

**Impact des interactions  
toxicologiques sur la gestion  
des situations d'exposition  
à des contaminants multiples**



**ÉTUDES ET  
RECHERCHES**

Adolf Vyskocil  
Claude Viau  
Robert Tardif  
Denis Bégin  
Michel Gérin  
France Gagnon

Daniel Drolet  
François Lemaq  
Ginette Truchon  
Marc Baril  
Gilles Lapointe  
Normand Gagnon

R-425

**RAPPORT**





**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.**

## **NOS RECHERCHES** *travaillent pour vous !*

### **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.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

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 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](http://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 CSST.

**Abonnement : 1-877-221-7046**

IRSST - Direction des communications  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec)  
H3A 3C2  
Téléphone : (514) 288-1551  
Télécopieur : (514) 288-7636  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
**[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)**

© Institut de recherche Robert-Sauvé  
en santé et en sécurité du travail,  
août 2005

# Impact des interactions toxicologiques sur la gestion des situations d'exposition à des contaminants multiples

Adolf Vyskocil<sup>1</sup>, Claude Viau<sup>1</sup>, Robert Tardif<sup>1</sup>,  
Denis Bégin<sup>1</sup>, Michel Gérin<sup>1</sup>, France Gagnon<sup>1</sup>,  
Daniel Drolet<sup>2</sup>, François Lemaq<sup>3</sup>, Ginette Truchon<sup>4</sup>,  
Marc Baril<sup>3</sup>, Gilles Lapointe<sup>5</sup> et Normand Gagnon<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal

<sup>2</sup>Services et expertises de laboratoire, IRSST,

<sup>3</sup>Direction des opérations, IRSST,

<sup>4</sup>Hygiène du travail, IRSST,

<sup>5</sup>Service du répertoire toxicologique, CSST

# ÉTUDES ET RECHERCHES

**RAPPORT**

 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.

**CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST**

**Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document  
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.**

## Table des matières

Sommaire.....	v
1 . Introduction.....	1
2 . État des connaissances .....	2
3 . Objectifs et hypothèses de recherche.....	6
4 . Méthode de recherche .....	7
4.1 Sources des informations toxicologiques.....	7
4.2 Identification des mélanges plausibles dans le milieu de travail .....	7
4.3 Développement informatique .....	8
5 . Résultats et discussion.....	9
5.1 Sources bibliographiques utilisées.....	9
5.1.1 Base de données MixTox.....	9
5.1.2 Base de données POLTOX.....	9
5.1.2.1 Extraction des références de la base de données .....	9
5.1.2.2 Aide à la gestion de la bibliographie.....	11
5.1.2.3 Triages effectués à partir du POLTOX .....	14
5.1.3 Base de données TOXLINE et autres sources littéraires.....	14
5.1.4 Sommaire.....	14
5.2 Identification des couples de substances plausibles en milieu de travail.....	14
5.3 Création des fiches informatiques pour consigner l'information toxicologique.....	15
5.4 Résultats de l'évaluation des interactions dans les articles pertinents.....	16
5.5 Traitement de l'information à destination de l'utilisateur .....	18
5.6 Comparaison des résultats des phases 1 et 2 du projet interaction.....	20
6 . Conclusion.....	26
7 . Applicabilité des résultats.....	28
8 . Retombées éventuelles.....	28
9 . Références .....	29
Annexe 1 : Liste des couples de substances avec la décision finale.....	31
Annexe 2 : Fiches complètes pour les 209 couples.....	36

## Liste des abréviations

- A = an
- ACGIH<sup>®</sup> = American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- CIRC = Centre international de recherche sur le cancer
- DFG = Deutsche Forschung Gemeinschaft
- EPA = Environmental protection agency
- h = heure
- i.p. = administration intrapéritonéale
- d = jour
- LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level
- min = minute
- NLM = National Library of medicine
- NIOSH = National Institute of Occupational Safety and Health
- NOAEL = No Observed Adverse Effect Level
- NOES = National Occupational Exposure Survey
- NTP = National Toxicology Program
- oral = administration orale
- R<sub>m</sub> = indice d'exposition mixte
- RQMT = Règlement sur la qualité du milieu de travail au Québec
- RSST = Règlement sur la santé et la sécurité du travail
- s.c. = administration sous-cutanée
- sem. = semaine
- t<sub>½</sub> = temps de demi-vie
- TLV<sup>®</sup> = Threshold limit value
- VEA = Valeur d'exposition admissible
- VECD = Valeur d'exposition de courte durée
- VEMP = Valeur d'exposition moyenne pondérée
- VLA = Valeur limite admissible
- VRI = Voies respiratoires inférieures
- VRS = Voies respiratoires supérieures

## Sommaire

L'exposition aux mélanges de substances chimiques en milieu de travail soulève de nombreuses interrogations en regard des possibilités d'interaction entre elles. Les interactions tels la synergie, la potentialisation et l'antagonisme sont plutôt bien documentées dans le domaine de la pharmacologie. Dans le domaine de la santé au travail, les recommandations de regroupement de scientifiques (par exemple le comité TLV<sup>®</sup>s des substances chimiques de l'ACGIH<sup>®</sup>) et de nombreuses législations proposent, de façon générale, que l'on doive tenir compte de la présence de nombreux contaminants, si ces derniers ont des *effets similaires* sur les mêmes organes ou systèmes du corps humain. Dans ce cas, on recommande *d'ajouter* les expositions plutôt que de traiter les substances de manière individuelles ... *à moins qu'il en soit établi autrement*.

L'objectif de la phase 2 de ce projet consiste précisément à recenser *ce qu'il a été établi autrement* dans la littérature scientifique primaire. Les articles scientifiques qui ont investigué la possibilité d'une interaction toxicologique entre des substances listées dans l'Annexe 1 du RSST ont été identifiés. Pour ce faire, une revue exhaustive de la littérature a permis de cibler à partir de leur titre pas moins de 48 000 articles scientifiques sur le sujet. Un élagage de ces articles effectué à partir de leur résumé a ramené le corpus à 2100 articles. Ces articles ont par la suite été examinés en détail par un toxicologue, ce qui a permis de bâtir 675 fiches d'*expériences* pertinentes au contexte de la santé au travail, notamment en ce qui concerne les concentrations d'exposition utilisées lors de ces expériences. Elles concernent en tout 114 des 695 (16%) substances du RSST associées en 209 couples. L'analyse des expériences pour chacun des couples a été effectuée par un panel de toxicologues qui ont finalement attribué une cote quant au type d'interaction, à savoir *supra-additivité*, *additivité*, *infra-additivité* ou « *impossible de se prononcer* ».

Les informations générées dans le cadre de ce projet ont été intégrées à la base de données construite lors de la phase 1. Ainsi, l'utilitaire a été modifié pour inclure les résultats de la phase 2. L'utilisateur pourra ainsi non seulement connaître les additivités potentielles selon le critère usuel de l'effet similaire, mais également être alerté par la présence d'une interaction toxicologique documentée dans la littérature scientifique.

Pour les situations d'infraadditivité, nous recommandons de considérer que les constituants du mélange ont un effet additif potentiel, comme révélé par l'analyse des données de la littérature secondaire de la phase I de ce projet. Pour les situations de supraadditivité, nous recommandons que l'exposition soit abaissée au plus bas niveau possible et que le programme de prévention comprenne des mesures de dépistage et de suivi d'effets précoces liés aux effets potentiels des substances en cause.

Bien entendu, il importe de rappeler que cet utilitaire informatique qui intègre les résultats des phases 1 et 2 demeure un outil d'aide à la décision mis à la disposition des hygiénistes, médecins et toxicologues du travail, et qu'il ne peut se substituer au jugement professionnel de ces derniers sur une situation spécifique.

## 1 . Introduction

La majorité des travailleurs sont exposés à des contaminants multiples (1). Les critères sanitaires relatifs à ces expositions ne tiennent habituellement pas compte de la possibilité d'interactions entre ces agents. Or, il est possible ou probable qu'une exposition combinée à plusieurs substances implique une interaction entre ces substances (2). S'il y a interaction, l'on doit ensuite en déterminer la nature et les conséquences sur la toxicité associée à un mélange. Celle-ci n'est-elle que la somme des effets toxiques des substances individuelles à pareil niveau d'exposition (ce qui ne constitue pas en soi une véritable interaction)? Ou les substances du mélange interagissent-elles de façon supraadditive, causant ainsi un effet supérieur à la somme des effets des substances individuelles? Ou encore, l'interaction entraîne-t-elle une réduction des effets de chacune des composantes du mélange, soit une situation d'antagonisme (infraadditivité)? Poser ces questions, c'est en reconnaître l'importance fondamentale. Les règlements et les pratiques industrielles habituelles abordent la question des interactions en posant l'hypothèse, par défaut, d'additivité des effets toxiques. Dans certains cas, cette hypothèse peut conduire à une sous-estimation ou à une sur-estimation du risque (3).

Nous effectuons le projet en deux phases. Durant **la première phase** - laquelle a fait l'objet du rapport précédent - les effets sur la santé, les données toxicocinétiques et les organes cibles impliqués dans la toxicité de toutes les substances chimiques qui se trouvaient dans le Règlement sur la qualité du milieu de travail au Québec (RQMT) ont été identifiés. Également, les types d'effets sur ces organes et les mécanismes d'action impliqués ont été déterminés lorsque ceux-ci étaient précisés dans les sources secondaires. Des fiches informatisées permettant d'identifier les organes cibles et les caractéristiques toxicocinétiques des substances contenues dans ces mélanges ont été préparées. **La deuxième phase** fait l'objet de ce rapport.

Le travail que les auteurs réalisent vise essentiellement à faciliter la tâche du médecin, de l'infirmière, de l'hygiéniste, du technicien ou de tout autre intervenant du milieu du travail concerné. Il rassemble en une base de données conviviale, un ensemble d'informations aptes à traiter de la question des interactions potentielles entre des substances chimiques dans le milieu de travail. *Cet outil ne saurait, en aucun cas, remplacer un jugement professionnel éclairé porté sur une situation spécifique.*



## 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 nuisibles comprennent ceux où l'on retrouve des pesticides, des poussières irritantes, des fumées de soudage contenant des gaz et des oxydes métalliques, des solvants, etc.

Les valeurs d'exposition admissible (VEA), c'est-à-dire sécuritaire, pour les substances rencontrées dans les milieux de travail ne s'appliquent en théorie qu'à des situations d'exposition unique, n'impliquant qu'une seule substance à la fois. Or, il existe de nombreuses observations montrant que l'exposition à certains mélanges peut résulter en des modifications qualitatives et/ou quantitatives de la toxicité associée aux composants individuels. Ainsi, des conditions d'exposition qui à priori pourraient paraître sécuritaires (par exemple, respect de la VEMP pour chacun des produits présents ou respect du Rm) seraient susceptibles de poser un risque accru de toxicité à la suite d'une interaction. Par ailleurs, l'information sur l'impact de l'exposition à ces substances sous forme de mélange, telle qu'elle est présentée actuellement dans la littérature, est difficile à interpréter (4).

L'exposition à des mélanges peut donner lieu à divers phénomènes pouvant affecter la toxicité des substances individuelles : 1) *l'additivité* – pour laquelle l'effet d'une combinaison de substances correspond précisément à la somme des effets des substances individuelles ; 2) *la supraadditivité* - où une interaction résulte en un effet supérieur à cette somme; 3) *l'infraadditivité* - pour laquelle l'interaction conduit à un effet inférieur à cette somme. Le terme de *supraadditivité* comprend en fait des subdivisions. Lorsqu'une substance cause une augmentation de la toxicité d'une autre substance, sans produire elle-même l'effet toxique considéré, on parlera habituellement de *potentialisation*. Les substances qui augmentent mutuellement la toxicité l'une de l'autre sont dites «*cosynergiques*». Il est également possible que chacune des substances prises individuellement ne produise pas d'effets toxiques, mais que leur combinaison soit néfaste. On parlera alors d'action «*coalitive* » (5) . Bien sûr, il arrive aussi fréquemment que deux ou plusieurs substances agissent sur des organes différents ou par des mécanismes différents de sorte qu'il n'y ait pas de phénomène d'interaction en jeu. On parle alors d'effets *indépendants*. Dans ce cas, le respect des VEA pour chaque substance du mélange doit suffire à assurer la prévention des effets toxiques.

On dispose également d'informations indiquant que la nature des interactions dépend de la dose reçue (5). Si tel est le cas, on imagine qu'une combinaison donnée peut se traduire par un type d'interaction à une dose et non à une autre. En plus, l'ordre dans lequel des substances sont administrées, de même que l'intervalle de temps entre l'administration de ces substances peuvent affecter d'une façon marquée le type et le degré de l'interaction (5).

Qualitativement, l'interaction peut être soit toxicocinétique (une altération de l'absorption, de l'élimination, de la biotransformation, de la distribution) ou toxicodynamique (une altération de l'intensité des effets toxiques). De tout ce qui précède, il faut donc conclure que la nature des interactions ne peut être définie, ni prédite de manière certaine (5, 6). Il existe cependant un ensemble de connaissances qui seront analysées dans le présent travail. Celles-ci serviront à la construction d'outils utiles à la prise de décision et à l'utilisation de l'approche du calcul Rm.

