

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

**Méthode d'évaluation des risques sanitaires
liés à la présence de substances reprotoxiques
et/ou perturbatrices endocriniennes
dans les produits de consommation**

Saisine « n° 2009-SA-0331 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisés
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »**

**Groupe de travail
« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »**

Décembre 2013

Mots clés

Substances reprotoxiques, reprotoxicité, fertilité, perturbateur endocrinien, méthodologie, évaluation des risques sanitaires, produits de consommation.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATÉGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Céline DUBOIS – Chef de projet scientifique - Anses

Mme Emmanuelle DURAND – Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Carole LEROUX – Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité - Anses

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Glossaire	11
Liste des tableaux.....	15
Liste des figures.....	15
Liste des équations.....	15
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	17
1.1 Contexte.....	17
1.2 Objet de la saisine.....	17
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	18
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	19
2 Avant propos	20
3 Caractérisation des dangers	21
4 Caractérisation des expositions liées à la présence de substances PE et/ou R2 dans les produits de consommation.....	23
4.1 Approche retenue	23
4.2 Populations cibles	26
4.3 Réglementation	27
4.4 Etude de filières	28
4.4.1 Etude bibliographique	28
4.4.1.1 Sources consultées.....	29
4.4.1.2 Secteurs d'activité non concernés par l'étude de filières.....	29
4.4.2 Etablissement de la liste des entreprises à interroger.....	30
4.4.2.1 Liste des secteurs d'activité identifiés	30
4.4.2.2 Identification par le biais des produits fabriqués.....	30
4.4.2.3 Identification via la description des sous-classes des codes NAF.....	30
4.4.2.4 Entreprises ciblées par l'enquête	31
4.4.2.5 Entreprises non concernées.....	31
4.4.2.6 Contact avec les fédérations professionnelles	31
4.4.2.7 Constitution du fichier entreprises	32
4.4.2.8 Entreprises contactées.....	33
4.4.3 Enquête auprès des entreprises.....	33
4.4.3.1 Contenu du questionnaire	33
4.4.3.2 Déclaration à la CNIL – Confidentialité.....	34
4.4.3.3 Contrôle des réponses	34
4.5 Extraction de bases de données	35

4.5.1	Base nationale de produits et compositions (BNPC).....	35
4.5.2	Base de données Sepia.....	36
4.5.3	Base de données Colchic.....	36
4.5.4	Base de données Simmbad.....	37
4.6	Caractérisation des expositions selon l'approche « usages »	37
4.6.1	Sélection des usages à considérer pour l'ERS	37
4.6.2	Sélection des gammes de concentration dans les mélanges et articles sélectionnés pour l'ERS.....	39
4.6.3	Utilisation de données de mesure d'exposition lors de l'utilisation de produits de consommation	41
4.6.4	Modélisation des niveaux d'exposition liés à l'utilisation des mélanges et/ou d'articles sélectionnés pour l'ERS et calcul des doses d'exposition.....	41
4.6.4.1	Evaluation de l'exposition par inhalation	41
4.6.4.2	Evaluation de l'exposition par contact cutané	49
4.6.4.3	Évaluation de l'exposition par ingestion	53
4.6.4.4	Calcul des doses internes d'exposition totales.....	53
4.7	Caractérisation des expositions selon l'approche « médias»	53
4.7.1	Démarche retenue par le groupe de travail	53
4.7.2	Calcul des distributions de doses internes d'exposition <i>via</i> les environnements intérieurs et extérieurs	55
4.8	Analyse de sensibilité.....	57
4.9	Distribution des variables d'exposition retenues	58
4.9.1	Spécification des distributions de probabilités	58
4.9.2	Poids corporel	60
4.9.2.1	Femmes enceintes – Population générale et professionnelle	60
4.9.2.2	Hommes et femmes âgés de plus de 16 ans – Population générale et professionnelle.....	61
4.9.2.3	Enfant âgés de 3 ans à 16 ans.....	62
4.9.3	Volume respiratoire.....	62
4.9.3.1	Population générale	62
4.9.3.2	Population professionnelle	66
4.9.4	Surface corporelle.....	68
4.9.5	Temps passé en milieu intérieur.....	70
4.9.6	Quantité de poussières ingérée quotidiennement.....	70
4.9.7	Paramètres liés aux logements	71
4.9.7.1	Volume, surface et hauteur des pièces	71
4.9.7.2	Taux de renouvellement d'air	72
4.9.8	Paramètres liés aux habitacles de voitures	72
4.9.8.1	Volume.....	72
4.9.8.2	Taux de renouvellement d'air	72
5	Caractérisation des relations dose-réponse : calculs des repères toxicologiques	74
5.1	Choix de l'étude source.....	74
5.2	Choix de la dose critique.....	74
5.3	Calcul des repères toxicologiques.....	74
5.3.1	Calcul des repères toxicologiques	74
6	Caractérisation des risques sanitaire.....	78
6.1	Démarche de caractérisation des risques sanitaire retenue	78
6.2	ERS pour l'approche usage	79

6.3 ERS pour l'approche médias	80
6.4 Synthèse	80
7 Discussion et conclusion.....	83
8 Bibliographie	84
8.1 Publications.....	84
8.2 Normes.....	85
8.3 Législation et réglementation	86
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	88
Annexe 2 : Liste des bases de données consultées pour établir les profils toxicologiques TOXNET.....	90
Annexe 3 : Liste des bases de données consultées pour l'étude de filières (étude bibliographique).....	91
Annexe 4 : Histogrammes et statistiques descriptives de chacune des variables d'entrée	93

Sigles et abréviations

AIHA : American Industrial Hygiene Association

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

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CAP : Centre anti-poison

CARSAT : Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail

CAS : Chemical Abstracts Service

CCI : Chambre de commerce et de l'industrie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CLP : Classification Labelling and Packaging (classification, étiquetage et emballage)

DE : Dose externe d'exposition

DI : Dose interne d'exposition

DGS : Direction générale de la santé

ECB : European Chemicals Bureau (bureau européen des substances chimiques)

ECHA : European CHEMical Agency (Agence européenne des produits chimiques)

Eden : Etude des déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'enfant

ERS : Evaluation des risques sanitaires

FDS : Fiche de données sécurité

FI (ou UF) : Facteur d'incertitude

FT : Fiche technique

GT : Groupe de travail

HSE : Hygiène, sécurité, environnement

IMC : Indice de masse corporelle

Inca : Etude individuelle nationale des consommations alimentaires

Ineris : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

InVS : Institut de veille sanitaire

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect ; Dose minimale entraînant un effet néfaste observé

MS : Marge de sécurité

NOAEL : No Observed Adverse Effect ; Dose maximale sans effet néfaste observé

NRC : National research council

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OQAI : Observatoire de la qualité de l'air intérieur

PE : Perturbateur endocrinien

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship (relation quantitative structure-activité)

R2 / R3 : substance reprotoxique de catégorie 2 / 3

R&D : Recherche et développement

RiVM : Netherlands National Institute for Public Health and the Environment

RT : Repère toxicologique

RTi : Repère toxicologique interne

SCT : Surface corporelle totale

TNG : Technical Notes for Guidance (Guide technique pour l'évaluation des biocides)

TRA : Taux de renouvellement d'air

US EPA : US Environmental Protection Agency

Glossaire

Article : un objet auquel sont donnés, au cours du processus de fabrication, une forme, une surface ou un dessin particuliers qui sont plus déterminants pour sa fonction que sa composition chimique (Règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP)).

