



# MIXIE FRANCE

## UN LOGICIEL POUR AIDER L'ÉVALUATION DES MULTI-EXPOSITIONS AU TRAVAIL

Dr Laureline COATES – Dr Florence Pillière

Notre métier,  
rendre le vôtre plus sûr

[www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)

# Sommaire

1 Les multi-expositions en milieu professionnel

---

2 Un outil d'aide : MiXie France

---

3 MiXie France : exemple d'application à un cas d'étude

---

# 1 / Les multi-expositions en milieu professionnel

# Contexte

- **Multi-expositions**

- la plupart des travailleurs exposés à des mélanges, de tous secteurs professionnels
- une réalité complexe du terrain dont la prise en compte doit être améliorée

- **Différents types de multi-expositions :**

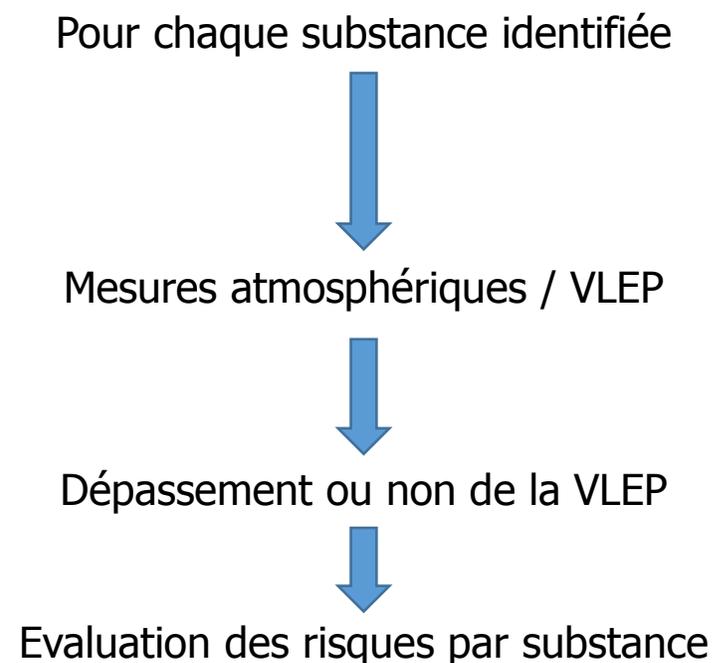
- exposition à plusieurs agents chimiques
- exposition à des agents chimiques + agents physiques (bruit, vibration...)

→ Impact des mélanges sur la santé des travailleurs difficile à évaluer par des études toxicologiques expérimentales ou épidémiologiques et donc rarement pris en compte

# Evaluation des risques chimiques

- **1<sup>ère</sup> étape : inventaire des produits chimiques (SEIRICH)**
  - tous les produits chimiques utilisés (exemple : encre, dégraissant...) + agents chimiques émis par les procédés (exemple : soudage, émission moteur...)
  - récupération des informations dans les FDS sur les substances (rubrique 3 composition) ou dans des guides de l'INRS pour les procédés (exemple : ED6132 pour le soudage)
- **2<sup>ème</sup> étape :**
  - Soit mise en place de mesures de prévention directement
  - Soit précision de l'évaluation des risques par le contrôle des expositions

# Méthodologie actuelle de contrôle des expositions – approche mono-substance



# Comment peut-on évaluer les effets des mélanges sur la santé ?

- Études épidémiologiques
  - Etudes toxicologiques
- 
- ✓ Coût de ces études toxicologiques et épidémiologiques
  - ✓ Délai entre le début de l'étude et la conclusion validée et publiée
  - ✓ Infinité de mélanges à tester
  - ✓ Contexte réglementaire stricte
- 
- En attendant d'avoir ces données, que fait-on ?
- Impossible de ne rien faire dans une optique de prévention
  - Il faut donc trouver une méthodologie pour agir : utilisation d'outils, de modèles

# Multi-expositions et interactions toxicologiques

**L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs substances peut avoir des conséquences imprévues, différentes de la somme des effets causés par chacun des composants du mélange**

1/ **ADDITIVITE** = absence d'interaction

Interactions toxicologiques		Modèle	Effet
Additivité	Addition	$1 + 2 = 3$	La réponse est <b>égale</b> à la somme des réponses des substances prises individuellement

*L'additivité est le plus souvent prise comme hypothèse « par défaut », en l'absence de connaissance sur l'interaction*

# Multi-expositions et interactions toxicologiques

## 2/ INFRA-ADDITIVITE

interaction avantageuse : une substance diminue les effets toxiques d'une autre substance

Interactions toxicologiques		Modèle	Effet
Infra-additivité	Antagonisme	$0 + 3 = 2$	La réponse est <b>inférieure</b> à la somme des réponses des substances prises individuellement

