



**Guide d'utilisation
de MiXie France**
Mise à jour 2020

NS 358

NOTE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

Guide d'utilisation de MiXie France

Mise à jour 2020

Nicolas Bertrand (Service de Santé au travail
de Haute-Corse, SST2B), Stéphane Binet (DER),
Pierre Campo (TB), Frédéric Clerc (MP),
Laureline Coates (EAM), Guy Hedelin (EE),
Bénédicte La Rocca (TB), Stéphane Malard (EAM)

NS 358
septembre 2020

Guide d'utilisation de MiXie France – Mise à jour 2020

Bertrand N¹, Binet S², Campo P³, Clerc F⁴, Coates L⁵, Hedelin G⁶, La Rocca B³, Malard S⁵.

¹ Service de santé au travail de la Haute-Corse - SST2B

² Direction scientifique, Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

³ Département « Toxicologie et biométrie », Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

⁴ Département « Métrologie des polluants », Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

⁵ Département « Etudes et assistance médicales », Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Paris

⁶ Département « Epidémiologie en entreprise », Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

Résumé

L'exposition à plusieurs substances chimiques est une situation courante en milieu du travail. Or, il peut être difficile d'évaluer les risques liés à une polyexposition. Simple et facile à utiliser, MiXie France est un outil web qui permet d'aider à repérer les effets additifs potentiels d'un mélange de substances (<http://www.inrs-mixie.fr/>). MiXie France donne un premier niveau d'alerte au préventeur relatif aux polyexpositions, qu'il dispose ou non de mesures de concentrations atmosphériques.

Multiple exposure to chemicals is a common situation in workplaces. But risk assessment may be difficult in case of exposure to a mixture of substances. Simple and easy to use, MiXie France is a web tool that helps identify potential additive effects of a substance mixture (<http://www.inrs-mixie.fr/>). It gives a basic warning to industrial hygienists with regard to the mixture exposures, with or without atmospheric concentrations measurements.

Ce document présente l'outil MiXie France (caractéristiques, fonctionnement, modalités d'utilisation, limites, évolutions) dans le but d'aider l'utilisateur. Ce document est destiné à évoluer avec les mises à jour de l'outil.

En milieu professionnel, les travailleurs peuvent être exposés simultanément à plusieurs substances chimiques. Dans ces situations, la toxicité du mélange peut être différente de la toxicité de chaque substance prise individuellement. Pourtant, la plupart des méthodes utilisées pour évaluer le risque chimique adopte une démarche substance par substance, une démarche qui ne prend pas en compte les effets possibles d'un mélange. En matière de prévention, certaines situations à risques peuvent alors passer inaperçues. L'évaluation des risques liée à l'exposition à de multiples substances est nécessaire.

MiXie France est un outil qui aide à évaluer le risque chimique en cas de polyexpositions. Il s'adresse à tous les préventeurs : médecins du travail, Intervenants en Prévention des Risques Professionnels (IPRP), infirmiers en santé au travail, chefs d'entreprise, techniciens hygiène sécurité, ...

MiXie France est accessible gratuitement à l'adresse suivante : <http://www.inrs-mixie.fr/> et sans nécessiter de téléchargement depuis le site de l'INRS.

➤ Qu'est-ce que MiXie France version 2020 ?

Le concept de MiXie est né au Québec en 1997 à l'initiative de l'Université de Montréal et de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et en sécurité du travail (IRSST). La première version québécoise de MiXie date de 2001 (<http://www.irsst.qc.ca/mixie/>).

L'outil MiXie France a été créé en 2014 dans le cadre d'une collaboration entre l'IRSST, l'Université de Montréal et l'INRS, en se basant sur une version produite en 2009 par l'Université de Montréal pour l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (aujourd'hui l'ANSES).

La collaboration entre les trois institutions (INRS, IRSST, Université de Montréal) a été renouvelée en 2019 afin de se doter d'un corpus commun de substances dans les outils MiXie France et MiXie Québec.

➤ Quand utiliser MiXie France ?

En cas d'exposition à plusieurs substances chimiques, il est difficile de prévoir les interactions toxicologiques susceptibles de survenir entre les substances. On parle d'additivité quand la toxicité du mélange correspond à l'addition des effets toxiques de chaque substance, d'infraadditivité quand le mélange des substances engendre des effets moins toxiques que l'addition de la toxicité de chaque substance, ou de supraadditivité quand les effets toxiques du mélange sont supérieurs à l'addition de la toxicité de chaque substance (les effets sont synergiques). Des études expérimentales ou épidémiologiques sont nécessaires pour évaluer ces interactions, mais ces études complexes ne sont pas toujours disponibles ou réalisables. Dans ce cas, faute de données toxicologiques précises piochées dans la littérature scientifique, l'hypothèse prise le plus souvent par défaut est l'additivité des effets. C'est aussi l'hypothèse prise dans MiXie France. Ainsi, lors d'expositions aboutissant à la présence concomitante de substances dans l'organisme (expositions simultanées, ou successives pour des substances ayant des cinétiques d'élimination lentes), MiXie France aide le préventeur à repérer les effets additifs potentiels de ce mélange, et apporte un signal simple pour évaluer les risques potentiels des polyexpositions.

➤ Comment fonctionne MiXie France ?

MiXie France est animé par un groupe de travail composé d'experts INRS en prévention du risque chimique (toxicologues, médecins du travail, épidémiologistes, ingénieur, statisticien).