Concentration d'exposition : elle est exprimée en mg.m^{-3} . Suivant le pas de temps considéré, plusieurs définitions sont distinguées :

- Concentration d'exposition directe : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle le consommateur est exposé pendant l'utilisation du produit de consommation.
- Concentration d'exposition indirecte : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle le consommateur est exposé après l'utilisation du produit de consommation, ou la concentration à laquelle est exposée une personne non utilisatrice du produit mais présente au moment et/ou après son utilisation.
- Concentration d'exposition sur 24 h ou sur 8 h : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle le consommateur est exposé le jour de l'utilisation du produit (jour de l'évènement). Elle tient compte de la fréquence d'utilisation du produit le jour de l'évènement. Pour la caractérisation de l'exposition du grand public et des professionnels, elle est rapportée respectivement à 24 h et 8 h par jour.
- Concentration d'exposition journalière : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle le consommateur est exposé tous les jours de l'année.

Consommateur : individu de la population générale / grand public de n'importe quel âge, sexe, ou état de santé pouvant être exposé à une substance lors de l'utilisation de produit de consommation (ECHA, 2010)

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, ainsi que tout autre accessoire, y compris logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins : - de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation de la maladie, - de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap, - d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, - de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens (Directive 2007/47/CE modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides).

Distribution de probabilité : la distribution de probabilité d'une variable a pour but de décrire quelles sont les valeurs possibles de cette variable et avec quelle probabilité ces différentes valeurs sont prises.

Distribution discrète : la distribution de probabilité d'une variable est discrète s'il existe un ensemble fini ou dénombrable de modalités pour cette variable auxquelles est associée une probabilité de survenue.

Distribution triangulaire : une distribution triangulaire, notée $T(a;b;c)$, est caractérisée par une valeur centrale b qui a la plus forte probabilité d'occurrence et des valeurs minimale a et maximale c qui ont des probabilités nulles.

Distribution log normale : une distribution log-normale, notée $LN(\mu,\sigma)$, est caractérisée par le fait qu'elle soit asymétrique, positive et avec un étalement vers la droite.

Distribution uniforme : une distribution uniforme, notée $U(a;b)$, est la loi de phénomènes continus uniformément répartis sur un intervalle, soit tous les intervalles de même longueur inclus dans l'intervalle de variation $[a;b]$ de la loi ont même probabilité d'occurrence.

Dose interne : c'est la quantité de substance absorbée par l'organisme rapportée au poids corporel de l'individu. Elle tient compte de la biodisponibilité de la substance. Dans le cas d'expositions ponctuelles (i.e. utilisation non quotidienne de produit de consommation, la dose interne (DI) est exprimée en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ événement. Lorsqu'il s'agit d'exposition chronique quotidienne, elle est exprimée en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Les DI sont calculées pour chaque voie d'exposition (inhalation, ingestion, cutanée), puis sommées pour calculer la DI totale d'exposition.

Exposition agrégée : exposition totale à une même substance *via* plusieurs voies et/ou sources d'exposition au cours du temps (par exemple l'air, l'eau, les aliments, l'utilisation de produits de consommation...)

Exposition cumulée : exposition à un mélange de substances (parfois restreint à des substances ayant le même organe cible ou effet critique ou mode d'action).

LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect level) : dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) : dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Fiche de données de sécurité : document exigé par le règlement Reach que le fournisseur d'une substance ou d'un mélange remet au destinataire pour l'informer sur les dangers et les propriétés du produit, ses risques pour la santé humaine et l'environnement, les mesures de protection à prendre et les conditions d'utilisation (INRS, 2011). Elle est obligatoire dans les cas suivants (ECHA, 2011) :

- une substance (et, à partir du 1^{er} juin 2015, un mélange) classée comme dangereuse conformément au règlement CLP ;
- un mélange classé comme dangereux conformément à la directive «Préparations dangereuses» (jusqu'au 1^{er} juin 2015) ;
- une substance persistante, bioaccumulable et toxique (PBT) ou très persistante et très bioaccumulable (vPvB), au sens de la définition du règlement Reach (annexe XIII) ou une substance reprise dans la liste des substances candidates extrêmement préoccupantes (SVHC).

Sous certaines conditions, certains mélanges ne répondant pas aux critères pour être classés comme dangereux requièrent aussi une fiche de données de sécurité.

Certaines situations requièrent la mise à jour et la publication d'une nouvelle fiche de données de sécurité :

- dès que de nouvelles informations sur les dangers ou des informations susceptibles d'affecter les mesures de gestion des risques sont disponibles ;
- dès qu'une autorisation au titre de REACH est accordée ou refusée ;
- dès qu'une restriction au titre de REACH est imposée.

Fiche technique : notice qui précise les conditions d'emploi d'une substance ou d'un mélange (FT).

Indice de Masse Corporelle (IMC) : c'est le rapport entre le poids et le carré de la taille d'un individu. L'IMC est exprimé en kg.m^{-2} .

Limite de concentration : un seuil au-delà duquel la présence dans une substance ou un mélange de toute impureté, additif ou élément individuel classé peut déclencher la classification de la substance ou du mélange, chacun en ce qui le concerne (Règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP)).

Médicament à usage humain : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de

restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament (Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain).

Médicament à usage vétérinaire : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical (Directive 2004/28/CE modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires).

Mélange : un mélange ou une solution constituée de deux substances ou plus (Règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP)). Le terme « mélange » remplace celui de « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE.

Période d'exposition périnatale: exposition survenant au cours de la gestation et après la naissance.

Période d'exposition post-natale précoce ou néonatale: exposition survenant au cours d'une période courte après la naissance.

Poussières sédimentées : particules déposées dans les environnements intérieurs sur les objets, les surfaces, le sol, la moquette ou les tapis. Dans le cadre de ces travaux, les environnements intérieurs sont limités aux logements (par manque de connaissance sur la contamination des poussières dans les autres environnements intérieurs). Les valeurs recommandées par l'US EPA dans l'Exposure Factors Handbook pour la quantité de poussières ingérées quotidiennement incluent les particules sédimentées, les particules de sol provenant de l'extérieur et les particules suspendues dans l'air ingérées (US EPA, 2011).