*Ex : ingestion alcool éthylique, en cas d'intoxication à l'alcool méthylique, permet de diminuer la toxicité de ce dernier (inhibition du métabolisme)*

# Multi-expositions et interactions toxicologiques

## 3/ SUPRA-ADDITIVITE

interaction néfaste : une substance augmente les effets toxiques d'une autre substance

Interactions toxicologiques		Modèle	Effet
Supra-additivité	Synergie	$1 + 2 = 5$	La réponse est <b>supérieure</b> à la somme des réponses des substances prises individuellement

*Ex : co-exposition solvants + bruit, les solvants amplifiant les effets du bruit*

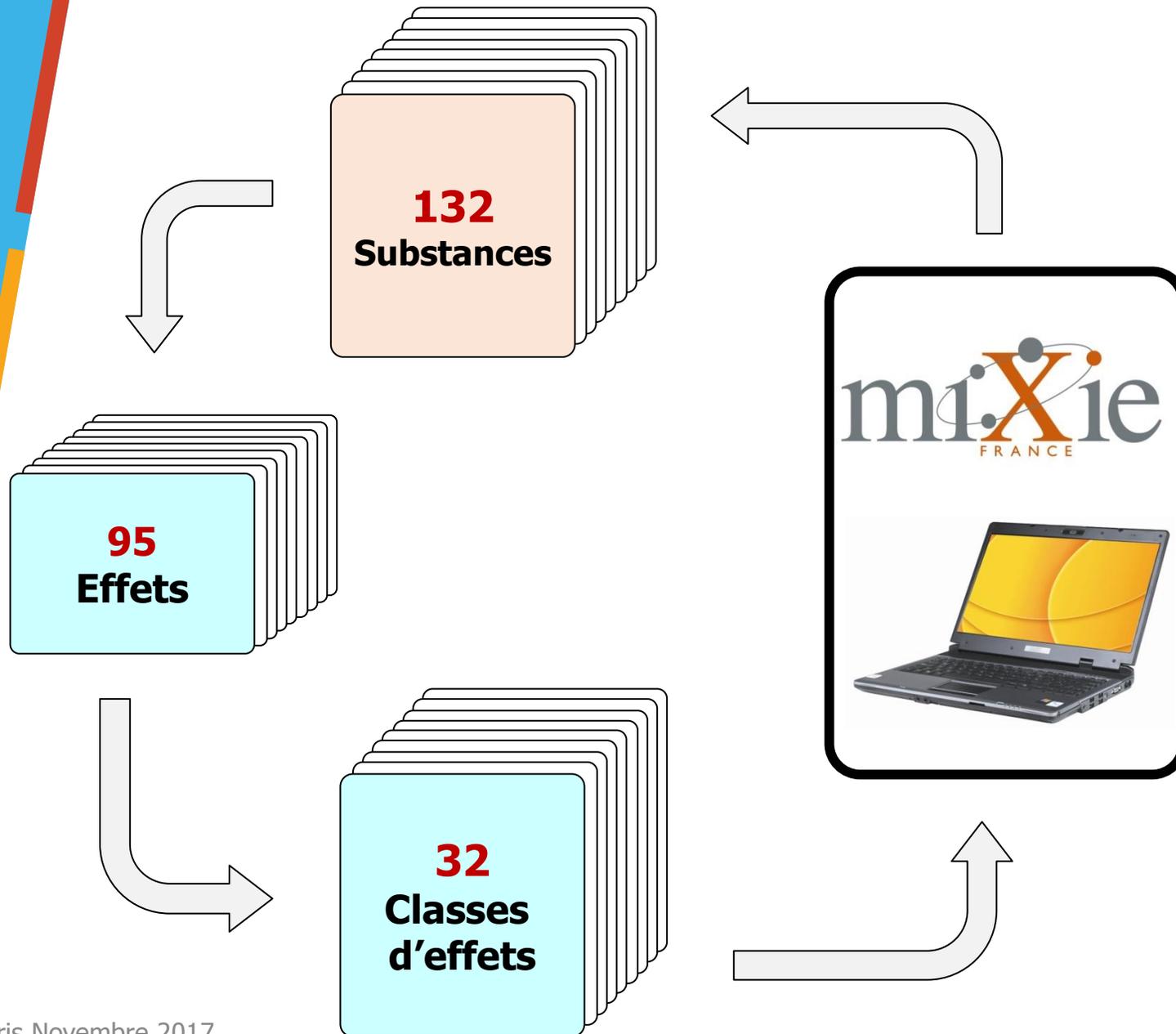
Supra-additivité	Potentialisation	$0 + 3 = 5$	Une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance
------------------	------------------	-------------	--

*Ex : solvants cétonés (non hépatotoxiques) + halogénés (hépatotoxiques) : effets sur le foie exacerbés en cas de co-exposition*

