

Mise à jour d'un outil d'aide à la décision pour l'estimation du risque lié à une exposition à un mélange de substances chimiques dans l'air

Une nouvelle version de MiXie

Maude Pomerleau
Philippe Sarazin

ÉTAT DE LA QUESTION

QR-1160-fr



NOS RECHERCHES travaillent pour vous !

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement :

- au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CNESST (preventionautravail.com)
- au bulletin électronique [InfoIRSST](#)

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
ISBN 978-2-89797-209-7 (PDF)

© Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 2022

Direction des communications, de la veille
et de la mobilisation des connaissances
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca

Mise à jour d'un outil d'aide à la décision pour l'estimation du risque lié à une exposition à un mélange de substances chimiques dans l'air

Une nouvelle version de MiXie

Maude Pomerleau, étudiante à l'Université de Montréal
Philippe Sarazin, chercheur à l'IRSST

ÉTAT DE LA QUESTION

QR-1160-fr



Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, 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.

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



NOTE AU LECTEUR

Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.
Les résultats des travaux publiés dans ce document n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par les pairs.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon chargé d'enseignement pratique, Philippe Sarazin, chercheur à l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail, pour avoir mis des mesures en place me permettant d'effectuer ce stage dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Son soutien pédagogique inégalé durant ce stage m'a permis d'acquérir des compétences qui me seront utiles tout au long de ma carrière. Sa disponibilité et son implication ont grandement contribué à rendre ce stage agréable et stimulant. J'exprime ma reconnaissance envers Capucine Ouellette de l'IRSST, pour son expertise en hygiène du travail qui a permis de rendre la nouvelle version de MiXie QC plus accessible et fonctionnelle pour les intervenants en milieu de travail. Je tiens également à remercier mon directeur académique, Jérôme Lavoué, professeur titulaire à l'École de santé publique de l'Université de Montréal, de m'avoir guidé au travers de ce processus avec une grande sagesse. Son expérience a été grandement profitable pour le perfectionnement de ce projet. Finalement, je remercie Naïma El Majidi, professeure associée à l'École de santé publique de l'Université de Montréal, qui a su assurer la révision et la bonification de ce rapport.

SOMMAIRE

MiXie QC est un outil qui permet d'estimer les risques pour la santé lors d'exposition professionnelle à des mélanges de contaminants. L'utilitaire recense les cas potentiels d'additivité des effets toxiques en croisant des listes d'organes cibles des agents chimiques. Cette étude visait à documenter les modifications apportées dans la version française par l'INRS en 2017 (MiXie FR) en effectuant la comparaison des versions française et québécoise de l'outil. L'accès aux banques de données (BD) des agents et des effets sur la santé des deux versions de MiXie a été fourni par les experts toxicologues responsables de l'utilitaire au Québec et en France. À partir de ces BD, les changements ont été étudiés par l'analyse de la nouvelle hiérarchie des classes d'effets et par le décompte des agents ayant fait l'objet d'une mise à jour. Les experts de l'INRS ont réduit le nombre de classes d'effets de 31 à 24. Les classes toxicologiques « Atteintes gastro-intestinales », « Stimulation musculaire » et « Argyrie » ont été retirées, alors que la classe « Sensibilisants » a été ajoutée. L'INRS a aussi procédé à une mise à jour des données des agents, soit selon une approche approfondie (revue de la littérature pour 60 agents) ou simplifiée (examen des classifications toxicologiques d'agences internationales pour le reste des agents). Pour les 596 substances analysées de MiXie QC, ces modifications ont mené à l'ajout et au retrait d'au moins une classe pour respectivement 204 et 100 agents. La classe toxicologique « Sensibilisants » a été la plus fréquemment ajoutée (90 agents). Ce travail servira à établir la base du processus d'harmonisation des versions françaises et québécoises de MiXie qui vient d'être initié. L'intégration de la classification française et des modifications ergonomiques de l'utilitaire est donc recommandée pour MiXie QC ainsi qu'une investigation des mises à jour approfondies.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
SOMMAIRE	iii
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xi
1. INTRODUCTION	1
1.1 MiXie QC	3
1.2 Problématique	5
2. OBJECTIFS DE RECHERCHE	7
3. MÉTHODOLOGIE	9
3.1 Nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques adoptée par l'INRS.....	9
3.1.1 Description des modifications apportées par l'INRS à la hiérarchie des classes toxicologiques	9
3.1.2 Impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques établie par l'INRS sur la classification des effets toxiques.....	9
3.1.3 Impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques sur les données des agents individuels.....	9
3.2 Approche adoptée par l'INRS dans l'analyse des données toxicologiques.....	10
3.2.1 Description des modifications apportées par l'INRS dans la mise à jour des données toxicologiques des agents individuels	10
3.2.2 Impact de la nouvelle approche de mises à jour adoptée par l'INRS sur les données des agents individuels	10
3.3 Optimisation de l'outil MiXie QC	10
4. RÉSULTATS	13
4.1 Nouvelle hiérarchie des classes adoptée par l'INRS.....	13
4.1.1 Description des modifications apportées à la hiérarchie des classes toxicologiques	13
4.1.2 Impact de la nouvelle hiérarchie des classes sur la classification des effets toxiques.....	14
4.1.3 Impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques sur les données des agents individuels.....	15
4.2 Mise à jour des données toxicologiques des agents par l'INRS.....	19

4.2.1	Approches de mise à jour des agents individuels.....	19
4.2.2	Impact des approches de mise à jour des agents individuels adoptée par l'INRS sur les données des agents individuels dans MiXie QC.....	20
4.3	Mise à jour de l'outil MiXie QC effectuée à ce jour.....	22
4.3.1	Introduction de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques.....	22
4.3.2	Ajout de la fonctionnalité VEMA.....	23
4.3.3	Messages d'alerte et règle d'additivité.....	23
4.3.4	Nouveau visuel de la page des résultats	24
5.	DISCUSSION	27
5.1	Nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques	27
5.2	Mise à jour des agents individuels	28
5.3	Additivité et messages d'alerte.....	28
5.4	Futurs développements pour MiXie QC	29
6.	CONCLUSION.....	31
	BIBLIOGRAPHIE	33
	ANNEXE A : MODIFICATION DE L'OUTIL	35
	ANNEXE B : RÉPARTITION DES EFFETS TOXIQUES DANS LES CLASSES TOXICOLOGIQUES SELON MIXIE FR ET MIXIE QC	37
	ANNEXE C : SUBSTANCES AYANT ÉTÉ MISES À JOUR SELON LE PROCESSUS APPROFONDI PAR L'INRS	41
	ANNEXE D : CORRESPONDANCE ÉTABLIE PAR LES TOXICOLOGUES DE L'INRS ENTRE LES CLASSES TOXICOLOGIQUES DE MIXIE ET LES CLASSES DU SYSTÈME CLASSIFICATION, LABELLING, PACKAGING (CLP)	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Sommaire des différents types d'interaction possible en présence d'un mélange d'agents toxiques.....	2
Tableau 2.	Hierarchie des classes d'effets toxiques de MiXie QC	4
Tableau 3.	Comparaison des classes toxicologiques selon MiXie QC et MiXie FR.....	13
Tableau 4.	Sommaire des déplacements des effets toxiques au sein des classes selon la nouvelle hiérarchie	15
Tableau 5.	Sommaire de l'impact de l'introduction de la nouvelle hiérarchie des classes sur le retrait ou l'ajout de substances par classe dans MiXie QC	16
Tableau 6.	Répartition des substances de MiXie QC selon l'ancienne et la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques	17
Tableau 7.	Sommaire du nombre de substances ayant eu un retrait ou un ajout de classe dans MiXie QC à la suite de la mise à jour approfondie réalisée par l'INRS	20
Tableau 8.	Sommaire du nombre de substances ayant eu un retrait ou un ajout de classe dans MiXie QC à la suite de la mise à jour simplifiée réalisée par l'INRS	21
Tableau 9.	Répartition des effets toxiques dans les classes toxicologiques selon MiXie FR et MiXie QC	37

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Capture d'écran de l'ajout de la fonctionnalité VEMA à l'utilitaire MiXie QC	23
Figure 2.	Interface de la nouvelle version de MiXie QC pour le choix des substances composant le mélange.	24
Figure 3.	Interface de la nouvelle version de MiXie QC présentant les résultats détaillés pour chaque classe toxicologique.	25
Figure 4.	Interface de la nouvelle version de MiXie QC présentant des interactions binaires – exemple du couple toluène et xylène.....	26

LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACGIH :	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ATSDR :	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
CAS :	Chemical Abstracts Service
CIRC :	Centre international de recherche sur le cancer
CLP :	<i>Classification, Labelling, Packaging</i>
DEMETER :	Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction
EDlist :	<i>Endocrine Disruptor lists</i>
FR :	France
INRS :	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
IRSST :	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
LOAEL :	<i>Lowest observed adverse effect level</i>
NOAEL :	<i>No observed adverse effect level</i>
QC :	Québec
Rm :	Somme des ratios du mélange
RSST :	Règlement de santé et sécurité au travail
SIMDUT :	Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail
TEDX :	<i>The endocrine disruption exchange</i>
TI :	Technologie informatique
VEA :	Valeurs d'exposition admissible
VEMA :	Valeur d'exposition moyenne ajustée
VEMP :	Valeur d'exposition moyenne pondérée
VTR :	Valeur toxicologique de référence

1. INTRODUCTION

Dans le cadre de la maîtrise en santé environnementale et santé au travail, j'ai effectué un stage de fin d'étude à l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST). L'IRSST met à la disposition des intervenants en santé et sécurité au travail un outil sur l'additivité des effets toxiques qui se nomme MiXie (nommé dans ce rapport MiXie QC). Cet outil permet d'estimer le risque pour la santé associé à l'exposition à des mélanges en milieu de travail en proposant une hiérarchie de classes d'effets toxiques utilisées pour le calcul de l'additivité. En 2013, un partenariat a été conclu entre l'IRSST et l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Une version française du logiciel MiXie est ainsi disponible depuis 2017 (nommée dans ce rapport MiXie FR). La perspective de la mise à jour de MiXie QC a donc nécessité une analyse comparative avec son homologue français, MiXie FR, afin de répertorier les changements apportés par les toxicologues français. Les différences notées entre MiXie QC et MiXie FR et les discussions avec les experts français aideront ainsi à faire des recommandations pour la mise à jour de MiXie QC.

