

The English version is not available yet ...

French version follows!

Introduction

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

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

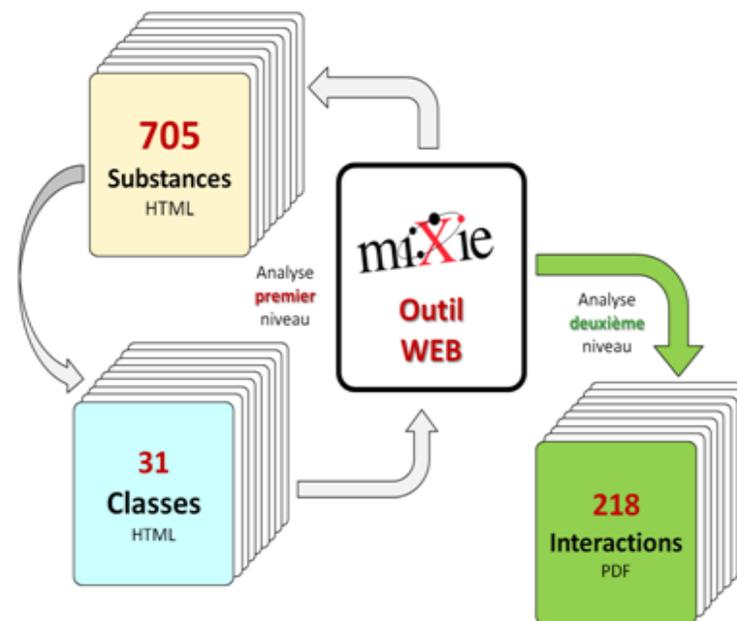
Le calcul du Rm selon le RSST ne concerne que les **VEMP** (Valeurs d'Exposition Moyenne Pondérée) sur 8 heures ou les **VEMA** (Valeur d'Exposition Moyenne Ajustée) établie selon le [Guide d'ajustement des valeurs d'exposition admissibles pour les horaires de travail non conventionnels](#). L'ACGIH[®]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

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

Structure de miXie

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

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



Analyse de 1^{er} niveau: Additivité à partir de références générales

La saisie des données d'un mélange s'effectue substance par substance (maximum de 10) en 3 étapes:

1. **Choisir la substance** au moyen de la liste déroulante contenant les substances de l'annexe 1 du RSSST. Une zone de recherche située tout juste sous le tableau peut aider à retrouver une substance par *son nom* ou par *numéro CAS*.
2. **Choisir la valeur limite** à utiliser (attention! elles peuvent être déclinées en 3 types, VEMP, VECD ou Plafond et en différentes unités (mg/m³, ppm ou f/cm³). Pour l'application du RSSST, n'utiliser que les VEMP;
3. **Entrer la concentration** évaluée de la substance en fonction de la période (8 h ou 15 min) associée à la valeur de référence. Attention, si l'unité choisie est la ppm, ne pas oublier de ramener les concentrations saisies à température et pression normales (voir la section 2,1 du [Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air](#) pour plus d'information).

L'encadré « Composition du mélange » énumère les substances du mélange et contient des hyperliens vers leur fiche individuelle et donne au besoin un ou des « messages contextuels ». Par exemple, pour les substances cancérigènes, une remarque sur la nécessaire application du principe ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) apparaîtra automatiquement.

Résultats de l'analyse de 1^{er} niveau

Une fois le mélange composé, **MiXie** identifie une ou des combinaisons de substances sur la base de la ou des classes d'effets similaires qu'elles ont en commun. Par exemple, pour un mélange de 3 substances, les substances 1 et 2 peuvent faire l'objet d'une combinaison pour une classe d'effets similaires X et les substances 2 et 3 peuvent faire l'objet d'une autre combinaison pour une classe d'effets similaires Y. Un tableau synthèse permet d'apprécier pour chaque classe d'effets similaires la contribution des substances du mélange.

L'application **miXie** calcule un **indice d'exposition Rm** exprimé en pourcentage correspondant à la somme des fractions de la combinaison. Dans cet exemple, Rm = 131% indique un dépassement de la VEMP.