Depuis début 2020, la collaboration entre les trois institutions (INRS, IRSST, Université de Montréal) a permis la création d'un comité tripartite entre les instituts dont l'objectif final est de doter MiXie Québec et MiXie France d'un corpus commun de substances MiXie.

Les substances chimiques présentes dans MiXie France sont celles qui disposent d'une Valeur Limite d'Exposition Professionnelle française (VLEP 8h) réglementaire (contraignante ou indicative), ou non réglementaire. Pour chaque substance, le groupe de travail a étudié les données toxicologiques afin d'identifier ses effets toxiques. Pour ce faire, une analyse bibliographique des articles scientifiques originaux et des références générales a été réalisée, en privilégiant, quand elles existent, les études chez l'Homme aux études menées chez l'animal. Les effets identifiés ont ensuite été étudiés collégialement pour savoir s'il était pertinent de les retenir dans MiXie France. Plusieurs critères ont été pris en compte :

- le niveau d'exposition à partir duquel l'effet toxique est observé. Au-delà d'un certain seuil d'exposition, l'effet n'est pas retenu car l'exposition professionnelle à un tel niveau est jugée *a priori* peu probable. C'est une hypothèse prise dans MiXie France. Ce seuil d'exposition est fixé arbitrairement à cinq fois la VLEP 8h pour les études menées chez l'Homme, et à cent fois la VLEP 8h pour les études menées chez l'animal ;
- la classification de la substance au niveau européen (selon le règlement *Classification, Labelling, Packaging*) et selon le Centre de Recherche International sur le Cancer (CIRC). Par exemple, si une substance est classée au niveau européen comme reprotoxique avec la mention « susceptible de nuire à la fertilité », la classe toxicologique « Atteintes de la fertilité » sera retenue dans MiXie France.

Actuellement, il existe 111 effets dans MiXie France, par exemple « Irritation cutanée », « Atteinte vestibulaire », « Cancer du foie », « Atteinte testiculaire ». Pour permettre un recoupement des effets entre substances, ces effets ont été regroupés en 24 classes d'effets selon l'organe cible concerné ou le mode d'action impliqué. Des exemples de classes d'effets sont « Atteintes cutanées », « Atteintes du système auditif », « Effets cancérogènes et/ou mutagènes », « Atteintes du système reproducteur mâle ». Un même effet peut être présent dans plusieurs classes. Par exemple, l'effet « Anémie » existe dans les classes « Perturbation du transport de l'oxygène » et « Atteintes du système hématopoïétique ». La liste des effets et des classes est disponible sur la page d'accueil du site, et en annexe de ce document.

Les substances appartenant à une même famille chimique et présentant des effets observés ou attendus similaires sont étudiées ensemble, de façon à vérifier la cohérence des effets toxiques retenus dans MiXie France. C'est par exemple le cas des acétates de pentyle. Toutefois, certains effets peuvent être spécifiques à une substance et ne pas s'appliquer à toute la famille. Par exemple, la classe d'effets « Atteintes hépatiques » a été retenue pour la diéthylamine tandis qu'elle n'a pas été retenue pour l'éthylamine ou la diméthylamine, car des données spécifiques à la diéthylamine ont été retrouvées.

L'hypothèse d'additivité est posée sur les classes d'effets, quels que soient les effets dans la classe. Il existe des exceptions pour certaines classes d'effets dites d'alerte, à savoir « Effets cancérogènes et/ou mutagènes », « Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant », « Atteintes du système reproducteur féminin », « Atteintes du système reproducteur masculin », « Sensibilisants » et « Perturbateur endocrinien ». En effet, pour ces classes, l'additivité n'est pas applicable du fait de la nature des effets que ces substances sont susceptibles de provoquer. Ainsi, pour toutes les combinaisons dans lesquelles une substance, au moins, active l'une de ces classes, un message d'avertissement à destination de l'utilisateur s'affichera pour inciter à réduire l'exposition à cette substance au niveau le plus bas possible.

- Comment utiliser MiXie France ?

MiXie France est accessible gratuitement depuis le site de l'INRS à l'adresse suivante : www.inrs-mixie.fr et sans nécessiter un téléchargement.

Deux modes d'utilisation sont possibles :

- un mode d'utilisation qualitatif. Si l'utilisateur ne dispose pas de mesures de concentrations atmosphériques, MiXie France donne un premier niveau d'information. L'utilisateur indique le nom des substances, et MiXie France identifie les classes d'effets activées par chacune des substances et *a fortiori* celles communes à ces substances ;
- un mode d'utilisation quantitatif. Si l'utilisateur dispose de mesures de concentrations atmosphériques, MiXie France permet une analyse plus fine de la situation. L'utilisateur indique le nom des substances et leurs concentrations. MiXie France identifie les classes d'effets activées par chacune des substances et *a fortiori* celles communes à ces substances. Pour chacune de ces classes d'effets, il calcule l'indice d'exposition à effets additionnels IAE (somme des rapports entre la concentration mesurée et la VLEP 8h pour chaque substance). Si l'IAE est supérieur à 100 %, l'utilisateur est alerté d'une situation potentiellement à risque pour certains organes (ou certains effets).

$$IAE = \sum_X \frac{\text{concentration de la substance X}}{\text{VLEP de la substance X}} \times 100$$

Par ailleurs, MiXie France repère les substances déclenchant l'apparition d'un avertissement (substances CMR, sensibilisantes, ayant un effet sur le système auditif ou perturbateur endocrinien). En effet, si au moins une substance du mélange est associée à l'une de ces classes d'effets, MiXie France alerte le préventeur, quelle que soit la concentration atmosphérique renseignée.

