécifique.

## 6.1 Recommandation

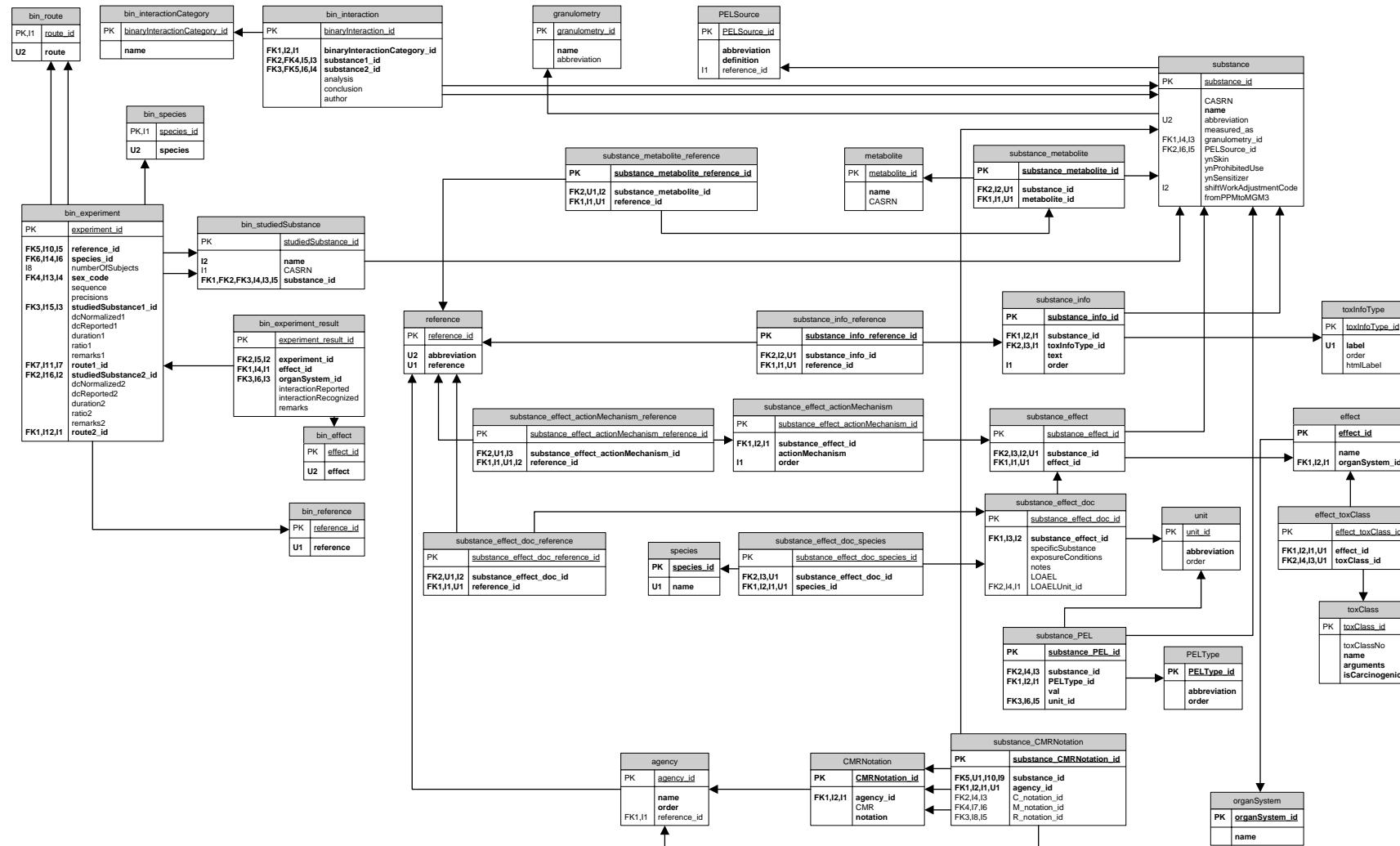
Envisager un travail de veille documentaire annuel pour garder à jour l'information toxicologique de MIXE. Le volet Ajustement des VEMP pourrait être ajouté à l'application MIXIE car le RSST prescrit dans le cas d'horaires de travail allongés l'utilisation de la VEMA (Valeur d'Exposition Moyenne Ajustée) en lieu et place de la VEMP.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Burgess, W.A., *Recognition of Health Hazards in Industry. A Review of Materials and Processes*. Second. A Review of Materials and Processes, (1995), New York: John Wiley & Sons. pp. 538.
2. National Institute of Occupational Safety and Health, *National Occupational Research Agenda, Mixed Exposure*. NIOSH, (1996), Cincinnati, OH.
3. Yang, R.S.H., *Toxicology of Chemical Mixtures: Case studies, Mechanisms and Novel Approaches*, (1994), San Diego: Academic Press. pp. 720.
4. Goldstein, R.S., W.R. Hewitt, et J.B. Hook, *Toxic interactions*, (1990), San Diego Academic Press. pp. xiv, 488.
5. Nelson, B.K., *Exposure interaction in occupational/environmental toxicology*. Applied Occupational and Environmental Hygiene, (1997). **12**(5): p. 356-361.
6. Calabrese, E.J., *Multiple chemical interactions*. Toxicology and environmental health series, (1991), Chelsea, Mich.: Lewis Publishers. pp. xxvii, 704.
7. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®), *TLVs® and BEIs with 7th Edition Documentation, CD-ROM - 2012*, ACGIH®, Editeur, (2012): Cincinnati, OH.
8. Gouvernement du Québec, *Règlement sur la santé et la sécurité du travail (S-2.1, r.19.01)*. Gazette officielle du Québec, (2012), Québec.
9. Vyskocil, A., et al., *Interactions toxicologiques en milieu de travail, phase 1, Rapport R-279*, (2001). Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et Sécurité au Travail (IRSST): Montréal. p. 123. Dernière consultation: 30/01/2014. <http://www.irsst.qc.ca/-publication-irsst-interactions-toxicologiques-en-milieu-de-travail-phase-1-r-279.html>.