Produit biocide : substance active et mélange contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique. Une liste exhaustive des 23 types de produits figure à l'annexe V de la directive 98/8/CE (Directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides). Depuis mai 2012, la directive 98/8/CE est remplacée par le règlement (UE) n°528/2012 du parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012.

Produit cosmétique : toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles (Règlement (CE) n°1223/2009 relatif aux produits cosmétiques (refonte)).

Produit de consommation : un produit de consommation est considéré comme un produit qui peut être acheté dans un point de vente par la population générale / grand public (ECHA, 2010). Dans le cadre de ces travaux, une utilisation professionnelle des produits de consommation est également considérée.

Produits phytosanitaires : produits, sous la forme dans laquelle ils sont livrés à l'utilisateur, composés de substances actives, phytoprotecteurs ou synergistes, ou en contenant, et destinés à l'un des usages suivants:

a) protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci, sauf si ces produits sont censés être utilisés principalement pour des raisons d'hygiène plutôt que pour la protection des végétaux ou des produits végétaux; b) exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances, autres que les substances nutritives, exerçant une action sur leur croissance;

c) assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions communautaires particulières concernant les agents conservateurs;

d) détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux;

e) freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux (Règlement (CE) n°1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques).

Restriction : toute condition ou interdiction concernant la fabrication, l'utilisation ou la mise sur le marché (Règlement (CE) n° 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Reach)).

Substance : un élément chimique et ses composés, à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition (Règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP)).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fenêtres d'exposition prises en compte pour l'ERS.....	27
Tableau 2 : Synthèse des paramètres d'exposition par inhalation et des distributions associées	47
Tableau 3 Synthèse des paramètres d'exposition par contact cutané et des distributions associées	51
Tableau 4 : Effectifs pour chacune des populations étudiées pour les individus âgés de plus de 16 ans	62
Tableau 5 : Répartition des effectifs au sein de la population d'étude issue de l'étude EDEN en fonction de l'âge et de l'IMC et équivalent pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs par semaine de grossesse pour les populations générale et professionnelle.....	63
Tableau 6. Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour la population générale de femmes et hommes âgés de plus de 16 ans.....	65
Tableau 7. Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour la population des enfants âgés entre 3 et 16 ans	65
Tableau 8 Effectif des classes d'âges [40 ans ; 45 ans [, [45 ans ; 50 ans[, [60 ans ; 65 ans [et [65 ans ; 70 ans [aux Etats-Unis en 2010.....	67
Tableau 9 Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour les populations professionnelles de femmes et d'hommes âgés de plus de 16 ans et des femmes enceintes.....	68
Tableau 10 : Surface corporelle de différentes parties du corps (en % de la surface corporelle totale) (d'après l'US EPA, 2011).....	70
Tableau 11 : Valeurs de quantité de poussières ingérée quotidiennement selon les classes d'âges	71
Tableau 12 : Distributions des paramètres d'exposition liés aux logements (volume, surface et hauteur des pièces).....	72
Tableau 13 : Distribution du volume et du taux de renouvellement d'air des voitures (d'après Ott <i>et al.</i> , 2008)	73
Tableau 14 : Récapitulatif des doses critiques retenues et calcul des repères toxicologiques pour la conduite de l'évaluation des risques sanitaires	76
Tableau 15 : Présentation des résultats de l'ERS	79
Tableau 16 : Populations à considérer dans l'ERS	81

Liste des figures

Figure 1 : Arbre décisionnel pour la sélection des usages à considérer pour l'ERS	38
Figure 2 : Arbre décisionnel pour la sélection des gammes de concentration dans les mélanges et articles	40
Figure 3 : Démarche d'ERS retenue par le groupe de travail pour une substance donnée associée à l'usage d'un produit de consommation donné et contamination environnementale	82

Liste des équations

Équation 1 : Estimation du taux d'émission - hypothèse 1	42
Équation 2 : Estimation du taux d'émission - hypothèse 2.....	43
Équation 3 : Calcul du taux d'émission.....	43
Équation 4 : Équation de diffusion avec air uniformément mélangé suite à une émission instantanée et évacuation par la ventilation (RiVM, 2005 ; AIHA, 2000)	44
Équation 5 : Équation de diffusion avec air uniformément mélangé suite à une émission constante et évacuation par la ventilation (RiVM, 2005 ; AIHA, 2000, INRS, 2008).....	44
Équation 6 : Équation de diffusion avec air uniformément mélangé suite à une émission constante avec contre-pression et évacuation par la ventilation (AIHA, 2000)	45

Équation 7 : Évaluation de la dose externe et de la dose interne d'exposition par inhalation (DE et DI inhalation).....	46
Équation 8: Quantité de substance à la surface de la peau par contact instantané	49
Équation 9 : Quantité de substance à la surface de la peau par contact constant	50
Équation 10 : Évaluation de la dose externe et de la dose interne d'exposition par contact cutané	50
Équation 11 : Évaluation de la dose interne d'exposition totale	53
Équation 12 : Évaluation de la dose interne d'exposition <i>via</i> l'air intérieur et l'air extérieur	56
Équation 13 : Évaluation des doses internes d'exposition par ingestion de poussières sédimentées	56
Équation 14 : Évaluation des doses internes d'exposition totale <i>via</i> les environnements intérieurs et extérieurs	56
Équation 15 : Évaluation de la surface corporelle totale selon l'équation de Dubois et Dubois (Dubois et Dubois, 1916).....	69
Équation 16 : Évaluation de la surface corporelle totale selon l'équation de Gehan et Georges (Gehan et Georges, 1970).....	69

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

La baisse de la fertilité observée dans les pays industrialisés au cours de ces dernières années est souvent attribuée à l'exposition des populations à des substances chimiques, susceptibles d'exercer des effets toxiques sur la reproduction ou des perturbations hormonales. Certaines des substances incriminées peuvent se retrouver dans des produits finis destinés au grand public. La question de l'innocuité de ces substances sur les fonctions de reproduction se pose, notamment en lien avec l'usage de produits qui les contiennent.

1.2 Objet de la saisine

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin de réaliser une expertise sur les risques sanitaires liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 3¹ (R3) (selon la directive 67/548/CE) et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France, en incluant les populations vulnérables et les professionnels manipulant des produits de consommation dits « grand public » dans le cadre de leur activité (hors fabrication, transformation, distribution et élimination).

Ainsi, l'Anses a été chargée de :

- Identifier les produits contenant des substances reprotoxiques ou susceptibles de l'être (perturbateurs endocriniens notamment (PE))
- Sélectionner les produits à étudier en priorité
- Analyser et, si possible, quantifier les voies d'exposition de la population générale à ces substances en précisant les sources directes et indirectes, et incluant des populations vulnérables et les personnes en milieux de travail
- Procéder à une évaluation bénéfice/risque
- Envisager des substitutions

Les substances PE et/ou R2 devant faire l'objet d'une évaluation prioritaire sont : le n-hexane (n° CAS : 110-54-3), le toluène (n° CAS : 108-88-3), le cis-1(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-Azonia adamantane (*cis*-CTAC) (n° CAS : 51229-78-8), l'o-phénylphénol (OPP) (n° CAS : 90-43-7) et le methyl tert-butyl éther (MTBE) (n° CAS : 1634-04-4).

