

2013

Les effets additifs potentiels associés à des expositions aiguës par inhalation de mélanges de substances chimiques : outil d'aide à la gestion des situations d'urgence

Jonathan Côté
Université de Montréal

François Lemay
Université de Montréal

Adolf Vyskocil
Université de Montréal

Marc Baril
Université de Montréal

Daniel Drolet
IRSST

See next page for additional authors

Suivez ce contenu et d'autres travaux à l'adresse suivante: <https://pharesst.irsst.qc.ca/rapports-scientifique>

Citation recommandée

Côté, J., Lemay, F., Vyskocil, A., Baril, M., Drolet, D., El Majidi, N., . . . Viau, C. (2013). *Les effets additifs potentiels associés à des expositions aiguës par inhalation de mélanges de substances chimiques : outil d'aide à la gestion des situations d'urgence* (Rapport n° R-770). IRSST.

Ce document vous est proposé en libre accès et gratuitement par PhareSST. Il a été accepté pour inclusion dans Rapports de recherche scientifique par un administrateur autorisé de PhareSST. Pour plus d'informations, veuillez contacter pharesst@irsst.qc.ca.

Auteurs

Jonathan Côté, François Lemay, Adolf Vyskocil, Marc Baril, Daniel Drolet, Naima El Majidi, France Gagnon, and Claude Viau

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-770



Les effets additifs potentiels associés à des expositions aiguës par inhalation de mélanges de substances chimiques

Outil d'aide à la gestion des situations d'urgence

*Jonathan Côté
François Lemay
Adolf Vyskocil
Marc Baril
Daniel Drolet
Naima El Majidi
France Gagnon
Claude Viau*



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

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 : www.csst.qc.ca/AbonnementPAT

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2013
ISBN : 978-2-89631-658-8 (PDF)
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
et de la valorisation de la recherche
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
juin 2013



Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

■ RAPPORT R-770

Les effets additifs potentiels associés à des expositions aiguës par inhalation de mélanges de substances chimiques Outil d'aide à la gestion des situations d'urgence

Avis de non-responsabilité

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

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

*Jonathan Côté¹, François Lemay¹, Adolf Vyskocil¹,
Marc Baril¹, Daniel Drolet², Naima El Majidi¹,
France Gagnon¹ et Claude Viau¹*

*¹Département de santé environnementale
et santé au travail, Université de Montréal*

²Prévention des risques chimiques et biologiques, IRSST

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



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

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.

SOMMAIRE

Lors de déversements accidentels de substances chimiques dans l'environnement, que ce soit dans le cas d'incidents routiers ou ferroviaires (transport de matières dangereuses), ou encore d'accidents industriels, des travailleurs, des secouristes, des pompiers et même la population générale peuvent être exposés simultanément, sur de courtes périodes, à d'importantes concentrations de plusieurs substances chimiques. Dans de telles situations, une exposition simultanée à plusieurs substances peut induire des risques plus importants pour un travailleur que s'il est exposé successivement à chacun de ces polluants considérés individuellement. Il est donc important, comme le stipulent l' American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) et le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST) du Québec, d'examiner les effets combinés des substances lorsque deux ou plusieurs d'entre elles agissent sur un même système de l'organisme. L'objectif de ce projet était de concevoir un outil d'aide à la décision capable de prédire l'additivité des effets aigus d'un mélange de substances. La base de données créée rapporte les effets délétères de 268 substances chimiques. Les informations recueillies portent, d'une part, sur les organes cibles et, d'autre part, sur les effets sur ces organes. À partir de cette base, un utilitaire a été conçu pour calculer un indice d'exposition mixte aiguë en fonction des valeurs limites d'exposition « Acute Exposure Guideline Levels » (AEGl) du National Research Council américain. Ces valeurs ont été établies en fonction de la durée d'exposition (10 min, 30 min, 1 h, 4 h et 8 h) et de trois niveaux de toxicité (AEGl-1, AEGl-2 et AEGl-3). Ainsi, l'utilitaire permet d'estimer l'additivité toxicologique selon des concentrations et des durées d'exposition données.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
2. PROBLÉMATIQUE, ÉTAT DES CONNAISSANCES ET OBJECTIFS	2
3. MÉTHODE DE TRAVAIL.....	5
3.1 Données toxicologiques.....	5
3.2 Utilitaire.....	7
4. RÉSULTATS.....	9
4.1 Données toxicologiques.....	9
4.2 Calcul de l'IEMA	9
4.3 Utilitaire.....	10
5. DISCUSSION.....	13
5.1 Données toxicologiques.....	13
5.2 Utilitaire.....	14
6. CONCLUSION	19
7. BIBLIOGRAPHIE.....	20
8. ANNEXES.....	22
8.1 Schéma simplifié de la base de données	22
8.2 Classes d'effets toxiques	23
8.3 Substances liées à la classe Atteintes létales	29

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Tableau indicatif des résultats des IEMA (la couleur rouge indique une valeur de l’IEMA plus grande ou égale à 100 %).	10
Figure 2 – Association d’un effet aux valeurs AEGL.	11
Figure 3 – Association d’un effet aux valeurs AEGL.	11
Figure 4 – Association de l’effet Atteinte létale aux valeurs AEGL.	11
Figure 5 – Tableau des valeurs AEGL contenant la désignation NR.	14
Figure 6 – Exemple de l’impact des NR sur le tableau indicatif des résultats.	15
Figure 7 – Exemple d’une situation où il est possible de déduire des dépassements de la limite du 100 %.	16
Figure 8 – Tableau indicatif des IEMA avec dépassement du niveau AEGL-1.	17
Figure 9 – Détail du calcul pour un IEMA dépassant largement les 100 % pour le niveau d’exposition AEGL-1 10 minutes.	17

GLOSSAIRE

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AEGL : Acute Exposure Guideline Level

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

AIHA : American Industrial Hygiene Association

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CEEL : Community Emergency Exposure Levels

CLP : Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures

DFG-MAK : Deutsche Forschungsgemeinschaft – Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (valeur de concentration maximale)

EPA : Environmental Protection Agency

ERPG : Emergency Response Planning Guidelines

IDLH : Immediately Dangerous to Life or Health

IEMA : Indice d'exposition mixte aiguë

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

IPCS : International Programme on Chemical Safety

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

LIE : Limite inférieure d'explosivité

LOA : Level of distinct Odor Awareness

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NR : Non renseigné (Not recommended)

NRC : National Research Council

REACH : Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail

TLV : Threshold Limit Value

TSD : Technical Support Documents

1. INTRODUCTION

Lors d'incidents chimiques dans les entreprises (p. ex. déversements, incendies, explosions) ou lors d'incidents routiers ou ferroviaires (transport de matières dangereuses), les travailleurs, les secouristes, les pompiers ou la population peuvent être exposés, sur de courtes périodes, à d'importantes concentrations de diverses substances chimiques. Les critères sanitaires relatifs à ces expositions ne tiennent habituellement pas compte de la possibilité d'actions toxiques combinées due à la présence simultanée de plusieurs contaminants.

Dans de telles circonstances, il est important de considérer les possibilités d'effets toxiques combinés causés par un mélange de deux ou de plusieurs substances dans l'air ambiant. La conception d'un utilitaire capable de prédire ces effets s'avère donc nécessaire. Le National Research Council (NRC) américain a établi, pour plusieurs substances chimiques, des concentrations limites d'exposition aiguë basées sur des effets toxiques spécifiques associés à des organes cibles. Sur la base de ces effets toxiques sur des organes cibles et des concentrations limites d'exposition aiguë, il devient possible de créer un outil calculant la possibilité d'effets additionnés pour un mélange de substances. La création de cet outil passe d'abord par l'élaboration d'une base de données comportant les informations sur les effets toxiques de chaque produit ayant des concentrations limites d'exposition aiguë établie par le NRC. À partir de cette base de données, l'utilitaire calcule un indice d'exposition mixte aiguë (IEMA) à un mélange de substances en se basant sur les organes cibles communs à chaque composé du mélange. Il a été conçu pour être un outil d'aide à la décision pour les responsables qui établissent les plans de mesures d'urgence ou qui effectuent des interventions sur les lieux d'incidents chimiques.