En milieu de travail, les individus sont exposés à une multitude de risques pouvant porter atteinte à leur santé et leur sécurité. Les dangers peuvent être d'origine chimique, biologique, mécanique, physique et psychosociale. La recherche scientifique permet, entre autres, de documenter les effets toxiques possibles issus d'une exposition à des agents chimiques présents en milieu de travail. Les domaines d'emplois étant variés, le nombre de substances susceptibles de présenter un danger pour la santé en milieu de travail est colossal.

Dans le but de préserver la santé des travailleurs, des juridictions font état de valeurs d'exposition admissible (VEA) aux agents présents dans l'air des environnements de travail. Le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail mentionne (CCHST¹) précise que la valeur limite d'exposition en milieu de travail est la concentration maximale d'une substance toxique dans l'air à laquelle un travailleur peut être exposé pendant une certaine période de temps sans subir d'effets nuisibles. Au Québec, dans le règlement de santé et sécurité au travail (RSST), les valeurs d'exposition limites sont établies pour plus de 700 agents. Elles consistent en valeur d'exposition moyenne pondérée sur 8 h (VEMP), valeur d'exposition de courte durée sur 15 min (VECD) ou valeur plafond, qui ne peut jamais être dépassée.

Tel qu'établi, les VEA s'appliquent pour des situations d'exposition à un agent unique. Pourtant, de nombreux secteurs d'activité sont sujets aux situations d'exposition concomitante à deux ou plusieurs agents. Il devient donc possible que les effets toxicologiques pouvant être observés lors de telles situations soient différents de ceux notés dans le contexte d'une exposition à un seul de ces agents. En effet, le mélange de contaminants chimiques peut engendrer divers phénomènes d'interactions toxicologiques. La nature de ces interactions peut être décrite comme suit :

¹https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/occ_hygiene/occ_exposure_limits.html

Tableau 1. Sommaire des différents types d'interaction possible en présence d'un mélange d'agents toxiques

Type d'interaction	Description	Exemple
Additivité	Les effets toxiques de deux ou plusieurs agents peuvent être additionnés	$2 + 3 = 5$
Supraadditivité	Synergisme	L'effet toxique total de deux ou plusieurs agents chimiques est plus élevé que si les effets toxiques de chaque agent étaient additionnés
	Potentialisation	La toxicité d'un agent chimique donné est accrue en présence d'un autre agent sans effet toxique qui agit comme catalyseur
Infraadditivité	Antagonisme	L'effet toxique total de deux agents chimiques est moindre que la somme des effets toxiques produits par des agents individuels

Étant donné qu'il est difficile de prévoir les interactions chimiques possibles entre les composés d'un mélange, des études épidémiologiques ou expérimentales sont nécessaires. En plus du nombre élevé des agents chimiques, ces études nécessiteraient beaucoup de ressources et de temps.

Il existe cependant diverses stratégies d'analyse du risque pour les multiexpositions dont les niveaux de complexité diffèrent aussi. La plus simple, définie par l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), s'applique lorsqu'on dispose à la fois d'une estimation des concentrations d'exposition et des valeurs toxicologiques de référence (VTR) (Pohl *et al.*, 2018). Il s'agit alors de comparer ces deux valeurs, et si l'exposition représente moins de 10 % de la VTR pour chaque substance, soit un niveau très faible, on considère que le risque est peu vraisemblable. Il n'est donc pas, dans ce cas, nécessaire d'évaluer l'addition potentielle de leur effet. Si, toutefois, le niveau d'exposition d'une ou de plusieurs substances composant le mélange est substantiel, soit plus de 10 % de la VTR, l'utilisation d'une stratégie d'analyse du risque qui tient compte du mécanisme d'action toxique et des organes cibles des substances devient nécessaire.

Au Québec, en présence d'un mélange dont les composés ont des effets similaires et agissent sur un même organe cible, il est recommandé de calculer l'additivité des effets. C'est l'approche privilégiée au Québec, comme prescrit dans le *Règlement sur la santé et la sécurité du travail* (RSST, S-2.1, r.13).

« 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 »

Cette approche accentue toutefois la complexité d'analyse puisqu'elle nécessite d'établir les effets toxiques pour chaque agent du mélange. C'est à partir de cet enjeu que l'IRSST et l'Université de Montréal (UdeM) ont développé, au début des années 2000, l'utilitaire Web MiXie afin de soutenir les hygiénistes dans l'évaluation des risques pour la santé des travailleurs dans des situations de multiexposition.

1.1 MiXie QC

L'outil MiXie QC est composé d'une base de données et d'un utilitaire informatique. 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 (annexe 1 du RSST) présentes dans les mélanges en milieu de travail. Chacune de ces substances a fait l'objet d'une recherche bibliographique afin de recenser les effets possibles sur les organes cibles ainsi que les valeurs d'exposition susceptibles d'engendrer ces effets. Pour qu'une relation « concentration d'exposition – effet » soit retenue dans MiXie QC, les critères suivants ont donc été pris en considération :

- Lors d'études menées chez l'homme, les concentrations d'exposition devaient correspondre au maximum à la valeur plafond ou à cinq fois la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP 8 h). 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* ».
- Lors d'études menées chez l'animal, les concentrations d'exposition devaient correspondre au maximum à 100 fois la VEMP ou 100 fois la valeur plafond. Ce facteur reposait sur la valeur des facteurs d'incertitudes employés dans l'extrapolation des données animales à l'humain. Un facteur de 10 a ainsi été accordé pour le passage de l'animal à l'humain, et un autre facteur de 10 pour l'extrapolation d'une valeur LOAEL (*Lowest-observed-adverse-effect level*) vers une valeur NOAEL (*No-observed-adverse-effect level*), pour un produit de 100.

Les effets toxiques similaires ont été regroupés en classes toxicologiques. Lorsque les substances d'un mélange présentent des effets appartenant à une même classe toxicologique, l'additivité est calculée. La hiérarchie des classes toxicologiques de MiXie QC se présente comme suit :

Tableau 2. Hiérarchie des classes d'effets toxiques de MiXie QC

Classe d'effets toxiques de MiXie QC	
Atteintes oculaires	Vasodilatation
Atteintes des voies respiratoires supérieures	Atteintes du système nerveux autonome
Atteintes des voies respiratoires inférieures	Atteintes du système nerveux central
Altération du transport de l'oxygène	Atteintes du système nerveux périphérique
Trouble de la coagulation sanguine	Atteintes du système auditif
Acidose métabolique	Stimulation musculaire
Stimulation du métabolisme basal	Atteintes osseuses
Effets antithyroïdiens	Atteintes dentaires
Atteintes du système immunitaire	Argyrie
Atteintes hépatiques	Atteintes cutanées
Atteintes de la rate	Atteintes du système reproducteur mâle
Atteintes rénales	Atteintes du système reproducteur femelle
Atteintes de la vessie	Atteintes embryonnaires et fœtales
Atteintes gastro-intestinales	Effets tératogènes
Atteintes du système cardiaque	Cancer
Vasoconstriction	

Dans la classification présentée dans le tableau 2, la classe « Cancer » est exclue du calcul de l'additivité et par conséquent un message d'alerte s'affiche indiquant « MiXie n'applique pas l'additivité pour cette classe. Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à ces effets ou, à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible ».

L'analyse de premier niveau de MiXie QC s'appuie sur l'hypothèse de l'additivité des effets toxiques et permet d'obtenir, le cas échéant, le résultat du calcul de l'indice d'exposition mixte ou ratio de mélange, désigné par « Rm ». Pour un mélange donné, les classes toxicologiques partagées par plusieurs substances chimiques sont ainsi mises en évidence et, pour chaque classe commune, un Rm est calculé (Clerc, Bertrand et La Rocca, 2017).

La règle de l'additivité permet de calculer le R_m de la façon suivante :

$$R_m = \frac{C_1}{VL_1} + \frac{C_2}{VL_2} + \dots + \frac{C_n}{VL_n} \quad (1)$$

R_m = somme des ratios du mélange.

C = concentration mesurée d'une substance à un poste de travail (exprimée en mg/m³ ou en ppm).

VL = selon le cas, valeur d'exposition moyenne pondérée permise en vertu de la partie 1 de l'annexe 1 du RSST ou valeur d'exposition moyenne ajustée établie selon le *Guide d'ajustement des valeurs d'exposition admissibles pour les horaires de travail non conventionnel*, publié par l'IRSST.

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

Si le **R_m** excède l'unité, la valeur d'exposition moyenne pondérée ou ajustée du mélange de ces substances est dépassée (Vyskocil *et al.*, 2014).

Ce calcul permet d'obtenir une analyse du risque potentiel. Dans le cas où la concentration d'exposition dans l'air n'est pas connue, les informations toxicologiques disponibles dans l'outil peuvent servir d'aide à la prévention des risques susceptibles d'être engendrés par les expositions visées. Cet outil d'aide à l'évaluation des risques comprend aussi un deuxième niveau d'analyse. Deux cent dix-huit fiches d'analyse de la littérature sont ainsi disponibles pour des mélanges de substances pour lesquelles un groupe de toxicologues a émis une conclusion quant à la nature de l'interaction des substances, soit supraadditivité (nombre de combinaison ($n = 8$)), additivité ($n = 2$), infraadditivité ($n = 1$) ou impossible de se prononcer ($n = 207$) (Vyskocil *et al.*, 2014).

1.2 Problématique

Mis en ligne en 2001, MiXie QC dénombre plus de 700 agents pour lesquels une recherche bibliographique a été effectuée afin d'extraire les données toxicologiques associées. Depuis, deux mises à jour ont été effectuées, en 2005 et 2014, afin de prendre en compte des nouvelles connaissances toxicologiques ou réglementations. De tels outils d'évaluation toxicologique nécessitent effectivement des mises à jour constantes.

Le partenariat conclu en 2013 entre l'IRSST, l'UdeM et l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) a permis le développement en 2017 d'une version française de MiXie. Un groupe de toxicologues de l'INRS a en effet été chargé d'adapter la version Mixie QC au contexte français selon une nouvelle méthodologie d'évaluation.

Actuellement, l'IRSST en collaboration avec l'UdeM travaille également sur une nouvelle version de MiXie QC en vue d'un déploiement prochain. Cette nouvelle version comprendra non seulement une nouvelle facture visuelle, mais le contenu toxicologique de l'outil sera également révisé. Le processus s'effectue en étroite collaboration avec l'INRS afin d'adopter éventuellement les modifications apportées dans l'outil français.

2. OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif principal de ce stage était de participer à la mise à jour de MiXie QC à l'IRSST en effectuant la comparaison des approches employées dans les versions française et québécoise de l'outil.

