



## Guide d'utilisation de MiXie France

Mise à jour 2023

NS 358

NOTE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

# Guide d'utilisation de MiXie France

Mise à jour 2023

Bénédicte La Rocca (TB), Frédéric Clerc (MP),  
Laureline Coates (EAM), Guy Hedelin (EE),  
Stéphane Malard (EAM) et Isabelle Sponne (TB)

**NS 358**  
juillet 2023

## Guide d'utilisation de MiXie France – Mise à jour 2023

La Rocca B<sup>1</sup>, Clerc F<sup>2</sup>, Coates L<sup>3</sup>, Hédelin G<sup>4</sup>, Malard S<sup>3</sup> et Sponne I<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Département « Toxicologie et biométrie », Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

<sup>2</sup> Département « Métrologie des polluants », Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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 aide au diagnostic des 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 mixture of substances (<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.*

### Sommaire

➤ Qu'est-ce que MiXie France?	2
➤ Pourquoi utiliser MiXie France ?	2
➤ Comment fonctionne MiXie France ?	3
➤ Comment utiliser MiXie France ?	4
➤ Quelles concentrations atmosphériques renseigner ?	5
➤ Existe-t-il des différences entre MiXie France et MiXie Québec ?	5
➤ Quelles précautions prendre lors de l'utilisation de MiXie France ? Quelles sont les évolutions à venir ?	6
➤ Cas particulier de la silice cristalline	7
➤ Comment les perturbateurs endocriniens sont pris en compte dans Mixie ?	7
➤ Exemple d'utilisation de MiXie France	9
➤ Pour en savoir plus	11
➤ Annexe – Liste des effets et des classes d'effets de MiXie France	12

Ce document est une présentation de l'outil MiXie France (caractéristiques, fonctionnement, modalités d'utilisation, limites, évolutions) dans le but d'aider l'utilisateur. Ce document a vocation à évoluer en fonction des mises à jour de l'outil.

En milieu professionnel, les travailleurs peuvent être exposés simultanément, ou successivement, à plusieurs substances chimiques qui peuvent donc être présentes dans l'organisme de façon concomitante. 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 », 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 ou être sous-estimées. L'évaluation des risques liés 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, assistants en santé au travail, ...

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

### ➤ Qu'est-ce que MiXie France?

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 première 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 2020 afin de doter les outils MiXie France et MiXie Québec d'un corpus commun de substances.

En 2022, quelques évolutions méthodologiques ont été apportées et sont identifiées par cette image dans ce document.



### ➤ Pourquoi utiliser MiXie France ?

L'utilisation de Mixie France permet de repérer des situations à risques qui peuvent passer inaperçues ou être sous-estimées lorsque la polyexposition n'est pas prise en compte.

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 les effets de ces interactions, mais de telles études sont complexes et pas toujours disponibles dans la littérature scientifique. Pour cette raison, l'hypothèse retenue par défaut est l'additivité des effets : c'est l'hypothèse retenue 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 identifier les effets additifs potentiels de ce mélange, et propose un indicateur d'évaluation des dangers potentiels des polyexpositions sur la santé des salariés.

### ➤ Comment fonctionne MiXie France ?

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 (circulaires, recommandations). Les fiches substances sont rédigées par 1 ou 2 spécialistes en épidémiologie et en toxicologie, avant d'être discutées et validées au sein d'un groupe d'experts de l'INRS composé de toxicologues, médecins du travail, épidémiologistes et statisticien.

#### Sélection des classes / effets toxicologiques

Une recherche bibliographique est réalisée afin d'identifier les effets toxicologiques associés à chaque substance, sur la base des connaissances et des données disponibles à la date de la révision. Plusieurs critères sont pris en compte lors de la sélection des effets :

- 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<sup>1</sup>, et à cent fois la VLEP 8h pour les études menées chez l'animal<sup>2</sup> ;
- la classification de la substance au niveau européen (selon le règlement CLP - *Classification, Labelling, Packaging*) et selon le Centre de Recherche International sur le Cancer (CIRC). Par exemple, si une substance est classée par le CIRC comme agent cancérigène pour l'Homme (groupe 1), la classe d'effets « Effets cancérigènes et/ou mutagènes » 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 cancérigènes 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, présentant des effets similaires observés ou attendus, 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 ou des amines. Toutefois, certains effets peuvent être spécifiques à une substance et ne pas s'appliquer à toute la famille chimique. Par