# 2 / MiXie France

# MiXie France : ses origines... québécoises

- Une méthode et un outil IRSST – Université de Montréal (UdM)
  - Travail initié en 1997 dans le cadre d'une subvention de recherche
  - 1ère mise en ligne de MiXie Québec en 2001 par l'IRSST
  - 2013 : convention de partenariat signée avec l'INRS et création de MiXie France
- Un outil d'aide à la décision pour les préventeurs qui apporte un signal simple pour évaluer les risques potentiels des multi-expositions



**L'algorithme n'utilise  
que l'additivité**

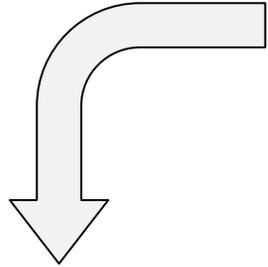


Identification de  
situations à risque

# MiXie France : méthodologie

- Identification des effets toxiques de la substance
  - Etude de la littérature scientifique (secondaire et primaire), en privilégiant les données chez l'Homme aux données chez l'animal
  - Détermination d'un seuil d'exposition au-delà duquel on ne retient pas l'effet :
    - 5 x VLEP chez l'Homme ou 100 x VLEP chez l'animal
  - Prise en compte de la classification de la substance au niveau européen (règlement CLP) et de la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)
  - Avis du groupe d'experts
- Regroupement des effets identifiés en classes d'effets
  - Actuellement : 32 classes d'effets
  - Réorganisation prévue dans la prochaine version de MiXie France : 24 classes d'effets
- Ajout de nouvelles substances et révision des fiches Mixie Québec avec cette méthodologie

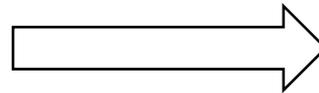
# Exemple



**Substance**  
**Cyclohexane**



**Effets**  
**Irritation des VRS**  
**Irritation cutanée**  
**Dépression du SNC**



**Classes d'effets**  
**Atteintes des VRS**  
**Atteintes cutanées**  
**Atteintes du SNC**

# MiXie France : classes d'effets

## Effets associés

- Atteinte cochléaire
- Atteinte du nerf auditif
- Atteinte vestibulaire
- Effet ototoxique

## Substance associées

- Ethylbenzène [100-41-4]
- Styrène [100-42-5]
- Toluène [108-88-3]
- Trichloroéthylène [79-01-6]
- Xylène, isomères mixtes, purs [1330-20-7]

## Vasodilatation

Atteintes du système nerveux autonome

Atteintes du système nerveux central

Atteintes du système nerveux périphérique

**Atteintes du système auditif**

Stimulation musculaire

Atteintes osseuses

Fluorose dentaire

Érosion dentaire

Argyrie

Atteintes cutanées

Atteintes du système reproducteur mâle

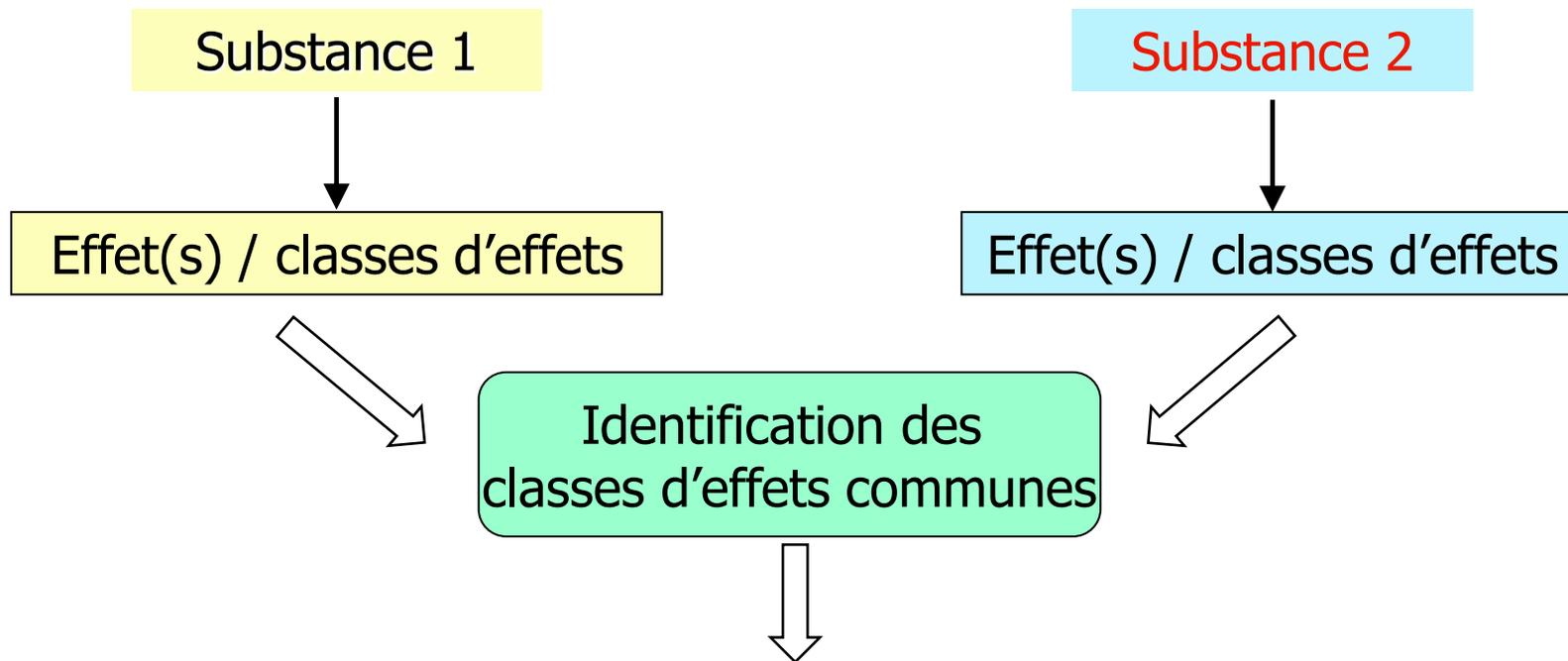
Atteintes du système reproducteur femelle