Les objectifs spécifiques consistaient à :

- Documenter les changements apportés à la hiérarchie des classes toxicologiques par l'INRS à l'outil MiXie QC;
- Documenter les changements apportés par l'INRS aux données toxicologiques des agents contenues dans MiXie QC;
- Recommander des changements à mettre en œuvre dans la mise à jour de MiXie QC en vue de son déploiement sur le site Web de l'IRSST.

3. MÉTHODOLOGIE

L'approche méthodologique poursuivie pour atteindre chaque objectif spécifique est décrite selon les trois volets suivants :

- 1) Description de la nouvelle hiérarchie des classes, des modifications apportées par l'INRS et leur impact à la fois sur la classification des effets toxiques et sur les données toxicologiques des agents individuels dans MiXie QC;
- 2) Description de l'approche d'analyse des données toxicologiques adoptée par l'INRS et son impact sur les données toxicologiques individuelles des agents dans MiXie QC;
- 3) Recommandations d'optimisation et des modifications à apporter pour la mise à jour l'utilitaire MiXie QC.

3.1 Nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques adoptée par l'INRS

3.1.1 *Description des modifications apportées par l'INRS à la hiérarchie des classes toxicologiques*

Tout d'abord, les experts toxicologues responsables de MiXie à l'INRS ont été rencontrés afin de détailler les changements qu'ils ont apportés à l'outil québécois lors de la refonte en 2017. Les listes des classes toxicologiques des deux outils (MiXie QC et MiXie FR) ont ensuite été comparées afin de faire ressortir leurs différences. Ces dernières ont été détaillées en établissant, pour chaque outil, le nombre de classes, le nom des classes ainsi que les effets contenus dans chacune d'elles. La structure des classes d'effets toxiques est disponible, pour MiXie QC, dans le rapport de la dernière mise à jour (Vyskocil *et al.*, 2014) et, pour MiXie FR, dans un document mis à disposition sur site internet de l'INRS (Bertrand *et al.*, 2020).

3.1.2 *Impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques établie par l'INRS sur la classification des effets toxiques*

Étant donné que chaque classe toxicologique est formée d'un regroupement d'effets toxiques impliquant un même organe ou fonction physiologique, tout changement apporté à une classe toxicologique est susceptible d'induire une modification dans la nature des effets toxiques qui lui sont associés. Ainsi, en décrivant le changement de hiérarchie des classes toxicologiques, l'impact de ce changement sur la classification des effets toxiques a pu être mis en évidence.

3.1.3 *Impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques sur les données des agents individuels*

Le changement apporté à une classe toxicologique étant susceptible d'induire une modification dans la classification des effets toxiques, il devenait essentiel d'analyser notamment l'impact de la nouvelle hiérarchie des classes sur les données toxicologiques associées à un contaminant en particulier.

Dans un premier temps, l'ensemble de l'information concernant les classes toxicologiques et les effets activés pour chaque substance ont été extraites des utilitaires MiXie QC et Mixie FR présents en ligne sur les sites respectifs de l'IRSST et de l'INRS. Les données toxicologiques provenant de MiXie QC et MiXie FR se présentent sous forme de fichiers .xlsx ou .csv : chaque ligne correspond à un agent et chaque colonne correspond à une variable différente (nom de l'agent, no CAS, classe MiXie).

Afin d'évaluer l'impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques proposée par l'INRS sur les agents individuels, un algorithme a été généré (avec le logiciel R), ce qui devait permettre de répertorier les substances dont les classes toxicologiques étaient modifiées. Les données de MiXie QC ont tout d'abord été converties selon la classification proposée par l'INRS. Les données avant et après les modifications ont ensuite été comparées permettant ainsi d'évaluer l'impact de la nouvelle hiérarchie sur la description des données toxicologiques d'agents individuels.

3.2 Approche adoptée par l'INRS dans l'analyse des données toxicologiques

3.2.1 Description des modifications apportées par l'INRS dans la mise à jour des données toxicologiques des agents individuels

Afin de saisir l'approche ayant conduit aux modifications des classes toxicologiques de certains agents, les toxicologues de l'INRS ont été rencontrés. Ces rencontres ont permis d'établir en quoi consistait la méthodologie utilisée par les experts français. Les démarches françaises et québécoises ont ensuite été comparées et discutées au sein de l'équipe de l'IRSST aux fins de la mise à jour de l'outil MiXie QC.

3.2.2 Impact de la nouvelle approche de mises à jour adoptée par l'INRS sur les données des agents individuels

Afin d'évaluer l'impact de la nouvelle approche de mise à jour des données toxicologiques des agents individuels, la correspondance entre les différents agents chimiques dans MiXie QC et MiXie FR a été établie à l'aide des numéros CAS présents dans la documentation.

En plus des données extraites de chacun des utilitaires MiXie sur leur site respectif, l'INRS nous a fait parvenir un fichier en format Excel contenant les informations de toutes les substances qui étaient à ce moment-là en processus de mise à jour, et qui ne se trouvaient pas encore enregistrées dans MiXie FR. Ces données contenaient l'ensemble de l'information concernant les classes toxicologiques et les effets activés pour chaque substance. Un nouvel algorithme a ensuite été développé pour déterminer, pour chaque substance, quelles étaient les classes ajoutées ou retirées suite aux mises à jour.

3.3 Optimisation de l'outil MiXie QC

Un autre volet du stage a consisté à bonifier la version de MiXie QC sur le site Web de l'IRSST en apportant des modifications à la fois au niveau du visuel et de l'ergonomie de l'outil.

Les responsables de l'IRSST souhaitaient notamment une optimisation de l'outil par l'augmentation du nombre de substances pouvant être ajouté au calcul du Rm et l'intégration du

calcul pour la valeur d'exposition moyenne ajustée (VEMA), correspondant à la VEMP ajustée à la baisse lorsqu'il y a présence d'heures de travail non conventionnel (Drolet, 2008). Les variables nécessaires à son calcul (heures de travail quotidien et hebdomadaire) ont donc été ajoutées lors de ce stage.

Finalement, afin de vérifier que les modifications apportées à l'outil n'entraînaient pas d'erreurs ou de problèmes informatiques, une approche de validation a été adoptée. Cette approche consistait à apporter les modifications dans un environnement « Test » de l'outil avant d'appliquer les changements finaux dans une version « PreProd » (annexe 1).

4. RÉSULTATS

4.1 Nouvelle hiérarchie des classes adoptée par l'INRS

4.1.1 Description des modifications apportées à la hiérarchie des classes toxicologiques

Le tableau 3 suivant présente une comparaison des classes toxicologiques respectives de MiXie QC et MiXie FR, faisant ainsi ressortir des changements apportés par l'INRS.

Tableau 3. Comparaison des classes toxicologiques selon MiXie QC et MiXie FR

Classe toxicologique MiXie QC	Classe toxicologique MiXie FR
Atteintes oculaires	Atteintes oculaires
Atteintes des voies respiratoires supérieures	Atteintes des voies respiratoires supérieures
Atteintes des voies respiratoires inférieures	Atteintes des voies respiratoires inférieures
Altération du transport de l'oxygène	Perturbation du transport de l'oxygène
Trouble de la coagulation sanguine	Atteintes du système hématopoïétique
Acidose métabolique	Acidose métabolique
Stimulation du métabolisme basal	Stimulation du métabolisme basal
Effets antithyroïdiens	Perturbateur endocrinien
Atteintes du système immunitaire	Atteintes du système immunitaire
Atteintes hépatiques	Atteintes hépatiques
Atteintes de la rate	Atteintes de la rate
Atteintes rénales	Atteintes rénales et de l'appareil urinaire
Atteintes de la vessie	
Atteintes gastro-intestinales	
Atteintes du système cardiaque	Atteintes cardio-vasculaires
Vasoconstriction	
Vasodilatation	
Atteintes du système nerveux autonome	Atteintes du système nerveux autonome
Atteintes du système nerveux central	Atteintes du système nerveux central
Atteintes du système nerveux périphérique	Atteintes du système nerveux périphérique
Atteintes du système auditif	Atteintes du système auditif
Stimulation musculaire	
Atteintes osseuses	Atteintes osseuses et dentaires
Atteintes dentaires	

Classe toxicologique MiXie QC	Classe toxicologique MiXie FR
Argyrie	
Atteintes cutanées	Atteintes cutanées
Atteintes du système reproducteur mâle	Atteintes du système reproducteur masculin
Atteintes du système reproducteur femelle	Atteintes du système reproducteur féminin
Atteintes embryonnaires et fœtales Effets tératogènes	Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant
Cancer	Effets cancérogènes et/ou mutagènes
	Sensibilisants

Légende	
	Fusion des classes
	Changement de nom
	Classe supprimée
	Ajout de cette classe

Le tableau 3 montre les types de changements apportés dans MiXie FR selon des couleurs spécifiques : le bleu représente la fusion de classes, qui illustre le regroupement de deux ou plusieurs classes en une seule classe plus inclusive; le vert représente les classes dont la nomenclature a changé et finalement le jaune ou le rouge, les classes ayant été supprimées ou ajoutées respectivement.

4.1.2 Impact de la nouvelle hiérarchie des classes sur la classification des effets toxiques

Comme mentionné précédemment, les classes contiennent un regroupement d'effets toxiques visant un même organe ou une même fonction physiologique. La modification de la hiérarchie des classes dans MiXie FR a donc impliqué le déplacement de certains effets toxiques (annexe 2). Le tableau 4 présente un sommaire des effets ayant été déplacés vers une autre classe selon la nouvelle hiérarchie des classes dans MiXie FR.

Tableau 4. Sommaire des déplacements des effets toxiques au sein des classes selon la nouvelle hiérarchie

Effet toxique	Classe toxicologique selon MiXie QC	Classe toxicologique selon MiXie FR
<i>Asthme</i>	Atteintes des voies respiratoires inférieures	Sensibilisants
<i>Aplasia médullaire</i>	Perturbation du transport de l'oxygène Atteintes du système immunitaire	Atteintes du système hématopoïétique
<i>Atteinte du système hématopoïétique</i>	Atteintes du système immunitaire	Atteintes du système hématopoïétique
<i>Leucopénie</i>	Atteintes du système immunitaire	Atteintes du système hématopoïétique
<i>Dermatite de contact</i>	Atteintes cutanées	Sensibilisants
<i>Sensibilisation de la peau</i>	Atteintes cutanées	Sensibilisants
<i>Stimulation musculaire</i>	Stimulation musculaire	Atteintes du système nerveux autonome
<i>Sensibilisation des voies respiratoires</i>	Atteintes des voies respiratoires inférieures	Sensibilisants

L'analyse des données présentées dans le tableau 4 montre que dans la dernière version de MiXie QC, la classe « Sensibilisants » n'existait pas et la sensibilisation est considérée un effet toxique faisant partie de la classe dédiée à l'atteinte de l'organe cible concerné. C'est ainsi que par exemple la sensibilisation des voies respiratoires était intégrée dans la classe des « Atteintes des voies respiratoires inférieures » (voir annexe 2). Par ailleurs, le changement de nom pour la classe « Atteintes du système hématopoïétique » entraîne une migration d'effets provenant à la fois de la classe « Atteintes du système immunitaire » et « Altération du transport de l'oxygène ». La classe « Stimulation musculaire » a été supprimée selon la nouvelle hiérarchie des classes de l'INRS, mais cet effet toxique est tout de même conservé dans la classe « Atteintes du système nerveux autonome ». En conséquence des modifications de classes ou des déplacements d'effets toxiques, une variation du nombre total des classes ou des effets; la dernière version de MiXie QC comportait 93 effets toxiques regroupés en 31 classes alors que la nouvelle classification de MiXie FR contient maintenant 111 effets regroupés en 24 classes.