Seules les substances présentes dans MiXie France peuvent être étudiées avec l'outil. La liste de ces substances est disponible sur la page d'accueil du site. Elle est complétée au fur et à mesure des mises à jour.

- Quelles concentrations atmosphériques renseigner ?

Si l'utilisateur dispose de plusieurs mesures de concentrations atmosphériques, il est conseillé de privilégier les mesures individuelles qui sont les plus représentatives. Si plusieurs mesures d'exposition sont disponibles, la valeur maximale de chaque substance peut être utilisée.

MiXie France ne permet pas l'analyse statistique de résultats de mesures pour vérifier leur conformité à une VLEP 8h. Pour ce faire, il convient d'utiliser un autre outil de l'INRS appelé « AltrexChimie » (altrex.inrs.fr). Dans AltrexChimie, il est possible de réaliser une analyse statistique prenant en compte la variabilité en situation de polyexpositions. Le principe consiste à utiliser les indices d'exposition à effets additionnels comme s'il s'agissait de mesures d'exposition.

- Existe-t-il encore des différences entre MiXie France et MiXie Québec ?

Comme mentionné précédemment, la collaboration entre les trois institutions (INRS, IRSST, Université de Montréal) a été renouvelée en 2019 afin de doter MiXie France et MiXie Québec d'un corpus commun de substances. Concrètement, cela va se traduire pour l'utilisateur par :

- pour les substances possédant les mêmes valeurs limites, les effets retenus et les classes toxicologiques activées seront identiques dans les 2 outils ;
- pour les substances possédant des valeurs limites différentes dans chacun des pays, les effets retenus et classes activées pourront être différents, en fonction du seuil d'exposition (5 fois la VL 8h pour les études menées chez l'Homme, et 100 fois la VL 8h pour les études menées chez l'animal).

Dans ces 2 cas, le choix des effets et des classes sera discuté et validé au sein du comité tripartite, en s'appuyant sur une méthodologie commune.

Dans l'attente d'une mise à jour complète de l'ensemble des substances présentes dans ces outils, fruit d'une expertise toxicologique collégiale des données disponibles, une mise à jour minimale est réalisée avant l'intégration des substances dans Mixie France. Les classes toxicologiques sont sélectionnées d'après des classifications internationales (CLP, CIRC) et les classes déjà activées dans MiXie Québec. Le statut de chaque substance, à savoir révision complète ou mise à jour réglementaire minimale, sera indiqué en entête de chacune des fiches substances présentes dans les outils.

- Quelles sont les limites de MiXie France ? Quelles sont les évolutions à venir ?

MiXie France présente des limites qu'il faut connaître pour bien utiliser l'outil.

MiXie France est un outil d'aide au diagnostic ; il donne un premier niveau d'information à l'utilisateur pour l'orienter vers la prévention la plus adaptée.

MiXie France ne permet pas de prédire exactement les effets toxiques susceptibles de survenir lors d'une polyexposition, car l'outil est basé sur des hypothèses de travail :

- l'additivité des effets est l'hypothèse prise par défaut. Or, l'exposition à un mélange de substances peut donner lieu à d'autres phénomènes (supraadditivité, infraadditivité) pouvant modifier la toxicité. Dans certains cas, une analyse approfondie de la littérature sur les mélanges peut être nécessaire pour détailler ces mécanismes ;
- MiXie France s'appuie sur les VLEP 8h françaises des substances pour calculer l'indice d'exposition à effets additionnels (IAE), repérer des effets additifs potentiels et aussi pour fixer arbitrairement le niveau d'exposition au-delà duquel l'effet toxique ne sera pas retenu. Or, les VLEP 8h sont déterminées à partir d'un effet critique et non à partir de l'ensemble des effets potentiels d'une substance. MiXie France fait donc une approximation pour donner un premier niveau d'information aux préventeurs.

MiXie France n'aborde pas toutes les substances existantes, il cible les substances disposant d'une VLEP 8h française. Progressivement, la liste des substances disponibles sera complétée par le groupe de travail de l'INRS. La priorité est donnée aux substances disposant d'une VLEP 8h réglementaire contraignante, aux substances qui ont récemment changé de classification (CLP, CIRC), aux substances pour lesquelles de nouveaux effets toxiques sont suspectés. À terme, une extension de la méthodologie de MiXie France aux valeurs limites d'exposition professionnelle 15 min (ou valeurs limites court terme VLCT) sera étudiée.

Il existe plusieurs types de polyexpositions à des substances chimiques : l'exposition à plusieurs agents chimiques, et l'exposition à des agents chimiques et physiques (bruit, vibration, ...). Aujourd'hui, MiXie

France n'aborde que l'exposition à plusieurs agents chimiques. À terme, une extension de la méthodologie à d'autres types de nuisances, comme le bruit, sera envisagée.

La seule voie d'absorption prise en compte dans MiXie France est la voie inhalatoire. MiXie France ne peut donc être utilisé qu'avec des mesurages atmosphériques. Si l'utilisateur ne dispose pas de mesurage atmosphérique, ou s'il dispose uniquement de mesures de biométrie, ou si la voie d'exposition est autre que respiratoire, il est possible d'utiliser MiXie France de façon qualitative.

Concernant la surveillance biologique et l'interprétation des mesures de biométrie disponibles, l'utilisateur peut se référer à la base de données Biotox de l'INRS (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).