L'hypothèse d'additivité des effets toxiques des substances présentes dans un mélange est justifiée en autant que ces substances agissent sur un même système biologique et contribuent à une réponse commune (4). La connaissance des organes cibles et des effets sur ces organes cibles des substances présentes dans un mélange donné permet, dans un premier temps, de prédire une possibilité d'interaction même en l'absence d'information empirique sur la nature des interactions. Cependant, il faut souligner que la connaissance des organes cibles, en l'absence de la connaissance des effets des substances sur ces organes, pourrait conduire à une prédiction erronée des conséquences de l'exposition combinée à ces dernières. Par exemple, l'insecticide peut être un stimulant du système nerveux central, alors que le solvant peut être un dépresseur du système nerveux central. Ce qui suggère que ces substances puissent en même temps agir de façon infraadditive.

L'ACGIH<sup>®</sup> fait appel à une approche adoptée de longue date dans 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 l'absence d'information contraire, les effets de ces substances dangereuses devraient être considérés additifs. On peut faire exception à cette règle lorsque l'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<sup>®</sup> 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 ( $c$  = la concentration mesurée d'une substance;  $T = TLV^{\text{®}}$ ) (7).*

Une approche calquée sur celle de l'ACGIH<sup>®</sup> a été adoptée au Québec. Selon le Règlement sur la santé et la sécurité de travail (Décret 885-2001), « *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).

Plusieurs combinaisons de contaminants atmosphériques peuvent donner lieu à des interactions. À l'heure actuelle, on ne peut que procéder à une analyse cas par cas. En 1992, l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a créé la base de données "Mix Tox" (9) qui inclut des données de la littérature sur les interactions dans les mélanges binaires et ternaires. Cette base de données vise principalement à servir de guide dans les études toxicologiques d'interaction. Les interactions rapportées peuvent n'avoir aucune validité dans certains scénarios d'exposition et pourraient n'avoir aucune pertinence pour l'exposition humaine. L'utilisateur de cette base de données est invité à consulter la littérature originale et à recourir au jugement toxicologique dans l'interprétation de ces

données dans le cadre d'une analyse des risques toxicologiques. C'est précisément à ce niveau que se situe notre contribution : utiliser notre expertise en toxicologie et en analyse des risques toxicologiques afin de déterminer la nature des interactions pour des mélanges spécifiques pertinents à l'exposition des travailleurs.

Pour bien comprendre l'impact de l'exposition concomitante à deux ou plusieurs substances sur les concentrations seuils prescrites par règlement, nous illustrons ici le concept d'additivité pour un mélange de deux substances. On pourrait ensuite extrapoler ce raisonnement pour un mélange plus complexe.

Supposons que A cause une relation dose-effet sur l'organe X et qu'il en va de même pour B. La question peut donc être "la forme de la relation entre la dose de A et l'effet du mélange pour une exposition simultanée à A et à B est-elle la même que la forme de la relation entre la dose de A et l'effet de A seul ?" Dans le cas d'une relation dose-effet sans seuil pour A, la figure 1 illustre ce qui arrive si on administre simultanément une dose constante de B. À une dose nulle de A, on voit déjà l'effet dû à la dose constante de B. On comprend alors que pour une intensité donnée de cet effet, la dose « tolérable » de A sera abaissée lorsque B est également présent. Il y a donc nécessité de tenir compte de cet effet additionnel par une approche de type « calcul du Rm ».

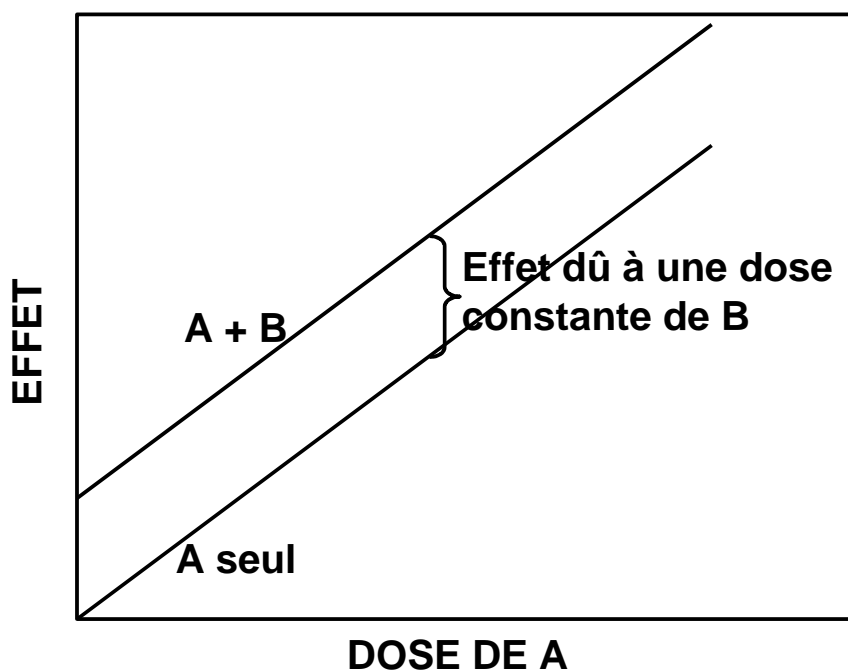


Figure 1. Illustration de la relation dose-effet pour une substance A seule ou en présence d'une dose constante d'une substance B causant le même effet que A. Dans ce cas, il n'y a pas de seuil en deçà duquel l'effet recherché n'est pas observé. Notez cependant que l'effet biologique observé n'est pas forcément un effet néfaste.

S'il s'agit d'un effet avec seuil, la question devient « Le seuil de déclenchement d'un effet à prévenir est-il inférieur à [dose seuil(A seul)] lorsqu'une personne est exposée au mélange A + B ? » C'est ce qui est illustré à la figure 2. Il y aurait également lieu ici de calculer un Rm pour tenir compte de l'additivité des effets.

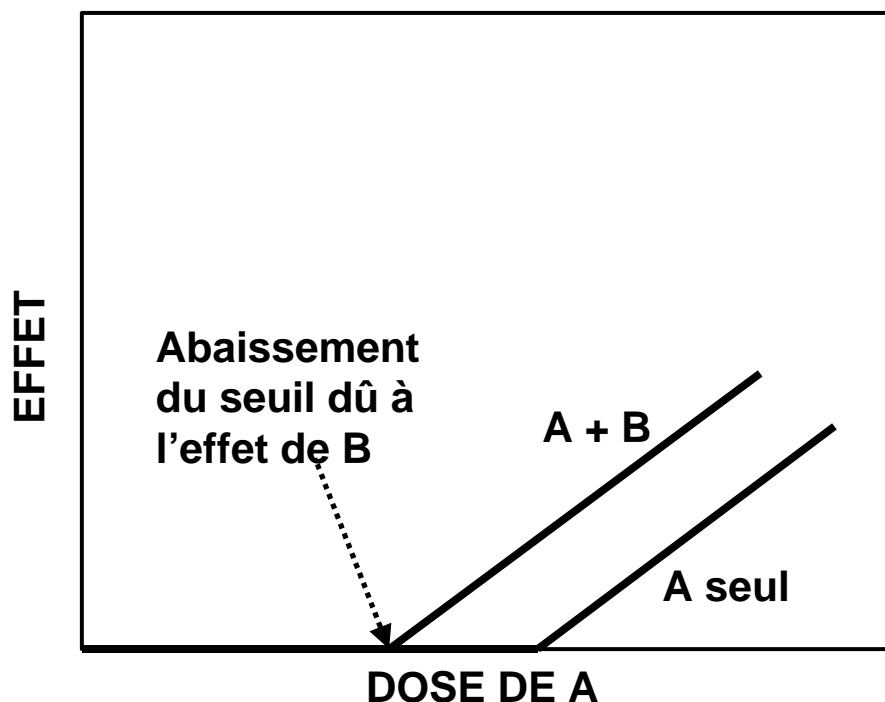


Figure 2. Illustration de la relation dose-effet pour une substance A seule ou en présence d'une dose constante d'une substance B causant le même effet que A. Dans ce cas, il y a un seuil en deçà duquel l'effet recherché n'est pas observé.

Enfin, si un effet se produit à la suite de l'accumulation à long terme d'une substance A ou de micro-lésions causées par A (p. ex. les fibroses pulmonaires), la présence de B abaisse-t-elle la dose totale de A requise pour le déclenchement de cet effet (dose totale traduite de façon pratique par une concentration seuil à ne pas dépasser chaque jour dans le milieu de travail, soit la VEA-VEMP) ? Ou encore, comme précédemment, l'exposition simultanée à deux substances agissant toutes deux par un mécanisme d'accumulation abaisse-t-elle la dose totale de chacun qui déclenche l'effet à la suite d'une exposition chronique ?

### 3 . Objectifs et hypothèses de recherche

L'objectif général de cette recherche est de préparer un outil permettant de répondre aux questions concernant les interactions toxicologiques possibles entre les substances réglementées, rencontrées dans le milieu de travail.

Les objectifs spécifiques de cette phase du projet sont les suivants:

- *Réaliser une analyse critique de l'information portant sur des interactions pour les différents mélanges possibles et pour lesquels nous possédons des données pertinentes (animales et humaines) issues de la littérature.* Cette analyse aboutira à la détermination du type d'interaction pour chaque mélange (en fonction de la dose d'exposition), ainsi que du choix du type de calcul ou de l'estimation de la réponse de l'organisme humain permettant de conclure si la valeur d'exposition moyenne pondérée du mélange est dépassée ou non;
- *Présenter l'ensemble de l'information sous forme de fiches rassemblées dans une base de données.* Lorsque les substances présentes au poste de travail seront connues, ainsi que leurs concentrations, il sera possible à l'aide de cette base d'informer l'utilisateur sur les organes cibles, sur les effets dans ces organes cibles, sur le type d'interaction, sur les conséquences de cette interaction pour l'estimation de la réponse de l'organisme, et, le cas échéant, de calculer l'indice d'exposition mixte - Rm (la première et la deuxième phases du projet);
- *Rendre la base de données disponible sur Internet pour en permettre l'accès au plus grand nombre d'utilisateurs possible.*

## 4 . Méthode de recherche

Nous effectuons le projet en deux phases. Durant la première phase - laquelle fait l'objet du rapport précédent – les effets sur la santé, les données toxicocinétiques et les organes cibles impliqués dans la toxicité de toutes les substances chimiques qui se trouvent dans le RSST ont été identifiés. Également, les types d'effets sur ces organes et les mécanismes d'action impliqués ont été déterminés lorsque ceux-ci étaient précisés dans les sources secondaires de littérature scientifique. Des fiches informatisées permettant d'identifier les organes cibles communs et les caractéristiques toxicocinétiques des substances contenues dans ces mélanges ont été préparées. Les résultats de la première phase, accessible via une base de données, ont été aussi utilisés dans la deuxième phase.

Pour **la deuxième phase** - laquelle fait l'objet du rapport présent – nous avons procédé de la façon suivante:

### 4.1 Sources des informations toxicologiques

Les informations toxicologiques ont été puisées principalement dans les références de type primaire en utilisant la base de données MixTox provenant de l'EPA (9) et les autres sources de la littérature scientifique (POLTOX, TOXLINE, Current Contents, base de données du Répertoire toxicologique de la CSST (10)).

### 4.2 Identification des mélanges plausibles dans le milieu de travail

L'ensemble des interactions retrouvées dans la littérature et impliquant les substances réglementées en vertu du RSST (8), a fait l'objet d'un examen critique visant à établir si une telle situation d'exposition mixte est plausible dans le milieu de travail. La procédure utilisée pour établir la liste des couples de substances constituant des mélanges plausibles, c'est-à-dire dans au moins une situation où des travailleurs sont exposés simultanément aux deux substances en question, est la suivante :

- a) identification dans l'article des deux substances utilisées par les auteurs dans l'expérience, observées dans le milieu de travail ou ailleurs;
- b) recherche des numéros CAS des substances en question;
- c) consultation du RSST (8) pour identifier la norme qui s'applique au couple en question (p. ex. mercure métallique versus mercure alkylé, composés solubles du molybdène versus composés insolubles du Mo). Cette étape est nécessaire car les normes sont parfois différentes en fonction de la spéciation chimique ou physique;
- d) vérification de la présence du couple dans la base de données National Occupational Exposure Survey (NOES) du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (11) obtenue sous la forme d'une matrice emploi-exposition (12). NOES recense l'exposition potentielle à plus de 100 000 substances par secteur d'activité et profession dans les milieux de travail étasuniens.

- e) consultation d'autres sources documentaires telles que les suivantes : ACGIH® (7), Austin (13), Budavari (14), Burgess (15), Kroschwitz (16), les monographies de l'[Agency for Toxic Substances and Disease Registry](#) (ASTDR), la base de données [Hazardous Substances Data Bank](#) (HSDB). Le réseau Internet a également été mis à contribution notamment pour identifier des fiches signalétiques où un couple donné de substances pouvait être rapporté simultanément.