4.1.3 Impact de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques sur les données des agents individuels

Tel que mentionné dans la méthodologie, le changement apporté à une classe toxicologique pouvant induire une modification dans la classification des effets toxiques, l'impact de la nouvelle hiérarchie des classes sur la classification des données toxicologiques associées à un contaminant en particulier était important à analyser.

L'impact de l'introduction de la nouvelle hiérarchie de classes par l'INRS sur les 705 agents de MiXie QC est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5. Sommaire de l'impact de l'introduction de la nouvelle hiérarchie des classes sur le retrait ou l'ajout de substances par classe dans MiXie QC

Classe toxicologique	Nombre de substances ayant eu un retrait	Nombre de substances ayant eu un ajout
Atteintes oculaires		
Atteintes des voies respiratoires supérieures		
Atteintes des voies respiratoires inférieures	17	
Altération du transport de l'oxygène	9	
Trouble de la coagulation sanguine		13
Acidose métabolique		
Stimulation du métabolisme basal		
Effets antithyroïdiens		
Atteintes du système immunitaire	12	
Atteintes hépatiques		
Atteintes de la rate		
Atteintes rénales		
Atteintes de la vessie		
Atteintes gastro-intestinales	13	
Atteintes du système cardiaque		
Vasoconstriction		
Vasodilatation		
Atteintes du système nerveux autonome		
Atteintes du système nerveux central		
Atteintes du système nerveux périphérique		
Atteintes du système auditif		
Stimulation musculaire	1	
Atteintes osseuses		
Atteintes dentaires		

Classes toxicologiques	Nombre de substances ayant eu un retrait	Nombre de substances ayant eu un ajout
Argyrie	2	
Atteintes cutanées	41	
Atteintes du système reproducteur mâle		
Atteintes du système reproducteur femelle		
Atteintes embryonnaires et fœtales		
Effets tératogènes		
Cancer		
Sensibilisants		101
Total	95	114

Légende	
	Fusion des classes
	Changement de nom
	Classe supprimée
	Ajout de cette classe

La codification des couleurs est la même que celle du tableau 3. Le tableau 5 montre tout d'abord que la suppression des classes « Atteintes gastro-intestinales », « Stimulation musculaire » et « Argyrie » impacte 16 substances. Ensuite, la nouvelle classe « Sensibilisants » est celle pour laquelle le plus grand nombre de substances ont été ajoutées, alors que la classe « Atteintes cutanées » est celle pour laquelle le plus grand nombre de substances ont été retirées. Ces résultats sont directement liés aux modifications de la classification des effets toxiques au sein des classes toxicologiques présentées dans le tableau 3.

La répartition des 705 substances de MiXie QC dans les classes selon la nouvelle hiérarchie des classes est présentée dans le tableau suivant (tableau 6).

Tableau 6. Répartition des substances de MiXie QC selon l'ancienne et la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques

Classes toxicologiques	Nombre de substances selon l'ancienne classification	Nombre de substances selon la nouvelle classification
Atteintes oculaires	419	419
Atteintes des voies respiratoires supérieures	425	425
Atteintes des voies respiratoires inférieures	232	215
Altération du transport de l'oxygène	72	63
Trouble de la coagulation sanguine	5	18
Acidose métabolique	2	2
Stimulation du métabolisme basal	2	2

Classes toxicologiques	Nombre de substances selon l'ancienne classification	Nombre de substances selon la nouvelle classification
Effets anti-thyroïdiens	5	5
Atteintes du système immunitaire	18	6
Atteintes hépatiques	126	126
Atteintes de la rate	6	6
Atteintes rénales	99	99
Atteintes de la vessie	4	
Atteintes gastro-intestinales	13	
Atteintes du système cardiaque	34	40
Vasoconstriction	7	
Vasodilatation	11	
Atteintes du système nerveux autonome	38	38
Atteintes du système nerveux central	164	164
Atteintes du système nerveux périphérique	29	29
Atteintes du système auditif	6	6
Stimulation musculaire	1	
Atteintes osseuses	7	13
Atteintes dentaires	8	
Argyrie	2	
Atteintes cutanées	265	224
Atteintes du système reproducteur mâle	32	32
Atteintes du système reproducteur femelle	11	11
Atteintes embryonnaires et fœtales	21	33
Effets tératogènes	17	
Cancer	180	180
Sensibilisants		106
Total	2261	2262

Légende	
	Fusion des classes
	Changement de nom
	Classe supprimée
	Ajout de cette classe

Comme le montrent les données présentées dans le tableau 6, la répartition des substances demeure en général similaire entre l'ancienne et la nouvelle classification; les classes « Atteintes oculaires », « Atteintes des voies respiratoires supérieures », « Atteintes des voies respiratoires inférieures », « Atteintes cutanées » et « Cancer » demeurent les classes toxicologiques les plus souvent associées aux agents présents en milieu de travail. Les différences observées entre le nombre de substances par classe selon l'ancienne et la nouvelle hiérarchie (tableau 6)

corroborent les observations faites dans la section précédente au sujet du retrait ou l'ajout de substances par classe dans MiXie QC suite à l'introduction de la nouvelle hiérarchie des classes (tableau 5).

4.2 Mise à jour des données toxicologiques des agents par l'INRS

4.2.1 Approches de mise à jour des agents individuels

Les toxicologues responsables de MiXie FR à l'INRS ont décrit deux approches de mise à jour des agents individuels : approfondie ou simplifiée.

4.2.1.1 Mise à jour approfondie

La mise à jour approfondie consistait à réévaluer la littérature secondaire disponible pour une substance donnée. Pour chaque substance, les effets toxiques ainsi que le seuil auquel l'effet survient étaient répertoriés. Un comité de toxicologues se réunissait par la suite afin de décider quels étaient les effets toxiques retenus. Les classes toxicologiques auxquelles appartiennent ces effets étaient ensuite attribuées aux substances dans MiXie FR.

4.2.1.2 Mise à jour simplifiée

La mise à jour simplifiée visait à répertorier rapidement les effets toxiques recensés à ce jour sur une substance donnée. Cette méthodologie se basait principalement sur la réglementation Classification, Labelling, Packaging (CLP2) (Maison, 2015) utilisée en Europe, soit un système similaire au Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT3) utilisé au Québec. Pour chaque substance, une vérification des informations CLP était réalisée afin de répertorier les effets toxiques. Ceux-ci étaient ensuite exprimés selon la classification des effets ou des classes de MiXie FR (annexe 4). Lorsque l'information dans le système CLP n'était pas suffisamment exhaustive pour identifier un effet ou une classe selon MiXie FR, une recherche dans la documentation de l'ACGIH4 était réalisée. D'autres sources ont également été consultées afin de couvrir l'ensemble des classes MiXie FR :

- Centre international de recherche sur le cancer (CIRC⁵)
- Endocrine Disruptor lists (EDlist)
- The endocrine disruption exchange (TEDX)
- Documents pour l'Évaluation Médicale des produits toxiques vis-à-vis de la Reproduction (DEMETER)⁶
- The Sin list ⁷

² <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp>

³ <http://simdut.org/jurisdictions/qc.html>

⁴ <https://www.acgih.org/>

⁵ <https://www.iarc.fr/fr/a-propos-du-circ/>

⁶ <https://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html#:~:text=Les%20fiches%20Demeter%20contiennent%20des,et%20fournissent%20des%20propositions%20de>

⁷ <https://edlists.org/>

<https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list> <http://sinlist.chemsec.org/>

4.2.2 Impact des approches de mise à jour des agents individuels adoptée par l'INRS sur les données des agents individuels dans MiXie QC

En date de réalisation du présent stage, MiXie FR en ligne comptait 151 substances et l'INRS travaillait sur l'ajout des ~550 substances présentes uniquement dans MiXie QC. De ces ~700 substances, l'INRS a réalisé la mise à jour approfondie pour une soixantaine de substances depuis 2016 (annexe 3) et la mise à jour simplifiée pour le reste des substances.

4.2.2.1 Impact de la mise à jour approfondie

L'impact de la mise à jour approfondie sur les 60 agents étudiés est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7. Sommaire du nombre de substances ayant eu un retrait ou un ajout de classe dans MiXie QC à la suite de la mise à jour approfondie réalisée par l'INRS

Classes toxicologiques	Nombre de substances ayant eu un retrait	Nombre de substances ayant eu un ajout
Atteintes oculaires	11	4
Atteintes des voies respiratoires supérieures	7	1
Atteintes des voies respiratoires inférieures		
Perturbation du transport de l'oxygène	2	
Atteintes du système hématopoïétique		
Acidose métabolique	1	
Stimulation du métabolisme basal		
Perturbateur du système endocrinien		4
Atteintes du système immunitaire	1	
Atteintes hépatiques	3	
Atteintes de la rate		
Atteintes rénales et de l'appareil urinaire		1
Atteintes cardio-vasculaires	2	
Atteintes du système nerveux autonome		
Atteintes du système nerveux central	3	5
Atteintes du système nerveux périphérique	1	1
Atteintes du système auditif		1
Atteintes osseuses et dentaires		
Atteintes cutanées	3	13
Atteintes du système reproducteur masculin	1	1
Atteintes du système reproducteur féminin		
Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	2	4
Effets cancérogènes et/ou mutagènes	2	4
Sensibilisants		
Total	39	39

L'analyse des données présentées dans le tableau 7 montre que la classe « Atteintes oculaires » est celle qui a été le plus fréquemment retirée alors que la classe « Atteintes cutanées » est celle qui a été le plus fréquemment ajoutée. On note par ailleurs que le nombre total d'ajouts est identique au nombre total de retraits (n=39). De plus, on observe que pour les classes qui ne sont pas impactées par l'introduction de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques (donc les classes pour lesquelles le nombre de substances est égal à zéro dans le tableau 5), le nombre total d'ajouts et de retraits est respectivement de 26 et de 33. Ceci suggère qu'une part importante des ajouts/retraits de classes pour ces 60 substances provient du processus de mise à jour approfondie et non de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques.