MiXie France ne peut pas être interfacé avec des instruments de mesures.

MiXie France ne comprend pas de lien direct avec d'autres outils de l'INRS comme Seirich (<http://www.seirich.fr/seirich-web/index.xhtml>). Les différents outils sont à utiliser de façon complémentaire.

Actuellement, MiXie France est disponible uniquement en français. Une version anglaise de l'outil est à l'étude.

➤ Cas particulier de la silice

L'article R.4412-149 du code du travail fixe des valeurs limites réglementaires pour des agents chimiques, notamment pour la silice cristalline. Pour la silice cristalline, la concentration moyenne des poussières alvéolaires de l'atmosphère inhalée sur 8 heures ne doit pas dépasser les valeurs suivantes :

- 0,1 mg/m³ pour le quartz
- 0,05 mg/m³ pour la cristobalite et la tridymite.

En présence de poussières alvéolaires contenant une ou plusieurs formes de silice cristalline et d'autres poussières non silicogènes, la condition suivante doit être satisfaite :

$$\mathbf{Cns/Vns + Cq/0,1 + Cc/0,05 + Ct/0,05 \leq 1}$$

Cns représente la concentration en poussières alvéolaires non silicogènes en mg/m³,

Vns la valeur limite de moyenne d'exposition pour les poussières alvéolaires sans effet spécifique (5 mg/m³),

Cq, *Cc* et *Ct* les concentrations respectives en quartz, cristobalite et tridymite en mg/m³ (article R 4412-154 et R 4412-155 du code du travail).

Dans MiXie France, pour toutes les classes d'effets relevant d'un caractère cancérigène, mutagène, reprotoxique, perturbateur endocrinien et sensibilisant, l'additivité n'est pas appliquée du fait de la nature même des effets engendrés et des mécanismes d'action impliqués. De manière générale et dans une optique de prévention, pour toutes les combinaisons dans lesquelles au moins une substance active l'une de ces classes, un message d'avertissement à destination de l'utilisateur s'affiche pour inciter à réduire l'exposition à cette substance au niveau le plus bas possible et aucun calcul n'est réalisé.

C'est pourquoi, dès qu'une ou plusieurs formes de la silice cristalline sera sélectionnée dans l'outil :

- aucun calcul d'indice d'exposition ne sera effectué,
- un message d'avertissement apparaîtra pour informer les utilisateurs de la spécificité liée à ces substances.

➤ Exemple d'utilisation de MiXie France



Dans une imprimerie, l'activité d'un salarié réalisant une opération de maintenance est étudiée. Les premières évaluations des risques identifient une exposition simultanée à plusieurs produits chimiques : encres, solvants de nettoyage et dégraissants. Les substances suivantes sont identifiées : la méthylisobutylcétone, la méthyléthylcétone, le trichloroéthylène et le toluène. Les mesures des prélèvements atmosphériques individuels réalisés indiquent respectivement 30 mg/m³, 234 mg/m³, 210 mg/m³ et 50 mg/m³.

Dans MiXie France :

- l'étape 1 consiste à saisir les données (nom des substances et résultats des mesures réalisées)

Saisie des substances

N°	Substance	Valeur limite	Concentration	IE	
S1	Méthylisobutylcétone 108-10-1 ⁱ	VLEP-8h : 83 mg/m ³ ▼	30 mg/m ³	36%	
S2	Méthyléthylcétone 78-93-3 ⁱ	VLEP-8h : 600 mg/m ³ ▼	234 mg/m ³	39%	
S3	Trichloroéthylène 79-01-6 ⁱ	VLEP-8h : 405 mg/m ³ ▼	210 mg/m ³	52%	
S4	Toluène 108-88-3 ⁱ	VLEP-8h : 76.8 mg/m ³ ▼	50 mg/m ³	65%	

+ Ajouter une substance **Analyser ce mélange**

- l'étape 2 consiste à analyser les résultats

Analyse de la situation de travail

Attention, le mélange contient au moins une substance associée à la classe "Atteintes sur le développement".

MiXie n'applique pas l'additivité pour cette classe. Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à ces effets ou, à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. Une attention particulière doit être portée aux femmes enceintes ou désireuses de débiter une grossesse ou qui allaitent. Cf « **Reproduction** ».

Attention, le mélange contient au moins une substance associée à la classe "Effets cancérigènes et/ou mutagènes".

MiXie n'applique pas l'additivité pour cette classe. Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à ces effets ou, à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. Cf « **Agents chimiques CMR** ».

La situation de travail est potentiellement à risque vis-à-vis des multi-expositions, en considérant les hypothèses de MiXie.

Il y a une ou plusieurs classes toxicologiques pour lesquelles l'indice d'exposition à effets additionnels IAE est supérieur à 100 %. Nous vous conseillons de réduire les expositions aux substances concernées.

Le mélange contient au moins une substance associée à la classe "Atteintes du système auditif".

Certaines substances peuvent endommager l'oreille interne et la rendre plus vulnérable à l'exposition au bruit : une attention particulière sera portée pour limiter l'exposition des salariés aux nuisances sonores. Cf « **Dossier bruit** ».