10. Vyskocil, A., et al., *Impact des interactions toxicologiques sur la gestion des situations d'exposition à des contaminants multiples. Phase II. R-425*, (2005). Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et Sécurité au Travail (IRSST): Montréal. p. 59. Dernière consultation: 31/01/2014. <http://www.irsst.qc.ca/-projet-interactions-toxicologiques-en-milieu-de-travail-phase-2-0099-0730.html>.
11. Drolet, D., F. Lemay, et A. Vyskocil, *Mise à jour de l'utilitaire "Interactions toxicologiques"*, (2005). Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et Sécurité au Travail (IRSST): Montréal. Dernière consultation: 31/01/2014. <http://www.irsst.qc.ca/-projet-mise-a-jour-de-l-utilitaire-interactions-toxicologiques-0099-4110.html>.
12. The International Agency for Research on Cancer (IARC), *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–100*, (2010). Dernière consultation: 01/12/2013. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.
13. National Toxicology Program (NTP), *Report on Carcinogens, Twelfth Edition*, (2011). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program: Research Triangle Park, NC. p. 499. Dernière consultation: 01/12/2013. <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=03C9AF75-E1BF-FF40-DBA9EC0928DF8B15>.
14. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft, *List of MAK and BAT Values*, (2011), Weinheim, GE: WILEY-VCH Verlag. pp. 143.
15. Commission des communautés européennes, *Classification européenne réglementaire des produits chimiques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR)*, 31e ATP, (2009). CNRS - PRC. Dernière consultation: 01/12/2013. [www.prc.cnrs-gif.fr](http://www.prc.cnrs-gif.fr).