Le présent projet s'intéresse à l'additivité entre les substances avec pour objectif la production d'un utilitaire; les aspects des interactions entre substances, qu'il s'agisse, par exemple, de supraadditivité ou d'infraadditivité, pourront être abordés dans une phase ultérieure. Ce rapport présente les concepts utilisés pour déterminer l'indice d'exposition mixte aiguë, la construction de la base de données pour les produits ayant des valeurs limites d'exposition aiguë établies par le NRC ainsi que la conception d'un utilitaire pouvant être utilisé dans Internet. Le rapport présente également les difficultés et les limites rencontrées lors de l'élaboration de cet utilitaire.

2. PROBLÉMATIQUE, ÉTAT DES CONNAISSANCES ET OBJECTIFS

Les incidents chimiques impliquent généralement des expositions de courte durée. Pour ce type d'exposition, on recommande d'utiliser les valeurs limites établies par le NRC américain, par l'entremise du National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels. Ces valeurs limites sont connues sous le nom de *Acute Exposure Guideline Levels* (AEGGL). Elles représentent des valeurs plafond établies, d'une part, en fonction de la durée de l'exposition (10 min, 30 min, 1 h, 4 h et 8 h) et, d'autre part, selon trois seuils ou niveaux de toxicité : *i*) AEGGL-1, la limite pour un malaise notable réversible, *ii*) AEGGL-2, la limite pour un effet néfaste potentiellement irréversible ou la limite au-delà de laquelle un individu se verra incapable de fuir la zone contaminée et *iii*) AEGGL-3, la limite au-delà de laquelle un effet léthal est possible.

Selon les experts du NRC, ces valeurs s'appliquent autant à des incidents survenant en milieu de travail qu'à l'occasion de déversements ou d'incidents durant le transport de matières dangereuses. Il s'agit également d'un outil de planification des mesures d'urgence en milieu industriel, notamment pour évaluer le bien-fondé d'une évacuation lors d'un incident chimique. Au moment du dépôt du présent rapport, des valeurs AEGGL étaient établies pour 268 substances [1].

Depuis 1995, les valeurs AEGGL remplacent les *Community Emergency Exposure Levels* (CEEL) (), antérieurement produites par le NRC, et recourent d'une certaine façon les valeurs limites *Immediately Dangerous to Life or Health* (IDLH) établies dans les années 1970 par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Ces dernières ne reflètent cependant qu'un seul niveau de sévérité et une seule durée (30 minutes). Elles ont été principalement conçues comme guide pour la sélection des équipements de protection.

Par ailleurs, l'American Industrial Hygiene Association (AIHA) publie également des valeurs semblables aux AEGGL. Connues sous le nom d'*Emergency Response Planning Guidelines* (ERPG), ces valeurs tiennent compte de trois niveaux de sévérité (modéré, réversible et irréversible), mais pour une seule durée de 60 minutes. Actuellement, les directives ERPG couvrent 144 substances [2].

Tel que mentionné précédemment, il apparaît évident que le principe d'additivité ou d'interaction doit être appliqué aux valeurs limites étant donné que l'exposition concomitante à deux ou plusieurs substances peut induire des effets sur des organes cibles communs. La question doit donc porter sur la nature des interactions toxicologiques entre les substances d'un mélange et, conséquemment, sur la toxicité du mélange. Ainsi, pour des substances qui ont des organes cibles communs, les questions suivantes se posent : *i*) la toxicité du mélange est-elle équivalente à la somme des effets toxiques de chacune des substances considérées individuellement (additivité) ? ; *ii*) les substances du mélange interagissent-elles de manière à causer un effet supérieur à celui qui correspondrait à la somme des effets des substances considérées individuellement (supraadditivité) ? ; *iii*) l'interaction entre les substances entraîne-t-elle la réduction de l'un de leurs effets respectifs, créant ainsi une situation d'antagonisme (infraadditivité) ? Pour plus de précisions sur les mécanismes des interactions toxicologiques, le lecteur pourra consulter deux ouvrages récents, celui de Mumtaz [3] et celui de Zeliger [4].

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) a adopté depuis longtemps une approche pour l'estimation des effets potentiels chez l'humain découlant d'une 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 comme étant 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 un mélange exercent des effets exclusivement locaux sur différents organes du corps. On considère alors que la *threshold limit value* (TLV®) ('') est dépassée uniquement si l'un des termes de la somme $[C_1/T_1 + C_2/T_2 + \dots + C_n/T_n]$ excède l'unité. » [5] (*traduction libre*). Notons ici que les variables C_i représentent les concentrations observées des divers composants du mélange alors que les T_i correspondent à leurs valeurs limites (TLV®) respectives.

Une approche calquée sur celle de l'ACGIH a été adoptée au Québec. Ainsi, le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST) stipule que « 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** » [6]. Des règles semblables s'appliquent en France ; elles sont détaillées dans l'aide-mémoire technique ED984 publié par l'Institut national de recherche et de sécurité [7].

Dans ce contexte, il apparaît donc pertinent d'appliquer des principes similaires lors d'une exposition aiguë à plusieurs substances. Ainsi, lorsque deux ou plusieurs substances sont présentes sur le lieu d'un incident et qu'elles ont des effets similaires sur les mêmes organes du corps humain, les effets de ces substances sont considérés comme étant additifs. Dans ce cas, nous pouvons calculer l'indice d'exposition mixte aiguë (IEMA) d'un mélange de n substances pour un niveau de sévérité (AEGL-1, AEGL-2 ou AEGL-3) et pour une durée donnée (10 min, 30 min, 1 h, 4 h et 8 h), à partir de l'équation suivante :

$$IEMA = C_1/VL_1 + C_2/VL_2 + \dots + C_n/VL_n \quad (1)$$

ou

C_i = la concentration mesurée de la substance i ($1 \leq i \leq n$) sur le lieu de l'incident;

VL_i = la valeur limite (AEGL) qui s'applique à la substance i ($1 \leq i \leq n$) pour la durée et pour le niveau de sévérité considérés.

Si l'IEMA du mélange excède l'unité, la valeur AEGL du mélange de ces substances est dépassée.

L'objectif général de la présente recherche était de mettre au point un outil permettant de répondre aux questions concernant l'additivité toxicologique possible entre les substances d'un mélange pour lesquelles des valeurs limites d'exposition aiguë AEGL sont disponibles. L'outil mis au point s'inspire du projet MiXie, plus spécifiquement des travaux de sa première phase [8] visant à identifier les effets similaires que partagent les substances en vue de faciliter l'application de la convention d'additivité que prévoit la réglementation québécoise. La seconde

phase du projet [9], basée sur une revue de la littérature primaire, s'est intéressée aux interactions binaires entre les substances. Les résultats de ces travaux sont intégrés dans un outil accessible sur le site WEB de l'IRSST à l'adresse 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>.

C'est dans le cadre d'une recherche financée par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), maintenant devenue l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), que cette approche a pu être mise en place pour la première fois. Un utilitaire de calcul de l'IEMA, conçu pour être accessible dans Internet, a ainsi été mis au point pour 200 substances.

L'objectif spécifique du présent projet visait à compiler et à organiser les informations toxicologiques, principalement les effets toxiques et les organes ou systèmes affectés, de 100 substances supplémentaires dans la base de données existante.

L'outil conçu se limite aux aspects toxicologiques et ne touche que superficiellement les aspects de sécurité tels que les risques d'explosion ou de réactions chimiques entre les composants du mélange. Il se veut uniquement un instrument d'aide à la décision dans le cadre de la mise en œuvre d'un plan de prévention et de planification de mesures d'urgence lorsqu'un incident libère un mélange d'agents toxiques dans l'air ambiant. Il sera plus difficilement applicable à une situation d'urgence en cours, car il faut connaître les concentrations d'exposition pour les substances du mélange, ce qui nécessiterait un échantillonnage préalable. Il est toutefois important de préciser que l'hypothèse de l'additivité des effets toxiques des substances présentes dans un mélange est justifiée uniquement si ces substances agissent sur un même système biologique et si elles contribuent à une réponse commune. Ainsi, la connaissance à la fois des organes cibles et des effets qui y sont induits par les substances du mélange permet de prédire la possibilité d'additivité, même en l'absence d'information empirique sur la nature des interactions.