Analyse du mélange

Mode d'affichage des résultats : **SYNTHÉTIQUE** **COMPLET**

Classe d'effets toxiques	IAE	S1	S2	S3	S4
Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	N.A.		39%		65%
Effets cancérigènes et/ou mutagènes	N.A.	36%		52%	
Atteintes oculaires	127%	36%	39%	52%	
Atteintes du système auditif	117%			52%	65%
Atteintes du système nerveux central	117%			52%	65%
Atteintes hépatiques	88%	36%		52%	
Atteintes rénales et de l'appareil urinaire	88%	36%		52%	
Atteintes des voies respiratoires supérieures	75%	36%	39%		
Atteintes cutanées	65%				65%
Atteintes du système nerveux périphérique	39%		39%		

Astuce : cliquez sur un Indice d'Exposition des effets Additionnels (IAE) pour afficher le détail du calcul correspondant à cet indice. Il est également possible d'avoir plus d'information sur une substance ou une classe d'effets toxiques en cliquant sur leur nom.

Dans cette situation, MiXie France a repéré 3 classes d'effets potentiellement à risque (avec l'hypothèse de l'additivité), pour lesquelles l'indice d'exposition à effets additionnels (IAE) est supérieur à 100 %. Autrement dit, pour ces 3 classes d'effets, alors que les résultats des mesures réalisées respectent bien les VLEP 8h de chaque substance prise individuellement (approche monosubstance), une approche multisubstances (ici, avec MiXie France) a permis de repérer une situation à risque avec l'hypothèse de

l'additivité pour 3 organes cibles. De plus, MiXie France alerte l'utilisateur sur les substances du mélange associées à des classes d'effets d'alerte. L'exposition à ces substances devra être réduite à son niveau le plus bas possible.

Pour en savoir plus

- Retrouvez la vidéo du séminaire en ligne (ou webinaire) réalisée par l'INRS le 23 mars 2017 pour présenter MiXie France : https://www.youtube.com/watch?v=Gdc8vCD_N_U
- Comment estimer les risques de multi-expositions aux agents chimiques ? Les fiches HST. *Hygiène et sécurité du travail*. 2018.
- Clerc F, Bertrand NJH, La Rocca B - Taking multiple exposure into account can improve assessment of chemical risks. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 62(1) : 53-61.
- MiXie Québec (Université de Montréal et IRSST) : <http://www.irsst.qc.ca/mixie/>
- Dossier « risques chimiques » sur le site de l'INRS : <http://www.inrs.fr/risques/chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>

Annexe – Liste des effets et des classes d'effets de MiXie France

Atteintes oculaires

Cette classe regroupe les effets sur l'œil.

Effets associés

- Cataracte
- Irritation des yeux
- Atteinte de la cornée (nécrose, œdème)
- Autres atteintes oculaires

Atteintes des voies respiratoires supérieures

Cette classe regroupe les effets sur les voies respiratoires extra thoraciques (globalement le nez, les sinus, la bouche, le pharynx, le larynx).

Il est vraisemblable qu'une muqueuse respiratoire exposée à un premier irritant subisse plus de dommages si elle est exposée également à un second irritant, peu importe la nature de l'interaction.

Effets associés

- Irritation des voies respiratoires supérieures
- Perforation du septum nasal
- Autres atteintes des voies respiratoires supérieures

Atteintes des voies respiratoires inférieures

Cette classe regroupe les effets sur les voies respiratoires intra thoraciques (globalement, de la trachée aux alvéoles pulmonaires).

Les effets irritants au niveau des poumons sont considérés 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.

L'étude de l'additivité des effets pulmonaires engendrés par les substances chimiques fait ressortir toute la complexité de cette question et l'importance de la connaissance des mécanismes d'action dans ce domaine. En effet, certaines substances vont agir plus spécifiquement à un « étage » pulmonaire plutôt qu'à un autre. Par exemple, les irritants agissent surtout à l'étage bronchique alors que les fibres minérales ont surtout un effet au niveau du parenchyme pulmonaire (les alvéoles). De ce point de vue, il est possible qu'il ne faille pas toujours considérer une additivité entre les effets associés à des agents irritants et ceux reliés à des agents fibrosants par exemple.

Effets associés

- Béryllose
- Bronchite
- Broncho-pneumonie
- Emphysème pulmonaire
- Fibrose pulmonaire
- Fièvre des fondeurs
- Irritation des voies respiratoires inférieures
- Œdème pulmonaire
- Pneumoconiose
- Autres atteintes des voies respiratoires inférieures (hors sensibilisation)

Perturbation du transport de l'oxygène

Cette classe regroupe les effets sur le transport d'oxygène des poumons vers les tissus. Ils comprennent la diminution de la concentration de l'oxygène dans l'air (l'asphyxie), la diminution du nombre de globules transportant l'oxygène dans le sang (l'anémie, 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 nitrosohémoglobine, 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 exemple par inhibition du cycle du citrate (autres perturbations du transport de l'oxygène).

Effets associés

- Anémie
- Asphyxie
- Carboxyhémoglobinémie
- Formation de nitrosohémoglobine
- Hémolyse
- Inhibition de la cytochrome oxydase
- Inhibition de la synthèse de l'hème
- Méthémoglobinémie
- Autres perturbations du transport de l'oxygène

Atteintes du système hématopoïétique

Cette classe regroupe les effets sur la fabrication et le remplacement des cellules sanguines.

Effets associés

- Agranulocytose
- Anémie
- Aplasie médullaire
- Leucopénie
- Neutropénie
- Pancytopénie
- Thrombocytose
- Thrombopénie
- Troubles de la coagulation sanguine (des facteurs de la coagulation sanguine)
- Autres atteintes du système hématopoïétique

Acidose métabolique

Cette classe regroupe les effets sur l'équilibre acido-basique de l'organisme dans le sens d'une augmentation de l'acidité (production excessive d'acides ou perte excessive de bases).