16. Institut national de recherche et de sécurité (INRS), *Les fiches toxicologiques de l'INRS. Des documents de référence sur les dangers liés aux substances chimiques*, INRS: Paris, France. Dernière consultation: 01/12/2013. <http://www.inrs.fr/>.
17. Health and Safety Executive (HSE), *EH40/2005 Workplace exposure limits Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)*, (2011). U.K. Dernière consultation: 26/05/2014. <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>.
18. Environmental Protection Agency, *Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment*, (1988), Cincinnati: EPA.

## ANNEXE I : SCHÉMA SIMPLIFÉ DE LA BASE DE DONNÉES INTÉGRANT LES PHASES 1 ET 2 ET BRÈVE DESCRIPTION DES TABLES.



<b>Description des tables</b>	
<b>Agency</b>	Phase 1. Une autorité en matière de cancérogénicité.
<b>bin_effect</b>	Phase 2. Un effet rapporté dans une expérience
<b>bin_experiment</b>	Phase 2. La description d'une expérience portant sur un couple de substances
<b>bin_experiment_result</b>	Phase 2. Les résultats rapportés dans une expérience sur un couple de substances
<b>bin_interaction</b>	Phase 2. La synthèse des informations sur une interaction binaire.
<b>bin_interactionCategory</b>	Phase 2. Une catégorie d'interaction binaire (par ex. la supraadditivité).
<b>bin_organSystem</b>	Phase 2. L'organe ou le système cible d'un effet.
<b>bin_reference</b>	Phase 2. Une référence bibliographique à un article (littérature primaire) de laquelle est extraite une expérience portant sur les interactions d'un couple de substances.
<b>bin_route</b>	Phase 2. La voie par laquelle est exposé un sujet humain ou animal à une substance.
<b>bin_sex</b>	Phase 2. Le sexe des sujets exposés dans le cadre d'une expérience.
<b>bin_species</b>	Phase 2 : L'espèce exposée dans une expérience.
<b>bin_studiedSubstance</b>	Phase 2 : Une substance utilisée au cours d'une expérience. Une substance étudiée est liée à une substance réglementée.
<b>CMRNotation</b>	Phase 1 : Une notation « Cancer » fonction d'une autorité en la matière. Pour l'Union Européenne, une mention servant à décrire la mutagénicité ou la toxicité pour la reproduction d'une substance
<b>Effect</b>	Phase 1 : Un effet toxique.
<b>effect_toxClass</b>	Phase 1 : Le lien d'un effet à une classe d'effets toxiques.
<b>Granulometry</b>	Phase 1 : Une catégorie qui permet de distinguer les poussières totales des poussières respirables.
<b>experiment_result</b>	Phase 1 : Le résultat d'une expérience.
<b>Metabolite</b>	Phase 1 : Une substance résultant du métabolisme humain.
<b>organSystem</b>	Phase 1 : Un organe ou un système ou encore une fonction telle la coagulation du sang.
<b>PELType</b>	Phase 1 : Un type de valeur limite, par exemple VEMP.
<b>Reference</b>	Phase 1 : Une référence à un document de la littérature secondaire.
<b>Species</b>	Phase 1 : Une espèce.
<b>Substance</b>	Phase 1 : Une substance réglementée par le RSST.
<b>substance_CMRNotation</b>	Phase 1 : Le lien d'une notation CMR à une substance.
<b>substance_effect</b>	Phase 1 : Le lien d'un effet à une substance.
<b>substance_effect_actionMechanism</b>	Phase 1 : La description d'un mécanisme d'action associé à un effet d'une substance.
<b>substance_effect_actionMechanism_reference</b>	Phase 1 : Le lien à une référence de la description d'un mécanisme d'action associé à un effet d'une substance.
<b>substance_effect_doc</b>	Phase 1 : La description d'un élément de documentation d'un effet d'une substance.
<b>substance_effect_doc_reference</b>	Phase 1 : Un renvoi à une référence de laquelle est tiré un élément de documentation d'un effet d'une substance.

<b>substance_effect_doc_species</b>	Phase 1 : Les espèces auxquels renvoie un élément de documentation.
<b>substance_info</b>	Phase 1 : Un élément d'information s'appliquant à une substance.
<b>substance_info_reference</b>	Phase 1 : Le renvoi à une référence bibliographique de laquelle est tiré un élément d'information sur une substance.
<b>substance_metabolite</b>	Phase 1 : Un lien d'un métabolite à une substance.
<b>substance_metabolite_reference</b>	Phase 1 : Une référence bibliographique permettant d'appuyer le rattachement d'un métabolite à une substance.
<b>substance_PEL</b>	Phase 1 : L'association à une substance d'une valeur limite d'exposition professionnelle.
<b>toxClass</b>	Phase 1 : Une classe d'effets toxiques.
<b>toxInfoType</b>	Phase 1 : Un type d'information toxicologique. Il y a trois types : des remarques de nature toxicologique, des éléments de toxico-cinétique et des mécanismes d'action des substances.
<b>Unit</b>	Phase 1 : Une unité de mesure.