Cette recherche nous assure que la procédure est très sensible, particulièrement avec l'utilisation de NOES.

Pour les combinaisons sélectionnées, les informations toxicologiques pertinentes, y compris surtout les doses d'exposition, ont été incorporées dans une base de données. Nous avons déterminé le type d'interaction pour chaque mélange spécifique, en fonction de la dose d'exposition, et le type d'approche à retenir.

### **4.3 Développement informatique**

Le développement informatique, qui a été réalisé dans le cadre de cette phase, a tenu compte de quatre aspects : 1- La compatibilité avec les données recueillies lors de la première phase 2- La diffusion des résultats : fiches imprimées, mode de repérage, publics cibles, (intervenants en SST, communauté scientifique), diffusion en anglais. 3- L'outil de saisie de données. 4- Les échanges avec le groupe d'experts.

Notons que l'approche de la phase II diffère de celle de la phase I et a eu des répercussions importantes au niveau informatique :

- L'unité de base n'est plus la substance, mais le couple (triplet, ...) de substances;
- Des éléments de toxicocinétique et toxicodynamique sont pris en charge;
- Une bibliographie est développée puisque les sources primaires de littérature scientifique sont utilisées.

Une analyse logique détaillée de l'information à entrer et des requêtes à venir a été effectuée avec l'équipe de toxicologues pour finaliser la structure de la base de données. Une fois l'information consignée dans la base de données, des requêtes-modèles ont été construites en vue de l'interrogation, par exemple pour une substance donnée, de la liste des autres substances du RSST pour lesquelles une interaction a été documentée.

Le choix de l'outil de base de données de même que sa structure permettent une exportation facile en un format adaptable à l'Internet. La base de données des interactions peut dès lors être consultée à partir du Web. Cette base de données intègre les résultats des phases I et II du projet. Nous prévoyons actuellement installer cette base de données sur le site de l'IRSST.

Les données des articles retenus sont analysées et consignées dans des fiches de lecture informatisées en tenant compte 1) des informations nécessaires à un jugement toxicologique éclairé, 2) d'une éventuelle diffusion des résultats sur Internet, 3) de la nécessité de lier les résultats à ceux de la phase 1 (17).

## 5 . Résultats et discussion

### 5.1 Sources bibliographiques utilisées

#### 5.1.1 Base de données MixTox

L'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a créé la base de données "Mix Tox" (9) qui inclut des données de la littérature sur les interactions dans les mélanges binaires et ternaires. Cette base de données vise principalement à servir de guide dans les études toxicologiques d'interaction. Les interactions rapportées peuvent n'avoir aucune validité dans certains scénarios d'exposition et pourraient n'avoir aucune pertinence pour l'exposition humaine. Le "MixTox" couvre les données de la littérature jusqu'à l'an 1984. Il contient 412 références, traitant de un ou de plusieurs mélanges binaires et ternaires. Nous avons réévalué toutes les références de cette base de données et retenu 152 articles contenant des mélanges plausibles dans le milieu de travail.

#### 5.1.2 Base de données POLTOX

##### 5.1.2.1 EXTRACTION DES REFERENCES DE LA BASE DE DONNEES

Dans la première étape du projet, il fallait établir une liste des noms de produits (et des numéros de CAS associés), identifier la ou les bases de données bibliographiques, la manière de cerner le concept d'interaction dans ces bases et identifier l'outil informatique pour traiter de manière automatisée tous les produits (au-delà de 1100).

La base de données du Service du répertoire toxicologique de la CSST a servi de source pour obtenir une liste informatique des noms de produits réglementés au Québec (selon le RSST (8)). L'extraction à cette fin comprenait les types de synonymes suivants: Noms RSST anglais, noms anglais, noms chimiques anglais et nom SIMDUT anglais. Les numéros de CAS associés ont aussi été extraits.

En général, la base de données bibliographiques Toxline, produite par la National Library of Medicine (NLM) est considérée comme l'une des plus complètes (couverture et durée) dans le domaine de la toxicologie. Le principal problème avec cette base est qu'elle a cessé d'exister comme entité unique en octobre 2000. Depuis cette date elle a été séparée en deux entités distinctes. Par ailleurs une partie des références citées est uniquement disponible sur le site web de la NLM.

Pour choisir le ou les termes pour le concept d'interaction, quelques coups de sonde ont été faits avec le mot interaction et ses dérivés dans Toxline (et d'autres bases ultérieurement). La racine "interaction" a été retenue comme mot clé (en vocabulaire libre) pour le concept d'interaction dans Toxline, et il s'est avéré que ce terme dans le contexte d'un corpus en toxicologie ramenait suffisamment d'articles pertinents à l'étude. L'utilisation du vocabulaire contrôlé (le MESH – « Medical Subject Headings » principalement tel qu'utilisé dans Medline) a été mise de côté, car la majorité des notices de Toxline n'utilisent pas le vocabulaire MESH pour leur indexation. L'utilisation en parallèle du vocabulaire contrôlé et libre n'apportait pas un gain réel sur le nombre de documents pertinents en regard des contraintes techniques supplémentaires que cela aurait supposé. De plus, le



mot-clé choisi se devait d'être assez général considérant que certaines références de Toxline datent des années 60.

Il fallait aussi identifier un outil de repérage (sous lequel des bases bibliographiques en toxicologie étaient publiées) qu'il serait possible d'interroger par un script. La recherche par un script permettant d'effectuer les opérations en lot était nécessaire considérant la quantité de produits à soumettre au moteur de recherche (plus 1100 produits, ayant en moyenne 4 synonymes et un numéro de CAS). Les bases de données sur Internet ne permettent généralement pas ce genre de soumission en lot de requêtes. Le logiciel Winspirs de Silver Platter a été choisi parce qu'il était possible de procéder à de telles requêtes en lot. Chez Silver Platter, Toxline était disponible sous disque compact ou dans un autre ensemble de bases: PolTox.

En pratique, il a été possible de rédiger un petit programme, qui partant de la liste des synonymes, écrivait un fichier dans le format des historiques de recherche de Winspirs. Ce petit programme a permis de fabriquer une quinzaine de fichiers d'historiques de recherche. Ce fractionnement était nécessaire pour respecter les limites sur le nombre de lignes et de nombre de résultats de recherche permis par Winspirs.

Une fois Winspirs identifié comme outil, il fallait choisir entre la version Toxline ou PolTox de la base Toxline de la NLM. Le produit PolTox correspondait (au moment de l'extraction des données) à l'ancien Toxline (1966-2000) et quelques autres bases en toxicologie et environnement de l'éditeur Cambridge Scientific Abstracts. Il a été décidé après quelques tests que les bases supplémentaires en toxicologie de cet éditeur ramenaient quelques références pertinentes supplémentaires. Les deux bases interrogées en plus de l'ensemble Toxline 1966-2000, ont donc été Toxicology Abstracts et Health and Safety Science Abstracts. Les recherches en lot ont été effectuées à l'été 2001. Pour la partie Toxline, les références les plus récentes étaient manquantes, il a été convenu que des recherches complémentaires seraient faites sur une version plus récente de cette base quand la NLM la rendra disponible.

L'analyse des résultats obtenus avec la racine "*interacti*", a indiqué que certaines références qui auraient dû être présentes n'y étaient pas. Quelques requêtes tests avec d'autres termes ont permis de constater qu'une partie du problème provient des termes utilisés pour décrire le concept au travers des années couvertes par les bases interrogées.

Selon les mêmes paramètres de la première extraction, banques, période couverte et contraintes des logiciels, une nouvelle série de requêtes a été bâtie avec les synonymes de noms de produits et une nouvelle série de mots clés. La base Toxline n'étant toujours pas mise à jour (en octobre 2001), les résultats couvrent pour l'essentiel la période 1966 à 2000, plus quelques références plus récentes provenant des banques secondaires des disques Poltox.

Chacun des synonymes de noms de produits a été croisé avec les mots clés suivants:

(toxic\* and (synerg\* or cosynerg\* or additiv\* or supraadditiv\* or infraadditiv\* or antagonism\* or inhibition\* or potentiati\*) not interact\*)

Le dernier mot clé a été utilisé pour éliminer autant que possible les références de la pre-

mière extraction. Les références retrouvées par cette seconde requête sont généralement absentes des résultats de la première extraction ce qui est excellent.

### 5.1.2.2 AIDE A LA GESTION DE LA BIBLIOGRAPHIE

L'aide à la gestion des bibliographies comporte 4 étapes :

- a. Importation des données de PolTox dans MS-Access 2000.
- b. Élimination des doubles.
- c. Criblage des références pour identifier les références «possiblement» pertinentes.
- d. Exportation des références pertinentes vers EndNote, outil de gestion de bibliographies.

#### 5.1.2.2.1 Importations des données de Poltox dans MS-Access 2000.

Les données initiales étaient constituées de fichiers contenant des fiches ayant la forme illustrée à la figure 3 :

```

TI: Processes influencing distributions and concentrations of Cd, Cu, Mn and Ni at the North West Euro-
pean shelf break
AU: Le-Gall-AC; Statham-PJ; Morley-NH; Hydes-DJ; Hunt-CH
AF: Department of Oceanography, University of Southampton, Southampton Oceanography Centre, Euro-
pean Way Southampton UK
SO: Marine-Chemistry [Mar.-Chem.] vol. 68, no. 1-2, pp. 97-115, 1999.
PY: 1999
LA: English
PT: Journal-Article
IS: 0304-4203
DE: Cadmium-; Copper-; Manganese-; Nickel-; Heavy-metals; Dissolved-inorganic-matter; Continental-
shelves; Ocean-currents; Water-mixing; Water-masses; Biogeochemistry-; Mineralization-; Ocean-
atmosphere-system; Atmospheric-precipitations; Chemical-oceanography; Pollution-dispersion; ANE,-Celtic-
Sea; ANE,-Atlantic; ANE,-British-Isles,-Scotland,-Western-Isles; Ocean-Margin-Exchange
AB: Concentrations of total dissolved Cd, Cu, Mn and Ni were measured at the shelf edge in the Celtic and
Hebridean Seas during the Ocean Margin Exchange (OMEX) and the Land . . .
AI: Yes
DB: CSA
SF: ASFA
AN: 4655972

```

Figure 3. Fiche bibliographique importée de Poltox

Elles ont été transformées par programmation en un fichier plat de MS-Access, chaque étiquette de POLTOX correspondant à la définition d'une colonne de la table, ainsi les données importées contiennent toute l'information initiale de PolTox.

#### 5.1.2.2.2 Élimination des doubles

L'outil proposé pour l'élimination des doubles repose sur une notion de jeux d'enregistrements que l'on croit être des doubles. Deux enregistrements sont dans un même jeu, si et seulement si, leurs titres «comprimés» sont identiques. Le titre comprimé d'une référence est le titre de celle-ci écrit en minuscule, dont on a retenu que 100 premiers caractères qui sont des lettres ou des chiffres. Par exemple, les 2 titres suivants,

- 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran in a commercially available 99% pure polychlorinated biphenyl isomer identified as the inducer of hepatic cytochrome P-448 and aryl hydrocarbon hydroxylase in the rat.
- 2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZOFURAN IN A COMMERCIALY AVAILABLE 99% PURE POLY-CHLORINATED BIPHENYL ISOMER IDENTIFIED AS THE INDUCER OF HEPATIC CYTOCHROME P-448 AND ARYL HYDROCARBON HYDROXYLASE IN THE RAT.

partagent le même titre comprimé :

2378tetrachlorodibenzofuraninacommerciallyavailable99purepolychlorinatedbiph  
enylisomeridentifiedasth

Un formulaire (figure 4) a permis par la suite de choisir le ou les enregistrements qu'on veut retenir à l'intérieur d'un jeu de doubles supprimés.