Atteintes embryonnaires et fœtales

Effets tératogènes

Cancers

# MiXie France : principe



**Calcul de l'indice d'exposition Iem du mélange**

$$I_{em} = \frac{C_1}{VL_1} + \frac{C_2}{VL_2} + \dots + \frac{C_n}{VL_n}$$



**Risque  
potentiel**

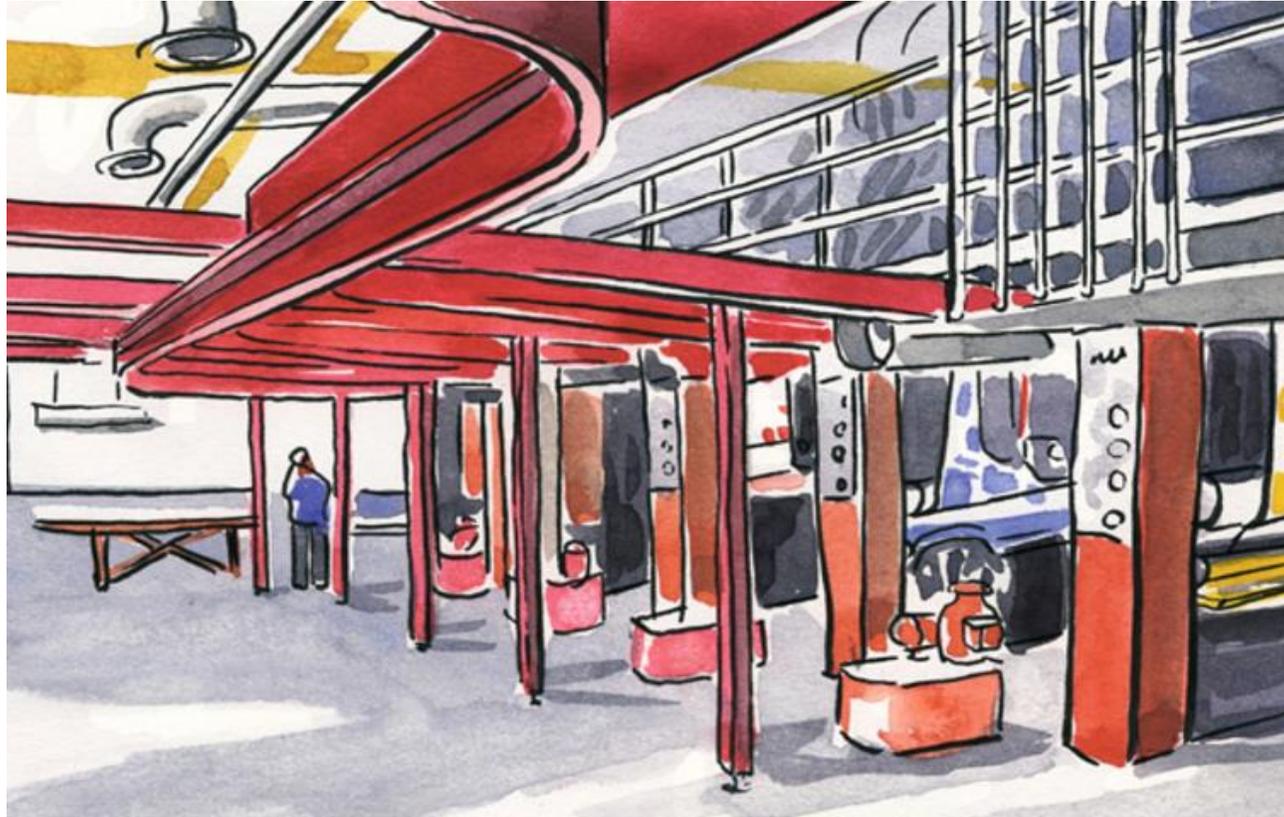
**Iem > 100 %  
le respect des VLEP des substances du  
mélange est insuffisant**