Effet associé

- Acidose métabolique

Stimulation du métabolisme basal

Cette classe regroupe les effets sur la dépense énergétique minimale de l'organisme (augmentation).

Effet associé

- Stimulation du métabolisme basal

Perturbateur endocrinien

Selon la définition de l'OMS, "un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations" (OMS, 2002).

Dans cette classe, pourront être inscrits les perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés présents dans la liste de la Commission Européenne de 2007, dans la liste 1 des substances reconnues comme perturbateur endocrinien dans l'Union européenne (www.edlists.org), dans la liste SIN (liste éditée et mise à jour par ChemSec, organisation non gouvernementale travaillant sur les risques chimiques) ou en cours d'évaluation par l'ANSES ou l'ECHA. Cette décision relève du jugement d'expert.

MiXie France n'applique pas la convention d'additivité pour cette classe d'effets.

Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à cette classe, ou à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible.

Effets associés

- Effet thyroïdien
- Autre effet perturbateur endocrinien

L'activation de cette classe, via la sélection d'un des effets listés, déclenche l'apparition d'un message d'avertissement.

Atteintes du système immunitaire

Cette classe regroupe les effets sur les mécanismes de défense de l'organisme contre des facteurs pathogènes (virus, bactérie, parasite, ...).

Effet associé

- Atteintes du système immunitaire

Atteintes hépatiques

Cette classe regroupe les effets sur le foie.

Effets associés

- Nécrose du foie
- Autres atteintes hépatiques

Atteintes de la rate

Cette classe regroupe les effets sur la rate.

Effet associé

- Atteintes de la rate

Atteintes rénales et de l'appareil urinaire

Cette classe regroupe les effets sur les reins et les voies urinaires (uretères, vessie, urètres).

Effets associés

- Atteinte glomérulaire
- Atteinte tubulaire
- Atteinte de la vessie
- Autres atteintes rénales
- Autres atteintes de l'appareil urinaire

Atteintes cardiovasculaires

Cette classe regroupe les effets sur le cœur et les vaisseaux sanguins.

Effets associés

- Atteinte cardiaque
- Atteinte du système vasculaire
- Vasoconstriction
- Vasodilatation
- Autres atteintes cardiovasculaires

Atteintes du système nerveux autonome

Cette classe regroupe les effets sur le système nerveux dit « autonome » qui régule le fonctionnement des organes (viscères, cœur, ...).

Effets associés

- Inhibition des cholinestérases
- Stimulation musculaire
- Autres atteintes du système nerveux autonome

Atteintes du système nerveux central

Cette classe regroupe les effets sur le système nerveux regroupant l'encéphale et la moelle épinière. Sur un plan purement mécanistique, les effets convulsifs et les effets dépresseurs sont antagonistes. Par contre, sur le plan clinique, il est possible qu'une même substance présente une séquence d'effets où on retrouve la convulsion et la dépression.

Effets associés

- Convulsion
- Dépression du système nerveux central
- Autres atteintes du système nerveux central

Atteintes du système nerveux périphérique

Cette classe regroupe les effets sur le système nerveux en dehors du cerveau et de la moelle épinières (ganglions, nerfs).

Effets associés

- Neuropathie périphérique
- Autres atteintes du système nerveux périphérique

Atteintes du système auditif

Cette classe regroupe les effets sur le système auditif (oreille interne, oreille moyenne, oreille externe).

Dans cette classe, pourront être inscrites les substances présentes sur la liste de substances ototoxiques de l'ANSES, sur la liste de l'OSHA ou de tout autre organisme international reconnu.

Les solvants sont des produits chimiques lipophiles et, par cette caractéristique, ils peuvent agir au niveau du système nerveux central et, plus précisément, au niveau du tronc cérébral, là où se trouvent les noyaux qui pilotent le réflexe stapédien, encore appelé réflexe de protection de l'oreille moyenne (ROM). Ce dernier agit en contractant les muscles de l'oreille moyenne qui vont tendre la chaîne tympano-ossiculaire de façon à limiter l'entrée de l'énergie acoustique dans la cochlée. Toute perturbation du ROM peut exacerber les effets cochléaires du bruit en laissant passer une énergie acoustique capable d'endommager l'organe de Corti, épithélium neurosensoriel du récepteur auditif. Ce sont ces perturbations du fonctionnement du ROM qui conduisent à l'activation de la classe « Atteinte du système auditif » dans la rubrique « Autres atteintes du système auditif ».

Effets associés

- Atteinte cochléaire
- Atteinte du nerf auditif
- Atteinte vestibulaire
- Hypo ou hyperacousie
- Autres atteintes du système auditif

L'activation de cette classe, via la sélection de l'effet « Autres atteintes du système auditif », déclenche l'apparition d'un message d'avertissement. Cette alerte permet de signaler un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition bruit – substance. Elle permet d'identifier clairement la nécessité de prendre en compte, lors de l'évaluation des risques, les effets éventuels sur la santé des travailleurs qui pourraient résulter d'interactions entre le bruit et cette substance ototoxique.

Ce message indique désormais clairement à l'utilisateur que même un IAE inférieur à 100 % pour cette classe ne protège pas l'audition en cas de coexposition au bruit.

Atteintes osseuses et dentaires

Cette classe regroupe les effets sur les os et les dents.