¹ Les substances classées reprotoxiques de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE sont désormais classées toxiques pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging). Dans ce document, la classification est indiquée selon le règlement CLP.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail «Perturbateurs endocriniens et substances reprotoxiques de catégorie 3 », rattaché au comité d'experts spécialisé «Evaluation des risques liés aux substances chimiques» l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

La démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) mise en œuvre suit la méthodologie suivant qui se décline en 4 étapes :

- Identification des dangers
 - Nature des effets reprotoxiques et des voies d'exposition associées (orale, respiratoire, cutanée).
- Caractérisation de l'exposition
 - Identification et caractérisation des sources, voies et niveaux d'exposition ;
 - Identification et caractérisation des catégories de population à étudier ;
 - Quantification des doses d'exposition pour les catégories de population.
- Caractérisation des relations dose-réponse
 - Construction de repères toxicologiques liant les dangers et les expositions (sur la base d'études toxicologiques et/ou épidémiologiques).
- Caractérisation des risques
 - Quantification de la probabilité d'apparition des effets sur la santé au sein des populations étudiées.

Les travaux d'expertise de l'Anses ont conduit à l'élaboration de plusieurs documents :

Pour l'ensemble des substances :

- **Un rapport sur la « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation »** qui expose la démarche adoptée par le groupe de travail (GT).

Pour chaque substance :

- **Un rapport sur la « caractérisation des dangers »** qui présente le profil toxicologique complet de la substance étudiée, jusqu'à la sélection des doses critiques à considérer pour l'évaluation des risques sanitaires.
- **Un rapport « filières, usages et exposition »** qui présente les données d'exposition à la substance : propriétés physico-chimiques, réglementation, résultats de l'enquête de filières, de l'extraction des bases de données et de la bibliographie ayant servis à identifier les usages et les données de contamination environnementale. Ce document se conclut par la définition des scénarios d'exposition et les calculs des niveaux d'exposition externe.
- **Un rapport « Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation »** qui présente pour chacune des substances les résultats et les conclusions de l'évaluation des risques sanitaires (ERS).

Ce document présente la démarche d'ERS liée à la présence de substances PE et/ou R2 dans les produits de consommation développée par le GT. Il s'appuie sur la démarche générale d'ERS proposée en 1983 par le National Research Council (NRC, 1983) et expose les adaptations méthodologiques retenues. Il s'applique à l'évaluation des 5 substances PE et/ou R2 listées dans la saisine DGS et devant faire l'objet d'une évaluation prioritaire : le n-hexane (n° CAS : 110-54-3), le toluène (n° CAS : 108-88-3), le cis-1(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-Azonia adamantane (*cis*-CTAC) (n° CAS : 51229-78-8), l'o-phénylphénol (OPP) (n° CAS : 90-43-7) et le methyl tert-butyl éther (MTBE) (n° CAS : 1634-04-4).

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Avant propos

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en termes de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE².

En 2008, le règlement CLP ³(règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) a introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI dudit règlement CLP et coexistent jusqu'en 2015. Le règlement CLP remplace la classification préexistante des substances CMR par une nouvelle classification. Ainsi les anciennes catégories 1,2 ou 3 pour les CMR de la directive 67/548/CEE sont remplacées par les catégories 1A, 1B ou 2.

De même, le terme « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE est remplacé par le terme « mélange » dans le règlement CLP. Par conséquent la classification et les termes utilisés dans les différents documents, rapports, notes d'expertise collective et avis, sont ceux en vigueur dans le cadre du règlement CLP n° 1272/2008.

² Directive Européenne 67/548/CEE du 27 juin 1967 du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

³ Classification, Labelling and Packaging

3 Caractérisation des dangers

Comme indiqué dans la lettre de la saisine 2009-SA-0331 de la DGS, visant à réaliser une expertise sur les risques sanitaires liés à des substances PE et/ou R2 présents dans des produits de consommation destinés au grand public mis sur le marché en France, l'Anses s'est notamment engagée à :

- réaliser un profil toxicologique pour chaque substance de la saisine, en ciblant particulièrement les effets reprotoxiques et les effets PE en lien avec la reproduction.
- analyser et identifier des études clés, des effets critiques et des doses critiques (NOAEL, LOAEL) permettant de conduire une ERS pour ces substances.

L'approche retenue pour réaliser ce travail a suivi la méthodologie de référence utilisée au sein de l'agence pour l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence fondées sur les effets reprotoxiques (Anses, 2007). Dans le cadre de ce rapport, la méthode appliquée repose sur l'hypothèse de l'existence d'un seuil pour les substances induisant un effet reprotoxique.

Afin d'évaluer la toxicité des substances ciblées dans la saisine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique qui complète le travail d'expertise collective de l'Inserm dans le champ de la reproduction (Inserm, 2011).

Cette recherche bibliographique a été menée à partir des bases de données nationales et internationales (cf. Annexe 2 : Liste des bases de données consultées pour établir les profils toxicologiques) en réalisant des requêtes itératives par mots-clés pour chaque substance, sans restriction sur les périodes de publication, ceci afin d'avoir une vision exhaustive des données scientifiques disponibles.

Les articles scientifiques apportant des informations sur les effets potentiels des substances sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) ont été répertoriés et répartis de la manière suivante :

- Articles scientifiques publiés dans des revues à comité de lecture rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des observations ponctuelles chez l'Homme : « données humaines »
- Articles scientifiques publiés dans des revues à comité de lecture rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire : « étude *in vivo* »
- Articles scientifiques publiés dans des revues à comité de lecture rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance: « étude *in vitro* »

Par ailleurs, en plus des études publiées dans la littérature, l'Anses a pu avoir accès à certains rapports d'études non publiés soumis dans un cadre réglementaire (REACH, Biocide...). Ces études sont soumises à confidentialité ; elles sont citées et décrites dans cette fiche.

Tous ces documents ont été analysés et un expert rapporteur membre du GT a été chargé d'étudier les articles retenus et de rédiger une synthèse en suivant la grille de lecture.

Cette grille d'analyse des études renseigne :

- les références de l'article,
- le type d'étude (ex : 1 génération, 2 générations, prénatale,...),
- le respect des bonnes pratiques de laboratoires ou le suivi d'une ligne directrice,
- la substance étudiée (pureté, composition),
- l'espèce, la souche étudiée, l'âge et le poids des animaux,
- les conditions de vie, le sexe et le nombre d'animaux par lot, la voie d'exposition, la fréquence et la durée de l'exposition,
- les doses ou les concentrations d'expositions,

- les observations réalisées, les effets observés en toxicité générale et tox maternelle, les effets observés en reprotoxicité, l'effet critique pris en compte, l'identification d'un couple NOAEL / LOAEL pour l'effet critique,
- la qualité de l'étude (cotation Klimisch).