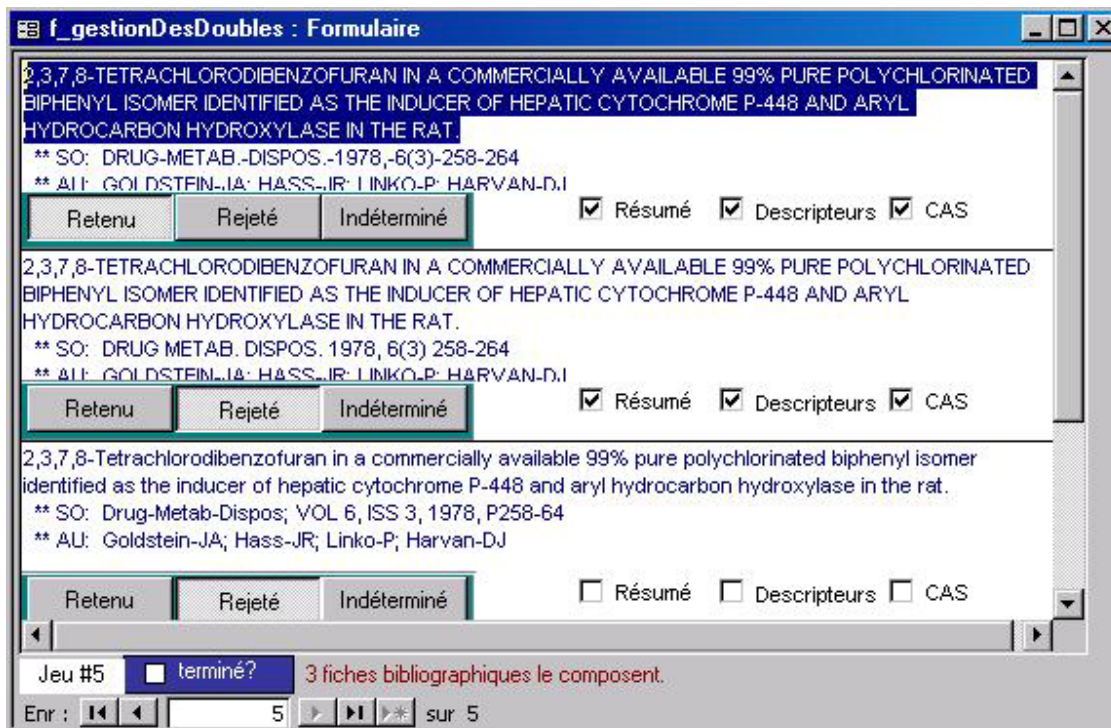


Figure 4. Fiche pour la gestion des doublons

### Criblage des références pour identifier les références «possiblement» pertinentes.

Une fois les doubles éliminés, on veut identifier les références possiblement pertinentes. Un formulaire (figure 5) a été créé à cet effet qui présente chacune des fiches ( le titre, la source, les auteurs et le résumé ). Le statut d'un enregistrement est au départ «indéterminé», on peut le modifier le changer pour «retenu» ou «rejeté». Quatre filtres des enregistrements peuvent être appliqués: «Les enregistrements sur lesquels on ne s'est pas prononcé», «Les enregistrements retenus», «Les enregistrements rejetés»; «Tous les enregistrements».

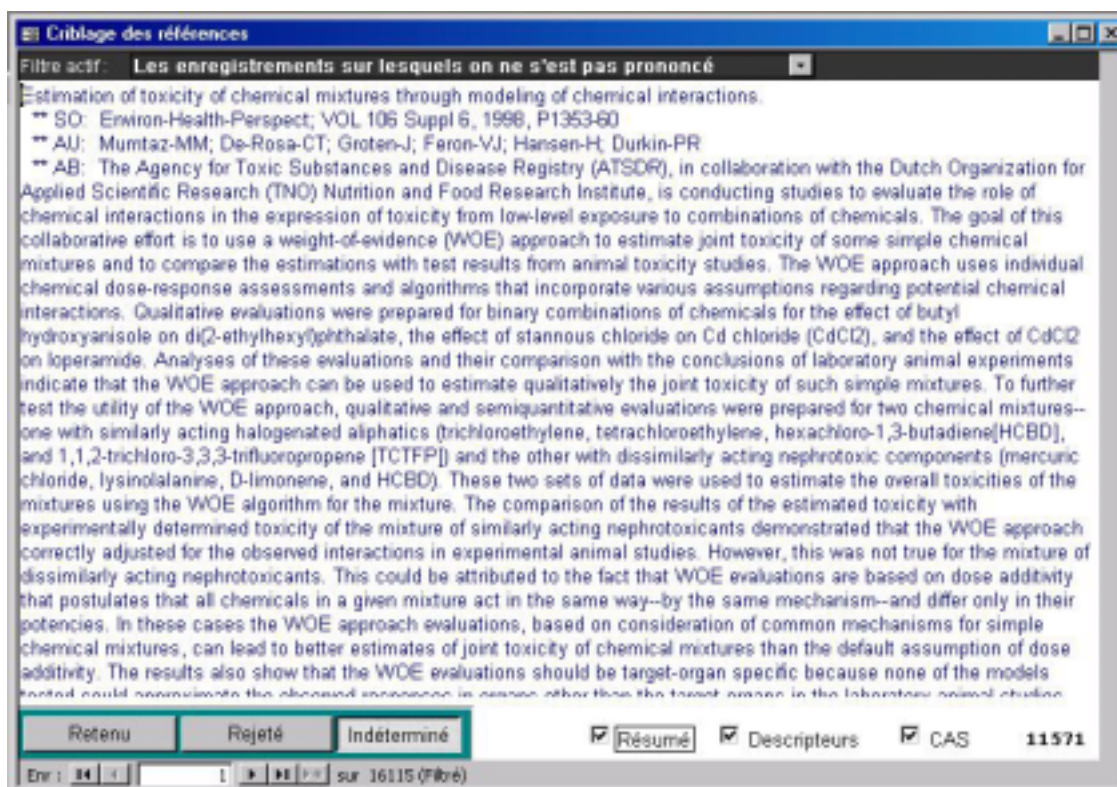


Figure 5. Formulaire pour le criblage des références

#### 5.1.2.2.3 Exportation des références pertinentes vers EndNote, outil de gestion de bibliographies.

Au fur et à mesure que les références pertinentes ont été identifiées, elles ont été transférées dans une bibliographie gérée avec le logiciel EndNote (figure 6). L'utilisateur précise l'intervalle des enregistrements qu'il veut exporter (seules les fiches retenues ont été exportées).



Figure 6. Formulaire d'exportation

Un fichier texte a été généré; un filtre d'importation de EndNote mis au point en permet l'importation.

### 5.1.2.3 TRIAGES EFFECTUES A PARTIR DU POLTOX

Avec les mots-clés décrits au-dessus, nous avons obtenu au total 41,628 enregistrements. L'évaluation de ces enregistrements se faisait à partir des titres et des résumés (si disponibles dans la base de données). Au total 1017 enregistrements ont été retenus pour une évaluation détaillée des textes complets et entrés dans la base bibliographique EndNote.

#### 5.1.3 Base de données TOXLINE et autres sources littéraires

Comme nous avons indiqué, la base de données TOXLINE/POLTOX a cessé d'exister comme entité unique en octobre 2000, la NLM qui la produit, l'ayant divisé en deux ensembles au début de 2001 et une partie des références n'est plus disponible ailleurs que sur le site web de la NLM. Par conséquent, nous avons utilisé pour l'intervalle de 2000 à juillet 2003 la base de données TOXLINE disponible sur le web. Les mots clés suivants ont été utilisés:

toxic\* AND (interaction\* OR infraadditiv\* OR supraadditiv\* OR additiv\* OR synerg\* OR antagonism OR potentialiat\* OR inhibition).

Au total 6574 références ont été triées manuellement. Dans ce groupe, références pertinentes ont été trouvées dans les articles retenus pour une évaluation détaillée. Le processus pour l'élimination des doubles et pour le criblage des références a été le même que dans le cas de POLTOX.

#### 5.1.4 Sommaire

Au total 2 161 références ont été retenues, transférées dans une bibliographie gérée avec le logiciel EndNote et leur contenu évalué en détail.

## 5.2 Identification des couples de substances plausibles en milieu de travail

Une base de données relationnelles Access<sup>®</sup> a été créée pour colliger les informations concernant les couples de substances quant à leur plausibilité en milieu de travail. Elle comprend les champs listés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Description des champs de la base de données sur la plausibilité des mélanges

Nom du champ	Contenu
Interaction ID	Numéro d'identification unique de l'enregistrement
Référence bibliographique	Numéro alphanumérique se référant à une base EndNote <sup>®</sup> ou Reference Manager <sup>®</sup>
Substance 1	Nom de la première substance du mélange considéré
CAS 1	Numéro d'enregistrement CAS de la première substance
Substance 2	Nom de la deuxième substance du mélange considéré
CAS 2	Numéro d'enregistrement CAS de la deuxième substance
Commentaire	Explication du verdict
Verdict	Oui (mélange plausible), non (mélange non plausible), indéterminé (verdict non attribué)

Le tableau 2 présente les statistiques descriptives concernant la base de données sur la plausibilité des mélanges. Les verdicts « indéterminés » se rapportent à des cas complexes notamment les mélanges de pesticides.

Tableau 2 : Statistiques descriptives de la base de données sur la plausibilité des mélanges

Variable	Statistique
Nombre total d'articles considérés	2161
Nombre total d'articles traités	651
Nombre total d'enregistrements ou de verdicts	988
<b>Nombre de verdicts positifs</b>	<b>697</b>
Nombre de verdicts négatifs	283
Nombre de verdicts indéterminés	8

La différence entre le nombre d'articles considérés et le nombre d'articles réellement traités vient notamment du fait qu'il y avait un grand nombre d'articles comportant des substances comme le tétrachlorure de carbone, jadis très utilisé comme solvant industriel mais aujourd'hui interdit en vertu du Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone stratosphérique.

### 5.3 Création des fiches informatiques pour consigner l'information toxicologique

Une base de données Access a été développée pour répertorier les données de la littérature dans le but de leur exploitation éventuelle. Le modèle des données a été réduit au minimum. Au départ, le modèle comportait 7 tables représentant et mettant en relation 4 entités de bases :

- une référence bibliographique
- une expérience décrite dans un article scientifique
- une substance chimique
- un résultat d'expérience

L'entité centrale est l'expérience, on lui lie une référence bibliographique, 2 ou plusieurs substances et finalement un résultat d'expérience. Chaque substance est à son tour associée à une entrée du règlement ( par exemple le «Chlorure de mercure» est associée à l'entrée «Mercure [7439-97-6], composés arylés et composés inorganiques» du RSST).

Un formulaire de saisie a été développé (figure 7).

Le modèle de données permet de décrire des interactions autres que binaires ( 3+ substances), toutefois toutes les expériences rapportées consistaient en des interaction binaires. La constitution de fiches de lecture terminée, une notion de couple de substances a été introduite dans le modèle de données : sachant que toutes les interactions rapportées sont binaires, cette notion aurait dû être introduite au départ ce qui aurait grandement diminué les manipulations de données.

Expérience

Référence : 197 [197 Ikeda, M. and T. Hirayama (1978): "Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents." Scandinav ...]

DC rapportée	DC calculée mg/kg/j	Ratio	Voie	Durée	Remarques	
1 Styrene	2,2 mmol/kg	220	7,5	ip.	dose unique	
Styrene (casualité) VMEP: 80 ppm (223 µg/m³   30-40007 µg²/kg²/j  )						
2 Trichloroéthylène	11 mmol/kg	1.441	38	ip.	dose unique	
Trichloroéthylène VMEP: 50 ppm (249 µg/m³   30-40007 µg²/kg²/j  )						

Espèce(s) : rat # : 0 Sexe : Non précisé Séquence: EIM Précisions:

Organe ou système affecté / Effet	Interaction rapportée	Interaction reconnue	Remarques
corps rétention altérée	POT (1)	POT (3)	Acides phénylglyoxalique et mandélique mesurés.

Figure 7. Formulaire de saisie de données

Les 675 expériences décrites ont été regroupées par 209 couples de substances réglementées. Ce regroupement a permis d'introduire une table basée sur la notion de couple de substances réglementées qui sert à consigner les décisions (et les raisons motivant ces décisions) des toxicologues quant à l'interaction d'un couple de substances. Il est à noter que l'on retrouve un nombre total de 114 substances différentes parmi les 209 couples, ce qui représente 16 % des substances du RSST. La distribution du nombre d'expériences en fonction des couples est présentée au tableau 3. Le tableau démontre que pour près de la moitié des couples, l'analyse toxicologique n'a été basée que sur une seule expérience, limitant ainsi le poids du jugement toxicologique.

On a pu ainsi produire les rapports destinés aux toxicologues pour qu'ils se prononcent sur les interactions et les fiches devant être diffusées sur Internet.

Les substances réglementées font référence au RQMT; toutefois en cours de route les normes prises en compte pour les calculs ont été ajustées à celles du RSST.

#### 5.4 Résultats de l'évaluation des interactions dans les articles pertinents

À l'instar de l'approche développée au cours de la phase 1 du projet, l'identification des interactions se faisait en tenant compte de la relation dose-réponse. Ainsi, chez des humains, les données n'étaient évaluées que pour des concentrations d'exposition réalistes correspondant, dans la majorité des cas, au maximum à la VECD, à la valeur plafond, ou à 5 fois la VEMP. Car selon le RSST, "aucune des excursions ne peut dépasser 5 fois la valeur d'exposition moyenne pondérée pour quelque durée que ce soit".

Tableau 3 : Ventilation du nombre d'expériences en fonction du nombre de couples

Nombre de couples	Nombre d'expériences
97	1
41	2
22	3
14	4
10	5
3	6
4	7
2	8
2	9
1	10
1	11
3	12
4	14
1	15
1	21
1	28
1	30
1	37

Les données animales n'étaient évaluées que pour des concentrations d'exposition correspondant au maximum à 100 fois la VEMP ou 100 fois la valeur plafond. En effet, lorsqu'une valeur limite est établie à partir de l'observation d'un effet chez l'animal, les organismes comme l'ACGIH<sup>®</sup> utilisent un facteur d'extrapolation de 10 pour tenir compte de l'extrapolation d'une valeur LOAEL vers une valeur NOAEL et d'un facteur semblable pour l'extrapolation de l'animal à l'humain. La valeur limite d'exposition du règlement multipliée par 100 (10 x 10) nous conduit donc à une valeur d'exposition qui est considérée pertinente dans le contexte d'une étude animale.