# MiXie France : cas particuliers

- Classes d'effets concernées :
  - Mixie France actuel : « cancers » et « sensibilisation »
  - Mixie France 2018 : « cancers », « sensibilisation », « reprotoxicité », « ototoxicité » et « PE »
- Phrase d'alerte dès qu'une substance du mélange active une de ces classes d'effets
- Pas d'application du principe d'additivité pour ces classes d'effets (sauf « ototoxicité » dans MiXie France 2018), compte tenu des mécanismes toxiques
- Initier la prévention dès qu'une substance active une de ces classes

# 3 / MiXie France : exemple d'application à un cas d'étude

# Exemple d'application à un cas d'étude : atelier d'impression



Encres, dégraissants, solvants de nettoyage

## Intervention de maintenance

- Méthylisobutylcétone [cc] = 30 mg/m<sup>3</sup>
- Méthyléthylcétone [cc] = 234 mg/m<sup>3</sup>
- Toluène [cc] = 50 mg/m<sup>3</sup>
- Trichloroéthylène [cc] = 210 mg/m<sup>3</sup>



# Exemple d'application à un cas d'étude : atelier d'impression

MiXie France : Outil en ligne gratuit

<http://www.inrs-mixie.fr/>

## Nouveautés 2017 !

Répondez à sept questions pour nous aider à améliorer miXie.

N°	Substance	Valeur limite (VL)	Concentration (C)	C / VL
S1	Aucune substance sélectionnée			?
S2	Aucune substance sélectionnée			?
S3	Aucune substance sélectionnée			?
S4	Aucune substance sélectionnée			?
S5	Aucune substance sélectionnée			?
S6	Aucune substance sélectionnée			?
S7	Aucune substance sélectionnée			?
S8	Aucune substance sélectionnée			?
S9	Aucune substance sélectionnée			?
S10	Aucune substance sélectionnée			?

Recherche par numéro CAS ou par nom

## Nouveautés 2017 !

Répondez à sept questions pour nous aider à améliorer miXie.

N°	Substance	Valeur limite (VL)	Concentration (C)	C / VL
S1	Méthylisobutylcétone [108-10-1]	VLEP-8h : 83 mg/m <sup>3</sup>	30	36%
S2	Méthyléthylcétone [78-93-3]	VLEP-8h : 600 mg/m <sup>3</sup>	234	39%
S3	Toluène [108-88-3]	VLEP-8h : 76.8 mg/m <sup>3</sup>	50	65%
S4	Trichloroéthylène [79-01-6]	VLEP-8h : 405 mg/m <sup>3</sup>	210	52%
S5	Aucune substance sélectionnée			?
S6	Aucune substance sélectionnée			?
S7	Aucune substance sélectionnée			?
S8	Aucune substance sélectionnée			?
S9	Aucune substance sélectionnée			?
S10	Aucune substance sélectionnée			?

Recherche par numéro CAS ou par nom

## Sommaire de l'utilisation des classes d'effets toxiques ?

	%	S1	S2	S3	S4
C1 = <u>Atteintes oculaires</u>	= 192%	36%	39%	65%	52%
C2 = <u>Atteintes des voies respiratoires supérieures</u>	= 140%	36%	39%	65%	
C3 = <u>Atteintes des voies respiratoires inférieures</u>					
C4 = <u>Perturbation du transport de l'oxygène</u>					
C5 = <u>Troubles de la coagulation sanguine</u>					
C6 = <u>Atteintes du système hématopoïétique</u>					
C7 = <u>Acidose métabolique</u>					
C8 = <u>Stimulation du métabolisme basal</u>					
C9 = <u>Effets anti-thyroïdiens</u>					
C10 = <u>Atteintes du système immunitaire</u>					
C11 = <u>Atteintes hépatiques</u>	= 88%	36%			52%
C12 = <u>Atteintes de la rate</u>					
C13 = <u>Atteintes rénales</u>	= 88%	36%			52%
C14 = <u>Atteintes gastro-intestinales</u>					
C15 = <u>Atteintes du système cardiaque</u>					
C16 = <u>Vasoconstriction</u>					
C17 = <u>Vasodilatation</u>					
C18 = <u>Atteintes du système nerveux autonome</u>					
C19 = <u>Atteintes du système nerveux central</u>	= 153%	36%		65%	52%
C20 = <u>Atteintes du système nerveux périphérique</u>	= 39%		39%		
C21 = <u>Atteintes du système auditif</u>	= 117%			65%	52%
C22 = <u>Stimulation musculaire</u>					
C23 = <u>Atteintes osseuses</u>					
C24 = <u>Fluorose dentaire</u>					
C25 = <u>Érosion dentaire</u>					
C26 = <u>Argyrie</u>					
C27 = <u>Atteintes cutanées</u>	= 36%	36%			
C28 = <u>Atteintes du système reproducteur mâle</u>					
C29 = <u>Atteintes du système reproducteur femelle</u>	= 39%		39%		
C30 = <u>Atteintes embryonnaires et foetales</u>	= 65%			65%	
C31 = <u>Effets tératogènes</u>					
C32 = <u>Cancers</u>					52%