---

<sup>1</sup> Dans MiXie Québec, ce facteur 5 repose sur les limites d'excursion préconisées par le Règlement pour la Santé et la Sécurité au Travail qui s'appliquent aux substances n'ayant pas de valeurs d'exposition de courte durée. Le règlement précise en effet qu'« aucune de ces excursions ne peut dépasser cinq fois la valeur d'exposition moyenne pondérée pour quelque durée que ce soit ».

<sup>2</sup> Dans MiXie Québec, ce facteur 100 repose sur les facteurs d'incertitudes employés dans l'extrapolation des données animales à l'humain : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un autre facteur 10 pour l'extrapolation d'une valeur LOAEL (*Lowest-observed-adverse-effect level*) à une valeur NOAEL (*No-observed-adverse-effect level*), pour un produit de 100.

exemple, la classe d'effets « Atteintes hépatiques » a été retenue pour la diéthylamine car des données spécifiques existent la concernant, tandis qu'elle n'a pas été retenue pour l'éthylamine ou la diméthylamine.

### Classes d'alerte

L'hypothèse d'additivité est posée sur les classes d'effets, quels que soient les effets dans la classe. Cependant, il existe des exceptions pour certaines classes d'effets dites d'alerte, à savoir « Effets cancérigènes et/ou mutagènes », « Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant », « Atteintes du système reproducteur féminin », « Atteintes du système reproducteur masculin » et « Sensibilisants ». En effet, pour ces classes, l'additivité n'est pas applicable du fait de la nature des effets que ces substances provoquent et des mécanismes d'action impliqués. Aucun calcul d'additivité n'est donc réalisé pour ces classes d'effets.

La classe « Atteintes sur le système auditif » déclenche aussi l'apparition d'un message d'avertissement qui signale un risque d'atteinte auditive en cas de coexposition « bruit – substance chimique ». Mais, contrairement aux autres classes d'alerte, l'additivité s'applique.

Dans une optique de prévention générale, pour toutes combinaisons dans lesquelles au moins une substance active l'une des classes mentionnées ci-dessus, 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.

### Révisions complètes et mises à jour

Dans l'attente d'une révision complète, une mise à jour est réalisée : les classes d'effets 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, est indiqué en entête de chacune des fiches substances correspondantes.

Les classes sélectionnées lors d'une mise à jour pourront évoluer suite à la révision complète de la substance. En effet, les études non pertinentes vis-à-vis des objectifs de Mixie, du fait de scénarios d'exposition inadéquats (comme les expositions par contact avec un liquide ou suite à une ingestion volontaire) pourront ne pas être retenues même en présence d'une classification réglementaire européenne. Par exemple, seules les irritations cutanées/oculaires associées à une exposition à des vapeurs ou poussières reflètent la réalité du milieu de travail et sont donc retenues. De même, excepté pour les classes d'alerte, les effets apparaissant pour des concentrations supérieures aux limites de MiXie déterminées pourront ne pas être retenus.



### ➤ Comment utiliser MiXie France ?

Deux modes d'utilisation sont possibles :

- un mode d'utilisation qualitatif. Si l'utilisateur ne dispose pas 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 concentrations atmosphériques mesurées, MiXie France permet une analyse plus fine de la situation. L'utilisateur indique le nom des substances et leurs concentrations respectives. MiXie France identifie les classes d'effets activées par chacune des substances et celles communes à ces substances. Pour chacune de ces classes d'effets, il calcule l'indice d'exposition à effets additionnels IAE (*Index of Additional Effects*), 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).

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

Par ailleurs, MiXie France repère les substances déclenchant l'apparition d'un avertissement (substances CMR, sensibilisantes ou ayant un effet sur le système auditif). 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. Concernant les classes pour lesquelles l'additivité ne s'applique pas, « N.A. » pour « non applicable » apparaît dans le tableau de résultats à la place du calcul de l'IAE.