1^{er} niveau : Analyse de l'additivité à partir de références générales

Le mélange compte 3 substances.
L'indice d'exposition du mélange, Rm, est **supérieur à 100%**.

1 combinaison a été trouvée.

1. Combinaison 1.
Les substances S1, S2 et S3 ont en commun 3 classes d'effets toxiques :

- C1 = Atteintes oculaires
- C2 = Atteintes des voies respiratoires supérieures
- C19 = Atteintes du système nerveux central

S1 : Toluène
Valeur limite: VL_{S1} = 188 mg/m³
Concentration: C_{S1} = 95 mg/m³
Ratio: $\frac{C_{S1}}{VL_{S1}} = 51\%$

S2 : Xylène (isomères o,m,p)
Valeur limite: VL_{S2} = 434 mg/m³
Concentration: C_{S2} = 125 mg/m³
Ratio: $\frac{C_{S2}}{VL_{S2}} = 29\%$

S3 : Méthyl isobutyl cétone
Valeur limite: VL_{S3} = 205 mg/m³ (VEMP)
Concentration: C_{S3} = 105 mg/m³
Ratio: $\frac{C_{S3}}{VL_{S3}} = 51\%$

Calcul de l'indice d'exposition Rm pour la combinaison 1.

$$Rm_1 = \frac{C_{S1}}{VL_{S1}} + \frac{C_{S2}}{VL_{S2}} + \frac{C_{S3}}{VL_{S3}}$$

$$= 51\% + 29\% + 51\%$$

$$= 131\%$$

Sommaire de l'utilisation des classes d'effets toxiques

	%	S1	S2	S3
C1 = Atteintes oculaires	= 131%	51%	29%	51%
C2 = Atteintes des voies respiratoires supérieures	= 131%	51%	29%	51%
C3 = Atteintes du système nerveux central	= 51%			51%
C4 = Altération de l'audition				
C5 = Troubles de la vision				
C7 = Acidose métabolique				
C8 = Stimulation du système nerveux central				
C9 = Effets sur le système immunitaire				
C10 = Atteintes du système immunitaire				
C11 = Atteintes des reins	= 51%			51%
C12 = Atteintes du système circulatoire				
C13 = Atteintes rénales	= 51%			51%
C14 = Atteintes gastro-intestinales				
C15 = Atteintes du système cardiaque				
C16 = Vasoconstriction				
C17 = Vasodilatation				
C18 = Atteintes du système nerveux autonome				
C19 = Atteintes du système nerveux central	= 131%	51%	29%	51%
C20 = Atteintes du système nerveux périphérique				
C21 = Atteintes du système auditif	= 79%	51%	29%	
C22 = Stimulation musculaire				
C23 = Atteintes osseuses				
C25 = Atteintes dentaires				
C26 = Argyrie				
C27 = Atteintes cutanées	= 80%		29%	51%
C28 = Atteintes du système reproducteur mâle				
C29 = Atteintes du système reproducteur femelle	= 51%	51%		
C30 = Atteintes embryonnaires et fœtales				
C31 = Effets tératogènes				
C33 = Atteintes de la vessie				
C32 = Cancers				

Fiche de substance de miXie

L'application **miXie** contient une fiche pour chacune des substances du RSST. La figure de droite donne une vue partielle de la fiche de l'*acétonitrile*. De nombreuses informations sont présentes dans ces fiches. On retrouve dans la rubrique « classement » la liste des classes et pour chacune d'entre elle, le ou les effets retenus par l'équipe de toxicologues.

Les informations présentes dans les fiches de substances ont été tirées de références générales (littérature secondaire). Elles comprennent notamment: des mentions de cancérogénicité de diverses organisations, le code d'ajustement de la substance pour les horaires de travail non conventionnels, des métabolites, des éléments de toxicocinétique, des mécanismes d'actions en plus des effets et de leur documentation. Les références sont présentées au bas de la fiche.

De plus, si la substance de la fiche fait partie d'un couple de substances pour lequel des études de la littérature scientifique originale sur les interactions ont été réalisées avec une autre substance, on aura alors au bas de la fiche la liste de ces autres substances.