Effets associés

- Atteinte osseuse
- Fluoroses osseuse et/ou dentaire
- Erosion dentaire
- Autres atteintes osseuses et dentaires

Atteintes cutanées

Cette classe regroupe les effets sur la peau.

On considère tous les effets irritants cutanés comme additifs. Cette considération s'applique aux substances corrosives puisqu'elles appartiennent à la classe des substances irritantes. On distingue les irritants faibles, modérés et forts. Les corrosifs appartiennent au dernier sous-groupe et provoquent souvent une nécrose cellulaire.

Concernant les VLEP des substances sous forme de vapeur, les effets observés par l'exposition à des aérosols liquides ou à des liquides ne sont pas, en principe, retenus par MiXie France. Ainsi, certaines phrases de risque ou mention de danger n'activeront pas systématiquement les classes d'effets associées dans MiXie France (par exemple, la propriété EUH066 « l'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau »). A l'inverse, un effet local associé à une substance sous forme liquide pourra être retenu lorsqu'il est connu que les salariés sont susceptibles d'être exposés à des projections liquides.

Effets associés

- Acné chlorée

- Alopecie
- Irritation de la peau
- Corrosion
- Autres atteintes cutanées (hors sensibilisation)

Atteintes du système reproducteur masculin

Cette classe regroupe les effets sur les organes de la reproduction chez l'homme.

Dans cette classe, seront inscrites :

- les substances classées dans le règlement CLP Repr. 1A, 1B et 2 (UE), et ayant la mention de danger H 361f « Susceptible de nuire à la fertilité » ou H360 F « Peut nuire à la fertilité », combinée ou non avec D ou d, et ce quel que soit le niveau d'exposition ;
- les substances non classées mais pour lesquelles des données de reprotoxicité de bonne qualité (chez l'Homme ou chez l'animal) ont été retrouvées par le groupe d'experts.

MiXie France n'applique pas la convention d'additivité pour cette classe d'effets.

Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à cette classe, ou à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. Pour rappel, il est réglementairement interdit d'exposer les femmes enceintes ou allaitant à des postes de travail les exposant aux substances classées toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B ou catégorie supplémentaire d'effets sur ou via l'allaitement (règlement CLP). Pour les autres substances non classées, mais pour lesquelles des signaux d'alerte existent, le principe général ALARA (As Low As Reasonably Achievable, aussi bas que possible) s'applique.

Effets associés

- Atteinte de la fertilité masculine
- Atteinte testiculaire
- Autres atteintes du système reproducteur mâle

L'activation de cette classe, via la sélection d'un des effets listés, déclenche l'apparition d'un message d'avertissement.

Atteintes du système reproducteur féminin

Cette classe regroupe les effets sur les organes de la reproduction chez la femme.

Dans cette classe, seront inscrites :

- les substances classées dans le règlement CLP Repr. 1A, 1B et 2 (UE), et ayant la mention de danger H 361f « Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus » ou H360 F « Peut nuire à la fertilité ou au fœtus », combinée ou non avec D ou d, et ce quel que soit le niveau d'exposition ;
- les substances non classées mais pour lesquelles des données de reprotoxicité de bonne qualité (chez l'Homme ou chez l'animal) ont été retrouvées par le groupe d'experts.

MiXie France n'applique pas la convention d'additivité pour cette classe d'effets.

Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à cette classe, ou à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. Pour rappel, il est réglementairement interdit d'exposer les femmes enceintes ou allaitant à des postes de travail les exposant aux substances classées toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B ou catégorie supplémentaire d'effets sur ou via l'allaitement (règlement CLP). Pour les autres substances non classées, mais pour lesquelles des signaux d'alerte existent, le principe général ALARA s'applique.

Effets associés

- Atteintes de la fertilité féminine
- Atteinte des ovaires
- Autres atteintes du système reproducteur femelle

L'activation de cette classe, via la sélection d'un des effets listés, déclenche l'apparition d'un message d'avertissement.

Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant

Cette classe regroupe les effets sur le développement de l'embryon, du fœtus et/ou de l'enfant à naître.

Certaines substances peuvent perturber le développement normal de l'enfant, aussi bien avant qu'après la naissance et, en fonction de la période d'exposition (avant la conception, pendant la grossesse ou la lactation), les effets observés peuvent être différents.

Dans cette classe, seront inscrites :

- les substances classées dans le règlement CLP Repr. 1A, 1B et 2 (UE) et ayant la mention de danger H 361d « Susceptible de nuire au fœtus », ou H360D « Peut nuire au fœtus », combinée ou non avec F ou f, et/ou H 362 « Peut-être nocif pour les bébés nourris au lait maternel », et ce quel que soit le niveau d'exposition ;*
- les substances non classées mais pour lesquelles des données de bonne qualité (chez l'Homme ou chez l'animal), relatives aux atteintes sur le développement, ont été retrouvées par le groupe d'experts.*

MiXie France n'applique pas la convention d'additivité pour cette classe d'effets.

Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à cette classe, ou à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. Pour rappel, il est réglementairement interdit d'exposer les femmes enceintes ou allaitant à des postes de travail les exposant aux substances classées toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B ou catégorie supplémentaire d'effets sur ou via l'allaitement (règlement CLP). Pour les autres substances non classées, mais pour lesquelles des signaux d'alerte existent, le principe général ALARA s'applique.