Un profil toxicologique est rédigé pour l'ensemble des substances PE et/ou R2. Ce profil analyse spécifiquement les données de toxicocinétique, les effets sur le développement pré-natal, la sphère de la reproduction, ainsi que les mécanismes d'action. L'effet le plus sensible (non reprotoxique) de la substance est également pris en compte dans l'ERS.

Cette étape vise également à identifier les populations sensibles qui seront retenues pour l'ERS : l'exposition pendant la gestation concerne ainsi les femmes enceintes, les périodes d'expositions périnatales, néonatales, et pré-pubertaires concernent le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant, et les expositions chroniques concernent quant à elles l'adulte.

Lorsqu'aucune étude chez l'Homme n'est disponible ou n'a été jugée pertinente pour l'ERS, pour chaque type d'effets identifiés, le GT a été invité à interpréter les résultats en termes de transposition à l'Homme en vue de l'ERS. La significativité des effets biologiques observés a été discutée en vue d'estimer leur pertinence pour être utilisé pour l'ERS chez l'Homme. A l'issue de cette analyse des dangers, les effets critiques et études clés pour les différentes voies d'exposition ont été sélectionnés en vue de définir une dose critique pour conduire l'ERS chez l'Homme.

4 Caractérisation des expositions liées à la présence de substances PE et/ou R2 dans les produits de consommation

4.1 Approche retenue

Dans le cadre de la saisine 2009-SA-0331 visant à réaliser une expertise sur les risques sanitaires liés à des substances PE et/ou R2 présents dans des produits de consommation destinés au grand public mis sur le marché en France, l'Anses s'est notamment engagée à :

- identifier les produits de consommation contenant les substances d'intérêt.
- caractériser les voies d'exposition de la population générale à ces substances en précisant les sources directes et indirectes, en incluant les populations vulnérables, ainsi que la population professionnelle.

Le contexte dans lequel s'inscrit cette démarche se limite aux champs de compétences pour lesquels l'Afsset⁴ a initialement été saisie. Elle ne vise pas à documenter les expositions *via* la consommation d'aliments ou l'utilisation de produits phytosanitaires, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de produits cosmétiques, de dispositifs médicaux tels que définis dans le glossaire.

La caractérisation des expositions aux substances PE et/ou R2 repose sur deux approches :

- Une approche « usages », qui caractérise l'exposition des populations lors de l'utilisation des mélanges et articles contenant l'une des substances PE/R2. Ceux-ci sont identifiés et sélectionnés à partir de l'enquête de filières et de l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation. A noter que les usages non prévus de la substance (mésusages) ne sont pas considérés dans la présente évaluation.
- Une approche « médias », qui caractérise l'exposition au bruit de fond environnemental des substances PE et/ou R2. Les médias considérés dans la présente évaluation sont l'air intérieur des bâtiments, les poussières au sol dans les bâtiments et l'air extérieur. L'exposition aux substances *via* d'autres médias (e.g. eau, alimentation) n'entre pas dans le champ de la saisine.

Ces deux niveaux sont complémentaires. L'approche « usages » permet d'identifier des utilisations d'un produit de consommation pouvant conduire à un risque, fournissant ainsi des arguments pour légiférer sur son utilisation (interdiction, limitation d'usage, étiquetage). L'approche « médias » permet d'identifier parmi les médias investigués celui contribuant majoritairement à l'exposition et donc au risque potentiel, permettant *in fine* de cibler les efforts de gestion à mettre en œuvre sur une source particulière pour réduire le risque.

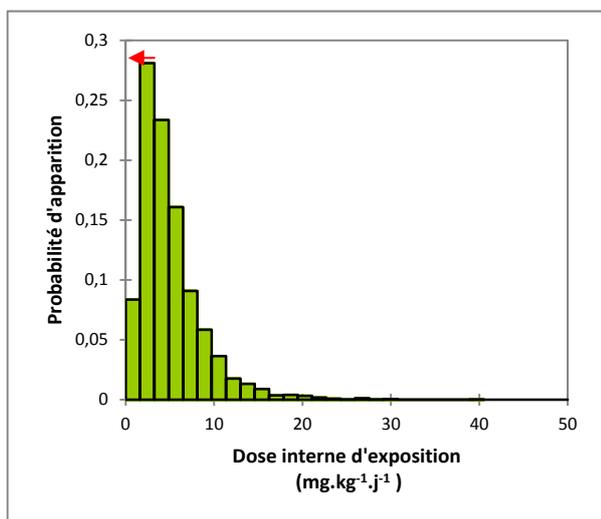
Les deux approches restent cependant dépendantes des données existantes pour évaluer les niveaux d'exposition. Dans l'approche « usages », les données issues de mesures représentatives de l'exposition pendant l'utilisation de produits sont à privilégier. A défaut, l'exposition doit être déterminée en ayant recours à la modélisation. Cet exercice nécessite notamment de disposer de données sur la composition du mélange ou de l'article contenant la substance. Dans l'approche « médias », les niveaux de contamination des différents médias doivent être connus.

⁴ L'Afsset et l'Afssa ont fusionné le 1^{er} juillet 2010 pour créer l'Anses

Pour chaque approche, des doses externes ou internes d'exposition sont calculées pour être mises en regard de repères toxicologiques retenus, exprimés en dose externe ou interne.

Pour ces calculs, une approche probabiliste est préférée à une évaluation déterministe des expositions et des risques. Ainsi, le résultat des calculs se présente sous forme de distributions de doses. Ces distributions représentent les différentes valeurs que peut prendre la dose d'exposition compte tenu de la variabilité inhérente aux paramètres entrant dans son calcul. L'approche probabiliste permet ainsi une prise en compte optimale de la variabilité. En effet, contrairement à une approche déterministe classique où ne sont calculées que des estimations ponctuelles de l'exposition, l'approche probabiliste permet de prendre en compte l'ensemble des modalités possibles d'une variable d'entrée par l'intermédiaire de sa distribution de probabilités. Ainsi, n'importe quelle modalité possible d'une variable d'entrée d'un modèle peut être combinée avec les modalités des autres paramètres d'entrée en fonction de leur probabilité d'occurrence respective. Une simulation de Monte Carlo est ensuite réalisée afin d'effectuer une série de tirages aléatoires au sein de chacune de ces distributions et ainsi de propager leur variabilité dans le modèle.