Université de Montréal

Altiération du transport de l'oxygène : C4

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

Effets associés

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

Substance associées

A B C D E F G H I M N O P S X

- Acétate de méthylolcol
- Acétonitrile
- Acétylène
- Adiponitrile
- Aniline
- Antimoine, métal et composés (exprimée en Sb)
- Aragon
- Arsine
- Azote
- Azote, monoxyde d'
- Azote, protoxyde d'
- Azote, trifluorure d'

Explication de la classe d'effets similaires et du raisonnement justifiant le regroupement des effets

Liste des effets considérés comme "similaires"

Liste de toutes les substances (avec hyperlien) ayant au moins un effet associée à la présente classe

Université de Montréal

Acétonitrile (CAS:75-05-8)
(C3 C4)

Valeurs limites d'exposition professionnelle

VECD: 60 ppm; 101 mg/m³.
VEMP: 40 ppm; 67 mg/m³.

Mentions de cancérogénicité

ACGIH: A4. Réf.: 1.

Classement

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

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

Horaires de travail non-conventionnels

Code : 2
Ajustement quotidien

Métabolites

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

Mécanismes d'action

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

Éléments de toxicocinétique

• L'acétonitrile est absorbée à travers la peau. Réf.: 1, 2, 4, 7.
• Le t1/2 d'élimination sanguine chez l'humain = 30 h. Réf.: 2.
• Le t1/2 d'élimination sanguine chez la souris = 8 h. Réf.: 2.

Remarques toxicologiques

• Les concentrations susceptibles d'induire des manifestations toxiques chez l'humain.
• Le métabolisme de l'acétonitrile est inhibé par le monoxyde de carbone et/ou par l'acide cyanhydrique (HCN) mais.
• L'administration simultanée du tétrachlorure de carbone réduit le métabolisme.
• L'administration simultanée de l'acétone réduit la toxicité de l'acétonitrile.

Effets

• **Inhibition de la cytochrome oxydase (C4)**
Documentation
• Espèces: Humain. Réf.: 3, 6.

• **Irritation des voies respiratoires inférieures (C3)**
Documentation
• Espèces: Volontaires. LOAEL: 67 mg/m³. Conditions de l'exposition: Pendant 4 h. Remarques: Sensation de froid dans les poumons et d'une oppression légère chez 1 sur 10 volontaires. Données jugées limitées. La VLE proposée par l'ACGIH a été basée sur ces résultats. Réf.: 1, 4.
• Espèces: Humain. Réf.: 1.

Références

1. American Conference of Governmental Hygienists. 1968. Threshold Limit Values for Airborne Substances. Cincinnati, OH: ACGIH Worldwide, 2012.
2. Deutsche Forschungsgemeinschaft. 1991. Toxicological Threshold Values for Airborne Substances. Berlin: VCH Verlag, 2003.
3. Harshbarger GJ, Proctor L. 1978. Cyanide. In: Patty's Toxicology. 5th ed. New York: Wiley-VCH Verlag, 2003; 10: 1-10.
4. Institut national de recherche en santé et sécurité. 2011. Fiche de sécurité de l'acétonitrile. Québec: INRS, 2011. <http://www.inrs.ca/fr/accueil/produit/produits/produit.aspx?idproduit=4377>.
5. International Labour Office. 1995. International Chemical Safety Cards. Geneva: ILO, 1995.
6. Lauwerys R et al. Toxicology and Chemistry of Cyanide and Related Compounds. In: Patty's Toxicology. 5th ed. New York: Wiley-VCH Verlag, 2003; 10: 1-10.
7. National Institute for Occupational Safety and Health. 2007. NIOSH pocket guide to chemical hazards. Cincinnati, Ohio: NIOSH, 2007.

Substances pour lesquelles il y a une analyse de 2^e niveau avec la présente substance

Substances pour lesquelles il y a une analyse de 2^e niveau avec la présente substance

- Acétone
- Perchloroéthylène

Fiche de classe de miXie

Chacune des fiches de classe d'effets similaires contient une explication sur la classe elle-même et un raisonnement justifiant la mise en commun (désignation de la similarité) des effets similaires dans ladite classe. On retrouve au bas de la fiche la liste des substances du RSST qui ont *au moins* un effet appartenant à cette classe. Par conséquent, **miXie** appliquera la règle de l'additivité pour toute combinaison de substances dans cette liste.