3. MÉTHODE DE TRAVAIL

3.1 Données toxicologiques

L'identification des effets toxiques et des organes cibles s'est poursuivie pour 68 substances¹ chimiques pour lesquelles les valeurs limites des AEGL étaient disponibles. Cette identification s'ajoute aux informations de 200 substances compilées précédemment lors de la réalisation du projet subventionné par l'AFSSET, aujourd'hui l'Anses. Uniquement des sources secondaires de la littérature préparées au sein de comités experts et reconnues internationalement ont été consultées, dont les *Technical Support Documents* (TSD), documents d'appui aux valeurs limites AEGL, ainsi que les documents produits par divers organismes, dont l'INRS, l'ACGIH, l'ATSDR, le NIOSH, l'IPCS, le DFG-MAK.

Les effets rapportés dans la littérature secondaire et les TSD ont été appariés à ceux d'une liste d'effets normalisée que nous avons élaborée. Ceux-ci ont ensuite été regroupés en classes dites d'effets similaires. Ces classes ont été développées dans le cadre des travaux de la première phase du projet Interactions toxicologiques [8] sur les expositions chroniques. L'annexe 8.2 contient les classes d'effets toxiques auxquelles nous avons eu recours pour décrire la toxicité des 268 substances étudiées. Il est à noter que certaines classes d'effets définies dans le cadre du projet Interactions toxicologiques, n'apparaissent pas dans cette annexe, car nous ne les avons pas utilisées ; ceci explique les brisures occasionnelles dans la continuité de la numérotation des classes. De plus, de nouvelles classes ont été créées pour les besoins du présent projet. Notamment, nous avons ajouté l'effet Atteintes létales dans lequel nous avons classé les études répertoriées par le NRC et ayant été utilisées pour l'établissement des valeurs AEGL. Chaque classe est accompagnée d'un bref argumentaire et de la liste des effets qu'elle contient. Les classes d'effets toxiques constituent la base du calcul des indices IEMA ; ce sont elles qui permettent d'inférer la possible additivité des effets d'une substance avec ceux d'une autre.

Au total, nous avons recueilli les informations toxicologiques de 268 substances ayant fait l'objet d'un TSD établissant les valeurs limites AEGL. Les informations toxicologiques recueillies sont centrées sur les effets et les organes cibles. Pour chaque substance, la cueillette des informations a débuté par un examen du TSD qui se base sur une revue de la littérature primaire. Les valeurs limites de chaque niveau AEGL sont établies en utilisant les données d'une ou de plusieurs études. Ces mêmes études sont parfois utilisées pour établir plusieurs niveaux AEGL à la fois. Les études retenues comme point de départ pour l'établissement des valeurs limites d'un niveau AEGL ont été acceptées comme telles, même si à l'occasion elles peuvent être remises en question. C'est notamment le cas lorsque l'établissement des valeurs AEGL repose sur des études rapportant la mort d'animaux sans préciser l'organe ou le système affecté. Nous avons créé une classe particulière d'effets pour ces situations que nous avons intitulée Atteintes létales.

¹ Le projet prévoyait traiter 100 substances ayant fait l'objet d'un TSD. Toutefois, le NRC n'a pas produit les 100 TSD attendus et nous avons été contraints de n'ajouter que 68 substances à notre base de données.

Les études dont les expériences ont été effectuées chez des humains ont préséance sur celles faites chez des animaux. Dans le cas où les études menées chez les humains étaient en nombre suffisant pour reconnaître un effet spécifique, les études rapportant des expériences sur les animaux ont été ignorées. Les études retenues ont été inscrites dans la base de données en précisant l'espèce. Pour les effets observés chez l'humain, nous avons précisé, lorsque cela était possible, s'il s'agissait d'un effet observé dans un milieu de travail ou chez des volontaires. Dans ce cas, l'espèce «Humain» est accompagnée de la mention « volontaires » ou « travailleurs ». Pour les résultats d'expériences faites sur des animaux, nous avons indiqué l'espèce; pour les cas où l'espèce n'était pas précisée ou si plusieurs espèces étaient impliquées, nous avons utilisé l'espèce «Animal».

Lorsqu'une valeur limite AEGL est établie à partir de l'observation d'un effet chez l'humain, le NRC utilise deux facteurs dits d'incertitude; un facteur intra-espèce et un facteur de modification dont le produit est rarement supérieur à 3. Lorsque cette valeur limite est établie à partir de l'observation d'un effet chez l'animal, le NRC utilise un facteur supplémentaire inter-espèce; le produit des trois facteurs est rarement supérieur à 30. Les facteurs utilisés dans les TSD sont conformes aux valeurs habituellement utilisées en analyse de risque. D'ailleurs, tel que mentionné dans un document de l'Anses [10], les facteurs de sécurité peuvent varier entre 1 et 10 pour la variabilité inter-espèce et de 1 à 5 pour la variabilité interindividuelle (intra-espèce).

Les mêmes facteurs de sécurité employés par le NRC pour établir les valeurs AEGL ont été utilisés pour décider si nous retenions ou non un effet. Dans un premier temps, le degré de sévérité de l'effet était établi en fonction des définitions des AEGL (AEGL-1, AEGL-2, AEGL-3). Puis, la valeur d'exposition associée à l'effet était normalisée en ayant recours au facteur de sécurité utilisé dans le TSD. Finalement, l'effet n'était associé au niveau AEGL identifié précédemment que si la valeur d'exposition normalisée se situait à l'intérieur des valeurs limites inférieure et supérieure le définissant. Par exemple, la substance A possède des valeurs AEGL-1, 2 et 3 pour 10 minutes d'exposition de 10 ppm, 100 ppm et 200 ppm respectivement. Dans la littérature secondaire, on recense une étude effectuée chez l'humain mentionnant qu'une exposition à 60 ppm pendant 10 minutes provoque une légère irritation des voies respiratoires supérieures. Cet effet est associé à la définition de l'AEGL-1, c'est-à-dire, la limite pour un malaise notable réversible. Cette concentration de 60 ppm était divisée par trois (facteur de sécurité provenant du TSD) ce qui donne 20 ppm. Le résultat de cette division se situe entre les valeurs de 10 ppm et de 100 ppm, ce qui correspond aux concentrations susceptibles de produire un effet de type AEGL-1. Dans un tel cas, l'effet était ajouté à la base de données. Par mesure de sécurité, l'effet aurait également été ajouté si le résultat de la division s'était situé sous les 10 ppm. Voici un second exemple dans lequel un effet rapporté par une étude ne serait pas retenu. Supposons qu'une étude rapporte, pour la même substance que celle de l'exemple précédent, une expérience où on a constaté une légère irritation oculaire chez des souris exposées pendant 10 minutes à 9000 ppm. Cet effet est associé à la définition de l'AEGL-1, c'est-à-dire, la limite pour un malaise notable réversible. Cette concentration de 9000 ppm était divisée par 30 (facteur de sécurité provenant du TSD) soit 300 ppm. Ce résultat se situe bien au-delà de la limite AEGL-3 de la substance A de 200 ppm, limite au-delà de laquelle un effet léthal est possible. Cet élément de la littérature ne peut être retenu.

Nous avons utilisé des facteurs de sécurité moyens, de 3 pour l'humain et de 30 pour l'animal, pour décider de retenir ou non un effet lorsque l'espèce affectée était différente de l'espèce

rapportée dans l'étude ayant servi à la détermination des AEGL. Par exemple, supposons que le NRC a utilisé une expérience faite avec des rats pour déterminer les valeurs de l'AEGL-1 et a appliqué un facteur de sécurité de 30. Dans la littérature secondaire, une étude rapporte une légère irritation des voies respiratoires supérieures (effet de niveau AEGL-1) chez des volontaires. Dans ce cas, nous avons utilisé par défaut le facteur de sécurité 3.

Occasionnellement, la littérature secondaire rapporte des effets sans les associer à un niveau d'exposition spécifique. Ces effets sont consignés dans la base de données dans le but d'informer l'utilisateur, mais ils ne sont pas pris en compte pour le calcul des IEMA. Pour les autres effets, c'est-à-dire ceux pour lesquels une valeur d'exposition était disponible, nous les avons rattachés au niveau AEGL à moins que le TSD n'établisse pas de valeur limite pour ce niveau. Cependant, les atteintes du type AEGL-1 et celles de type AEGL-2 ne sont pas prises en compte dans l'examen de l'additivité dès lors que le niveau d'exposition rapporté dépasse respectivement le seuil AEGL-2 ou AEGL-3.