Pour 209 couples sélectionnés, les informations toxicologiques suivantes étaient incorporées en forme des tableaux (*une fiche par expérience retenue*) : espèce, sexe et nombre d'animaux, voie d'exposition, séquence des substances, durée d'exposition, concentrations ou doses d'exposition, site et type d'effet et le type d'interaction en fonction de la dose ou la concentration d'exposition (figure 8).

Dès que toutes les informations toxicologiques pour les couples sélectionnées ont été assemblées, une analyse sommaire pour chaque combinaison a été effectuée. À la fin, une conclusion concernant le type d'interaction, l'additivité ou un effet indépendant a été présentée sous la forme d'une fiche synthèse. L'Annexe 1 contient la liste des 209 couples avec la décision finale et l'Annexe 2 l'ensemble des 209 fiches complètes.



<b>Identification du couple de produits</b>			
Nom ROMT - substance étudiée	VEMP ou Plafond		Dose équivalente mg/kg/jour
Alcool éthylique - Alcool éthylique	ROMT-VEMP : 1880 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm) RSST-VEMP : 1880 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)		ROMT : 269 RSST : 269
Benzène - Benzène	ROMT-VEMP : 3 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm) RSST-VEMP : 3 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm)		ROMT : 0,43 RSST : 0,43

<b>Méthodologie de l'étude</b>		
Numéro	1	2
Substance étudiée	Alcool éthylique	Benzène
Dose / concentration rapportée	4,1 % (v/v) dans l'eau	4,4 ppm
Dose calculée (mg/kg/jour)	10 810 mg/kg	
Ratio RSST	40	4,4
Vole	diète	Inhalation
Durée	14 – 15 h/j ; 8 ou 13 sem.	7 h/j ; 5 j/sem. ; 11 sem.
Remarques 1	Pureté : 95 %	Pureté : 99,8 %
Espèces	souris	
Nombre	6	
Sexe	Femelle	
Séquence	1: SIM	
Remarques 2	Application du benzène a commencé deux semaines après le début de l'éthanol.	

<b>Résultats de l'étude</b>			
Organe ou système affecté - Effet	Remarques 3	Interaction rapportée	Interaction reconnue
Corps -génotoxicité	Cellules de moelle osseuse et de rate évaluées pour les DNA-protéines cross-link et les lymphocytes de rate pour la hprt-mutant frequency.	NON	<b>NON</b>

**Référence bibliographique**  
1646 Daiker, 2000

Figure 8. Fiche d'une expérience pour un couple de produits

### 5.5 Traitement de l'information à destination de l'utilisateur

Après avoir soumis des noms et des concentrations de substances dans la base de données, celle-ci combine l'information des phases I et II du projet de la façon suivante :

- D'abord le système évalue la possibilité d'appartenance de deux substances dans une ou plusieurs classes d'effets similaires sur la base des informations sur la toxicité des substances individuelles (Phase I du projet). Dans le cas positif, le système calcule la somme des fractions du mélange.
- Dans un deuxième temps le système fournit une indication, si une évaluation du couple a été faite dans la phase II. Dans le cas positif, le système mentionne le type d'interaction (effets additif, supraadditif, infraadditif ou manque d'informations pertinentes).
- L'utilisateur peut consulter les tableaux contenant les expériences individuelles évaluées.

Dans le mélange donné, pour le même effet évalué dans les phases I et II, les résultats de la phase II ont la priorité avant les résultats de la phase I. Dans le mélange où plusieurs effets ont été évalués dans les phases I et II, la priorité dans la décision finale sur le type de l'interaction/effet à considérer est donnée à l'interaction/effet le plus dangereux selon l'ordre décroissant : supra-additivité, additivité, infra-additivité, effets indépendants. La figure 9 montre un exemple adapté de l'utilitaire. Cet utilitaire sera éventuellement rendu disponible sur le site Web de l'IRSST à l'adresse suivante : <http://www.irsst.qc.ca/files/outils/interTox/index.htm> .

N°	Substance	Valeur d'exposition admissible (VEA)	Exposition (E)	E / VEA
P1	Toluène	VEMP: 188 mg/m <sup>3</sup>	150	79,8%
P2	Xylène (isomères o,m,p)	VEMP: 434 mg/m <sup>3</sup>	115	26,5%
P3	Aucune substance sélectionnée			?

Analyse de 1 <sup>er</sup> niveau : Résultat de l'examen de la littérature secondaire	
1 combinaison trouvée	
<p><b>1</b></p> $\Sigma [P1 [79,8\%] + P2 [26,5\%]]$ $\approx [C1, C2, C19]$ $\approx 106,3\% \longrightarrow \text{Somme des fractions du mélange}$	
<p>P1 : Toluène VEA - VEMP = 188 mg/m<sup>3</sup> Valeur de l'exposition = 150 mg/m<sup>3</sup> (VEMP)</p> <p>P2 : Xylène (isomères o,m,p) VEA - VEMP = 434 mg/m<sup>3</sup> Valeur de l'exposition = 115 mg/m<sup>3</sup> (VEMP)</p> <p>C1 = ATTEINTE OCULAIRE C2 = IRRITATION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES C19 = ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL</p> <p style="text-align: right;">} Classes communes pour les 2 substances</p>	
Prendre note des remarques qui suivent!	
P1 : Toluène	
P2 : Xylène (isomères o,m,p)	
Analyse de 2 <sup>e</sup> niveau fonction de l'examen de la littérature primaire	
<p><b>Couple</b></p> <p>Toluène Xylène (isomères o,m,p)</p> <p><b>Interaction</b> supraadditivité</p> <p><b>Analyse</b> Quatre études dont deux chez l'humain ont démontré une inhibition du métabolisme du xylène et du toluène lorsque présent simultanément. Une étude impliquant deux espèces animales conclue à une co-synergie au niveau du système nerveux central.</p> <p><b>Conclusion</b> Compte tenu des données disponibles nous considérons comme probable l'effet d'interaction mutuelle (inhibition du métabolisme) pour ces deux solvants.</p> <p>Voir la documentation</p>	

Figure 9. Exemple d'un mélange combinant les phase I et II (adaptation de l'utilitaire pour le cas du toluène et du mélange des isomères du xylène)

## 5.6 Comparaison des résultats des phases 1 et 2 du projet interaction

Le tableau 4 présente une synthèse des tableaux 5, 6, 7 et 8. Cette synthèse indique le nombre de couples de substances avec la conclusion obtenue selon l'analyse de type *Phase 2* versus les résultats pour ces mêmes couples obtenus selon l'analyse *Phase 1*.

Tableau 4 : Couples avec décision de *supraadditivité* Vs décision selon la phase 1

Conclusion Phase 2	Nombre de couples positifs en <i>phase 2</i>	Nombre de couples positifs en <i>phase 1</i>	Nombre de couples <i>négatif</i> en phase 1
Supraadditivité	24	19	5
Infraadditivité	3	3	0
Additivité	2	2	0
Impossible de se prononcer	180	130	50

Les tableaux 5, 6, 7 et 8 présentent pour chacun des types de décision obtenue dans la phase 2 de ce projet la cohérence ou non avec les décisions obtenues dans la phase 1. Dans ces tableaux, le terme «+» signifie un résultat positif (additivité recommandée) à la phase 1 alors que le terme «-», un résultat négatif. Dans ces tableaux, les résultats qui indiquent une certaine incohérence entre les décisions des phase 1 et 2 sont représentées dans les cases à motif gris.

Tableau 5 : Couples avec décision de *supraadditivité* Vs décision selon la phase 1

Couple	Décision Phase 1
Acide acétylsalicylique (Aspirine) / Alcool éthylique	-
Alcool éthylique / Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al)	+
Alcool éthylique / Carbone, disulfure de	-
Alcool éthylique / Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu)	+
Alcool éthylique / N,N-Diméthylformamide	-
Alcool éthylique / Xylène (isomères o,m,p)	+
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine) (exprimé en As) / Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd)	+
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine) (exprimé en As) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Azote, dioxyde d' / Ozone	+
Carbaryl / Malathion	+
Carbone, dioxyde de / Carbone, monoxyde de	+
Carbone, monoxyde de / Nicotine	+
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co)	+
Chrome VI, certains composés hydro-insolubles (exprimé en Cr) / Ozone	-
Disulfiram / Warfarin	-
EPN / Malathion	+
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	+
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Méthyl isobutyl cétone	+
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Plomb et ses composés inorganiques,	+

poussières et fumées (exprimé en Pb)	
Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Méthyl éthyl cétone / Xylène (isomères o,m,p)	+
Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni) / Vanadium, pentoxyde de, fumées et poussières respirables (exprimé en V2O5)	+
Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni) / Yttrium, métal et composés (exprimé en Y)	+
Toluène / Xylène (isomères o,m,p)	+

Tableau 5 : Couples avec décision d'*Infraadditivité* (Phase 2) Vs décision selon la phase 1

Couple	Décision Phase 1
Alcool éthylique / Alcool méthylique	+
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Chrome VI, composés hydrosolubles (exprimé en Cr) / Ozone	+

Tableau 6 : Couples avec décision d'*additivité* (Phase 2) Vs décision selon la phase 1

Couple	Décision Phase 1
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	+
Mercurure, composés arylés et composés inorganiques / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+

Tableau 7 : Couples avec *indécision* (Phase 2) Vs décision selon la phase 1

Couple	Décision Phase 1
Acétaldéhyde / Benzo(a)pyrène	+
Acétaldéhyde / Formaldéhyde	+
Acétate de butyle normal / Xylène (isomères o,m,p)	+
Acétate d'éthyle / Éthylbenzène	+
Acétate d'éthyle / Styrène (monomère)	+
Acétate d'éthyle / Toluène	+
Acétate d'éthyle / Xylène (isomères o,m,p)	+
Acétone / Acétonitrile	+
Acétone / Alcool éthylique	+
Acétone / Chloroforme	-
Acétone / Dichloro-1,1 éthylène	-
Acétone / Méthyl éthyl cétone	+
Acétone / o-Dichlorobenzène	+
Acétone / Perchloroéthylène	+
Acétone / Pyridine	+
Acétone / Styrène (monomère)	+
Acétone / Trichloro-1,1,2 éthane	+
Acétone / Trichloroéthylène	+
Acétonitrile / Perchloroéthylène	-
Acide acétylsalicylique (Aspirine) / Nitroglycérine	-

Acide acétylsalicylique (Aspirine) / Xylène (isomères o,m,p)	-
Acide nitrique / Ozone	+
Acide sulfurique / Azote, dioxyde d'	+
Acide sulfurique / Ozone	+
Acide sulfurique / Soufre, dioxyde de	+
Acide trichloroacétique / Alcool butylique tertiaire	-
Acroléine / Formaldéhyde	+
Acroléine / Soufre, dioxyde de	+
Acrylonitrile / Styrène (monomère)	+
Alcool allylique / Alcool éthylique	+
Alcool allylique / Chloroforme	+
Alcool butylique normal / Butoxy-2 éthanol	+
Alcool butylique normal / Méthyl n-amyl cétone	+
Alcool butylique normal / Toluène	+
Alcool butylique normal / Xylène (isomères o,m,p)	+
Alcool butylique tertiaire / Chloroforme	-
Alcool éthylique / Amino-2 éthanol	+
Alcool éthylique / Benzène	-
Alcool éthylique / Butoxy-2 éthanol	+
Alcool éthylique / Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd)	-
Alcool éthylique / Carbone, monoxyde de	-
Alcool éthylique / Chloroforme	-
Alcool éthylique / Chlorure de méthylène	-
Alcool éthylique / Chlorure de vinyle (monomère)	-
Alcool éthylique / Cyclohexanone	+
Alcool éthylique / Dibromo-1,2 éthane	+
Alcool éthylique / Dichloro-1,2 éthane	-
Alcool éthylique / Disulfiram	-
Alcool éthylique / Éther monoéthylique de l'éthylène glycol	-
Alcool éthylique / Éthylbenzène	+
Alcool éthylique / Lindane	+
Alcool éthylique / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	-
Alcool éthylique / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	-
Alcool éthylique / Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg)	-
Alcool éthylique / Méthomyl	-
Alcool éthylique / Méthyl éthyl cétone	+
Alcool éthylique / Méthyl isobutyl cétone	+
Alcool éthylique / Nicotine	-
Alcool éthylique / Nitroglycérine	-
Alcool éthylique / Perchloroéthylène	+
Alcool éthylique / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	-
Alcool éthylique / Styrène (monomère)	+
Alcool éthylique / Toluène	+
Alcool éthylique / Trichloroéthylène	-
Alcool éthylique / Triéthylamine	+
Alcool isobutylique / Carbone, disulfure de	-
Alcool isopropylique / Carbone, disulfure de	+
Alcool isopropylique / Chloroforme	-