4.2.2.2 Impact de la mise à jour simplifiée

L'impact de la mise à jour simplifiée sur les données des 596 agents est présenté dans le tableau 8 (l'analyse a été restreinte aux agents pour lesquels une correspondance CAS a pu être établie entre MiXie QC et MiXie FR éliminant ainsi ~45 agents de l'analyse).

Tableau 8. Sommaire du nombre de substances ayant eu un retrait ou un ajout de classe dans MiXie QC à la suite de la mise à jour simplifiée réalisée par l'INRS

Classes toxicologiques	Nombre de substances ayant eu un retrait	Nombre de substances ayant eu un ajout
Atteintes oculaires	20	18
Atteintes des voies respiratoires supérieures	17	9
Atteintes des voies respiratoires inférieures	18	
Perturbation du transport de l'oxygène	8	1
Atteintes du système hématopoïétique	1	8
Acidose métabolique	1	
Stimulation du métabolisme basal		
Perturbateur du système endocrinien		19
Atteintes du système immunitaire	7	
Atteintes hépatiques	5	
Atteintes de la rate		
Atteintes rénales et de l'appareil urinaire	5	2
Atteintes cardio-vasculaires	2	
Atteintes du système nerveux autonome	1	
Atteintes du système nerveux central	5	13
Atteintes du système nerveux périphérique	1	1
Atteintes du système auditif		2
Atteintes osseuses et dentaires	2	
Atteintes cutanées	28	43
Atteintes du système reproducteur masculin	2	16
Atteintes du système reproducteur féminin		9
Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	2	20
Effets cancérogènes et/ou mutagènes	3	33
Sensibilisants	3	90
Total	131	284

L'analyse des données présentées dans le tableau 8 montre que l'impact de la mise à jour simplifiée des données des 596 agents peut être résumé comme suit. On dénombre 360 substances n'ayant pas eu de changement, 100 substances pour lesquelles une ou plusieurs classes ont été retirées et 204 substances pour lesquelles une ou plusieurs classes ont été ajoutées. Certains agents ont eu des classes ajoutées et d'autres retirées. Le nombre total d'ajouts est nettement supérieur au nombre total de retraits, soit respectivement 284 contre 131. La classe « Sensibilisants » est celle ayant été le plus fréquemment ajoutée alors que la classe « Atteintes cutanées » est celle ayant été le plus fréquemment retirée. Cela n'est pas étonnant puisque ce sont également des classes impactées par le changement de hiérarchie (voir section 4.1.3). Par ailleurs, on note que pour les classes pour lesquelles l'introduction de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques n'a pas eu d'incidence (donc les classes pour lesquelles le nombre de substances est égal à zéro dans le tableau 5), le nombre total d'ajouts et de retraits de substances est respectivement de 142 et de 66. Ceci suggère que le processus de mise à jour simplifié des substances est plutôt sensible et a tendance à mener à un ajout substantiel de classes toxicologiques.

4.3 Mise à jour de l'outil MiXie QC effectuée à ce jour

À la lumière des résultats obtenus dans la section précédente, la nouvelle hiérarchie des classes proposée par l'INRS a été adoptée dans la nouvelle version de MiXie QC. Les changements de classes issus des mises à jour des agents individuels (approfondie ou simplifiée) réalisées par l'INRS n'ont pas été, quant à eux, appliqués dans la nouvelle version de MiXie QC. L'ensemble des modifications apportées dans l'outil MiXie QC a tout d'abord été appliqué et vérifié dans la version Test de l'outil avant leur application finale dans la version qui se retrouvera en ligne.

4.3.1 Introduction de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques

La hiérarchie des classes toxicologiques utilisées dans MiXie QC a dans un premier temps été harmonisée avec celle de MiXie FR (voir section 3.1.1). Certains effets toxiques ont tout d'abord dû être déplacés vers une nouvelle classe tandis que certains autres effets ont dû être ajoutés dans une classe ou supprimés. Après avoir vérifié que les effets se trouvaient dans les bonnes classes, les changements de nom et la fusion de classes ont pu être effectués. Dans les cas de fusion des classes, les effets contenus dans chacune d'elles ont été regroupés dans une seule nouvelle classe.

À titre d'exemple, les classes « Atteinte cardiaque », « Vasoconstriction » et « Vasodilatation » ont été fusionnées en une nouvelle classe nommée « Atteintes cardio-vasculaires » afin de correspondre à la nouvelle hiérarchie des classes proposée par l'INRS. Les effets associés aux classes « Vasoconstriction » et « Vasodilatation » ont tout d'abord été déplacés dans la classe « Atteintes du système cardiaque ». Elle a par la suite été renommée selon la nouvelle hiérarchie des classes, soit « Atteintes cardio-vasculaires ». L'étape finale a consisté à supprimer les classes « Vasoconstriction » et « Vasodilatation » de l'outil MiXie QC. Le même principe a été appliqué pour l'ajout de la classe « Sensibilisant ». La classe a tout d'abord été créée et les effets toxiques (sensibilisation de la peau, dermatite de contact, asthme et sensibilisation respiratoire) lui ont ensuite été attribués.

4.3.2 Ajout de la fonctionnalité VEMA

Une nouvelle fonctionnalité permettant de calculer la VEMA a été introduite dans MiXie QC. Il est maintenant possible d'accéder à une fonctionnalité permettant d'entrer les informations nécessaires au calcul de la VEMA lorsque « Horaire non conventionnel » est sélectionné. Chacune des substances du RSST est associée à une catégorie d'ajustement, soit aucun ajustement (catégorie I-a, I-b ou I-c), ajustement quotidien (catégorie II), ajustement hebdomadaire (catégorie III) ainsi que le plus sévère des ajustements quotidien ou hebdomadaire (catégorie IV) (Drolet, 2008). Ce code d'ajustement s'affiche sous la valeur limite de la substance. Le sigle « ? » qui suit le code d'ajustement VEMA indique à quoi fait référence le code. Finalement, une boîte « horaire de travail (h) » permet d'entrer le nombre d'heures de travail quotidien et hebdomadaire nécessaires au calcul.

Équivaut à toute période de travail d'une durée égale ou supérieure à 4 heures mais inférieure à 8 heures ou d'une durée supérieure à 8 heures mais inférieure ou égale à 16 heures.

Outil de calcul Documentation ▾ À propos

Substances à analyser

Horaire de travail : Horaire conventionnel ? Horaire non conventionnel ?

Quotidien : H L'horaire de travail quotidien est obligatoire.

Hebdomadaire: H L'horaire de travail hebdomadaire est obligatoire.

Saisissez une substance (Nom ou CAS) Ajouter

Substance	Valeur limite	Concentration	Exposition
Toluène [108-88-3]	VEMA mg/m ³ VEMA : 190 mg/m ³ Ajustement VEMA : 4 ?	0	0 % <input type="checkbox"/>
Calcul du ratio de mélange (Rm) ?			0 % <input type="checkbox"/>

Figure 1. Capture d'écran de l'ajout de la fonctionnalité VEMA à l'utilitaire MiXie QC

4.3.3 Messages d'alerte et règle d'additivité

Les définitions, les messages d'introduction et les messages d'alerte ont été révisés et modifiés avec l'équipe des technologies informatiques (TI) et des communications.

Il est à noter que dans la version 2014 de MiXie QC, la classe « Cancer » était la seule pour laquelle le calcul de l'additivité ne s'appliquait pas; un message d'alerte indiquait plutôt de réduire l'exposition au niveau le plus bas possible. Dans la nouvelle version de MiXie FR, les classes « Effets cancérigènes et/ou mutagènes », « Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant », « Atteintes du système reproducteur féminin », « Atteintes du système reproducteur masculin », « Sensibilisants » et « Perturbateur endocrinien » sont celles pour

lesquelles le calcul de l'additivité ne s'applique pas et pour lesquelles ce message d'alerte est indiqué.

Dans la nouvelle version de MiXie QC, il a été décidé que seules les classes « Effets cancérigènes et/ou mutagènes » et « Sensibilisants » seraient celles pour lesquelles le calcul de l'additivité ne s'appliquerait pas. Le message d'alerte suivant s'affiche lorsque ces deux dernières classes sont activées :

« Attention, le mélange contient au moins une substance associée à la classe « Effets cancérigènes et/ou mutagènes » (ou « Sensibilisants »). MiXie n'applique pas l'additivité pour cette classe. Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à ces effets ou, à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. »

4.3.4 Nouveau visuel de la page des résultats

La nouvelle version de l'outil MiXie QC se présente visuellement comme ceci :

Substances à analyser

Horaire de travail : Horaire conventionnel ⓘ Horaire non conventionnel ⓘ

Saisissez une substance (Nom ou CAS) Ajouter

Substance	Valeur limite	Concentration	Exposition	
Toluène <small>[108-88-3]</small>	VEMP 188 mg/m ³ ▼	100	53 %	✕
Xylène (isomères o,m,p) <small>[1330-20-7;95-47-6;108-38-3;106-42-3]</small>	VEMP 434 mg/m ³ ▼	300	69 %	✕
Calcul du ratio de mélange (Rm) ⓘ:			122 %	🗑️

Il y a une ou plusieurs classes d'effets pour lesquelles le Rm est supérieur à 100 %, en considérant les hypothèses de MiXie. La situation de travail est potentiellement à risque vis-à-vis des multi-expositions. Des mesures de maîtrise de l'exposition sont nécessaires.

Figure 2. Interface de la nouvelle version de MiXie QC pour le choix des substances composant le mélange.

Lorsque le nom de la substance est inscrit dans la section « Saisissez une substance (Nom ou CAS) », une liste déroulante des correspondances apparaît. Lorsque la substance désirée est sélectionnée, il suffit ensuite d'appuyer sur « Ajouter » afin qu'elle soit ajoutée au calcul. L'étape est répétée pour tous les agents du mélange. L'interface permet l'ajout illimité de substances. Il est aussi possible de tenir compte de la VEMA dans la section « valeur limite » comme expliquée précédemment. La concentration mesurée dans l'air est inscrite dans la case « concentration » à droite, et une fois les concentrations sont indiquées pour tous les agents, le ratio de mélange est calculé. Une phrase d'alerte apparaît lorsque le résultat est supérieur à 100 %, indiquant un risque sanitaire potentiel.