Pour certaines substances, l'étude ayant servi à déterminer les valeurs de l'AEGL-3 rapporte des valeurs seuils de mortalité chez des espèces animales sans que ne soit précisée la cause des décès. Dans ces cas, nous avons utilisé un effet intitulé Atteinte létale. Cet effet ne précise pas d'organe cible et ne peut être pris en compte lors du calcul des IEMA.

3.2 Utilitaire

Toutes les informations sur les effets et les organes cibles des substances ont été consignées dans une base de données dans le but d'alimenter l'outil de calcul des IEMA d'un mélange. L'outil comme tel est écrit en langage de programmation Javascript et est accompagné d'un jeu de 268 fiches de substances en format HTML qui présentent l'ensemble des informations recueillies sur les substances.

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Access 2010 pour la saisie des données et leur organisation en une base de données. L'annexe 8.1 présente un schéma simplifié de la base de données. Les fiches HTML et une partie du code Javascript ont été générées par programmation C# dans l'environnement Visual Studio 2010 de Microsoft. Le code Javascript a été édité dans l'environnement Visual Studio 2010 puis optimisé avec le Closure Compiler de Google (Version : 20100917, révision 440).

Par ailleurs, nous nous sommes assurés de la compatibilité de l'outil au regard du rendu (HTML et Cascading Style Sheet) et du code Javascript avec les versions récentes des navigateurs les plus utilisés, Internet Explorer, Firefox et Google Chrome.

Lorsque deux substances ou plus (jusqu'à 10) ont en commun des organes cibles, l'utilitaire calcule l'IEMA avec l'équation 1, et ce, pour chaque niveau de sévérité AEGL (AEGL-1, 2 et 3) et chacune des durées (10 minutes, 30 minutes, 1 heure, 4 heures et 8 heures). Au total, jusqu'à 15 résultats différents d'IEMA peuvent être obtenus. Les résultats apparaissent dans un tableau indicatif contenant des hyperliens montrant le détail des calculs. Les cellules du tableau indicatif peuvent revêtir plusieurs couleurs pour attirer l'attention de l'utilisateur. Le bleu clair indique

que l'IEMA est plus petit que 100 %; l'orange indique que l'IEMA pourrait dépasser 100 %; le rouge indique que l'IEMA est plus grand que 100 %.

Il s'est avéré nécessaire en cours de projet de revoir en profondeur le fonctionnement de l'utilitaire, en particulier la présentation des résultats et la prise en charge de l'atteinte létale. À cet effet, un groupe de travail restreint a été mis sur pied pour proposer différentes solutions.

Le modèle exclut expressément, lors du calcul des IEMA, l'effet Atteinte létale. Des 268 substances étudiées, 31 (voir l'annexe 8.3) se sont vues attribuer cet effet. Toutefois, l'utilitaire est en mesure de déduire les circonstances dans lesquelles le calcul de l'IEMA, pour un mélange dont l'une ou plusieurs substances sont associées à l'effet Atteinte létale, pourrait dépasser ou non l'unité (100 %). Dans ces conditions, nous avons décidé que l'utilitaire devait calculer en parallèle un second IEMA en considérant que l'effet Atteinte létale s'additionne à tous les autres effets des substances du mélange. Ces résultats ne sont pas présentés à l'utilisateur, mais ils ont des répercussions sur le tableau indicatif des résultats des IEMA. En effet, lorsque l'IEMA calculé ne dépasse pas l'unité alors que l'IEMA tenant compte de l'atteinte létale le dépasse, les cases correspondantes revêtent la couleur orange pour indiquer que l'IEMA pourrait être plus grand que 100 %. Évidemment lorsque l'IEMA calculé (sans tenir compte de l'atteinte létale) est supérieur à l'unité, la cellule demeure de couleur rouge.

Prenons un mélange de trois substances pour illustrer le cas d'un calcul de l'IEMA lorsque l'atteinte létale est présente. Les substances A et B ont en commun une atteinte des voies respiratoires inférieures en AEGL-3. La substance C possède uniquement l'effet Atteinte létale en AEGL-3. Les substances A, B et C ont respectivement des valeurs seuils de 100, 200 et 400 ppm pour le niveau AEGL-3 pour la durée d'exposition de 10 minutes. Les trois substances sont en mélange dans l'air à des concentrations respectives de 25 (A), 50 (B) et 300 (C) ppm. En principe, la substance C est exclue du calcul de l'IEMA puisqu'elle n'a aucun effet similaire à ceux des substances A et B. L'IEMA serait égal à 0,5 ($25/100 + 50/200$). Dans un calcul parallèle, l'utilitaire fait la supposition que l'effet Atteinte létale est similaire à l'atteinte des voies respiratoires supérieures et effectue le calcul de l'IEMA qui, cette fois, inclut la substance C. Le résultat est alors plus grand que 100 % ($25/100 + 50/200 + 300/400 = 1.25$). Dans ce cas, la case AEGL-3 à 10 minutes, du tableau indicatif, sera de couleur orange pour indiquer qu'un dépassement de l'IEMA est possible.

4. RÉSULTATS

Au total, les données disponibles pour 68 substances ont été colligées et organisées. Il nous a été impossible de traiter les 100 substances supplémentaires annoncées dans les objectifs du projet. Le nombre total de substances chimiques inclus dans la base de données se chiffre à 268 soit l'ensemble des substances pour lesquelles le NRC a publié un TSD.

4.1 Données toxicologiques

Nous avons construit une base de données pour les 268 substances toxiques ayant fait l'objet d'un TSD par le NRC. La base de données inclut les valeurs d'expositions limites AEGL déterminées dans les TSD, les effets toxiques des substances et les organes affectés. Lorsqu'elles étaient disponibles, les informations suivantes ont été incluses : la masse moléculaire, les facteurs de conversion de ppm à mg/m³ et de mg/m³ à ppm, le *level of distinct Odor Awareness* (LOA) (), la limite inférieure d'explosivité (LIE) et les incompatibilités ou réactivités du produit.

4.2 Calcul de l'IEMA

Le calcul de l'IEMA d'un mélange de n substances pour un niveau de sévérité (AEGL-1, AEGL-2 ou AEGL-3) et pour une durée donnée (10 min, 30 min, 1 h, 4 h et 8 h) s'effectue selon l'équation 1 décrite précédemment, soit :

$$IEMA = C_1/VL_1 + C_2/VL_2 + \dots C_n/VL_n$$

Un total de 15 IEMA est calculé lorsque deux substances ou plus ont un organe cible commun. Le calcul peut être illustré par l'exemple suivant. Une substance A possède, pour un temps d'exposition de 10 min, des valeurs limites de 10 ppm, 100 ppm et 200 ppm pour les niveaux AEGL-1, 2 et 3, respectivement. De même, une substance B possède, pour la même durée d'exposition les valeurs limites de 20 ppm, 200 ppm et 400 ppm pour les niveaux AEGL-1, 2 et 3, respectivement. Les deux substances ont des organes cibles communs pour tous les niveaux AEGL. Les deux substances sont présentes dans l'air ambiant à des concentrations de 20 ppm (substance A) et de 40 ppm (substance B). La valeur calculée de l'IEMA pour le niveau AEGL-1 est 4 (20/10 + 40/20), alors que pour le niveau AEGL-2, elle est de 0,4 (20/100 + 40/200). Enfin, pour le niveau AEGL-3, l'IEMA est de 0,2 (20/200 + 40/400). Cet exemple illustre le cas où le résultat du calcul de l'IEMA est plus grand que 1 (>1) en AEGL-1 mais plus petit que 1 (<1) pour les niveaux AEGL-2 et 3. Cet exemple présente le calcul des IEMA pour la durée d'exposition de 10 minutes, donc pour seulement trois des 15 IEMA.