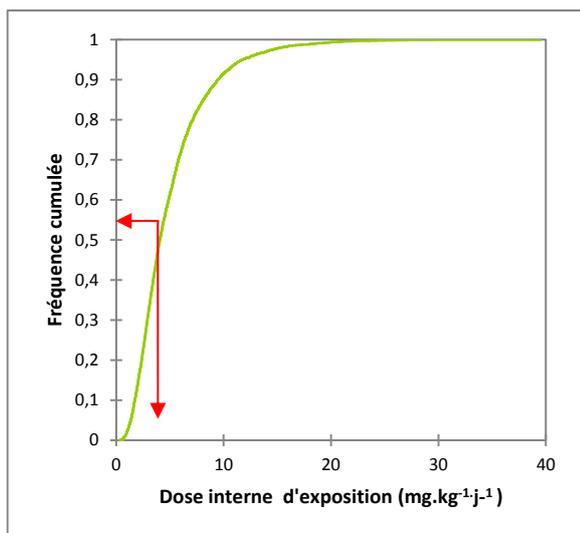
Les doses d'exposition sont ainsi obtenues sous forme de distributions de probabilités pouvant être représentées de plusieurs façons :



Représentation n°1 :
L'histogramme de fréquence

Cet histogramme permet de visualiser la distribution de la dose d'exposition par « classe de dose » avec la probabilité d'apparition de chacune d'elles.

Par exemple, 28 % des doses d'exposition ont une valeur comprise entre 1,6 et 3,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (cf. flèche rouge).



Représentation n°2 :
La fonction de répartition

Cette courbe présente la fréquence cumulée de la dose d'exposition.

Chaque point de la courbe donne la probabilité que la valeur soit inférieure à une valeur donnée.

Par exemple, la probabilité que la dose d'exposition soit inférieure ou égale à 4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est de 50 %. Autrement dit, cette valeur correspond à la médiane (ou P50) de la distribution (cf. flèches rouges).

	Dose interne d'exposition ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
Moyenne	5,0
Minimum	0,32
Percentile 5	1,4
Percentile 25	2,6
Médiane	4,1
Percentile 75	6,4
Percentile 95	12
Percentile 99	19
Maximum	40

Représentation n°3 :

Le tableau des statistiques de la distribution

Ce tableau présente quelques statistiques descriptives de la distribution de probabilités.

Sont indiqués ici les valeurs moyenne, minimale et maximale de la distribution ainsi que différents percentiles (P5, P25, P50, P75, P95 et P99). De la même façon, la probabilité que la dose d'exposition soit inférieure ou égale à 4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est de 50 % (cf. flèche rouge).

La présentation des résultats sous forme d'histogramme et de tableau statistique est retenue par le GT.

A partir de ces distributions, il est possible d'extraire des statistiques, tels que les percentiles, permettant ainsi de quantifier la proportion de situations d'exposition mesurées ou modélisées qui excède un niveau de risque. De plus, la mise en place d'une approche probabiliste offre la possibilité d'une articulation avec une analyse de sensibilité globale basée sur l'étude de la variabilité des paramètres. Cette analyse permet d'identifier et de hiérarchiser les paramètres les plus influents sur l'exposition. De ce fait, il est ensuite possible de discuter des résultats d'ERS en mettant l'accent sur les spécifications des distributions des paramètres sensibles ou en simplifiant le modèle en abordant les paramètres les moins importants de manière déterministe. Cette analyse est abordée de manière plus détaillée dans la suite de ce document. Le lecteur souhaitant approfondir ces notions peut se référer par exemple à Pouillot *et al.* (2002) ou Cullen et Frey (1999).

Différentes recherches complémentaires ont été mises en œuvre par l'Anses et par le GT dans l'objectif de caractériser les expositions selon les deux approches retenues (« usages » et « médias ») :

- une revue des réglementations applicables aux substances,
- une étude de filières,
- l'extraction de bases de données,

- une recherche bibliographique sur les usages des substances et sur les données de contamination environnementale.

Ces différentes étapes permettent *in fine* d'identifier et de sélectionner :

- les mélanges et articles contenant la substance d'intérêt,
- les données d'exposition lors de l'utilisation des mélanges ou articles ou, à défaut, les paramètres nécessaires à la modélisation de ces expositions pour chaque voie pertinente à prendre en compte,
- les données de contamination de l'air (intérieur et extérieur) et des poussières domestiques.

Les doses externes ou internes d'exposition de chaque population cible sont ensuite calculées pour chaque approche.

4.2 Populations cibles

La caractérisation des expositions aux substances PE et/ou R2 contenues dans les produits de consommation⁵ concerne les populations suivantes :

- La population générale, incluant les populations vulnérables. Cette population peut également être désignée sous le terme « grand public » ou « consommateurs », tel que défini par l'ECHA en 2010 (ECHA, 2010).
- La population professionnelle. La saisine ciblant particulièrement les produits de consommation, l'exposition liée à l'utilisation de produits strictement professionnels et non accessibles à la population générale n'est pas étudiée. Il s'agit donc d'évaluer l'exposition de professionnel manipulant des produits finis dits « grand public » dans le cadre de leur activité professionnelle (hors fabrication, transformation, distribution et élimination).

Compte tenu de la nature des effets PE et/ou R2, les calculs d'exposition distinguent plusieurs fenêtres d'exposition définies en classes d'âges. Ces classes tiennent compte des populations sensibles mises en évidence au regard des dangers et des comportements spécifiques des individus pouvant générer des situations d'exposition propres à chaque tranche d'âge. Ainsi, neuf fenêtres d'exposition sont considérées pour l'ERS :

⁵ Un produit de consommation est considéré comme un produit qui peut être acheté dans un point de vente par la population générale / grand public (ECHA, 2010)

Tableau 1 : Fenêtres d'exposition prises en compte pour l'ERS

Catégorie	Tranches d'âges
Nouveaux-nés et Nourrissons ⁶	[0 – 6 mois[
Nourrissons et enfants en bas-âge	[6 mois - 1 an[
	[1 an - 3 ans[
Enfants scolarisés	[3 ans - 6 ans[
	[6 ans - 11 ans[
Adolescents Femmes/Hommes	[11 ans - 16 ans[
Adultes Femmes/Hommes	16 ans et plus
Professionnels Femmes/Hommes	[16 ans – 65 ans]
Femmes enceintes	Pas de tranche d'âge prédéfinie

Il est possible de fusionner plusieurs classes d'âge en fonction des données disponibles sur l'effet critique retenu et les fenêtres de susceptibilité ciblées.

4.3 Réglementation

La mise sur le marché et l'utilisation des substances chimiques peut faire l'objet de réglementations générales ou particulières. La connaissance du contexte réglementaire qui encadre l'utilisation des substances (interdiction de mise sur le marché, restrictions d'usages, classification, étiquetage, limites de concentration...) et son évolution est indispensable pour appréhender l'exposition contemporaine des consommateurs. Il s'agit dans cette partie de lister les principales réglementations applicables aux substances étudiées, dans le champ d'action de la saisine (hors cosmétiques, dispositifs médicaux, phytosanitaires, médicaments à usages humain et vétérinaire, alimentation). Dans ce cadre, les réglementations suivantes ont fait l'objet d'une attention particulière :

- Le règlement Reach (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) ;
- Le règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CEE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 ;
- Le règlement (UE) n°528/2012 du parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

L'existence de Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) est également renseignée.