Un tableau synthèse permet d'apprécier pour chaque classe d'effets similaires la contribution de chacune des substances du mélange (figure 3).

Analyse du mélange

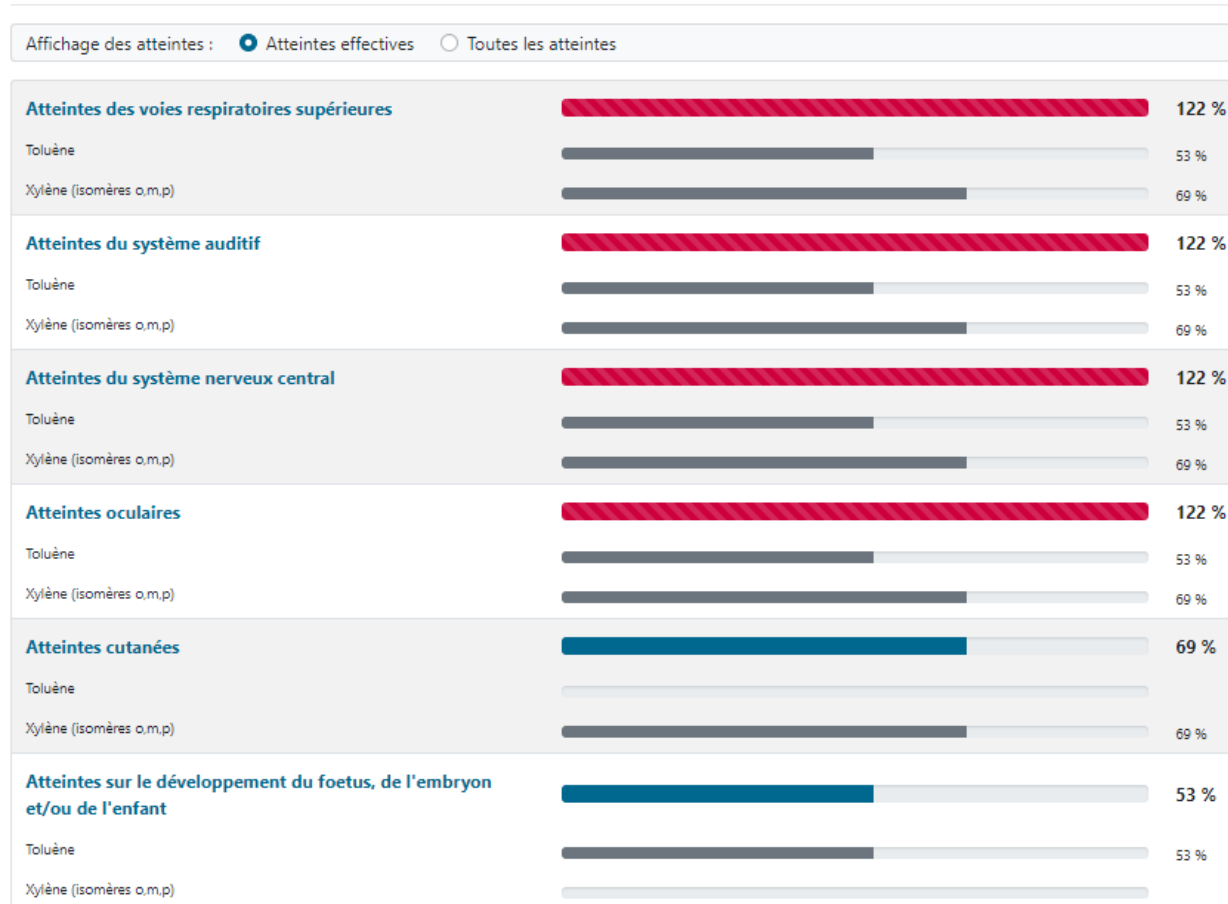


Figure 3. Interface de la nouvelle version de MiXie QC présentant les résultats détaillés pour chaque classe toxicologique.

Comme illustré dans la figure 3, chacune des classes toxicologiques effectives pour les agents du mélange ainsi que la contribution respective de chaque agent au calcul du Rm sont présentés. Seules les classes activées par les substances composant le mélange apparaissent lorsque la case « Atteintes effectives » est sélectionnée. Pour chaque classe d'effet, la coloration des bandes pour le calcul du Rm permet de repérer aisément si la valeur de 100 % est excédée. L'ordre d'affichage des classes est fonction du résultat et s'étend du plus critique vers le moins critique. En effet, les classes pour lesquelles le calcul de l'additivité ne s'applique pas (« Effets cancérigènes et/ou mutagènes » et « Sensibilisants ») apparaîtront en premier dans la liste puisqu'elles indiquent d'abaisser le niveau d'exposition au plus bas possible. Ensuite, les classes sont affichées selon un résultat de Rm décroissant. Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'analyse de deuxième niveau apparaissent à la suite des résultats de l'analyse de premier niveau.

Analyse des interactions

Couple **Toluène et Xylène (isomères o,m,p)**

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.

[Documentation complète](#)

Figure 4. Interface de la nouvelle version de MiXie QC présentant des interactions binaires – exemple du couple toluène et xylène

Cette dernière section présente, s'il y a lieu, toutes formes d'interactions pour des couples de substances composant le mélange. Pour chaque couple identifié, on retrouve dans la rubrique « interaction » la décision de l'équipe de toxicologues sur la nature de l'interaction. Les conclusions alors possibles sont : « Supraadditivité », « Additivité », « Infraadditivité » ou « Impossible de se prononcer ». Les sections « Analyse » et « Conclusion » contiennent un très court résumé des raisons justifiant la décision prise.

5. DISCUSSION

5.1 Nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques

L'étude de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques et son impact sur MiXie QC a permis de constater que les deux outils (MiXie QC et MiXie FR) demeurent comparables même si l'impact des modifications structurelles qu'a effectuées l'INRS est substantiel pour certaines classes.

La création de la classe toxicologique « Sensibilisants » constitue la modification ayant eu le plus de répercussions. Cette classe est constituée exclusivement d'effets toxiques qui se retrouvaient dans les classes « Atteintes cutanées » et « Atteintes de voies respiratoires inférieures », ce qui explique le retrait de ces classes pour certaines substances et leur remplacement par la classe « Sensibilisants » (tableau 4). En effet, les agents dont la classe « Atteintes des voies respiratoires » et/ou « Atteintes cutanées » était activée avec seulement un effet et ayant été déplacé vers « Sensibilisants » (soit asthme, sensibilisation des voies respiratoires, dermatite de contact et sensibilisation de la peau) ont eu le retrait de la classe en question et l'ajout de la classe « Sensibilisants ». Il en est de même pour le remodelage de la classe « Atteintes du système hématopoïétique » dont les effets toxiques sont l'atteinte du système hématopoïétique, la leucopénie et l'aplasie médullaire associés précédemment aux classes « Perturbation du transport de l'oxygène » et « Atteintes du système immunitaire ».

La fusion des classes « Vasoconstriction », « Vasodilatation » et « Atteinte cardiaque » en une nouvelle classe « Atteintes cardio-vasculaires » affecte respectivement 7, 11 et 34 substances (tableau 5). Au final, cette nouvelle classe ne contient que 40 substances, ce qui indique que 12 substances se trouvaient à la fois dans la classe « Vasoconstriction » et « Atteinte du système cardiaque » ou « Vasodilatation » et « Atteinte du système cardiaque » (tableau 6). Malgré que l'impact soit faible, le fait de modifier ces classes remet en évidence une problématique qui avait été soulevée dans la précédente mise à jour de MiXie QC. Les toxicologues québécois avaient soulevé l'incohérence d'appliquer le principe d'additivité à des substances provoquant des effets antagonistes. Il est en effet attendu qu'une substance provoquant une vasoconstriction ne puisse exacerber (sous quelque forme que ce soit) la vasodilatation provoquée potentiellement par une autre substance (et vice-versa). Les équipes de l'INRS pour MiXie FR et de l'IRSST/Université de Montréal pour MiXie QC ont toutefois établi que l'utilitaire avait plutôt un rôle assez large de mise en garde, soit l'identification des organes cibles des substances ou des fonctions physiologiques. Il s'agit d'une limite de l'utilitaire. Le but est d'alerter l'utilisateur d'un risque possible, mais il ne remplace en rien une décision éclairée d'un professionnel.

À la lumière des résultats et suite aux discussions entre les toxicologues responsables de la présente mise à jour de MiXie QC, la hiérarchie des classes proposée par l'INRS a été retenue. Les changements ont donc été transposés dans MiXie QC pour son déploiement en 2020.

5.2 Mise à jour des agents individuels

Bien que le changement de la hiérarchie des classes ait un impact modéré pour certaines classes, les mises à jour des agents individuels effectuées par l'INRS sont, quant à elles, substantielles.

Les modifications des classes toxicologiques apportées aux substances lors du processus de mise à jour simplifiée par l'INRS ne seront pas intégrées dans la nouvelle version de MiXie QC. Cette décision est justifiée par le fait qu'il s'agit d'une procédure de révision allégée ayant toutefois engendré des répercussions importantes (tableau 8). Selon les analyses effectuées, le processus de mise à jour simplifiée utilisé par l'INRS a eu tendance à ajouter de nombreux effets, soit 284 ajouts contre 131 retraits. Il a de plus été difficile de déterminer, selon cette méthodologie, si toutes les classes de MiXie pouvaient avoir une correspondance avec une classe du système CLP. Ceci pourrait expliquer pourquoi certaines classes ont été très fréquemment ajoutées aux substances par le processus de mise à jour simplifiée alors que d'autres classes n'ont pas été touchées. Par exemple la classe toxicologique de MiXie FR « Atteintes hépatiques » correspond à la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque le foie est mentionné comme organe cible. Toutefois, les classes « Perturbation du transport de l'oxygène », « Atteintes du système hématopoïétique », « Acidose métabolique », « Stimulation du métabolisme basal » et « Atteintes du système immunitaire » n'avaient pas de concordance avec le système CLP, et ne pouvaient donc pas être ajoutées dans le cadre du processus de mise à jour simplifiée (Annexe 4). De plus, le seuil à partir duquel l'effet toxique est susceptible de survenir n'a pas été considéré dans l'ajout d'une classe à une substance dans MiXie FR. Si, par exemple, le seuil pour l'apparition d'un effet néfaste cutané est de 500 ppm chez le rat et que la VLE de la substance est fixée à 1 ppm, la classe ne devrait pas être retenue selon les règles établies de MiXie QC qui imposent une limite de 100x VLE lors d'étude animale.