4.3 Utilitaire

La base de données nous a permis de créer un outil capable d'effectuer le calcul des IEMA d'un mélange pouvant compter jusqu'à 10 substances. L'utilisateur doit, pour chacune des substances qu'il a choisies, donner la concentration exprimée en ppm ou en mg/m³. Le calcul s'effectue automatiquement dès que les données sont validées. Dans un premier temps, les résultats s'affichent sous la forme d'un tableau (figure 1). Les lignes correspondent aux niveaux AEGL et les colonnes aux périodes de 10 min, de 30 min, de 1 h, de 4 h et de 8 h. Chaque case d'un niveau AEGL et d'une durée donnée ayant un résultat de l'IEMA plus grand ou égal à 100 %² s'illumine en rouge. Le tableau donne un portrait global du niveau de danger du mélange de substances aux concentrations définies par l'utilisateur.

Tous les résultats	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h
AEGL-1	i	i	i	i	i
AEGL-2	i	i	i	i	i
AEGL-3	i	i	i	i	i

	IEMA < 100 %
	IEMA pourrait dépasser 100 %
	IEMA > 100 %

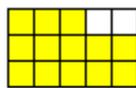
Figure 1 – Tableau indicatif des résultats des IEMA (la couleur rouge indique une valeur de l'IEMA plus grande ou égale à 100 %).

La figure 1 illustre un exemple dans lequel, peu importe le temps d'exposition, il y aura des effets atteignant le niveau de sévérité AEGL-1 alors que des effets de type AEGL-2 ne se produiront que lors d'une exposition dont la durée dépasse 1 h. Des effets de niveau AEGL-3 se produiront à partir de 4 h d'exposition. Chaque case du tableau est marquée de la lettre i, pour rappeler à l'utilisateur que des informations supplémentaires sont disponibles. Ainsi le tableau est constitué d'hyperliens permettant de voir le détail des calculs des IEMA. En cliquant sur une

² Dans la pratique, on considère que l'IEMA atteint 100 % dès qu'il est supérieur à 99,5 %.

des cases marquées par la lettre « i », le détail des calculs pour un niveau AEGL et un temps d'exposition s'affiche. De façon similaire, les en-têtes des rangées et des colonnes permettent de voir le détail des calculs pour un niveau AEGL donné et respectivement pour une durée donnée. Un guide d'utilisation montrant en détail le fonctionnement de l'utilitaire et expliquant la présentation des résultats du calcul des indices IEMA est disponible en ligne au site : <http://www.irsst.qc.ca/-outil-guide-outil-calcul-iema.html>.

L'utilitaire donne accès aux fiches des substances. Celles-ci contiennent l'ensemble des informations toxicologiques utilisées lors du calcul. On y retrouve le tableau des valeurs AEGL, de même que la présentation des effets regroupés par classe d'effets toxiques et associés aux seuils AEGL. Les figures 2 et 3 illustrent la façon dont est présentée l'association d'un effet aux seuils AEGL; une cellule blanche signifie que l'effet ne peut être associé à la valeur limite correspondante, alors qu'une cellule jaune signifie que l'effet lui est bien associé.

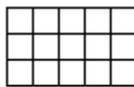


Atteinte du système nerveux central

L'effet se manifeste

- au niveau AEGL-1 pour les durées de 10 min, 30 min, 1h,
- au niveau AEGL-2 pour les durées de 10 min, 30 min, 1h, 4h, 8h, et
- au niveau AEGL-3 pour les durées de 10 min, 30 min, 1h, 4h, 8h.

Figure 2 – Association d'un effet aux valeurs AEGL.



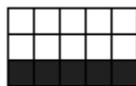
Atteinte oculaire

L'effet n'est associé à aucun niveau AEGL.

Il n'est signalé qu'à titre informatif et ne sera pas pris en compte lors de l'application de la convention d'additivité.

Figure 3 – Association d'un effet aux valeurs AEGL.

La présentation de l'effet Atteinte létale diffère : l'association de l'effet à des valeurs limites n'est pas prise en compte lors du calcul de l'IEMA (figure 4). Pour rappel, cette mention apparaît lorsque les organes ou systèmes biologiques impliqués dans la survenue du décès ne sont pas identifiés dans la documentation AEGL.



Atteinte létale

L'« atteinte létale » ne peut servir à l'application de la convention d'additivité. Elle n'est donc mentionnée ici qu'à titre informatif.

L'effet se manifeste

- au niveau AEGL-3 pour les durées de 10 min, 30 min, 1h, 4h, 8h.

Figure 4 – Association de l'effet Atteinte létale aux valeurs AEGL.

Nous avons consacré du temps à l'amélioration de l'utilitaire que nous avons créé lors de la première phase des travaux subventionnée par l'AFSSET. Son perfectionnement était nécessaire afin d'apporter des solutions aux limites rencontrées telles que la classe d'effet Atteinte létale. Son utilisation a également été simplifiée et est maintenant plus conviviale.

5. DISCUSSION

5.1 Données toxicologiques

Les données (organes cibles et effets) des études utilisées par le NRC sont acceptées telles quelles, puisqu'elles sont à la base des valeurs AEGL. Toutefois, à quelques occasions, les effets pris en considération n'étaient pas associés à des expositions aiguës ou n'étaient pas clairement établis. Il y a donc des cas où les effets considérés pourraient être mis en doute ou ne sembleraient pas pertinents. Par exemple, quelques études ayant servi à déterminer les valeurs de l'AEGL-3 ont présenté des valeurs pour un seuil de mortalité chez des espèces animales sans préciser la cause du décès. Dans ces cas, les effets ont été simplement désignés Atteinte létale. L'effet Atteinte létale ne précise pas l'organe cible en cause et ne peut donc pas être considéré dans le calcul de l'IEMA. De plus, pour certaines substances, une atteinte létale a été utilisée pour déterminer non seulement les valeurs limites du niveau AEGL-3, mais également celles du niveau AEGL-2. L'annexe 8.3 donne la liste des substances pour lesquelles l'atteinte létale a été utilisée dans la détermination des valeurs limites du niveau AEGL-3 et, à l'occasion, du niveau AEGL-2.

Nous avons classé les études selon les différents niveaux AEGL-1, 2 ou 3. Nous avons supposé que, par défaut, lorsqu'un effet est classé à un niveau AEGL-1 ou AEGL-2, il s'aggrave lorsque les concentrations d'exposition atteignent des valeurs correspondant aux niveaux AEGL-2 et 3, ou AEGL-3, respectivement. En prolongeant les effets d'un niveau à l'autre, nous appliquons la règle de la prudence qui est illustrée par l'exemple suivant : L'effet utilisé pour l'établissement de la valeur AEGL d'un produit est l'irritation des voies respiratoires supérieures au niveau AEGL-1, mais les effets utilisés pour les niveaux AEGL-2 et 3 sont associés à une atteinte du système nerveux central. Dans ce cas, l'atteinte du système nerveux central peut se produire aux niveaux 2 et 3 sans que les effets de l'irritation des voies respiratoires supérieures soient réellement aggravés. Dans le cadre de ce projet, en adoptant une attitude de prudence, nous avons considéré que l'irritation des voies respiratoires supérieures s'aggrave jusqu'au niveau AEGL-3.

Par ailleurs, à l'occasion, le NRC n'est pas en mesure d'établir une valeur limite pour diverses raisons telles que le manque d'informations, une pente de la courbe dose-réponse trop abrupte laissant un écart trop petit entre les valeurs de l'AEGL-1 et celles de l'AEGL-2, etc. Dans ces situations, la désignation « NR », pour non renseigné, est retrouvée dans les tableaux des valeurs AEGL (figure 5). Dans de tels cas, nous avons dû classer les études recensées dans la littérature secondaire aux niveaux AEGL possédant une valeur seuil. Par exemple, si pour un produit donné aucune valeur limite n'est établie pour le niveau AEGL-1 et que, par contre, des études rapportent des effets à une concentration d'exposition moindre que celle du niveau AEGL-2, nous avons associé ces effets au niveau AEGL-2.

Valeurs limites					
	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h
AEGL-1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL-2	9 ppm 20 mg/m ³	9 ppm 20 mg/m ³	7 ppm 16 mg/m ³	2,9 ppm 6,5 mg/m ³	1,4 ppm 3,2 mg/m ³
AEGL-3	46 ppm 100 mg/m ³	46 ppm 100 mg/m ³	37 ppm 83 mg/m ³	23 ppm 52 mg/m ³	12 ppm 7 mg/m ³

NR: non renseigné. La documentation des AEGL ne fournit pas une valeur limite. (Absence de recommandations étant donné le manque d'informations.)

Figure 5 – Tableau des valeurs AEGL contenant la désignation NR.