# Bilan du cas d'étude

	Substances	Ie
S1	Méthylisobutylcétone	36 %
S2	Méthyléthylcétone	39 %
S3	Trichloroéthylène	52 %
S4	Toluène	65 %

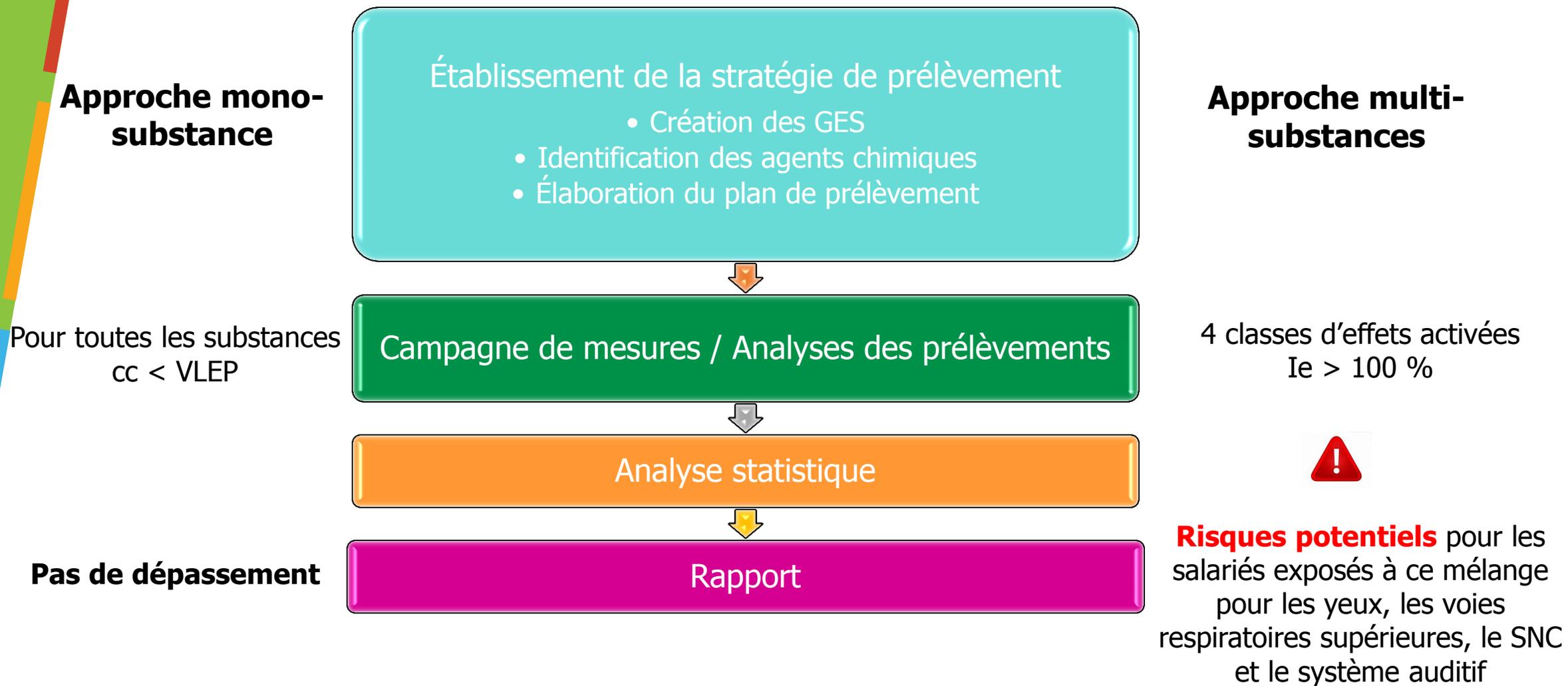
## Sommaire de l'utilisation des classes d'effets toxiques ?