Le nombre d'ajouts et de retraits provenant de la mise à jour approfondie des agents était moins important. L'intégration dans la nouvelle version de MiXie QC de ces mises à jour réalisées par l'INRS est envisagée, mais nécessite toutefois une investigation future détaillée.

5.3 Additivité et messages d'alerte

Dans la dernière version de MiXie QC, la règle de l'additivité s'applique pour l'ensemble des classes sauf la classe « Cancers ». Pour MiXie FR, l'additivité n'est pas calculée pour les classes « Effets cancérigènes et/ou mutagènes », « Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant », « Atteintes du système reproducteur féminin », « Atteintes du système reproducteur masculin », « Sensibilisants » et « Perturbateur endocrinien ». Il convient de se questionner sur l'efficacité de l'utilitaire lorsque six des 24 classes toxicologiques ne sont pas considérées dans une des fonctions principales de MiXie, soit de déterminer l'additivité par le calcul du Rm. De plus, lorsque l'additivité n'est pas calculée pour une classe activée dans un mélange, un message d'alerte indique d'abaisser l'exposition au niveau le plus bas possible. Considérant que plus de 180 substances sont associées à au moins une de ces classes, il est attendu que plusieurs d'entre elles soient activées en même temps, ce qui réduit les bénéfices d'un tel outil en termes de soutien aux intervenants en milieu de travail et peut rapidement mener à une désensibilisation à ces avertissements. De plus, MiXie FR a aussi une classe pour laquelle l'additivité est appliquée, mais pour laquelle une alerte apparaît, soit la classe toxicologique « Atteintes du système auditif ».

Dans ce contexte, l'équipe responsable de MiXie QC a pour l'instant décidé que l'additivité ne sera pas calculée pour la classe « Sensibilisants », soit seulement une deuxième classe en plus de la classe « Effets cancérigènes et/ou mutagènes ». Lorsque ces classes seront activées, un message apparaîtra afin d'alerter l'utilisateur d'abaisser l'exposition au niveau le plus bas possible.

Les toxicologues à l'origine de MiXie QC évoquaient en effet déjà en 2001 la problématique liée à l'additivité des effets sensibilisants : « On ne doit pas considérer tous les sensibilisants comme additifs. » (Vyskocil *et al.*, 2001). Même s'il est possible qu'un irritant augmente le seuil de déclenchement d'un mécanisme de sensibilisation, la littérature ne permet toutefois pas de déterminer si l'exposition à un sensibilisant a un effet de potentialisation sur un autre sensibilisant (Vyskocil *et al.*, 2014). Avec la nouvelle classe « Sensibilisants », l'irritation cutanée ne sera pas soulignée en cas de sensibilisation cutanée. L'intervenant doit donc faire cette analyse et considérer la vulnérabilité cutanée. Le même raisonnement pourrait être fait pour les sensibilisants respiratoires en présence d'effets concomitants sur les voies respiratoires.

5.4 Futurs développements pour MiXie QC

L'avenir de MiXie QC s'axe sur le déploiement de sa nouvelle version qui inclura l'introduction de la nouvelle hiérarchie des classes toxicologiques, l'ajout de certaines fonctionnalités ainsi que des ajustements au niveau de l'ergonomie.

La mise à jour approfondie des substances fait partie d'une entente commune entre l'IRSST et l'INRS. Il est convenu que chaque Institut effectuera la révision de quelques substances par année afin d'intégrer les plus récentes connaissances toxicologiques dans les deux outils. À ce jour, l'INRS a procédé à la mise à jour approfondie d'une soixantaine de substances (annexe 3).

Dans un avenir proche, les mises à jour effectuées par l'INRS feront l'objet d'investigations en collaboration avec l'UdeM. Le partage d'informations avec l'INRS est envisagé et une décision devrait être prise sur les modalités de collaboration et l'incorporation des données toxicologiques colligées à ce jour dans MiXie FR. Il est prévu que la méthodologie adoptée par l'INRS soit évaluée et bonifiée afin qu'elle convienne aux deux parties. Une fois le protocole de mise à jour validé entre l'IRSST, l'UdeM et l'INRS, il sera nécessaire de déterminer des critères permettant de prioriser les substances à évaluer. Quelques critères ont déjà été proposés, tels que :

- Les substances nouvellement ajoutées à l'Annexe 1 du RSST (mars 2020);
- Les substances dont la VLEP a été modifiée dans la nouvelle version de l'Annexe 1 du RSST;
- Les substances pour lesquelles il y a de la littérature scientifique émergente;
- Les substances les plus fréquemment présentes dans les situations de multiexposition.

La version actuelle de MiXie QC présente une interface disponible en français et anglais. Pour l'instant, la nouvelle version ne sera déployée qu'avec l'interface en français, mais l'ajout d'une interface en anglais est envisagé.

6. CONCLUSION

Cette étude visait à documenter les modifications apportées par l'INRS à une variante française de MiXie afin de potentiellement bénéficier de ces changements en prévision du déploiement d'une nouvelle version au Québec. Une harmonisation entre les outils était envisagée afin d'optimiser l'évolution de l'utilitaire. L'analyse a permis d'identifier des changements au niveau de la structure de la classification des effets; ces changements seront incorporés dans MiXie QC. Les mises à jour des agents individuels ne seront pas retenues dans MiXie QC pour l'instant. Une décision quant à l'incorporation des nouvelles classes découlant de ces mises à jour sera établie à la suite d'une investigation détaillée de ce processus. Le déploiement de la nouvelle version de MiXie QC comprendra aussi une amélioration de l'ergonomie générale de l'outil, l'ajout de la fonctionnalité « horaire de travail non conventionnel » et l'intégration de la nouvelle hiérarchie des classes. Finalement, MiXie est un utilitaire dynamique qui continuera à nécessiter des ajustements et mises à jour de façon constante selon à la fois l'avancement des connaissances scientifiques et des modifications réglementaires.

BIBLIOGRAPHIE

- Bertrand, N., Binet S., Campo P., Clerc F., Coates L., Hedelin G., . . . S., M. (2020). *Guide d'utilisation de MiXie France*. Paris, France: INRS.
- Clerc, F., Bertrand, N. J. H. et La Rocca, B. (2017). Taking multiple exposure into account can improve assessment of chemical risks. *Annals of Work Exposure and Health*, 62(1), 53-61. doi: 10.1093/annweh/wxx086
- Drolet, D. (2008). *Guide d'ajustement des valeurs d'exposition admissibles (VEA) pour les horaires de travail nonconventionnels* (Rapport n° T-21). Montréal, QC: IRSST.
- Maison, A. (2015). *Mémento du règlement CLP : classification, étiquetage et emballage des produits chimiques*. Paris, France: INRS
- Pohl, H. R., Mumtaz, M., McClure, P. R., Colman, J., Zaccaria, K., Melia, J. et Ingerman, L. (2018). *Framework for assessing health impacts of multiple chemicals and other stressors (update)*. Chamblee, GA: ATSDR.
- Règlement sur la santé et sécurité du travail*, c. S-2.1, r. 13.
- Vyskocil, A., Drolet, D., El Majidi, N., Lemay, F., Aliyeva, E., Baril, M., . . . Viau, C. (2014). *Mise à jour de l'utilitaire MIXIE, Interactions toxicologiques. [Données non publiées]*. Montréal, QC: IRSST.
- Vyskocil, A., Tardif, R., Brodeur, J., Gérin, M., Viau, C., Drolet, D., . . . Lapointe, G. (2001). *Interactions toxicologiques en milieu de travail, phase 1* (Rapport n° R-279). Montréal, QC: IRSST.

ANNEXE A : MODIFICATION DE L'OUTIL

Tout d'abord, l'environnement Test servait à tester que toutes les fonctionnalités se comportent correctement. Cet environnement permettait de modifier les données, de les supprimer et d'en ajouter de nouvelles pendant le processus de développement. Ensuite, l'environnement PreProd servait à corriger les données existantes et à en insérer de nouvelles. Les modifications apportées aux données dans cet environnement étaient maintenues dans l'environnement de production final. Les données de cet environnement final se rendaient ensuite à la production où elles étaient visibles par les utilisateurs externes de l'utilitaire Mixie public une fois mis en ligne.

ANNEXE B : RÉPARTITION DES EFFETS TOXIQUES DANS LES CLASSES TOXICOLOGIQUES SELON MIXIE FR ET MIXIE QC

Tableau 9. Répartition des effets toxiques dans les classes toxicologiques selon MiXie FR et MiXie QC

Nom de la classe toxicologique	Effet toxique de la classification française	Effet toxique de la classification du Québec
Atteintes oculaires	Cataracte	Cataracte
	Irritation des yeux	Irritation des yeux
	Atteinte de la cornée (nécrose, œdème)	Nécrose de la cornée Œdème de la cornée
	Autres atteintes oculaires	Atteinte oculaire
Atteintes des voies respiratoires supérieures	Irritation des voies respiratoires supérieures	Irritation des voies respiratoires supérieures
	Perforation du septum nasal	Perforation du septum nasal
	Autres atteintes des voies respiratoires supérieures	Autres atteintes des voies respiratoires supérieures
Atteintes des voies respiratoires inférieures	Bérylliose	Bérylliose
	Bronchite	Bronchite
	Broncho-pneumonie	Broncho-pneumonie
	Emphysème pulmonaire	Emphysème pulmonaire
	Fibrose pulmonaire	Fibrose pulmonaire
	Fièvre des fondeurs	Fièvre des fondeurs
	Irritation des voies respiratoires inférieures	Irritation des voies respiratoires inférieures
	Œdème pulmonaire	Œdème pulmonaire
	Pneumoconiose	Pneumoconiose
	Autres atteintes des voies respiratoires inférieures (hors sensibilisation)	Atteintes des voies respiratoires inférieures
	Asthme	
Perturbation du transport de l'oxygène	Anémie	Anémie
	Asphyxie	Asphyxie
	Carboxyhémoglobinémie	Carboxyhémoglobinémie
	Formation de nitrosohémoglobine	Formation de nitrosohémoglobine
	Hémolyse	Hémolyse
	Inhibition de la cytochrome oxydase	Inhibition de la cytochrome oxydase
	Inhibition de la synthèse de l'hème	Inhibition de la synthèse de l'hème
	Méthémoglobinémie	Méthémoglobinémie
	Autres perturbations du transport de l'oxygène	
	Aplasie médullaire	