⁶ Nouveaux-nés : 1^{er} mois post natal. Nourrissons : du 1^{er} au 23^{ième} mois.

4.4 Etude de filières

Afin d'identifier les mélanges et articles contenant une ou plusieurs des substances PE et/ou R2, une enquête de filières a été réalisée. Cette enquête consiste à :

- identifier l'ensemble des catégories de mélanges et articles utilisés par la population générale et dans certaines situations professionnelles, susceptibles de contenir les substances d'intérêt,
- renseigner, pour chaque catégorie de mélanges et articles, les informations liées à leur filière d'utilisation et aux préconisations d'emploi.

Cette étude de filières a été réalisée par un prestataire extérieur (Société Néodyme) choisi par voie d'appel d'offres public (Marché Anses (ex-Afsset) n°10_03 : Etude de la filière des substances reprotoxiques et perturbatrices endocriniennes (France et Europe)). Cette étude s'est déroulée selon trois étapes successives :

- Réalisation d'une étude bibliographique (couvrant une période de 10 ans, i.e. de 2000 à 2010) par substance, afin d'identifier les différentes utilisations potentielles des substances et en déduire ainsi les secteurs d'activité concernés.
- Etablissement de la liste des entreprises établies en France, faisant partie des secteurs d'activité identifiés au préalable grâce aux annuaires professionnels. (hors secteurs d'activité : alimentaire, phytosanitaire, cosmétique, santé- pharmacie)
- Envoi d'un questionnaire regroupant l'ensemble des informations nécessaires pour la suite de l'étude. Ce questionnaire a été administré par voie électronique. Chaque destinataire a été identifié grâce aux annuaires professionnels.

4.4.1 Etude bibliographique

La revue bibliographique a pour objectif, pour chacune des substances étudiées, de collecter de la manière la plus exhaustive possible des informations sur :

- Les propriétés physico-chimiques de la substance,
- Les fabricants, importateurs et distributeurs de la substance et les quantités produites en France ou à défaut en Europe,
- Les diverses utilisations de la substance en France pour la fabrication d'articles ou de mélanges à destination du grand public,
- Les secteurs d'activité concernés par ces utilisations.

Le but de l'étude de filière étant d'identifier les mélanges ou articles à usage du grand public dans lesquels les substances étudiées sont utilisées en France, les recherches bibliographiques sont réalisées préférentiellement auprès de sources françaises ou fournissant des informations sur l'utilisation de la substance en France.

Néanmoins, dans le cas où ces sources ne fournissent pas de précision sur les utilisations de la substance dans le secteur d'activité identifié (propriétés, concentration, consommateurs visés, etc.), des recherches sont effectuées auprès de sources étrangères (en Europe et hors Europe).

Les sources bibliographiques qui sont consultées *a minima* pour chaque substance sont présentées en Annexe 3.

Compte tenu des données disponibles dans la bibliographie, les différentes utilisations de la substance pour la fabrication d'articles ou de mélanges à destination du grand public sont détaillées. Les informations sont présentées par secteur d'activité (industrie textile, industrie automobile, industrie du bois, etc.).

Les utilisations de la substance en tant qu'intermédiaire de synthèse pour un composé servant ensuite à la fabrication d'un article ou mélange grand public sont également recensées. En effet, la substance peut être présente dans le produit final à l'état de traces.

Il n'est pas déterminé de seuil de concentration de la substance en dessous duquel l'article ou le mélange n'est pas retenu.

Les informations suivantes sont présentées, sous réserve d'être disponibles dans la littérature :

- Propriétés pour lesquelles la substance est utilisée pour la fabrication de l'article ou du mélange,
- Concentration finale de la substance dans l'article ou le mélange ou à défaut, dans le produit intermédiaire le cas échéant,
- Quantités mises sur le marché des mélanges et des articles,
- Noms commerciaux des articles et mélanges contenant la substance,
- Préconisations d'usage associées,
- Consommateurs visés.

4.4.1.1 Sources consultées

Pour certaines substances, des informations jugées pertinentes ont été identifiées sur certaines utilisations à l'étranger ou dont le lieu d'utilisation n'était pas précisé et où il existait un doute sur le fait que cette utilisation ait lieu en France. Ces informations sont citées à titre informatif dans un paragraphe dédié.

Dans cette partie sont donc présentées :

- Les utilisations citées par des sources étrangères sans localisation identifiée,
- Les utilisations citées par des sources étrangères comme étant effectives dans un pays étranger.

Pour les substances faisant l'objet d'évaluations de risques européennes pour l'environnement et la santé (<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>), dans le cadre de la réglementation en vigueur avant l'implémentation du règlement Reach, sont indiqués dans la fiche filière, la date du rapport d'évaluation de risques, la date de la dernière étude bibliographique recensée dans ce rapport et le pays rapporteur.

4.4.1.2 Secteurs d'activité non concernés par l'étude de filières

Les secteurs d'activités liés aux mélanges pharmaceutiques sont exclus de l'étude de filières et ne sont donc pas mentionnés dans la fiche filière, ni dans les secteurs d'activité sélectionnés.

Les produits agro-alimentaires et phytopharmaceutiques ne sont pas concernés par la présente étude ; toutefois, à titre informatif, l'Anses souhaite voir apparaître les informations relatives à ces produits données par la littérature. Cependant, ces secteurs ne seront pas retenus dans le « fichier entreprises » constitué pour l'enquête en ligne.

4.4.2 Etablissement de la liste des entreprises à interroger

4.4.2.1 Liste des secteurs d'activité identifiés

Les secteurs d'activité dans lesquels la substance PE et/ou R2 est utilisée en France ont été identifiés par le biais des codes NAF⁷ (rév. 2) (groupes, classes ou sous-classes).

Sur la base des informations récoltées dans la littérature sur les utilisations de la substance en France ou sans localisation identifiée, les secteurs d'activité susceptibles d'utiliser la dite substance sont listés.

Les secteurs d'activité secondaires, définis comme les secteurs d'activité susceptibles d'utiliser une substance ou un composé fabriqué à partir de la substance étudiée, sont également pris en compte. Ainsi, dans le cas où la substance est un intermédiaire de synthèse, les secteurs d'activité retenus sont les suivants :

- Secteur utilisant la substance pour la synthèse d'un composé,
- Secteur utilisant ce composé pour la fabrication d'un article ou d'un mélange à destination du grand public.

La méthodologie mise en œuvre par le prestataire retenu pour l'identification des secteurs d'activité (code de Nomenclature des activités françaises (NAF)) est décrite ci-dessous.