## ANNEXE II : FICHE DE SUBSTANCE DE L'ACÉTONITRILE

**Université de Montréal**

**mixie**

**Acétonitrile ( CAS:75-05-8 )**

**Valeurs limites d'exposition professionnelle**

**VECD:** 60 ppm; 101 mg/m<sup>3</sup>.  
**VEMP:** 40 ppm; 67 mg/m<sup>3</sup>.

**Mentions de cancérogénicité**

**ACGIH:** A4. **Réf.:** 1.

**Classement**

**C3 :** Atteintes des voies respiratoires inférieures  
Effets retenus : Irritation des voies respiratoires inférieures

**C4 :** Altération de transport de l'oxygène  
Effets retenus : Inhibition de la cytochrome oxydase

**Horaires de travail non-conventionnels**

**Code :** 2  
Ajustement quotidien

**Métabolites**

Cyanure. **CAS:** 57-12-5. **Réf.:** 2, 3, 6.  
Cyanure d'hydrogène. **CAS:** 74-90-8. **Réf.:** 1, 4.  
Formaldéhyde. **CAS:** 50-00-0. **Réf.:** 2, 4.  
Thiocyanate. **CAS:** 302-04-5. **Réf.:** 1, 4, 6.

**Mécanismes d'action**

- Les effets toxiques de l'acétonitrile sont attribués à la libération métabolique du cyanure par le métabolisme hépatique; le cyanure agit à son tour en inhibant la cytochrome oxydase et compromet ainsi la respiration cellulaire. **Réf.:** 3, 4, 5, 6.
- L'action de l'acétonitrile reflète dans une certaine mesure le métabolisme du cyanure. **Réf.:** 1.

**Éléments de toxicocinétique**

- L'acétonitrile est absorbée à travers la peau. **Réf.:** 1, 2, 4, 7.
- Le t<sub>1/2</sub> d'élimination sanguine chez l'humain = 30 h. **Réf.:** 2.
- Le t<sub>1/2</sub> d'élimination sanguine chez la souris = 8 h. **Réf.:** 2.

**Remarques toxicologiques**

- Les concentrations susceptibles d'induire des manifestations toxiques chez l'humain sont très faibles.
- Le métabolisme de l'acétonitrile est inhibé par le monoxide de carbone et/ou par le cyanure.
- L'acétonitrile peut produire les mêmes effets que l'acide cyanidrique (HCN) mais à des concentrations très faibles.
- L'administration simultanée du tétrachlorure de carbone réduit le métabolisme de l'acétonitrile.
- L'administration simultanée de l'acétone réduit la toxicité de l'acétonitrile.

**Effets**

- Inhibition de la cytochrome oxydase** { **C4** }  
Documentation  
- **Espèces:** Humain. **Réf.:** 3, 6.
- Irritation des voies respiratoires inférieures** { **C3** }  
Documentation  
- **Espèces:** Volontaires. **LOAEL:** 67 mg/m<sup>3</sup>. **Conditions de l'exposition:** Pendant 4 h. **Remarques:** Sensation de froid dans les poumons et d'une oppression légère chez 1 sur 10 volontaires. Données jugées limitées. La VLE proposée par l'ACGIH a été basée sur ces résultats. **Réf.:** 1, 4.  
- **Espèces:** Humain. **Réf.:** 1, 4.

**Références**

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. **NIOSH pocket guide to chemical hazards**. Cincinnati, Ohio: NIOSH, 2007.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. **Handbuch der Umweltchemie**. Berlin: Wiley-VCH Verlag, 2003.
- Hathaway GJ, Proctor I, eds. **International Labour Organization's classification of carcinogens**. Geneva: International Labour Organization, 2004.
- Institut national de recherche en santé et en sécurité du travail. **Classification cancérogénique des substances**. Québec: Institut national de recherche en santé et en sécurité du travail, 2003.
- International Labour Organization. **Classification and Labelling of Chemicals**. Geneva: International Labour Organization, 2008.
- Lauwers R et al. Toxicology. 2000;147:1-10.
- National Institute for Occupational Safety and Health. **NIOSH pocket guide to chemical hazards**. Cincinnati, Ohio: NIOSH, 2007.
- National Institute of Occupational Safety and Health. **NIOSH pocket guide to chemical hazards**. Cincinnati, Ohio: NIOSH, 2007.