Nom de la classe toxicologique	Effet toxique de la classification française	Effet toxique de la classification du Québec
		Atteinte du système hématopoïétique
Atteintes du système hématopoïétique	Agranulocytose	
	Anémie	
	Aplasie médullaire	
	Leucopénie	
	Neutropénie	
	Pancytopenie	
	Autres atteintes du système hématopoïétique	
	Thrombopénie	
	Thrombocytose	Thrombocytose
	Troubles de la coagulation sanguine (des facteurs de la coagulation sanguine)	Troubles de la coagulation sanguine (des facteurs de la coagulation sanguine)
Acidose métabolique	Acidose métabolique	Acidose métabolique
Stimulation du métabolisme basal	Stimulation du métabolisme basal	Stimulation du métabolisme basal
Perturbateur endocrinien	Effet thyroïdien	Effet antithyroïdien
	Autre effet perturbateur endocrinien	
Atteintes du système immunitaire	Atteintes du système immunitaire	Atteinte du système immunitaire
		Aplasie médullaire
		Atteinte du système hématopoïétique
		Leucopénie
Atteintes hépatiques	Nécrose du foie	Nécrose du foie
	Autres atteintes hépatiques	Autres atteintes hépatiques
Atteintes de la rate	Atteintes de la rate	Atteintes de la rate
Atteintes rénales et de l'appareil urinaire	Atteinte glomérulaire	Atteinte glomérulaire
	Autres atteintes rénales	Autres atteintes rénales
	Atteinte tubulaire	Atteinte tubulaire
	Atteinte de la vessie	Atteinte de la vessie
	Autres atteintes de l'appareil urinaire	
Atteintes cardio-vasculaires	Atteinte cardiaque	Atteinte du système cardiaque
	Atteinte du système vasculaire	
	Autres atteintes cardio-vasculaires	
	Vasoconstriction	Vasoconstriction
	Vasodilatation	Vasodilatation
Atteintes du système nerveux autonome	Inhibition des cholinestérasés	Inhibition des cholinestérasés
	Autres atteintes du système nerveux autonome	Atteintes du système nerveux autonome

Nom de la classe toxicologique	Effet toxique de la classification française	Effet toxique de la classification du Québec
	Stimulation musculaire	
Atteintes du système nerveux central	Convulsion	Convulsion
	Dépression du système nerveux central	Dépression du système nerveux central
	Autres atteintes du système nerveux central	Autres atteintes du système nerveux central
Atteintes du système nerveux périphérique	Neuropathie périphérique	Neuropathie périphérique
	Autres atteintes du système nerveux périphérique	Atteintes du système nerveux périphérique
Atteintes du système auditif	Atteinte vestibulaire	Atteinte vestibulaire
	Autres atteintes du système auditif	Effet ototoxique
	Atteinte cochléaire	
	Atteinte du nerf auditif	
	Hypo ou hyperacousie	
Atteintes osseuses et dentaires	Atteinte osseuse	Atteinte osseuse
	Fluorose osseuse et/ou dentaire	Fluorose osseuse
		Fluorose dentaire
	Érosion dentaire	Érosion dentaire
Autres atteintes osseuses et dentaires		
Atteintes cutanées	Alopécie	Alopécie
	Irritation de la peau	Irritation de la peau
	Autres atteintes cutanées (hors sensibilisation)	Autres atteintes cutanées
	Corrosion	
	Acné chlorée	
		Dermatite de contact
		Sensibilisation de la peau
Atteintes du système reproducteur masculin	Atteinte de la fertilité masculine	
	Atteinte testiculaire	Atteinte testiculaire
	Autres atteintes du système reproducteur mâle	Autres atteintes du système reproducteur mâle
Atteintes du système reproducteur féminin	Atteintes de la fertilité féminine	
	Atteinte des ovaires	
	Autres atteintes du système reproducteur femelle	Autres atteintes du système reproducteur femelle
Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	Atteinte embryonnaire	Atteinte embryonnaire et fœtale
	Atteinte fœtale	
	Effet tératogène	Effet tératogène
	Atteinte de la descendance	
	Effets mutagènes	

Nom de la classe toxicologique	Effet toxique de la classification française	Effet toxique de la classification du Québec
	Effets sur le comportement de la descendance	
	Autres atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	
Effets cancérogènes et/ou mutagènes	Cancers de la peau	Cancers de la peau
	Cancers de la prostate	Cancers de la prostate
	Cancers de la vessie	Cancers de la vessie
	Cancers des poumons	Cancers des poumons
	Cancers des reins	Cancers des reins
	Cancers des testicules	Cancers des testicules
	Cancers des vaisseaux sanguins	Cancers des vaisseaux sanguins
	Cancers des voies respiratoires supérieures	Cancers des voies respiratoires supérieures
	Cancers du foie	Cancers du foie
	Cancers du nasopharynx	Cancers du nasopharyngien
	Cancers hématologiques y compris leucémies	Leucémie
	Cancers du larynx	Cancers du laryngien
	Cancers nasals	Cancers nasals
	Cancers nasosinusiens	Cancers nasosinusiens
	Mésothéliome	Mésothéliome
	Autres cancers	cancer
Effets mutagènes	Effet mutagène	
Sensibilisants	Asthme y compris sensibilisation respiratoire	
	Sensibilisation de la peau – dermatite de contact	
	Sensibilisant cutané et/ou respiratoire	

Légende	
	Combinaison d'effets
	Déplacement de l'effet vers une autre classe
	Nouvel effet toxique (ajout de l'INRS)
	Séparation d'un effet

ANNEXE C : SUBSTANCES AYANT ÉTÉ MISES À JOUR SELON LE PROCESSUS APPROFONDI PAR L'INRS

2014-2015	2016	2017	2018	2019 - en cours
N,N-Diméthylformamide	2-Méthoxyéthanol	(2-méthoxyméthyléthoxy)propanol	1,2-Dichlorobenzène	1,3-Butadiène
Sulfure de carbone	Acétate d'éthylglycol	1,4-Dichlorobenzène	1-Méthoxy-2-propanol	Acide cyanhydrique
Toluène	Acétate d'isopentyle	Acétate de 1-méthylbutyle	Acétone	Ag (comp solubles)
2-Ethoxyethanol	Ammoniac anhydre	Acétate de 2-méthoxyéthyle	Acétonitrile	Ag (métallique)
2-Butoxyéthanol	Cyclohexane	Acétate de pentyle	Acrylate de méthyle	Chlorobenzène
1,4-Dioxane	Oxyde de diéthyle	Acide phosphorique	Acrylate d'éthyle	Chlorure de vinyle
Perchloroéthylène	1,1,1-Trichloroéthane	Acrylate de n-butyle	Amiante	Carbone, dioxyde de
Chrome (métal)	n-Pentane	Chrome (métal)	Benzène	Cyclohexanone
Chrome hexavalent	Phénol	Diéthylamine	Bisphénol A	Éthanolamine
Mercure	Bois, poussières de	Diméthylamine	Chrome (métal)	Formaldéhyde
	Styrène	Éthylamine	Chrome hexavalent	Mercure et composés
		Méthacrylate de méthyle	Dichlorométhane	Méthyl éthyl cétone
		n-Heptane	Éthylbenzène	Méthyl-n-amylcétone
		Oxyde de tert-butyle et de méthyle	Xylène, isomères	Nicotine
		Phosphore, pentachlorure de	Méthanol	Poussières sans effet spécifique
		Hydrogène sulfuré	Méthylisobutylcétone	Silices
		Sulfotep	n-Hexane	
			Plomb	
			Triéthylamine	

Légende	
	Il n'y a pas correspondance avec MiXie QC ce qui ne permet l'analyse de cette mise à jour approfondie
	La substance n'a pas pu être considérée dû à une contrainte méthodologique.
	Apparition plus longue dans le tableau

ANNEXE D : CORRESPONDANCE ÉTABLIE PAR LES TOXICOLOGUES DE L'INRS ENTRE LES CLASSES TOXICOLOGIQUES DE MIXIE ET LES CLASSES DU SYSTÈME CLASSIFICATION, LABELLING, PACKAGING (CLP)

- C1 (Atteintes oculaires) : la classe CLP « Lésion oculaire grave/ Irritation oculaire »
- C2 (Atteintes des voies respiratoires supérieures) : La classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée »
- C3 (Atteintes des voies respiratoires inférieures) : la classe CLP « Danger par aspiration »
- C4 (Perturbation transport oxygène) : aucune
- C5 (Atteintes du système hématopoïétique) : aucune
- C6 (Acidose métabolique) : aucune
- C7 (Stimulation du métabolisme basal) : aucune
- C8 (Perturbateur endocrinien) : EDlist, TEDX et the Sin list
- C9 (Atteintes du système immunitaire) : aucune
- C10 (Atteintes hépatiques) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque le foie est mentionné comme organe cible
- C11 (Atteintes de la rate) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque la rate est mentionnée comme organe cible
- C12 (Atteintes rénales et de l'appareil urinaire) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque ceux-ci sont mentionnés comme organe cible
- C13 (Atteintes cardio-vasculaires) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque le cœur est mentionné comme organe cible
- C14 (Atteintes du système nerveux autonome) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque celui-ci est mentionné comme organe cible
- C15 (Atteintes du système nerveux central) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque celui-ci est mentionné comme organe cible
- C16 (Atteintes du système nerveux périphérique) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque celui-ci est mentionné comme organe cible
- C17 (Atteintes du système auditif) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque celui-ci est mentionné comme organe cible
- C18 (Atteintes osseuses et dentaires) : la classe CLP « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée », lorsque celui-ci est mentionné comme organe cible
- C19 (Atteintes cutanées) : la classe CLP « Corrosion cutanée/irritation cutanée »
- C20 (Atteintes du système reproducteur masculin) : la classe CLP « Toxicité pour la reproduction » lorsque la mention f (fertilité était mentionné). Ensuite, une recherche dans l'ACGIH permettait de déterminer s'il s'agit d'un effet sur le système reproducteur masculin ou féminin. La classe CLP « mutagénicité sur les cellules germinales »
- C21 (Atteintes du système reproducteur féminin) : la classe CLP « Toxicité pour la reproduction » lors de la mention f (fertilité était mentionné). Ensuite, une recherche dans

l'ACGIH permettait de déterminer s'il s'agit d'un effet sur le système reproducteur masculin ou féminin. La classe CLP « mutagénicité sur les cellules germinales »

- C22 (Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant) : la classe CLP « Toxicité sur la reproduction » lors de la mention d (développement) et la classe CLP « mutagénicité sur les cellules germinales »
- C23 (Effets cancérigènes et/ou mutagènes) : la classe CLP « Cancérogénicité » et selon le CIRC la classification 1 ou 2
- C24 (Sensibilisants) : la classe CLP « Sensibilisation respiratoire ou cutanée »