	%	S1	S2	S3	S4
C1 = <u>Atteintes oculaires</u>	= 192%	36%	39%	52%	65%
C2 = <u>Atteintes des voies respiratoires supérieures</u>	= 140%	36%	39%		65%
C3 = <u>Atteintes des voies respiratoires inférieures</u>					
C4 = <u>Perturbation du transport de l'oxygène</u>					
C5 = <u>Troubles de la coagulation sanguine</u>					
C6 = <u>Atteintes du système hématopoïétique</u>					
C7 = <u>Acidose métabolique</u>					
C8 = <u>Stimulation du métabolisme basal</u>					
C9 = <u>Effets anti-thyroïdiens</u>					
C10 = <u>Atteintes du système immunitaire</u>					
C11 = <u>Atteintes hépatiques</u>	= 88%	36%		52%	
C12 = <u>Atteintes de la rate</u>					
C13 = <u>Atteintes rénales</u>	= 88%	36%		52%	
C14 = <u>Atteintes gastro-intestinales</u>					
C15 = <u>Atteintes du système cardiaque</u>					
C16 = <u>Vasoconstriction</u>					
C17 = <u>Vasodilatation</u>					
C18 = <u>Atteintes du système nerveux autonome</u>					
C19 = <u>Atteintes du système nerveux central</u>	= 153%	36%		52%	65%
C20 = <u>Atteintes du système nerveux périphérique</u>	= 39%		39%		
C21 = <u>Atteintes du système auditif</u>	= 117%			52%	65%
C22 = <u>Stimulation musculaire</u>					
C23 = <u>Atteintes osseuses</u>					
C24 = <u>Fluorose dentaire</u>					
C25 = <u>Érosion dentaire</u>					
C26 = <u>Argyrie</u>					
C27 = <u>Atteintes cutanées</u>	= 36%	36%			
C28 = <u>Atteintes du système reproducteur mâle</u>					
C29 = <u>Atteintes du système reproducteur femelle</u>	= 39%		39%		
C30 = <u>Atteintes embryonnaires et foetales</u>	= 65%				65%
C31 = <u>Effets tératogènes</u>					
C32 = <u>Cancers</u>				52%	



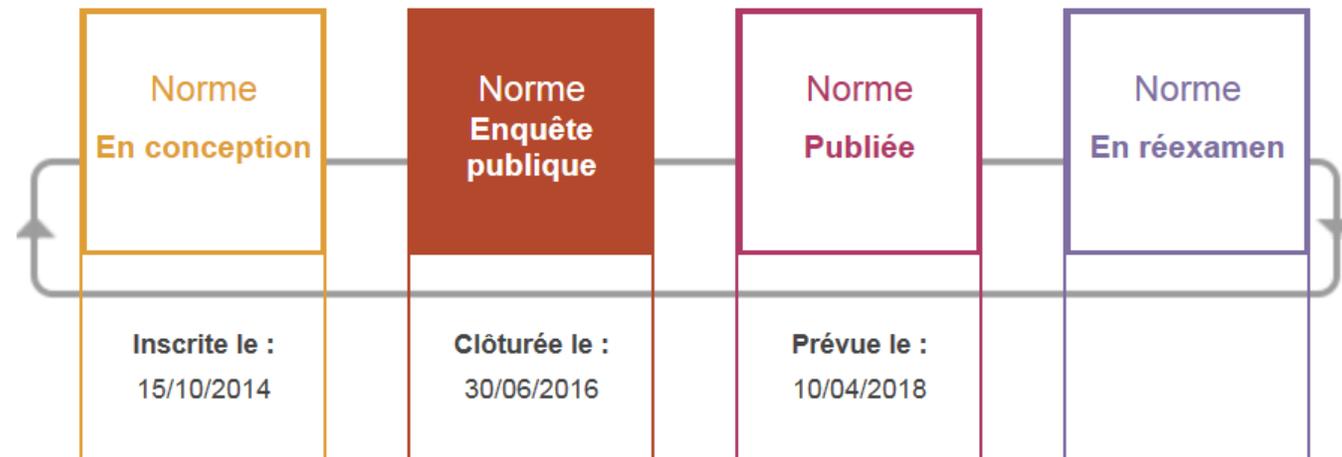
# Bilan du cas d'étude



# Mixie dans la norme EN 689

## Exposition sur les lieux de travail — Mesurage de l'exposition par inhalation d'agents chimiques — Stratégie pour vérifier la conformité à des valeurs limites d'exposition professionnelle