Alcool isopropylique / Chlorure de méthylène	+
Alcool isopropylique / Toluène	+
Alcool isopropylique / Trichloro-1,1,2 éthane	+
Alcool isopropylique / Trichloroéthylène	+
Alcool méthylique / Chloroforme	-
Alcool méthylique / Chlorure de méthylène	+
Alcool méthylique / Essence (Gazoline)	+
Alcool méthylique / Toluène	+
Alcool propylique normal / Butoxy-2 éthanol	+
Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al) / Fluorures (exprimé en F)	+
Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	+
Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al) / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	-
Amiante, Amosite / Titane, dioxyde de (poussière totale)	+
Argent, Composés solubles (exprimé en Ag) / Chrome III, composés (exprimé en Cr)	-
Argent, Composés solubles (exprimé en Ag) / Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co)	-
Argent, Composés solubles (exprimé en Ag) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	-
Argent, Métal / Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd)	-
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine) (exprimé en As) / Chrome VI, composés hydrosolubles (exprimé en Cr)	+
Atrazine / Piclorame	+
Azote, dioxyde d' / Fer, trioxyde de, fumées et poussières (exprimé en Fe)	+
Azote, dioxyde d' / Soufre, dioxyde de	+
Azote, monoxyde d' / Carbone, monoxyde de	+
Azote, monoxyde d' / Soufre, dioxyde de	+
Benzène / Toluène	-
Benzo(a)pyrène / Noir de carbone	+
bêta-Naphthylamine / Nitro-4 diphenyle	+
Butadiène-1,3 / Styrène (monomère)	+
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	+
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	+
Carbone, disulfure de / Chloroforme	-
Carbone, disulfure de / Sulfure d'hydrogène	+
Carbone, disulfure de / Trichloroéthylène	+
Carbone, monoxyde de / Chlorure de méthylène	+
Carbone, monoxyde de / Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)	+
Carbone, monoxyde de / Cyanures (exprimé en CN)	+
Carbone, monoxyde de / Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg)	+
Carbone, monoxyde de / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	+
Carbone, monoxyde de / Soufre, dioxyde de	-
Chlordane / Fer, sels solubles (exprimé en Fe)	-
Chlorobenzène / Toluène	+
Chlorobenzène / Xylène (isomères o,m,p)	+
Chloroforme / Méthyl éthyl cétone	-
Chloroforme / Méthyl isobutyl cétone	+
Chlorure de méthylène / Toluène	+
Chlorure de méthylène / Xylène (isomères o,m,p)	+

Chlorure d'hydrogène / Formaldéhyde	+
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	+
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	+
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Chrome VI, composés hydrosolubles (exprimé en Cr) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co) / Fer, sels solubles (exprimé en Fe)	-
Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	+
Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	-
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	-
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Molybdène, Composés solubles (exprimé en Mo)	+
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	+
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Cyclohexanone / o-Dichlorobenzène	+
Dichloro-1,1 éthylène / Perchloroéthylène	+
Dichloro-1,1 éthylène / Trichloro-1,1,2 éthane	+
Dichloro-1,1 éthylène / Trichloroéthylène	+
Dichloro-1,2 éthane / Disulfiram	-
Dichloro-1,2 éthane / Essence (Gazoline)	+
Dioxane / Perchloroéthylène	+
Disulfiram / Xylène (isomères o,m,p)	-
Étain, Oxyde et composés inorganiques (sauf SnH4) (exprimé en Sn) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Éthylbenzène / Xylène (isomères o,m,p)	+
Éthylbutylcétone / Méthyl éthyl cétone	+
Fer, sels solubles (exprimé en Fe) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	+
Fer, sels solubles (exprimé en Fe) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Fluorure d'hydrogène (exprimé en F) / Soufre, dioxyde de	+
Fluorures (exprimé en F) / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	-
Fluorures (exprimé en F) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Formaldéhyde / Ozone	+
Hexane normal / Méthyl éthyl cétone	-
Hexane normal / Styène (monomère)	+
Hexane normal / Toluène	-
Hexane normal / Trichloroéthylène	-
Hexane normal / Xylène (isomères o,m,p)	-
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	+
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	+
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Yttrium, métal et composés (exprimé en Y)	+
Mercure, composés alkylés (exprimé en Hg) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Mercure, composés arylés et composés inorganiques / Tellure et composés (exprimé en Te)	+
Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg) / Molybdène, Composés solubles (exprimé en Mo)	-

Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg) / Tellure et composés (exprimé en Te)	+
Méthyl éthyl cétone / Méthyl isobutyl cétone	+
Méthyl éthyl cétone / Toluène	+
Méthyl isobutyl cétone / Toluène	+
Méthyl isobutyl cétone / Xylène (isomères o,m,p)	+
Molybdène, Composés solubles (exprimé en Mo) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
N,N-Diméthylformamide / Épichlorohydrine	+
Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
o-Dichlorobenzène / Méthyl éthyl cétone	+
o-Dichlorobenzène / Méthyl isobutyl cétone	+
Ozone / Poussières non-classifiées autrement (PNCA) (poussière totale)	+
Ozone / Soufre, dioxyde de	+
Perchloroéthylène / Trichloro-1,1,2 éthane	+
Perchloroéthylène / Trichloroéthylène	+
Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	+
Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb) / Zirconium et ses composés (exprimé en Zr)	-
Sélénium et ses composés (exprimé en Se) / Thallium élémentaire, composés solubles (exprimé en Tl)	+
Sélénium et ses composés (exprimé en Se) / Tungstène, Composés solubles (exprimé en W)	+
Sélénium et ses composés (exprimé en Se) / Uranium naturel, Composés solubles (exprimé en U)	-
Silice cristalline, quartz (poussière respirable) / Titane, dioxyde de (poussière totale)	+
Styrène (monomère) / Toluène	+
Styrène (monomère) / Trichloroéthylène	+
Toluène / Trichloroéthylène	+
Trichloro-1,1,2 éthane / Trichloroéthylène	+
Trichloroéthylène / Xylène (isomères o,m,p)	+



## 6 . Conclusion

Étant donné la rareté des données toxicologiques humaines, il n'est pas surprenant que les procédures adoptées par les divers pays pour définir les concentrations atmosphériques admissibles utilisent les données animales. C'est pourquoi nous avons puisé les informations toxicologiques aussi dans les références utilisant les données animales.

Dans la première phase du projet, il n'était pas possible de prévoir le type d'interaction (supraadditivité, infraadditivité) pour les mélanges de substances causant des effets similaires, soit parce que ces effets ne sont pas suffisamment connus soit parce que les mécanismes d'action demeurent inconnus. Dans la première phase, il n'était pas aussi prévu que nous évaluerions les milliers de sources primaires pour plus de 600 substances réglementées. C'est pourquoi, faisant appel au principe de précaution recommandé par l'ACGIH® (« en l'absence d'information contraire, les effets toxiques doivent être considérés comme additifs »), nous avons considéré tous les effets se trouvant dans les classes des effets similaires comme additifs.

Ce n'est que dans la deuxième phase que nous avons pu avec plus de précision déterminer le type d'interaction pour les mélanges pour lesquels nous pouvions compter sur des données de sources primaires pertinentes.

Ce projet a conduit à l'identification de situations où l'exposition à certains mélanges pourrait conduire à de l'infraadditivité ou à de la supraadditivité. Il importe de comprendre qu'il s'agit là d'une information importante qu'il faut prendre en considération, mais que cette situation ne se matérialisera pas forcément dans les conditions spécifiques d'exposition rencontrées dans un milieu de travail donné.

En conséquence, il nous apparaît que la conduite à tenir devrait être la suivante. Pour les situations d'infraadditivité, nous recommandons de considérer que les constituants du mélange ont un effet additif potentiel, comme révélé par l'analyse des données de la littérature secondaire de la phase I de ce projet. Pour les situations de supraadditivité, nous recommandons que l'exposition soit abaissée au plus bas niveau possible et que le programme de prévention comprenne des mesures de dépistage et de suivi d'effets précoces liés aux effets potentiels des substances en cause.

Les données de littérature n'ont pas été obtenues à partir d'un protocole expérimental uniforme. Par exemple, les expositions aux deux produits testés étaient parfois simultanées et parfois séquentielles. Il n'a pas été possible d'évaluer l'impact de ces différences de protocole étant donné les limites des données disponibles. Le mieux que nous ayons pu faire dans ces circonstances a donc été de tirer nos conclusions sans égard au protocole d'administration. Notre insistance sur l'importance du jugement professionnel des utilisateurs nous a toutefois incité à préciser, dans les fiches synthèses, les types de protocole utilisés par les chercheurs.

Nous avons constaté que pour beaucoup de mélanges pertinents dans le milieu de travail il n'y avait pas assez d'informations toxicologiques pour pouvoir tirer une conclusion sur les interactions dans ces mélanges. Dans ces cas, il devient nécessaire de revenir aux ré-

sultats de la première phase indiquant uniquement la possibilité de l'additivité potentielle des effets.

*Les résultats des travaux de la phase 1 et 2 du projet « Interactions toxicologiques » doivent servir comme un outil d'aide à la décision, comme une première approche dans l'estimation de la possibilité d'interaction laquelle, dans le cas d'identification des effets similaires, devrait être approfondie par une évaluation détaillée (dans les sources primaires) de mécanisme d'action des effets des substances présentes dans le mélange.*

## **7 . Applicabilité des résultats**

Cet utilitaire informatique qui intègre les résultats des phases 1 et 2 demeure un outil d'aide à la décision mis à la disposition des hygiénistes, médecins et toxicologues du travail, mais il ne peut se substituer au jugement professionnel de ces derniers sur une situation spécifique.

Lorsque les substances présentes au poste de travail sont connues, on peut entrer les noms de substances et leurs concentrations dans la base de données. Celle-ci permet soit de calculer la concentration équivalente (Rm, en utilisant des VEA valables au Québec), ou d'informer l'utilisateur sur le type d'interaction et sur les conséquences de cette interaction pour l'estimation de la réponse de l'organisme, ou d'informer sur les organes cibles et sur les effets dans ces organes cibles.

## **8 . Retombées éventuelles**

Le Service du répertoire toxicologique de la CSST et les équipes de l'IRSST en relation avec les clients pourront se servir de cette base de données pour répondre aux questions des intervenants concernant les interactions toxicologiques entre les substances. De plus, les professionnels de la santé au travail et des entreprises pourraient également y voir un outil intéressant.

La base de données est construite de telle façon que l'on pourra y entrer plus tard les nouvelles informations au fur et à mesure qu'elles deviendront disponibles. Nous recommandons de faire les mises à jour une fois par an. Nous prévoyons un coût annuel récurrent pour cette mise à jour équivalant à un mois de salaire d'un agent de recherche par année.

La base de données pourrait éventuellement être traduite en anglais.

## 9 . Références

1. Burgess, W.A. (1995) Recognition of Health Hazards in Industry. A Review of Materials and Processes. Second Edition, New York, John Wiley & Sons, Inc.
2. NIOSH (1996) National Occupational Research Agenda, Mixed exposures, Cincinnati (<http://www.cdc.gov/niosh/worken.html#mixeds>).
3. Yang, R.S.H. (1994) Toxicology of Chemical Mixtures. Case studies, mechanisms, and novel approaches. San Diego, Academic Press
4. Goldstein, R.S., Hewitt, W.R., Hook, J.B. (1990) Toxic Interactions. San Diego, Academic Press, Inc.
5. Calabrese, E.J. (1991) Multiple Chemical Interactions. Chelsea, Lewis Publishers.
6. Nelson, B.K. (1997) Exposure interaction in occupational/environmental toxicology. Applied Occupational and Environmental Hygiene 12(5) : 356-61.
7. ACGIH® (2002) Documentation of the TLVs® and BEIs® with Other Worldwide Occupational Exposure Values - CD-ROM - 2002. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH.
8. Gouvernement du Québec (18 juillet 2001) Règlement sur la santé et la sécurité du travail. Gazette officielle du Québec, Partie 2, Lois et règlements 133(29):5020-5133.
9. US EPA (1992) Toxicologic Interaction Data Base (MIX-TOX), version 1.5, base de données. Cincinnati, US EPA ECAO.
10. Service du répertoire toxicologique (2000) Base de données sur les produits chimiques ou biologiques du Répertoire toxicologique de la CSST (en ligne). CSST, Montréal. <http://www.reptox.qc.ca>
11. Seta, J.A.; Sundin, D.S.; Pedersen, D.H. (1988) National Occupational Exposure Survey Field Guidelines. National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 88-106), Cincinnati.
12. Sieber, K.; Seta, J.; Young, R. (1992) A Job Exposure Matrix for Identification of Potential Exposures in Occupational Settings. In: 9th International Symposium: Epidemiology in Occupational Health, Cincinnati, Ohio, 23-24 September 1992, pp. 259. National Institute for Occupational Safety and Health and University of Cincinnati, Book of Abstracts.
13. Austin, G.T. (1984) Shreve's Chemical Process Industries. McGraw-Hill Book Company, New York, NY.
14. Budavari, S., Ed. (1996) The Merck Index. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
15. Burgess, W.A. (1995) Recognition of Health Hazards in Industry. A Review of Materials and Processes. John Wiley & Sons, New York.
16. Kroschwitz, J.I., Ed. (1999) Kirk-Othmer Concise Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