Effets associés

- Atteinte embryonnaire
- Atteinte fœtale
- Effet tératogène
- Atteinte de la descendance (*hors comportement*)
- Effets mutagènes
- Effets sur le comportement de la descendance
- Autres atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant

L'activation de cette classe, via la sélection d'un des effets listés, déclenche l'apparition d'un message d'avertissement.

Effets cancérogènes et/ou mutagènes

Cette classe regroupe les effets cancérogènes et de modification du génome (mutagènes).

Pour des substances cancérogènes, les effets sont généralement établis sur la base d'études menées chez l'animal. Il peut arriver qu'une substance reconnue cancérogène pour un organe chez l'animal soit cancérogène pour un organe différent chez l'humain. Il n'est pas toujours possible d'indiquer avec précision quels organes peuvent être touchés chez les humains à partir des résultats obtenus uniquement d'études animales.

Les cancers spécifiques d'un organe ont été restreints à la classe « Effets cancérogènes et/ou mutagènes » (sauf si des effets, autres que le cancer, atteignent aussi cet organe). Ainsi, le cancer du

foie appartient strictement à la classe « Effets cancérogènes et/ou mutagènes » bien qu'il soit également une atteinte hépatique.

Dans cette classe, seront inscrites :

- les substances classées dans le règlement CLP Carc. 1A, 1B et 2 (UE), Muta 1A, 1B et 2 (UE), celles des groupes 1, 2A et 2B du CIRC, et ce quel que soit le niveau d'exposition ;
- les substances classées A3 par l'ACGIH (agent cancérogène confirmé chez l'animal dont la pertinence chez l'Homme est inconnue) ;
- les substances non classées mais pour lesquelles des données de cancérogénicité et/ou de mutagénicité de bonne qualité (chez l'Homme ou chez l'animal) ont été retrouvées par le groupe d'experts.
- les substances présentes dans les arrêtés du 5/01/1993, à savoir :
 - o fabrication d'auramine
 - o travaux exposant aux hydrocarbures polycycliques aromatiques présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille
 - o travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électro-raffinage des mattes de nickel
 - o procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique
 - o travaux exposant aux poussières de bois inhalables
 - o travaux exposant au formaldéhyde

Toutefois, certaines substances ayant fait l'objet d'un classement au niveau international (hors UE), pourront ne pas être inscrites dans cette classe si des données fiables et plus récentes montrent que ce risque, suite à une exposition par inhalation, n'est pas pertinent ou transposable à l'homme.

En l'absence d'identification d'un seuil d'action, la plupart des cancérogènes sont dits " sans seuil ", ce qui justifie pleinement de ne pas appliquer la convention d'additivité pour ces substances. En conséquence, **MiXie France n'applique pas la convention d'additivité pour cette classe d'effets.**

Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à cette classe, ou à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible.

Effets associés

- Cancers de la peau
- Cancers de la prostate
- Cancers de la vessie
- Cancers de l'estomac
- Cancers des poumons
- Cancers des reins
- Cancers des testicules
- Cancers des vaisseaux sanguins
- Cancers des voies respiratoires supérieures
- Cancers du foie
- Cancers du nasopharynx
- Cancers hématologiques y compris leucémies
- Cancers du larynx
- Cancers des fosses nasales
- Cancers nasosinusiens
- Mésothéliome
- Autres cancers
- Effets mutagènes

L'activation de cette classe, via la sélection d'un des effets listés, déclenche l'apparition d'un message d'avertissement.

Sensibilisants

Cette classe regroupe les effets conduisant au développement d'une réponse immunologique inadaptée pouvant mener à des manifestations allergiques au niveau cutané et/ou respiratoire.

Les effets sur les voies respiratoires inférieures associés à des sensibilisants ne doivent pas être considérés additifs. En effet, nous ne savons pas, en ce qui concerne l'asthme par mécanisme de sensibilisation, si le fait d'être exposé à deux ou trois substances sensibilisantes à la fois augmente le risque de sensibilisation à l'une ou à l'autre. Dans le cas de ces mécanismes de sensibilisation allergique, la spécificité des mécanismes immunitaires en jeu suggère qu'une telle additivité est improbable dans la plupart des cas.

Les effets cutanés associés à tous les sensibilisants ne doivent pas être considérés additifs puisqu'ils induisent des réactions immunitaires spécifiques. Toutefois, si la structure chimique de deux sensibilisants est très semblable, on pourrait observer des réactions croisées dans lesquelles par exemple les lymphocytes sensibilisés à un allergène réagissent également contre le second. Par ailleurs, il a été constaté empiriquement que certains allergènes s'associent souvent de façon inattendue comme par exemple le nickel et le cobalt.

MiXie France n'applique pas la convention d'additivité pour cette classe d'effets.

Il convient d'éviter les expositions aux substances associées à cette classe, ou à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible. Il convient de prévenir les pics d'exposition. Une protection cutanée est nécessaire lors de la manipulation de substances sensibilisantes cutanées et respiratoires.

Effets associés

- Asthme y compris sensibilisation respiratoire
- Sensibilisation de la peau – dermatite de contact
- Sensibilisant cutané et/ou respiratoire

L'activation de cette classe, via la sélection d'un des effets listés, déclenche l'apparition d'un message d'avertissement.

Historique des révisions

Edition/modifications faisant l'objet d'une nouvelle version	Date
1 ^{ère} édition	2018
2 ^{ème} édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Différences entre MiXie France et MiXie Québec ▪ Cas particulier de la silice cristalline ▪ Perturbateur endocrinien ▪ Effets cancérogènes et/ou mutagènes 	2020