Dans certains cas, les études ayant servi à établir les valeurs seuils des AEGL-3 sont également utilisées pour établir les valeurs des AEGL-2. Dans ces cas, le NRC applique habituellement un facteur de 3 entre les valeurs AEGL-2 et AEGL-3. Or, ce type d'études rapporte des atteintes dont la gravité est élevée : dans la base de données, nous avons associé ces atteintes aux niveaux AEGL-2 et AEGL-3. Ainsi, à quelques occasions, un effet dont la gravité correspond à la définition de l'AEGL-3 peut aussi être associé au niveau AEGL-2.

Nous avons également inclus dans la base de données les informations relatives aux incompatibilités et à la réactivité des produits chimiques avec d'autres agents ainsi que les indications de risques (R) et les conseils de prudence (S) (phrases R et S) qui leurs sont associées. Ces informations sont présentes seulement sur les fiches individuelles de chaque produit et ne se veulent qu'une indication des risques potentiels autres que les risques toxicologiques. Dans le cadre de la mise en application du Système général harmonisé visant à unifier les systèmes nationaux d'étiquetage des matières dangereuses, les phrases R et S ont été remplacées par les phrases H. Les phrases R et S sont obsolètes en vertu du règlement européen *Classification, labelling and packaging of substances and mixtures* (CLP). Les utilisateurs sont invités à consulter d'autres sources d'information afin de connaître les risques et les conseils de prudence associés aux substances. Cette invitation s'applique également aux incompatibilités et à la réactivité des substances.

5.2 Utilitaire

En développant les AEGL, le but du NRC était d'indiquer la nature et la gravité des risques qu'encourent des personnes exposées à des concentrations de substances toxiques dépassant certaines valeurs seuils. Toutefois, elles ne tiennent pas compte des risques associés à

l'exposition à un mélange de substances. L'utilisation des valeurs AEGL comme base du calcul des indices IEMA pose des difficultés et entraîne certaines limitations.

Lorsque le NRC n'a pas été en mesure d'établir une valeur limite pour un niveau et une durée donnés, pour lequel nous avons conséquemment utilisé la désignation *not recommended* « NR » (voir section 5.1), l'IEMA calculé est probablement sous-estimé. Dans le tableau indiquant les résultats, on met en évidence cette sous-estimation probable par des cases de couleur orange. La figure 6 illustre l'impact des NR sur le tableau indicatif des résultats. En effet, dans cet exemple le seuil de 100 % n'est jamais dépassé lors du calcul des IEMA. Pourtant, une coloration orange apparaît sur le fond des cases pour tous les temps d'exposition du niveau AEGL-1 ainsi que pour les niveaux AEGL-2 et AEGL-3 aux temps d'exposition de 4 h et de 8 h. Cette coloration orange s'explique par la présence dans le mélange d'une substance pour laquelle le NRC n'a pu établir de valeurs limites à ces niveaux et temps d'exposition. Il est donc possible que le calcul de l'IEMA soit sous-estimé et qu'il dépasse 100 %.

<u>Tous les résultats</u>	<u>10 min</u>	<u>30 min</u>	<u>1 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>
<u>AEGL-1</u>	i	i	i	i	i
<u>AEGL-2</u>	i	i	i	i	i
<u>AEGL-3</u>	i	i	i	i	i

	IEMA < 100 %
	IEMA pourrait dépasser 100 %
	IEMA > 100 %

Figure 6 – Exemple de l'impact des NR sur le tableau indicatif des résultats.

Par contre, dans certaines circonstances, il est possible d'affirmer que l'IEMA dépasse l'unité (100 %) malgré le fait qu'il soit impossible de calculer un IEMA ou que le calcul de celui-ci soit inférieur à l'unité. Lorsque l'IEMA calculé pour un niveau et un temps d'exposition dépasse l'unité, on doit considérer qu'il en va de même pour des temps d'exposition plus longs au même niveau et à des temps d'exposition supérieurs ou égaux pour les niveaux inférieurs. La figure 7 présente le même mélange de substances que celui de la figure 6, mais à des concentrations d'exposition plus élevées. L'IEMA calculé pour le temps d'exposition de 1 h au niveau de l'AEGL-2 dépasse l'unité. On considère donc que l'IEMA dépasse l'unité pour les plages de 4 h

et de 8 h ainsi que pour les plages de 1 h, de 4 h et de 8 h du niveau AEGL-1; les cases correspondantes sont alors sur un fond de couleur rouge.

Tous les résultats	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h
AEGL-1	i	i	i	i	i
AEGL-2	i	i	i	i	i
AEGL-3	i	i	i	i	i

i	IEMA < 100 %
i	IEMA pourrait dépasser 100 %
i	IEMA > 100 %

Figure 7 – Exemple d'une situation où il est possible de déduire des dépassements de la limite du 100 %.

Comme mentionné précédemment, les effets de niveau AEGL-1 se prolongent vers les niveaux AEGL-2 et AEGL-3 et les effets de niveaux AEGL-2 vers le niveau AEGL-3. Afin d'améliorer les calculs des IEMA de chaque niveau et durée d'exposition, il serait nécessaire de connaître la relation dose-réponse pour les effets de chaque substance. De cette manière, nous limiterions la prolongation des effets se produisant à faible concentration mais n'augmentant pas en sévérité malgré une augmentation de la concentration ou de la durée d'exposition. Malheureusement, ces informations sont rarement disponibles. Ainsi, entreprendre un tel projet s'avère complexe et requiert probablement plusieurs années de travail. Nous avons donc simplement mentionné cette limite à titre informatif. En prolongeant les effets d'un niveau à l'autre, nous appliquons la règle de la prudence.

Nous ne pouvons pas établir avec assurance les impacts d'un IEMA dépassant largement l'unité. En effet, le modèle actuel ne permet pas de déduire la gravité des conséquences d'une exposition à un mélange dont l'IEMA dépasse les 100 %. La figure 8 présente l'exemple d'un mélange de huit substances possédant un effet Irritation des voies respiratoires supérieures et ayant chacune une concentration évaluée légèrement au-dessus du seuil AEGL-1. Le détail du calcul des IEMA pour l'AEGL-1, 10 min, est présenté à la figure 9.

Tous les résultats	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h
AEGL-1	i	i	i	i	i
AEGL-2	i	i	i	i	i
AEGL-3	i	i	i	i	i

	IEMA < 100 %
	IEMA pourrait dépasser 100 %
	IEMA > 100 %

Figure 8 – Tableau indicatif des IEMA avec dépassement du niveau AEGL-1.

Sommaire des classes d'effets toxiques concernées

Classe d'effets toxiques		Total	Substances							
			1	2	3	4	5	6	7	8
C1	Atteintes oculaires	536%	110%			106%	107%	101%		111%
C2	Atteintes des voies respiratoires supérieures	868%	110%	106%	117%	106%	107%	101%	110%	111%
C3	Atteintes des voies respiratoires inférieures	107%					107%			
C19	Atteintes du système nerveux central	211%	110%					101%		

Figure 9 – Détail du calcul pour un IEMA dépassant largement les 100 % pour le niveau d'exposition AEGL-1 10 minutes.

En observant ces résultats, nous pouvons nous demander si les effets sur les voies respiratoires supérieures ne seront pas plus sévères que les effets correspondant à la définition de l'AEGL-1. Il est donc fortement suggéré d'être prudent en présence de résultats semblables.

Dans tous les cas, l'utilisateur ne saurait d'aucune manière remplacer un avis professionnel éclairé sur une situation spécifique. Nous conseillons donc aux utilisateurs de consulter chaque fiche individuelle des substances qui entrent dans la composition d'un mélange. Toutefois, l'outil peut

être d'une grande utilité, notamment dans l'élaboration de plans de mesures d'urgence. Il est avant tout une importante base de données qui permet de consulter rapidement les informations toxicologiques sur les effets associés à une exposition aiguë de 268 substances. Pour un mélange de substances, l'utilitaire calcule un IEMA déterminant les effets susceptibles de se produire aux concentrations données par l'utilisateur. Il présente les résultats dans un tableau indicatif permettant de déterminer en un coup d'œil si le mélange de substances est potentiellement dangereux. Le tableau indicatif de l'IEMA est composé d'hyperliens à chaque cellule permettant de connaître le détail du calcul ainsi que les effets associés. En somme, en dépit des limites soulevées, l'utilitaire fournit des informations pertinentes pour l'évaluation des risques toxicologiques d'un mélange de substances.