17. Vyskocil, A.; Tardif, R.; Brodeur, J. ; Gérin, M. ; Viau, C. ; Drolet, D. ; Lemay, F. ; Truchon, G. ; Lapointe, G. (2001). Interactions toxicologiques en milieu de travail, phase 1, Rapport de recherche R-279, IRSST, Montréal. <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-279.pdf>

## Annexe 1 : Liste des couples de substances avec la décision finale

Couple	Décision Phase 1
Acétaldéhyde / Benzo(a)pyrène	Impossible de se prononcer
Acétaldéhyde / Formaldéhyde	Impossible de se prononcer
Acétate de butyle normal / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Acétate d'éthyle / Éthylbenzène	Impossible de se prononcer
Acétate d'éthyle / Styrène (monomère)	Impossible de se prononcer
Acétate d'éthyle / Toluène	Impossible de se prononcer
Acétate d'éthyle / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Acétone / Acétonitrile	Impossible de se prononcer
Acétone / Alcool éthylique	Impossible de se prononcer
Acétone / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Acétone / Dichloro-1,1 éthylène	Impossible de se prononcer
Acétone / Méthyl éthyl cétone	Impossible de se prononcer
Acétone / o-Dichlorobenzène	Impossible de se prononcer
Acétone / Perchloroéthylène	Impossible de se prononcer
Acétone / Pyridine	Impossible de se prononcer
Acétone / Styrène (monomère)	Impossible de se prononcer
Acétone / Trichloro-1,1,2 éthane	Impossible de se prononcer
Acétone / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Acétonitrile / Perchloroéthylène	Impossible de se prononcer
Acide acétylsalicylique (Aspirine) / Alcool éthylique	Supraadditivité
Acide acétylsalicylique (Aspirine) / Nitroglycérine	Impossible de se prononcer
Acide acétylsalicylique (Aspirine) / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Acide nitrique / Ozone	Impossible de se prononcer
Acide sulfurique / Azote, dioxyde d'	Impossible de se prononcer
Acide sulfurique / Ozone	Impossible de se prononcer
Acide sulfurique / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Acide trichloroacétique / Alcool butylique tertiaire	Impossible de se prononcer
Acroléine / Formaldéhyde	Impossible de se prononcer
Acroléine / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Acrylonitrile / Styrène (monomère)	Impossible de se prononcer
Alcool allylique / Alcool éthylique	Impossible de se prononcer
Alcool allylique / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Alcool butylique normal / Butoxy-2 éthanol	Impossible de se prononcer
Alcool butylique normal / Méthyl n-amyl cétone	Impossible de se prononcer
Alcool butylique normal / Toluène	Impossible de se prononcer
Alcool butylique normal / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Alcool butylique tertiaire / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Alcool méthylique	Infraadditivité
Alcool éthylique / Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al)	Supraadditivité
Alcool éthylique / Amino-2 éthanol	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Benzène	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Butoxy-2 éthanol	Impossible de se prononcer

Alcool éthylique / Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd)	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Carbone, disulfure de	Supraadditivité
Alcool éthylique / Carbone, monoxyde de	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Chlorure de méthylène	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Chlorure de vinyle (monomère)	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu)	Supraadditivité
Alcool éthylique / Cyclohexanone	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Dibromo-1,2 éthane	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Dichloro-1,2 éthane	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Disulfiram	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Éther monoéthylique de l'éthylène glycol	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Éthylbenzène	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Lindane	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg)	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Méthomyl	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Méthyl éthyl cétone	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Méthyl isobutyl cétone	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / N,N-Diméthylformamide	Supraadditivité
Alcool éthylique / Nicotine	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Nitroglycérine	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Perchloroéthylène	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Styrène (monomère)	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Toluène	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Triéthylamine	Impossible de se prononcer
Alcool éthylique / Xylène (isomères o,m,p)	Supraadditivité
Alcool isobutylique / Carbone, disulfure de	Impossible de se prononcer
Alcool isopropylique / Carbone, disulfure de	Impossible de se prononcer
Alcool isopropylique / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Alcool isopropylique / Chlorure de méthylène	Impossible de se prononcer
Alcool isopropylique / Toluène	Impossible de se prononcer
Alcool isopropylique / Trichloro-1,1,2 éthane	Impossible de se prononcer
Alcool isopropylique / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Alcool méthylique / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Alcool méthylique / Chlorure de méthylène	Impossible de se prononcer
Alcool méthylique / Essence (Gazoline)	Impossible de se prononcer
Alcool méthylique / Toluène	Impossible de se prononcer
Alcool propylique normal / Butoxy-2 éthanol	Impossible de se prononcer
Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al) / Fluorures (exprimé en F)	Impossible de se prononcer
Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer
Aluminium, Sels solubles (exprimé en Al) / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	Impossible de se prononcer
Amiante, Amosite / Titane, dioxyde de (poussière totale)	Impossible de se prononcer
Argent, Composés solubles (exprimé en Ag) / Chrome III, composés (exprimé	Impossible de se prononcer

en Cr)	
Argent, Composés solubles (exprimé en Ag) / Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co)	Impossible de se prononcer
Argent, Composés solubles (exprimé en Ag) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Argent, Métal / Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd)	Impossible de se prononcer
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine) (exprimé en As) / Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd)	Supraadditivité
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine) (exprimé en As) / Chrome VI, composés hydrosolubles (exprimé en Cr)	Impossible de se prononcer
Arsenic, élémentaire et composés inorganiques (sauf l'arsine) (exprimé en As) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Supraadditivité
Atrazine / Piclorame	Impossible de se prononcer
Azote, dioxyde d' / Fer, trioxyde de, fumées et poussières (exprimé en Fe)	Impossible de se prononcer
Azote, dioxyde d' / Ozone	Supraadditivité
Azote, dioxyde d' / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Azote, monoxyde d' / Carbone, monoxyde de	Impossible de se prononcer
Azote, monoxyde d' / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Benzène / Toluène	Impossible de se prononcer
Benzo(a)pyrène / Noir de carbone	Impossible de se prononcer
bêta-Naphthylamine / Nitro-4 diphenyle	Impossible de se prononcer
Butadiène-1,3 / Styrène (monomère)	Impossible de se prononcer
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	Impossible de se prononcer
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	Impossible de se prononcer
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	Additivité
Cadmium, élémentaire et composés (exprimé en Cd) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Infraadditivité
Carbaryl / Malathion	Supraadditivité
Carbone, dioxyde de / Carbone, monoxyde de	Supraadditivité
Carbone, disulfure de / Chloroforme	Impossible de se prononcer
Carbone, disulfure de / Sulfure d'hydrogène	Impossible de se prononcer
Carbone, disulfure de / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Carbone, monoxyde de / Chlorure de méthylène	Impossible de se prononcer
Carbone, monoxyde de / Cyanure d'hydrogène (exprimé en CN)	Impossible de se prononcer
Carbone, monoxyde de / Cyanures (exprimé en CN)	Impossible de se prononcer
Carbone, monoxyde de / Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg)	Impossible de se prononcer
Carbone, monoxyde de / Nicotine	Supraadditivité
Carbone, monoxyde de / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	Impossible de se prononcer
Carbone, monoxyde de / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Chlordane / Fer, sels solubles (exprimé en Fe)	Impossible de se prononcer
Chlorobenzène / Toluène	Impossible de se prononcer
Chlorobenzène / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Chloroforme / Méthyl éthyl cétone	Impossible de se prononcer
Chloroforme / Méthyl isobutyl cétone	Impossible de se prononcer
Chlorure de méthylène / Toluène	Impossible de se prononcer
Chlorure de méthylène / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Chlorure d'hydrogène / Formaldéhyde	Impossible de se prononcer
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co)	Supraadditivité
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer



Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer
Chrome III, composés (exprimé en Cr) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Chrome VI, certains composés hydro-insolubles (exprimé en Cr) / Ozone	Supraadditivité
Chrome VI, composés hydrosolubles (exprimé en Cr) / Ozone	Infraadditivité
Chrome VI, composés hydrosolubles (exprimé en Cr) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co) / Fer, sels solubles (exprimé en Fe)	Impossible de se prononcer
Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer
Cobalt, élémentaire et composées inorganiques (exprimé en Co) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	Impossible de se prononcer
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	Impossible de se prononcer
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Molybdène, Composés solubles (exprimé en Mo)	Impossible de se prononcer
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer
Cuivre, poussières et brouillards de (exprimé en Cu) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Cyclohexanone / o-Dichlorobenzène	Impossible de se prononcer
Dichloro-1,1 éthylène / Perchloroéthylène	Impossible de se prononcer
Dichloro-1,1 éthylène / Trichloro-1,1,2 éthane	Impossible de se prononcer
Dichloro-1,1 éthylène / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Dichloro-1,2 éthane / Disulfiram	Impossible de se prononcer
Dichloro-1,2 éthane / Essence (Gazoline)	Impossible de se prononcer
Dioxane / Perchloroéthylène	Impossible de se prononcer
Disulfiram / Warfarin	Supraadditivité
Disulfiram / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
EPN / Malathion	Supraadditivité
Étain, Oxyde et composés inorganiques (sauf SnH4) (exprimé en Sn) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Éthylbenzène / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Éthylbutylcétone / Méthyl éthyl cétone	Impossible de se prononcer
Fer, sels solubles (exprimé en Fe) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer
Fer, sels solubles (exprimé en Fe) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Fluorure d'hydrogène (exprimé en F) / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Fluorures (exprimé en F) / Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn)	Impossible de se prononcer
Fluorures (exprimé en F) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Formaldéhyde / Ozone	Impossible de se prononcer
Hexane normal / Méthyl éthyl cétone	Impossible de se prononcer
Hexane normal / Styrène (monomère)	Impossible de se prononcer
Hexane normal / Toluène	Impossible de se prononcer
Hexane normal / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Hexane normal / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Mercure, composés arylés et composés inorganiques	Supraadditivité
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Méthyl isobutyl cétone	Supraadditivité
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Nickel, Composés insolubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni)	Impossible de se prononcer

Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb)	Supraadditivité
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Manganèse, Poussières et composés (exprimé en Mn) / Yttrium, métal et composés (exprimé en Y)	Impossible de se prononcer
Mercure, composés alkylés (exprimé en Hg) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Mercure, composés arylés et composés inorganiques / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Additivité
Mercure, composés arylés et composés inorganiques / Tellure et composés (exprimé en Te)	Impossible de se prononcer
Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg) / Molybdène, Composés solubles (exprimé en Mo)	Impossible de se prononcer
Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Supraadditivité
Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, Vapeur de mercure (exprimé en Hg) / Tellure et composés (exprimé en Te)	Impossible de se prononcer
Méthyl éthyl cétone / Méthyl isobutyl cétone	Impossible de se prononcer
Méthyl éthyl cétone / Toluène	Impossible de se prononcer
Méthyl éthyl cétone / Xylène (isomères o,m,p)	Supraadditivité
Méthyl isobutyl cétone / Toluène	Impossible de se prononcer
Méthyl isobutyl cétone / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer
Molybdène, Composés solubles (exprimé en Mo) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
N,N-Diméthylformamide / Épichlorohydrine	Impossible de se prononcer
Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni) / Vanadium, pentoxyde de, fumées et poussières respirables (exprimé en V2O5)	Supraadditivité
Nickel, Composés solubles (exprimé en Ni) / Yttrium, métal et composés (exprimé en Y)	Supraadditivité
o-Dichlorobenzène / Méthyl éthyl cétone	Impossible de se prononcer
o-Dichlorobenzène / Méthyl isobutyl cétone	Impossible de se prononcer
Ozone / Poussières non-classifiées autrement (PNCA) (poussière totale)	Impossible de se prononcer
Ozone / Soufre, dioxyde de	Impossible de se prononcer
Perchloroéthylène / Trichloro-1,1,2 éthane	Impossible de se prononcer
Perchloroéthylène / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb) / Sélénium et ses composés (exprimé en Se)	Impossible de se prononcer
Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées (exprimé en Pb) / Zirconium et ses composés (exprimé en Zr)	Impossible de se prononcer
Sélénium et ses composés (exprimé en Se) / Thallium élémentaire, composés solubles (exprimé en Tl)	Impossible de se prononcer
Sélénium et ses composés (exprimé en Se) / Tungstène, Composés solubles (exprimé en W)	Impossible de se prononcer
Sélénium et ses composés (exprimé en Se) / Uranium naturel, Composés solubles (exprimé en U)	Impossible de se prononcer
Silice cristalline, quartz (poussière respirable) / Titane, dioxyde de (poussière totale)	Impossible de se prononcer
Styrène (monomère) / Toluène	Impossible de se prononcer
Styrène (monomère) / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Toluène / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Toluène / Xylène (isomères o,m,p)	Supraadditivité
Trichloro-1,1,2 éthane / Trichloroéthylène	Impossible de se prononcer
Trichloroéthylène / Xylène (isomères o,m,p)	Impossible de se prononcer

## **Annexe 2 : Fiches complètes pour les 209 couples.**

Les fiches d'expériences se retrouvent sur le CD annexé à ce document et seront également accessible via l'outil de consultation sur le site Web de l'IRSST. Puisque l'ensemble de ces fiches constitue près de 1000 pages, la fiche du couple toluène-xylène est présentée dans cette annexe à titre d'exemple.