Pour des substances ne possédant pas de VLEP 8h présentes dans MiXie, la valeur du ratio C/ML ne peut pas être quantifiée : « n.q » pour « non quantifiable » est alors indiqué dans le tableau des résultats.

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 et des révisions.

### ➤ 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 ont été réalisées, la valeur maximale de chaque substance doit 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, AltrexChimie (<https://altrex.inrs.fr>). Cet outil permet 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 des différences entre MiXie France et MiXie Québec ?

La collaboration entre les trois institutions (INRS, IRSST, Université de Montréal) a été renouvelée en 2020 afin de doter MiXie France et MiXie Québec d'un corpus commun de substances. Concrètement pour l'utilisateur cela se traduit de la façon suivante :

- pour les substances possédant les mêmes valeurs limites, les effets retenus et les classes d'effets activées sont identiques dans les 2 outils ;
- pour les substances possédant des valeurs limites différentes dans chacun des pays, les effets retenus et les classes activées peuvent être différents en fonction du niveau d'exposition à partir duquel l'effet toxique est observé (5 fois la VLEP 8h pour les études menées chez l'Homme, et 100 fois la VLEP 8h pour les études menées chez l'animal).

Le choix des effets et des classes pourra être discuté et validé au sein du comité tripartite (INRS, IRSST, Université de Montréal), en s'appuyant sur une méthodologie commune.

## ➤ **Quelles précautions prendre lors de l'utilisation de MiXie France ? Quelles sont les évolutions à venir ?**

MiXie France présente des limites qu'il faut connaître pour bien utiliser l'outil et appréhender les informations fournies.

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. Par ailleurs, certaines populations peuvent être plus sensibles que d'autres : il est du ressort du médecin du travail d'en tenir compte dans l'analyse des résultats fournis par Mixie et d'adapter éventuellement le suivi en santé au travail de ces salariés.

MiXie France donne une probabilité des effets toxiques susceptibles de survenir lors d'une polyexposition, car l'outil est basé sur des hypothèses de travail suivantes :

- l'additivité des effets est admise 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 en premier lieu 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, 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 l'inhalation. 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 alors 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.

À ce jour, 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>). Une réflexion est en cours pour créer des passerelles entre ces différents outils ; en attendant, ils sont à utiliser de façon complémentaire.

Actuellement, MiXie France est disponible uniquement en français.

## ➤ Cas particulier de la silice cristalline

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/m<sup>3</sup> pour le quartz
- 0,05 mg/m<sup>3</sup> pour la cristobalite et la tridymite.

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

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

*Cns* représente la concentration en poussières alvéolaires non silicogènes en mg/m<sup>3</sup>,

*Vns* la valeur limite de moyenne d'exposition pour les poussières alvéolaires sans effet spécifique (5 mg/m<sup>3</sup>),

*Cq*, *Cc* et *Ct* les concentrations respectives en quartz, cristobalite et tridymite en mg/m<sup>3</sup> (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 ou sensibilisant, l'additivité n'est pas appliquée du fait de la nature même des effets engendrés et des mécanismes d'action impliqués. Aucun calcul d'additivité n'est donc réalisé pour ces classes d'effets. Dans une optique de prévention générale, 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.

C'est pourquoi, compte tenu de la classification (CIRC Groupe 1), dès qu'une ou plusieurs formes de la silice cristalline sera sélectionnée dans l'outil :

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



## ➤ Comment les perturbateurs endocriniens sont pris en compte dans Mixie ?

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et endossée par la Commission européenne, "un perturbateur endocrinien (PE) 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, 2012).

Des listes de perturbateurs endocriniens potentiels ont été établies par de nombreux organismes : trois initiatives sont intéressantes à considérer, en raison de la robustesse de leur méthodologie.

**L'Anses** (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a été missionnée par les ministères chargés de la santé et de l'environnement afin d'organiser la phase d'expertise scientifique, nécessaire à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leurs activités endocrines potentielles. Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » de l'Anses s'est positionné sur la base d'une méthode de priorisation transparente sur une liste de substances d'intérêt issue d'un recensement de substances retenues en raison de leurs activités

endocrines et des effets identifiés, et figurant dans des listes publiées au niveau européen et international. La liste ainsi établie et publiée en 2021 (ainsi que les avis et rapports correspondants) est disponible sur le site internet de l'Anses (<https://www.anses.fr/fr/content/annexe-de-lavis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9laboration-d%E2%80%99une-liste-de-substances>).