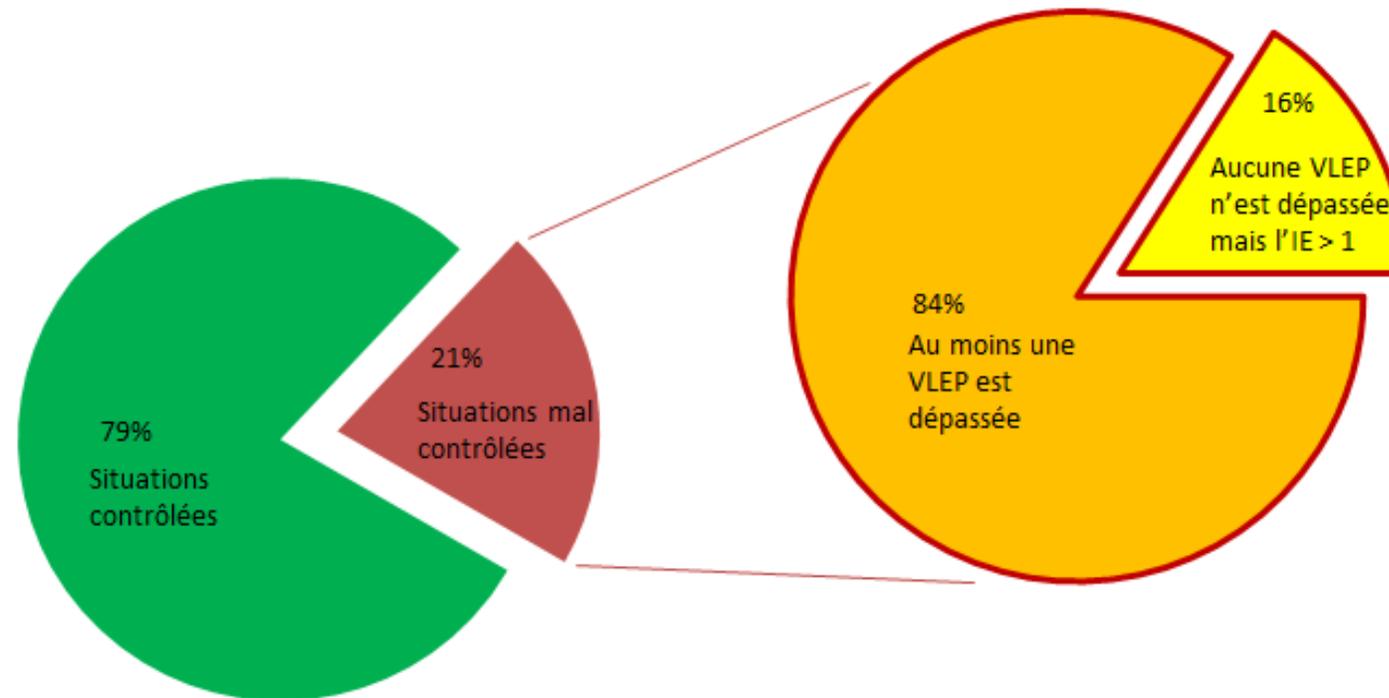
PR NF EN 689



Insertion dans l'Annexe C - Informative - « Simultaneous occupational exposure to several chemical agents »

# Quel est l'impact de l'approche multi-substances ?

13 629 situations de travail sur lesquelles les algorithmes de MiXie ont été appliqués rétrospectivement pour évaluer l'impact de la méthodologie MiXie



*Posters aux colloques Airmom 2014 (Marseille) et BOHS 2016 (Glasgow)  
Publication acceptée (Annals of Work exposure and Health Clerc F,  
Bertrand N et La Rocca B, 2017)*

# Conclusions

## **MiXie : outil d'aide à la décision dans le contexte des multi-expositions**

### Avantages :

- Permet de progresser en prévention en attendant d'avoir des informations toxicologiques plus précises
- Donne des informations / un premier niveau d'alerte aux non-spécialistes
- Plusieurs modes d'utilisation possibles : quantitatif ou qualitatif (si les expositions individuelles n'ont pas été mesurées)

### Limites :

- Calcul de l'Indice d'exposition du mélange (Iem) basé uniquement sur la VLEP (effet critique)
- Hypothèse d'additivité prise par défaut non vérifiée

# Perspectives

- Compléter la base de données des substances :
  - **ajout de substances et mises à jour** (14 substances ajoutées en 2017)
  - objectif : intégrer toutes les substances qui ont une VLEP réglementaire contraignante ou indicative
- Faire évoluer le site de MiXie France pour rendre **l'outil plus ergonomique** et donner **plus d'informations sur les substances** (références des études prises en compte, date de mise à jour,...). Mise en ligne prévue en 2018
- Faire évoluer les classes d'effets
- Elaborer un guide d'explication de la méthodologie pour l'utilisateur
- Réflexions sur :
  - les VLEP 15 minutes (VLCT) non prises en compte dans le MiXie actuel
  - les niveaux de bruit

# Perspectives pour le nouveau MiXie France prévu en 2018

	MiXie France 2018
Nombre de substances	132 ( <i>évoluera avec mises à jour et ajouts de nouvelles substances</i> )
Nombre de classes	24 ( <i>un même effet peut être présent dans plusieurs classes</i> )
Phrase d'alerte	Pour les classes « CMR », « sensibilisation », « ototoxicité » et « PE »
Exception à l'additivité	Classes « CMR », « sensibilisation » et « PE »



Notre métier, rendre le vôtre plus sûr

Merci de votre attention



[www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)

YouTube