La fiche de la classe 4 présente la liste des effets jugés similaires. Il est intéressant de noter que bien que leurs mécanismes et sites d'action soient différents, ces effets sont malgré tout considérés similaires, car d'un point de vue fonctionnel, ils altèrent la même fonction physiologique, en l'occurrence le transport de l'oxygène.

2^e niveau : Analyse de toutes formes d'interactions à partir de la littérature scientifique originale

Couple
Xylène (isomères o,m,p)
Interaction
Supraadditivité

Conclusion de l'équipe de toxicologues après examen de la littérature

Résultat de l'analyse du niveau 2 pour l'exemple

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

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

Hyperlien vers la fiche PDF du couple toluène/xylène

Consulter la documentation →

Couple
Méthyl isobutyl cétone
Toluène
Interaction
Impossible de se prononcer

Conclusion de l'équipe de toxicologues après examen de la littérature

Analyse
 Une étude humaine impliquant une exposition aiguë par inhalation (2 heures). Aucun effet observé.

Conclusion
 En l'absence d'autres études, nous ne pouvons tirer aucune conclusion pour ce mélange. Nous recommandons donc de considérer l'analyse de premier niveau de l'outil Mixie.

Consulter la documentation →

Couple
Méthyl isobutyl cétone
Xylène (isomères o,m,p)
Interaction
Impossible de se prononcer

Analyse
 Une étude humaine par inhalation (4 heures) à été identifiée. Aucun effet sur la cinétique.

Conclusion
 En l'absence d'autres études, nous ne pouvons tirer aucune conclusion pour ce mélange. Nous recommandons donc de considérer l'analyse de premier niveau de l'outil Mixie.

Consulter la documentation →

Analyse de 2^e niveau:

Toutes formes d'interactions à partir de la littérature scientifique originale

L'application **miXie** contient 218 fiches d'analyse des effets combinés de couples de substances. Si, parmi les substances d'un mélange, deux de ces substances forment un de ces couples, l'application **miXie** ajoutera à la section « Résultat » une *analyse de 2^e niveau*. Pour chaque couple identifié, on retrouve dans la rubrique « interaction » la « décision » de l'équipe de toxicologues sur la nature de l'interaction. Les conclusions alors possibles sont : « Supraadditivité », « Additivité », « Infraadditivité » ou « Impossible de se prononcer ».

Les sections Analyse et Conclusion contiennent un très court résumé des raisons justifiant la décision prise.

La flèche à la droite du texte « Consulter la documentation » permet d'accéder à la fiche de couple en format PDF.

Fiche de couple de substances (analyse de 2^e niveau)

Une revue de littérature a été effectuée pour identifier les articles scientifiques (littérature scientifique originale ou littérature primaire) portant sur les interactions toxicologiques entre couples substances utilisées en milieu de travail. Au total, 218 fiches correspondant à 218 couples de substances réglementées ont été élaborées.

Chaque fiche décrit, pour un couple donné, une ou plusieurs expériences sur les interactions toxicologiques. La décision sur le type de l'interaction a été prise par l'équipe de toxicologues en considérant l'ensemble des expériences réalisées et l'applicabilité des conditions expérimentales à un contexte d'exposition professionnelle. La décision des toxicologues et les explications s'y rapportant apparaissent à la première page de la fiche (non montrée ici). De plus, un fichier PDF contenant la liste des 218 couples avec les décisions peut être consulté ([lien](#)).

Novembre 2014, **miXie**

Identification du couple de substances			86
Nom utilisé dans le RSST · N° - nom de la substance objet de l'expérience	Valeur limite d'exposition professionnelle	Dose équivalente mg/kg/d	
Toluène · 1 - Toluène	VEMP : 188 mg/m ³ (50 ppm)	27	
Xylène (isomères o,m,p) · 2 - m-Xylène	VEMP : 434 mg/m ³ (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.