**Substances pour lesquelles il y a une analyse de 2<sup>e</sup> niveau avec la présente substance**

**Substances pour lesquelles il y a une analyse de 2<sup>e</sup> niveau avec la présente substance**

**Hyperlien vers la fiche de la classe d'effets similaires**

**Liste des classes d'effets similaires associées à la substance**

**Classe à laquelle appartient cet effet**

## ANNEXE III : FICHE D'INTERACTION BINAIRE POUR L'EXPOSITION CONCOMITANTE AU TOLUÈNE ET XYLÈNE

### Couple de substances étudiées

Nom utilisé dans le RSST	Valeur limite d'exposition professionnelle
<b>Toluène</b>	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
<b>Xylène (isomères o,m,p)</b>	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)

### Interaction : Supraadditivité

#### Analyse

Quatre études dont deux chez l'humain ont démontré une inhibition réciproque de la biotransformation du xylène et du toluène lorsque présents simultanément. Une étude impliquant deux espèces animales conclut à une cosynergie au niveau du système nerveux central.

#### Conclusion

Compte tenu des données disponibles, nous considérons comme probant l'effet d'interaction réciproque (l'inhibition de la biotransformation) pour ces deux solvants.

#### Prendre note

Les normes d'exposition dont il est question dans cette fiche proviennent du Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec (2013),  
([http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/S\\_2\\_1/S2\\_1R13.HTM](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/S_2_1/S2_1R13.HTM)).

La conclusion de cette fiche est basée sur l'évaluation d'expérience(s) décrite(s) dans la littérature primaire et pour lesquelles les concentrations (ou doses) d'exposition sont réalistes dans les milieux de travail. Pour plus d'information, consulter le rapport de recherche.

**Impact des interactions toxicologiques sur la gestion des situations d'exposition à des contaminants multiples**  
Vyskocil *et al.*, rapport de recherche 099-073 présenté à l'IRSST, février 2005, ([http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_projet\\_2973.html](http://www.irsst.qc.ca/fr/_projet_2973.html)).

#### Abréviations

**ACP**: phosphatase alcaline, **ADD**: additivité, **ADN**: acide désoxyribonucléique, **ADP**: acide adénosine diphosphorique, **ALA**: acide d'aminolévulinique, **ALAD**: déshydrogénase de l'acide d'aminolévulinique, **ALARA**: As Low As Reasonably Achievable / exposition à réduire au minimum, **ALP**: phosphatase alcaline, **ALT**: alanine-aminotransférase, **ANT**: antagonisme, **ARN**: acide ribonucléique, **AST**: aspartate-aminotransférase, **ATPase**: adénosine triphosphatase, **BUN**: azote uréique sanguin, **COAL**: coalif, **COHb**: carboxyhémoglobine, **COSYN**: cosynergie, **CVF**: capacité vitale forcée (en anglais FVC), **CYP1A**, **CYP2E**: types de gène, **d**: jour, **F**: femelle, **G6P**: glucose-6-phosphate, **GST**: glutathione-S-transférase, **h/d**: heure par jour, **h**: heure, **i.c.v.**: intracérébroventriculaire, **i.m.**: intramusculaire, **i.p.**: intra-péritonéale, **i.t.**: intra-trachéale, **i.v.**: intraveineux, **IgG**: immunoglobuline G, **IgM**: immunoglobuline M, **INFRA**: infraadditivité, **INH** : inhibition, **JG**: jour de gestation, **LD50**: dose létale à 50 %, **LDH**: lacticodeshydrogénase, **LOAEL**: exposition la plus faible pour laquelle un effet néfaste est observé, **M**: mâle, **MetHb**: méthémoglobine, **min**: minute, **NADPH**: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné, **ND**: non déterminé, **NOAEL**: exposition la plus forte pour laquelle aucun effet néfaste n'est observé, **NON**: pas d'interaction ou d'additivité, **NR**: non rapporté, **Plafond**: valeur plafond d'exposition, **POT**: potentialisation, **ppm**: partie par million, **RPB**: protéine de liaison du rétinol, **RSST**: Règlement sur la santé et la sécurité du travail, **s.c.**: sous-cutané, **sem.**: semaine, **SIM**: simultané, **sRaw**: résistance spécifique des voies aériennes, **SUPRA**: supraadditivité, **SYN**: synergie, **VECD**: valeur d'exposition de courte durée, **VEMP**: valeur d'exposition moyenne pondérée, **VEMS**: volume expiratoire maximal par seconde (en anglais FEV1), **ZPP**: zinc protoporphyrine