Enfin, l'utilitaire peut être consulté sur le site Web de l'IRSST :

<http://www.irsst.qc.ca/-outil-outil-calcul-iema.html>

et sur le site du Département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal :

http://www.dsest.umontreal.ca/recherche_rayonnement/mixie-aigu/index.htm.

6. CONCLUSION

Dans une perspective de prévention, l'identification de l'additivité des effets toxiques d'un mélange de substances s'avère importante. Cette connaissance permet de mieux cerner les risques potentiels encourus par les personnes présentes sur les lieux d'accidents impliquant un largage subit dans l'atmosphère de plusieurs substances chimiques.

Dans ce projet, nous avons produit une base de données comportant les valeurs AEGL et les informations toxicologiques de 268 substances (le NRC n'a pas pu établir de valeur AEGL pour le nombre de 300 substances prévu initialement dans ce projet). Nous avons créé un utilitaire capable de calculer l'IEMA par rapport aux valeurs et aux durées des AEGL et nous avons rendu cet utilitaire accessible dans l'Internet.

Les informations disponibles dans les documents utilisés pour l'élaboration de l'utilitaire présentent parfois des lacunes et certaines situations de calcul d'IEMA peuvent être sujettes à discussions. Ainsi, les renseignements fournis dans cet utilitaire ne doivent jamais se substituer à un jugement d'un professionnel.

Néanmoins, cet outil facilitera sans aucun doute le travail des personnes appelées à élaborer des plans d'urgence pour des expositions potentielles à des mélanges de substances que ce soit pour répondre à des incidents chimiques dans les entreprises (déversements, incendies, explosions) ou à des incidents routiers ou ferroviaires lors du transport de matières dangereuses.

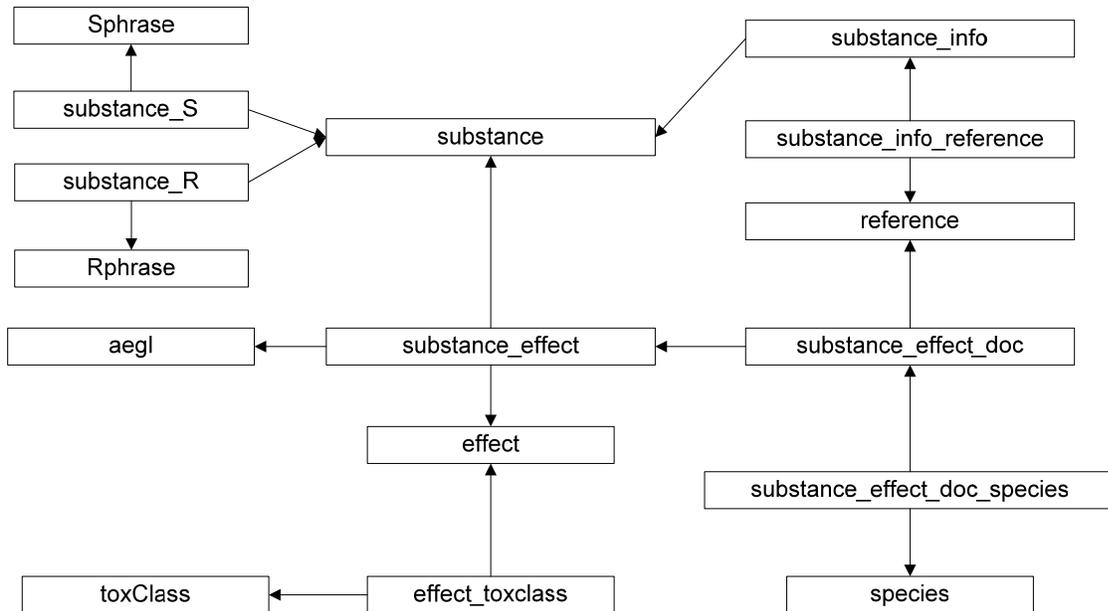
7. BIBLIOGRAPHIE

1. EPA. Acute Exposure Guideline Levels (AEGl), <http://www.epa.gov/oppt/aegl/> (Dernière consultation : 8 novembre 2011). EPA.
2. AIHA. « Workplace Environmental Exposure Level Guides », ERPG/WEEL, Handbook, 2011.
3. Mumtaz, M, «Principles and practice of Mixtures toxicology. ». Wiley-VCH, ISBN: 978-3-529-31992-3.
4. Zelinger, H. I. «Human toxicology of chemical mixtures. » 2nd edition. ELSEVIER, ISBN : 978-0-8155-1589-0.
5. ACGIH. « TLVs® and BEIs® Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices », Signature Publications, 2008.
6. Éditeur officiel du Québec. Règlement sur la qualité du milieu du travail. Québec, Éditeur officiel du Québec, octobre 2011. (c. S-2.1, r.15).
7. Institut National de Recherche et de Sécurité. « Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France ». ED 984 Aide-Mémoire Technique, 2008. <http://www.inrs.fr/> (Dernière consultation : 8 novembre 2011).
8. Vyskocil, A., Tardif, R., Brodeur, J., Gérin, M. Viau, C., Drolet, D., Lemay, F., Truchon, G., Lapointe, G. « Interactions toxicologiques en milieu de travail ». Phase 1, Rapport de recherche R-279, IRSST, 2001.
9. Vyskocil, A., Viau C., Tardif, R., Bégin D., Gérin, M., Gagnon F., Drolet, D., Lemay, F., Truchon, G., Baril M., Lapointe, G., Gagnon N. « Impact des interactions toxicologiques sur la gestion des situations d'exposition à des contaminants multiples ». Phase 2, Rapport de recherche R-425, IRSST, 2005.
10. Agence Française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. « Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel». Mission permanente VLEP, mars 2010. http://www.anses.fr/ET/DocumentsET/10_09_VLEP_Methodo_Rapport_290610.pdf (Dernière consultation : mars 2011).
11. ECETOC. « Contribution to the methodology for the development of acute exposure threshold levels in case of accidental chemical release », Technical report n°100, Bruxelles, juillet 2006.
12. Vyskocil, A., Drolet, D., Viau C., Brodeur, J., Tardif, R., Gérin, M., Baril M., Truchon, G., Lapointe, G. « Database for the toxicological evaluation of mixtures in occupational atmosphere». ETAP, 18(2004) 235-242.

13. Vyskocil, A., Drolet, D., Viau C., Lemay, F., Lapointe, G., Tardif, R., Truchon, G., Baril M., Gagnon N., Gagnon F., Bégin D., Gérin, M. «A Web tool for the identification of potential interactive effects of chemical mixtures», JOEH, 4(2007)281-287.

8. ANNEXES

8.1 Schéma simplifié de la base de données



aegl : correspond à un couple comportant un niveau AEGL et une plage de temps d'exposition.

effect : effet toxique.

effect_toxClass : lien d'un effet à une classe d'effets similaires.

reference : référence bibliographique.

Rphrase : phrase R.

species : espèce, peut être l'humain.

Sphrase : phrase S.

substance_R : lien d'une substance à une phrase R.

substance_S : lien d'une substance à une phrase S.

substance_effect : lien d'une substance à un effet.

substance_effect_doc : description de l'effet d'une substance, apporte des précisions sur un effet rattaché à une substance et contient un renvoi à une référence bibliographique.

substance_effect_doc_species : permet d'associer une espèce à la description d'un effet d'une substance

substance_info : une information complémentaire sur une substance.

substance_info_reference : lien entre une information complémentaire sur une substance et une référence bibliographique.

substance : substance.

toxClass : classe d'effets similaires.