Elle comprend 3 catégories correspondant aux substances PE avérées (catégorie I), présumées (catégorie II) ou suspectées (catégorie III).

L'une des initiatives internationales retenue par l'Anses dans sa méthode de recensement des substances d'intérêt, est la base de données **DEDuCT** (Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profile - Initiative non gouvernementale en Inde). L'Anses a considéré la liste DEDuCT dans sa version 2019, qui recensait 686 perturbateurs endocriniens potentiels à partir de 1796 articles scientifiques. La base DEDuCT a été mise à jour en octobre 2020 (<https://cb.imsc.res.in/deduct/>), et inclut désormais 792 perturbateurs endocriniens potentiels recensés à partir de 2218 articles scientifiques. Elle distingue 4 catégories de substances en fonction de la nature des données disponibles, indiquant un niveau de preuve a priori :

- Catégorie I : effets de perturbation endocrinienne rapportés *in vivo* chez l'Homme
- Catégorie II : effets rapportés *in vivo* chez les rongeurs et *in vitro* sur cellules humaines
- Catégorie III : effets rapportés uniquement *in vivo* chez le rongeur, des données sur le mode d'action manquent
- Catégorie IV : effets rapportés *in vitro* sur cellules humaines, des données sur l'effet néfaste associé manquent.

Par ailleurs, depuis le 2 juin 2020, le site **edlists.org** (<https://edlists.org/the-ed-lists>) répertorie les substances reconnues comme étant des perturbateurs endocriniens dans la réglementation européenne sur les produits chimiques. Ce site est le résultat d'une coopération entre plusieurs États-membres dont la France. Il contient 3 listes de perturbateurs endocriniens, mises à jour 2 fois par an :

- Liste I : substances reconnues comme perturbateurs endocriniens dans l'Union européenne ;
- Liste II : substances en cours d'évaluation pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne suspectées dans le cadre d'une législation européenne.
- Liste III : substances considérées comme perturbateurs endocriniens dans l'un des États membres participants.

Désormais, les fiches Mixie mentionneront la présence des substances sur une ou plusieurs de ces listes (Anses, DEDuCT, EDLists,.) à la date de révision de la fiche. L'information est indiquée dans la partie « Classification » de la substance selon les critères suivants :

- Perturbateur endocrinien avéré / présumé si la substance figure dans les listes de l'ANSES catégories I / II et/ou DEDuCT catégories I / II / III et/ou EDList catégories I / III
- Perturbateur endocrinien suspecté si la substance figure dans les listes de l'ANSES catégorie III et/ou DEDuCT catégorie IV et/ou EDList catégorie II.

## ➤ 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/m<sup>3</sup>, 234 mg/m<sup>3</sup>, 210 mg/m<sup>3</sup> et 50 mg/m<sup>3</sup>.

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	VLEP-8h : 83.2 mg/m <sup>3</sup>	30 mg/m <sup>3</sup>	36%	
S2	Méthyléthylcétone 78-93-3	VLEP-8h : 600 mg/m <sup>3</sup>	234 mg/m <sup>3</sup>	39%	
S3	Trichloroéthylène 79-01-6	VLEP-8h : 54.7 mg/m <sup>3</sup>	20 mg/m <sup>3</sup>	37%	
S4	Toluène 108-88-3	VLEP-8h : 76.8 mg/m <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>3</sup>	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 cancérogènes 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 cancérogènes et/ou mutagènes	N.A.	36%		37%	
Atteintes du système nerveux central	141%		39%	37%	65%
Atteintes oculaires	112%	36%	39%	37%	
Atteintes cutanées	102%			37%	65%
Atteintes du système auditif	102%			37%	65%
Atteintes des voies respiratoires supérieures	75%	36%	39%		
Atteintes hépatiques	73%	36%		37%	
Atteintes rénales et de l'appareil urinaire	73%	36%		37%	

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 4 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 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 pour 4 organes cibles. De plus, MiXie France alerte l'utilisateur sur la présence de substances associées à des classes d'effets d'alerte, pour lesquelles l'additivité ne s'applique pas (ici « Atteintes sur le développement du

foetus, de l'embryon et/ou de l'enfant » et « Effets cancérogènes et/ou mutagènes »). L'exposition à ces substances devra être réduite à son niveau le plus bas possible.