#### Remarques

**POT(1) [ou INH(1)]** : l'effet de la substance 1 est potentialisé [ou inhibé] par la substance 2  
**POT(2) [ou INH(2)]** : l'effet de la substance 2 est potentialisé [ou inhibé] par la substance 1

## ANNEXE IV : CAPTURE D'ÉCRAN DE LA PREMIÈRE PAGE DU GUIDE D'UTILISATION SIMPLIFIÉ DE MIXIE

**mixie**  
un outil d'aide à la décision

*Guide d'utilisation*  
Version 2014

---

**Introduction**

Mixie est un outil d'aide à la décision mis à la disposition des intervenants en santé au travail pour l'estimation du risque lié à une exposition à un mélange de substances chimiques dans l'air. Il permet de les informer du potentiel d'additivité ou d'interaction entre les substances d'un mélange retrouvé en milieu de travail. Il ne peut se substituer au jugement éclairé d'un professionnel de la santé au travail. Il peut notamment servir lors l'application de la partie 3 de l'Annexe 1 du RSST intitulée *Exposition quotidienne à plusieurs substances*, qui contient une disposition relative à l'additivité des effets des substances (calcul du Rm), selon le principe suivant :

« Lorsque 2 ou plusieurs substances mentionnées à la partie 1 de la présente annexe sont présentes au poste de travail, et qu'elles ont des effets similaires sur les mêmes organes du corps humain, les effets de ces substances sont considérés comme additifs, à moins qu'il en soit établi autrement. »

Le calcul du Rm selon le RSST ne concerne que les VEMP (Valeurs d'Exposition Moyenne Pondérée) sur 8 heures ou les VEMA (Valeur d'Exposition Moyenne Ajustée) établie selon le [Guide d'ajustement des valeurs d'exposition admissibles pour les horaires de travail non conventionnels](#). L'ACGIH® propose une disposition légèrement différente à celle du RSST, elle inclut les limites TWA (Time-Weighted-Average), STEL (Short-Time Exposure Level) et Ceiling (voir *2014 TLV® and BEI® Book, Appendix E*) et comporte des considérations particulières sur la nature concomitante et/ou consécutive des expositions. Mixie donne également des informations pour des couples de substances pour lesquels des études scientifiques ont été réalisées pour vérifier la présence d'interactions.

Mixie est une application bilingue (français/anglais). De nombreux documents sur Mixie sont disponibles sur la page Web suivante : <http://www.irsst.qc.ca/~outil-mixie/les-melanges-de-substances-en-milieu-de-travail-utilitaire-pour-l-evaluation-du-risque-chemique-calcul-du-rm.html>

---

**Structure de mixie**

Mixie est constitué de plusieurs éléments. La page d'entrée de Mixie en est le cœur : c'est là que l'usager peut « composer » un mélange (choix des substances, saisie des concentrations évaluées). Les résultats sont mis à jour dès qu'un élément d'information est ajouté ou modifié. Ces résultats sont présentés selon 2 niveaux d'analyse :

- L'analyse de 1<sup>er</sup> niveau permet de d'appliquer pour une ou des combinaisons du mélange à la convention d'additivité. Elle offre à l'usager de nombreux hyperliens vers 705 fiches de substances et 31 fiches d'information des classes d'effets similaires;
- L'analyse de 2<sup>er</sup> niveau présente, lorsque disponibles, des informations complémentaires sur les interactions toxicologiques entre des couples de substances du mélange. Pour chacun des 218 couples documentés, un fichier en format PDF est disponible.