## Couple de substances étudiées

Nom utilisé dans le RSST	Valeur d'exposition admissible
<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 du métabolisme du xylène et du toluène lorsque présent simultanément. Une étude impliquant deux espèces animales conclue à une co-synergie au niveau du système nerveux central.

#### Conclusion

Compte tenu des données disponibles nous considérons comme probant l'effet d'interaction mutuelle (inhibition du métabolisme) pour ces deux solvants.

#### Mise en garde

Les normes d'exposition dont il est question dans cette fiche proviennent du Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec (2001), (<http://www.csst.qc.ca/portail/fr/publications/RSST.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)

#### Liste des 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**: coalitif, **COHb**: carboxyhémoglobine, **COSYN**: cosynergie, **CVF**(français) = **FVC**(anglais): capacité vitale forcée, **CYP1A**: un type de gène, **CYP2E1**: un type de gène, **d**: jour, **EFR**: épreuves fonctionnelles respiratoires, **F**: femelle, **G6P**: glucose-6-phosphate, **GST**: glutathion-S-transférase, **h**: heure, **h/d**: heure par jour, **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, **LD<sub>50</sub>**: dose létale à 50 %, **LDH**: lactico-déshydrogénase, **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, **POT** : potentialisation, **ppm**: partie par million, **RBP**: protéine de liaison du rétinol, **RSST**: Règlement sur la santé et la sécurité du travail, **s.c.**: sous-cutané, **sem.**: semaine, **SIM**: simultané, **SNA**: système nerveux autonome, **SNC**: système nerveux central, **SNP**: système nerveux périphérique, **sRaw**: résistance spécifique des voies aériennes, **SUPRA**: supraadditivité, **SYN**: synergie, **VECD**: valeur d'exposition de courte durée, **VEMP**: valeur d'exposition moyenne pondérée, **VEMS**(français) = **FEV1**(anglais): volume expiratoire maximal par seconde, **ZPP**: zinc protoporphyrine

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · m-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	m-Xylène
Concentration ou dose rapportée	0,1; 0,2; 0,4 mL/kg	0,1; 0,2; 0,4 mL/kg
Dose calculée (mg/kg/d)	86,7 - 347	86,8 - 347
Ratio des doses	3,3 - 12,9	1,4 - 5,6
Voie d'exposition	i.p.	i.p.
Durée d'exposition	dose unique	dose unique
Remarque		
Espèce	rat	
Nombre de sujets	4	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps · métabolisme altéré	Acide hippurique et m-méthylhippurique mesurés.	NON	NON

## Référence bibliographique

Ogata, M. and T. Fujii (1979). "Urinary excretion of hippuric acid and m-methylhippuric acid after administration of toluene and m-xylene mixture to rats." International Archives of Occupational and Environmental Health 43: 45-51.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	Xylène
Concentration ou dose rapportée	500; 1 000 ppm	500; 1 000 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	10 - 20	5 - 10
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	5 h	5 h
Remarque	Pureté : 99 %	Pureté : 99 %
Espèce	rat	
Nombre de sujets	3	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps · toxicocinétique	Modélisation.	INH (1)	INH (1)
corps · toxicocinétique	Modélisation.	INH (2)	INH (2)

## Référence bibliographique

Tardif, R., S. Lapare, et al. (1993). "A descriptive and mechanistic study of the interaction between toluene and xylene in humans." International Archives of Occupational and Environmental Health 65(1 Suppl): S135-7.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · p-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	p-Xylène
Concentration ou dose rapportée	201,8 mg/m <sup>3</sup>	98,7 mg/m <sup>3</sup>
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	1,1	0,22
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	4 h	4 h
Remarque		

Espèce	humain
Nombre de sujets	8
Sexe	Mâle
Séquence	SIM
Remarque	

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
sang · rétention altérée	Toluène dans le sang et l'air expiré mesuré.	INH (1)	INH (1)
sang · rétention altérée	Xylène dans le sang et l'air expiré mesuré.	INH (2)	INH (2)

## Référence bibliographique

Wallen, M., S. Holm, et al. (1985). "Coexposure to toluene and p-xylene in man: uptake and elimination." British Journal of Industrial Medicine 42(2): 111-6.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	Xylène
Concentration ou dose rapportée	50 ppm	40 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	1	0,4
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	7 h/d; 3 d	7 h/d; 3 d
Remarque		
Espèce	humain	
Nombre de sujets	5	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps · métabolisme altéré	Acide hippurique urinaire et toluène dans le sang e l'air expiré mesurés.	NON(1)	<b>NON(1)</b>
corps · métabolisme altéré	Acide méthyl hippurique urinaire et xylène dans le sang et l'air expiré mesurés.	NON(2)	<b>NON(2)</b>

## Référence bibliographique

Tardif, R., S. Lapare, et al. (1991). "Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans." International Archives of Occupational and Environmental Health 63(4): 279-84.



## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	Xylène
Concentration ou dose rapportée	95 ppm	80 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	2	0,8
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	4 h	4 h
Remarque		
Espèce	humain	
Nombre de sujets	3	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps · rétention altérée	Toluène dans le sang et l'air expiré mesurés.	POT (1)	POT (1)
corps · rétention altérée	Xylène dans le sang et l'air expiré mesurés.	POT (2)	POT (2)
corps · métabolisme altéré	Acide hippurique urinaire mesuré.	POT (1)	POT (1)
corps · métabolisme altéré	Acide méthyl hippurique urinaire mesuré.	NON(2)	NON(2)

## Référence bibliographique

Tardif, R., S. Lapare, et al. (1991). "Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans." International Archives of Occupational and Environmental Health 63(4): 279-84.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST . substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène . Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) . Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Xylène	Toluène
Concentration ou dose rapportée	75; 150; 225 ppm	75; 150; 225 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	0,8 - 2,3	1,5 - 4,5
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	5 h ou 5 h/d; 5 d/sem.; 9 d	5 h ou 5 h/d; 5 d/sem.; 9 d
Remarque	Pureté : > 98 %	Pureté : > 99 %
Espèce	rat	
Nombre de sujets	5 - 8	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté . Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps . métabolisme altéré	Acide méthylippurique urinaire mesuré à 150 ppm + 150 ppm.	INH (1)	INH (1)
corps . métabolisme altéré	Acide hippurique urinaire mesuré.	INH (2)	INH (2)
sang . rétention altérée		POT (1)	POT (1)
cerveau . rétention altérée		POT (1)	POT (1)
sang . rétention altérée		POT (2)	POT (2)
cerveau . rétention altérée		POT (2)	POT (2)
corps . élimination altérée	Élimination pulmonaire.	POT (1)	POT (1)

corps . élimination altérée	Élimination pulmonaire.	POT (2)	<b>POT (2)</b>
--------------------------------	-------------------------	---------	----------------

### Référence bibliographique

Tardif, R., G. L. Plaa, et al. (1992). "Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 70(3): 385-93.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST . substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène . Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) . Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	Xylène
Concentration ou dose rapportée	1 030; 1 980; 2 950; 2 970; 4 120; 4 850 ppm	1 030; 2 010; 2 930; 2 870; 4 150; 4 970 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	20 - 100	10 - 50
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	4 h	4 h
Remarque		
Espèce	rat	
Nombre de sujets	10	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque	50 % volume de toluène + 50 % volume de xylène a été dans le mélange.	

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté . Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
SNC . atteinte	Test neurocomportementaux utilisés.	COSYN	<b>COSYN</b>

## Référence bibliographique

Korsak, Z., J. Sokal, et al. (1988). "Toxic effects of combined exposure to toluene and xylene in animals. I. Acute inhalation study." Polish Journal of Occupational Medicine 1(1): 45-50.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	Xylène
Concentration ou dose rapportée	3 030; 3 850; 4 690 ppm	2 600; 4 000; 4 600 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	60 - 94	26 - 46
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	4 h	4 h
Remarque		
Espèce	souris	
Nombre de sujets	2 - 4	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque	50 % volume de toluène + 50 % volume de xylène a été dans le mélange.	

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
voies respiratoires inférieures · atteinte	Vitesse de respiration diminuée.	COSYN	COSYN

## Référence bibliographique

Korsak, Z., J. Sokal, et al. (1988). "Toxic effects of combined exposure to toluene and xylene in animals. I. Acute inhalation study." Polish Journal of Occupational Medicine 1(1): 45-50.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST . substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène . Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) . m-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	m-Xylène	Toluène
Concentration ou dose rapportée	68 ppm	45 et 69 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	0,7	1 - 1,4
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	4 h	4 h
Remarque		
Espèce	humain	
Nombre de sujets	4 - 5	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque	Volontaires.	

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté . Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps . métabolisme altéré	Acide méthylbenzoïque urinaire mesuré.	NON(1)	NON(1)

## Référence bibliographique

Jakubowski, M. and P. Kostrzewski (1989). "Excretion of methylbenzoic acid in urine as a result of single and combined exposure to m-xylene." Polish Journal of Occupational Medicine 2(3): 238-47.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · m-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	m-Xylène	Toluène
Concentration ou dose rapportée	100 ppm	100 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	1	2
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	6 - 7 h	6 - 7 h
Remarque		
Espèce	rat	
Nombre de sujets	4	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
sang · rétention altérée	Après 6 et 7 heures de l'exposition.	POT (1)	<b>POT (1)</b>
sang · rétention altérée	Après 6 et 7 heures de l'exposition.	NON(2)	<b>NON(2)</b>

## Référence bibliographique

Korsak, Z., J. A. Sokal, et al. (1991). "The toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. II. Blood toluene and m-xylene during single and combined exposure in rats." Polish Journal of Occupational Medicine 4(4): 377-81.

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	Xylène
Concentration ou dose rapportée	1 - 20 ppm; >21 ppm	1 - 20 ppm; >21 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	0,02 - 0,4 et plus	0,01 - 0,2 et plus
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	8 h/d; 4 ou 5 d	8 h/d; 4 ou 5 d
Remarque		
Espèce	humain	
Nombre de sujets	111 + 122	
Sexe	Mixte	
Séquence	SIM	
Remarque	Travailleurs évalués le 4e ou 5 e jour de la semaine de travail. Durée d'exposition non rapportée. Les résultats de l'exposition aux substances individuelles non rapportés.	

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
SNC · atteinte		ADD	ND

## Référence bibliographique

Chen, Z., S. J. Liu, et al. (1994). "Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. II. Effects." Occupational and Environmental Medicine 51(1): 47-9.



## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST . substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène . Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) . m-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	m-Xylène
Concentration ou dose rapportée	50 et 500 ppm	50 et 500 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	1 - 10	0,5 - 5
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	6 h/d; 5 d/sem.; 3 et 6 mois	6 h/d; 5 d/sem.; 3 et 6 mois
Remarque		
Espèce	rat	
Nombre de sujets	NR	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté . Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
foie . atteinte	Histopathologie dans les hépatocytes effectuée.	ADD	ADD

## Référence bibliographique

Rydzynski, K., Z. Korsak, et al. (1992). "The toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. IV. Liver ultrastructure after subchronic inhalatory exposure." Polish Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 5(1): 35-

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST · substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène · Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) · m-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	m-Xylène
Concentration ou dose rapportée	67 ppm	83 ppm
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	1,34	0,83
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	3 h	3 h
Remarque		
Espèce	humain	
Nombre de sujets	4 - 5	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque	Pas d'exposition aux substances individuelles à des concentrations utilisées pour le mélange.	

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté · Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
corps · métabolisme altéré	Acide hippurique et m- ou p- méthylhippurique mesurée.	ND	ND

## Référence bibliographique

Ogata, M., K. Tomokuni, et al. (1970). "Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure." *British Journal of Industrial Medicine* 27(1): 43-50

## Identification du couple de substances

Nom utilisé dans le RSST . substance utilisée dans l'expérience	Valeur d'exposition admissible	Dose équivalente mg/kg/d
Toluène . Toluène	VEMP : 188 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	27
Xylène (isomères o,m,p) . p-Xylène	VEMP : 434 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	62

## Méthodologie de l'expérience

Numéro	1	2
Substance étudiée	Toluène	p-Xylène
Concentration ou dose rapportée	2,20 mmol/m <sup>3</sup>	0,94 mmol/m <sup>3</sup>
Dose calculée (mg/kg/d)		
Ratio des doses	7,5	1,6
Voie d'exposition	inhalation	inhalation
Durée d'exposition	4 h	4 h
Remarque		
Espèce	humain	
Nombre de sujets	16	
Sexe	Mâle	
Séquence	SIM	
Remarque		

## Résultats de l'expérience

Organe ou système affecté . Effet	Remarque	Interaction rapportée	Interaction reconnue
SNC . atteinte	Trois tests neurocomportementaux appliqués. Aucun changement trouvé.	NON	NON

## Référence bibliographique

Wallen, M., S. Holm, et al. (1983). "Combined exposure of man to toluene and p-xylene - I. Update and elimination. II. Central nervous system functions." *Arbete Och Halsa* 13: 48.