A noter que pour chaque substance, un « mini » profil toxicologique est disponible : il reprend, entre autres, des informations réglementaires, des données de toxicocinétique ou les effets retenus pour chacune des classes activées (avec les références bibliographiques associées). Pour y accéder, il suffit de cliquer soit sur le nom de la substance dans le tableau de saisie des substances, soit sur le numéro de la substance dans le tableau d'analyse du mélange.



### ➤ Pour en savoir plus

- Retrouvez la vidéo du séminaire en ligne (ou webinaire) réalisée par l'INRS le 18 mars 2021 pour présenter MiXie France : <https://www.youtube.com/watch?v=nqTjWW15SOs>
- La Rocca B et Sarazin P – MiXie, an online tool for better health assessment of workers exposed to multiple chemicals. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 ; 19 : 951.
- 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/>
- Dossiers « risques chimiques » et « polyexpositions » sur le site de l'INRS : <http://www.inrs.fr/risques/chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>  
<https://www.inrs.fr/risques/polyexpositions/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



### **Atteintes de la thyroïde**

*Cette classe regroupe les effets sur la thyroïde qui ne relèvent pas d'un mécanisme de perturbation endocrinienne.*

#### **Effets associés**

- Effet antithyroïdien
- Autre effet thyroïdien

### **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**

- Atteinte 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**

- Atteinte 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 d'effets « Atteintes 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 coexposition bruit – substance chimique. 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'une interaction entre le bruit et cette substance ototoxique.

Ce message indique 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.

Par exemple, concernant le monoxyde de carbone ou l'acide cyanhydrique, ces deux substances ne sont pas ototoxiques, seules, mais elles potentialisent les effets traumatismes du bruit sur la cochlée. Cela est d'autant plus marqué que la nature du bruit est impulsionnelle.

### **Atteintes osseuses et dentaires**

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

#### **Effets associés**

- Atteinte osseuse
- Fluorose osseuse et/ou dentaire
- Érosion 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 »). À 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
- Alopécie
- 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 H360 D « 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 règlementairement 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 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 et du 26 octobre 2020, à savoir :
  - fabrication d'auramine
  - travaux exposant aux hydrocarbures polycycliques aromatiques présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille



- travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électro-raffinage des mattes de nickel
- procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique
- travaux exposant aux poussières de bois inhalables
- travaux exposant au formaldéhyde
- travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail
- travaux entraînant une exposition cutanée à des huiles minérales qui ont été auparavant utilisées dans des moteurs à combustion interne pour lubrifier et refroidir les pièces mobiles du moteur
- travaux exposant aux émissions d'échappement de moteurs Diesel.

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 thyroïde
- Cancers de la peau
- Cancers de la prostate
- Cancers de la vessie
- Cancers de l'estomac
- Cancers de l'utérus
- Cancers du cerveau et du système nerveux central
- Cancers du pancréas
- Cancers du sein
- Cancers de l'ovaire
- Cancers du poumon
- Cancers du rein
- Cancers du testicule
- Cancers du côlon et/ou du rectum
- 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

<b>Edition/modifications faisant l'objet d'une nouvelle version</b>	<b>Date</b>
1 <sup>ère</sup> édition	2018
2 <sup>ème</sup> édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Différences entre MiXie France et MiXie Québec</li> <li>▪ Cas particulier de la silice cristalline</li> <li>▪ Perturbateur endocrinien</li> <li>▪ Effets cancérigènes et/ou mutagènes</li> </ul>	2020
3 <sup>ème</sup> édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Révisions complètes et mises à jour</li> <li>▪ Prise en compte des perturbateurs endocriniens</li> <li>▪ Classe « Atteintes de la thyroïde »</li> <li>▪ Classe « Effets cancérigènes et/ou mutagènes »</li> </ul>	2023