8.2 Classes d'effets toxiques

C1 - Atteintes oculaires

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

Atteinte oculaire

Cataracte

Irritation des yeux

Nécrose de la cornée

C2 - Atteintes des voies respiratoires supérieures

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

Irritation des voies respiratoires supérieures

Perforation du septum nasal

C3 - Atteintes des voies respiratoires inférieures

On ne doit pas considérer tous les sensibilisants comme additifs. En effet, nous ne savons pas, en ce qui concerne l'asthme par mécanisme de sensibilisation, si le fait d'être exposé à la fois à deux ou trois substances sensibilisantes augmente le risque de sensibilisation à l'une ou à l'autre. Dans le cas de ces mécanismes de sensibilisation allergique, la spécificité des mécanismes immunitaires en jeu suggère généralement qu'une telle additivité est improbable dans la plupart des cas. On doit considérer tous les irritants pulmonaires comme additifs. Contrairement au cas des sensibilisants, le mécanisme de l'irritation est non spécifique et il est logique de penser que les effets bronchiques induits par un premier irritant puissent être augmentés par les effets semblables induits par un second irritant. Il nous est apparu opportun d'examiner plus spécifiquement cette question des irritants puisque de nombreuses valeurs limites d'exposition sont établies sur la base de cet effet critique. On doit considérer qu'il y a additivité entre les irritants et les sensibilisants. Il existe même un effet potentialisateur de substances irritantes sur la réaction à un agent sensibilisant. L'étude de l'additivité des effets pulmonaires engendrés par les substances chimiques fait ressortir toute la complexité de cette question et l'importance de la connaissance des mécanismes d'action dans ce domaine. En effet, certaines substances vont agir plus spécifiquement à un « étage » pulmonaire plutôt qu'à un autre. Par exemple, les irritants agissent surtout à l'étage bronchique alors que les fibres minérales ont surtout un effet au niveau du parenchyme pulmonaire (les alvéoles). De ce point de vue, il est possible qu'il ne faille pas toujours considérer une additivité entre les agents irritants et les agents fibrosants, par exemple. Toutefois, il nous est apparu, qu'à moins d'examiner substance par substance les connaissances scientifiques sur les mécanismes par lesquels elles causent des effets pulmonaires, l'approche prudente adoptée jusqu'ici nous porte à considérer une possible additivité entre les substances causant l'un ou l'autre des effets décrits dans cette classe. Comme indiqué ci-devant, nous avons considéré raisonnable de faire une exception pour les agents sensibilisants entre eux.

Asthme**Atteinte des voies respiratoires inférieures****Atteinte pulmonaire****Bronchite****Broncho-pneumonie****Emphysème pulmonaire****Fibrose pulmonaire****Irritation des voies respiratoires inférieures****Oedème pulmonaire****Pneumonie chimique****C4 - Perturbation du transport de l'oxygène**

Cette classe regroupe les effets qui perturbent 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. On peut conclure qu'aucun des effets de cette classe n'est indépendant des autres effets qui en font partie.

Anémie**Asphyxie simple****Atteinte du système hématopoïétique****Carboxyhémoglobinémie****Hémolyse****Inhibition de la cytochrome oxydase****Inhibition de la synthèse de l'hème****Interférence avec la production d'énergie****Méthémoglobinémie****C6 - Atteintes du système hématopoïétique**

Pour l'instant, cette classe ne contient qu'un seul effet bien défini.

Anémie**C7 - Acidose métabolique**

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

Acidose métabolique

C10 - Atteintes du système immunitaire

Pour l'instant, cette classe ne contient qu'un seul effet générique correspondant au nom même de cette classe. Elle pourrait en principe comprendre diverses substances agissant selon des mécanismes immunologiques, soit semblables, soit différents.

Atteinte du système immunitaire

C11 - Atteintes hépatiques

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

Atteinte hépatique

Nécrose du foie

C12 - Atteintes de la rate

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

Atteinte de la rate

C13 - Atteintes rénales

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

Atteinte rénale

Atteinte tubulaire

C14 - Atteintes gastro-intestinales

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

Atteinte gastro-intestinale

C15 - Atteintes du système cardiaque

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

Atteinte du système cardiaque

C16 - Vasoconstriction

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

Atteinte du système vasculaire

Vasoconstriction

C17 - Vasodilatation

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

Atteinte du système vasculaire

Vasodilatation

C18 - Atteintes du système nerveux autonome

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

Atteinte du système nerveux autonome

Inhibition des cholinestérases

C19 - Atteintes du système nerveux central

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

Atteinte du système nerveux central

Convulsion du système nerveux central

Dépression du système nerveux central

C20 - Atteintes du système nerveux périphérique

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

Atteinte du système nerveux périphérique

C25 - Érosion dentaire

Pour l'instant, cette classe ne contient qu'un seul effet bien défini.

Érosion dentaire

C27 - Atteintes cutanées

On ne doit pas considérer tous les sensibilisants comme additifs. En effet, les sensibilisants agissent par l'intermédiaire de réactions immunitaires spécifiques qui ne doivent pas être considérées comme additives. Toutefois, si la structure chimique de deux sensibilisants est très semblable, on pourrait rencontrer des réactions croisées dans lesquelles, par exemple, les lymphocytes sensibilisés à un allergène réagissent également contre le second. Par ailleurs, il a été constaté empiriquement que certains allergènes se jumellent souvent de façon inattendue comme par exemple le nickel et le cobalt. On doit considérer tous les irritants cutanés comme additifs. Ces dernières considérations incluent les corrosifs, puisqu'un corrosif appartient à la classe des irritants. On distingue les irritants faibles, modérés et forts. Les corrosifs appartiennent à ce dernier sous-groupe d'irritants. Ils provoquent souvent de la nécrose cellulaire. On doit considérer qu'il y a additivité entre les irritants et les sensibilisants. En effet, une peau dans laquelle une réaction immunitaire s'est produite présentera des caractéristiques d'inflammation. Si l'on ajoute là-dessus un irritant qui agit lui-même par un mécanisme inflammatoire, il y aura additivité. Inversement, une peau dont l'intégrité de la couche cornée est altérée par un irritant offrira à un sensibilisant une meilleure pénétration secondaire à l'altération de la couche cornée. En conclusion, il est impossible de conclure que chacun des effets de cette classe est indépendant des autres effets. Il faudra traiter individuellement la possibilité d'interactions entre les sensibilisants dans les mélanges concernés.

Atteinte cutanée

Dermatite de contact

Irritation de la peau

Sensibilisation de la peau

C28 - Atteintes du système reproducteur mâle

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

Atteinte du système reproducteur mâle

Atteinte testiculaire

C30 - Atteintes embryonnaires et fœtales

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

Atteinte embryonnaire et fœtale

C31 - Effet tératogène

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

Effet tératogène

C33 - Atteintes létales

Cette classe ne compte qu'un effet générique qui regroupe tout effet léthal rapporté pour lequel aucune précision sur la cause de la mort n'est donnée. Il n'est pas suffisant pour deux substances d'appartenir à cette classe pour que s'applique la convention d'additivité.

Atteinte létales

C34 - Atteintes des glandes surrénales

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

Atteinte des glandes surrénales

C35 - Atteintes du système vestibulaire

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

Atteinte du système vestibulaire

8.3 Substances liées à la classe Atteintes létales

Utilisation de l'atteinte létale pour l'établissement des valeurs limites pour les niveaux AEGL 2 et 3		
Substance	AEGL-2	AEGL-3
1,2-Diaminoéthane		Oui
Acétonecyanhydrine		Oui
Acide cyanhydrique		Oui
Adamsite		Oui
Agent GA (Tabun)		Oui
Agent GB (Sarin)		Oui
Agent GD (Soman)		Oui
Agent GF		Oui
Agent VX		Oui
Alcool allylique		Oui
Benzilate de 3-quinuclidinyle		Oui
Brome		Oui
Chlorotrifluoroéthylène		Oui
Chlorure de sulfuryle	Oui	Oui
Cyanure de calcium		Oui
Cyanure de potassium		Oui
Cyanure de sodium		Oui
Dioxyde de soufre		Oui
Diphénylchloroarsine	Oui	Oui
Éthyldichloroarsine	Oui	Oui
Gaz moutarde (Agent HD)		Oui
HFE-7100 [Methyl Nonafluorobutyl Ether (40%) et Methyl Nonafluoroisobutyl Ether (60%)]		Oui
Méthanethiol		Oui
Moutarde à l'azote (HN1)		Oui
Moutarde à l'azote (HN2)		Oui
Moutarde à l'azote (HN3)		Oui
N,N-Diméthylformamide		Oui
Phényl dichloroarsine	Oui	Oui
Tétrachloroéthylène		Oui
Tétrafluoroéthylène		Oui
Trioxyde de diarsenic	Oui	Oui