4.4.2.2 Identification par le biais des produits fabriqués

La classification française des produits française (révision 2) constitue la nomenclature statistique, nationale et centrale de produits. Pour chaque classification française des produits un lien avec la NAF permet de visualiser les codes et intitulés des activités associées à chaque produit et d'accéder au code NAF (rév. 2).

Ainsi, lorsque les recherches bibliographiques permettent d'identifier un article ou un mélange fabriqué à partir de la substance étudiée, ceux-ci sont recherchés dans la classification des produits française, et les codes NAF associés sont retenus.

4.4.2.3 Identification via la description des sous-classes des codes NAF

La NAF (révision 2) est la nomenclature statistique nationale d'activités. Chaque classe est divisée en sous-classes contenant :

- Le code de la sous-classe de la NAF (composé de quatre chiffres et une lettre)
- Le libellé d'activité correspondant
- Une rubrique « cette sous-classe comprend »
- Une rubrique « cette sous-classe comprend aussi »
- Une rubrique « cette sous-classe ne comprend pas »

Ainsi, lorsque le secteur d'activité n'a pu être identifié par le biais des produits fabriqués, ou lorsque l'utilisation identifiée est « générique », le secteur d'activité a été identifié grâce à la description des sous-classes fournie par l'Insee.

Les secteurs d'activité ainsi sélectionnés sont transmis à l'Anses au fur et à mesure pour validation.

⁷ La nomenclature des activités économiques en vigueur en France depuis le 1^{er} janvier 2008 est la nomenclature d'activités française (NAF rév. 2).

4.4.2.4 Entreprises ciblées par l'enquête

Il existe plusieurs types d'entreprises concernées par la présente étude :

1. **Les importateurs et distributeurs** de la substance, identifiés *via* la revue bibliographique,
2. **Les fabricants** de la substance, identifiés *via* la revue bibliographique,
3. **Les transformateurs** (ie : utilisateurs aval) de la substance, comprenant :
 - a. Les entreprises transformant directement la substance pour la fabrication d'un article ou d'un mélange,
 - b. Les entreprises fabriquant un article ou un mélange à partir d'un composant intermédiaire⁸ contenant la substance.

Les importateurs, distributeurs et fabricants de la substance, identifiés directement *via* la revue bibliographique (et non *via* les codes NAF pour la constitution du fichier entreprises), ont été contactés directement par téléphone. Les informations suivantes ont été recueillies :

- Confirmation de la ou des substance(s) fournie(s), fabriquée(s), distribuée(s),
- Demande de leur fichier clients⁹ ou, à défaut, des secteurs d'activité de leurs clients,
- Quantité annuelle vendue en France depuis 5 ans.

Les entreprises identifiées par les codes NAF font l'objet d'une enquête par mailing *via* un questionnaire en ligne dont le protocole est décrit ci-après.

4.4.2.5 Entreprises non concernées

Les entreprises importatrices ou distributrices des articles et mélanges fabriqués à partir des substances étudiées ne sont pas concernées par l'étude car les articles et mélanges qu'elles mettent sur le marché ont été pris en compte au niveau des entreprises qui les fabriquent. A titre d'exemple, les enseignes de la grande distribution ne sont pas concernées par la présente étude. Les entreprises utilisant des produits à destination du grand public dans le cadre de leur activité professionnelle (exemple : coiffeurs, garagistes, cordonniers, etc.) ne font pas partie de la population ciblée par l'enquête. En effet, seules les entreprises ayant un nombre de salariés supérieur à 1 ont été prises en compte dans la population cible.

4.4.2.6 Contact avec les fédérations professionnelles

Différents objectifs étaient visés lors de la prise de contact avec les fédérations professionnelles :

- Informer celles-ci de l'enquête et des enjeux associés, et leur demander de relayer l'information auprès de leurs adhérents,
- Confirmer ou non l'utilisation de substances dans les secteurs d'activité identifiés,
- Recueillir des informations de « terrain » complémentaires sur l'utilisation des substances étudiées,
- Initier des contacts privilégiés pour l'enquête auprès des entreprises.

Dans un premier temps, l'Anses a contacté les principales fédérations (UIC, FIPEC, AFISE, FEBEA, Fédération de la Plasturgie, UIPP, Cosmed) pour leur présenter l'étude et définir avec eux leur contribution au projet puis le prestataire a ensuite identifié les fédérations pouvant être

⁸ Exemple : un composant électronique contenant la substance, utilisé pour la fabrication de téléviseurs.

⁹ D'après le retour d'expérience, ce type de fichiers est très difficile à obtenir (secret industriel).

impactées par l'enquête *via* différents sites internet et a pris contact avec elles par téléphone ou mail afin d'obtenir un contact pertinent. Les informations obtenues auprès de ce contact, ont ensuite été retranscrites à l'Anses.

4.4.2.7 Constitution du fichier entreprises

L'enquête étant effectuée par mailing, les entreprises contactées sont les entreprises pour lesquelles une adresse mail est disponible.

Sur la base des secteurs d'activité identifiés grâce aux recherches bibliographiques et aux contacts des organismes professionnels, une liste d'entreprises (population source) est constituée par l'achat de fichiers auprès de deux annuaires d'entreprises françaises, selon la méthodologie suivante :

1. **Achat de fichier auprès du Coface** avec les critères suivants :

- a. Sélection des entreprises par leur code NAF,
- b. Entreprises dont l'effectif est strictement supérieur à 2 salariés.

2. **Achat de fichier auprès du Kompass**, en deux recherches distinctes sur la base des critères suivants :

- a. Recherche 1 :
 - α. Sélection des entreprises par leur code NAF,
 - β. Entreprises dont l'effectif est strictement supérieur à 0 salarié
- b. Recherche 2 :
 - α. Sélection des entreprises par des mots-clés choisis sur la base des résultats de la revue bibliographique,
 - β. Entreprises dont l'effectif est strictement supérieur à 0 salarié
 - γ. Exclusion des entreprises identifiées dans la recherche 1.

NOTA : Les critères sur les effectifs ne sont pas les mêmes pour le Coface et le Kompass car les « classes d'effectifs » définis sur ces 2 annuaires ne sont pas les mêmes.

Le fichier auprès de l'annuaire des Chambres de Commerce et de l'Industrie (CCI) n'a pas été pris en compte pour les raisons suivantes :

- Le nombre d'entreprises disponibles auprès de l'annuaire des CCI pour les codes NAF identifiés est inférieur à celui identifié par la base proposée par Coface, il y aurait donc un recouvrement très important des entreprises identifiées par le Coface ;
- Le taux de renseignement des adresses mail dans l'annuaire des CCI est extrêmement faible (de l'ordre de 0,5 à 2 %), ce qui ne répond pas aux objectifs de l'étude qui consiste à contacter les entreprises par mail.

Les interlocuteurs ciblés sont préférentiellement : le responsable Hygiène Sécurité et Environnement (HSE), le responsable Recherche et développement (R&D) ou le chef d'établissement.

4.4.2.8 Entreprises contactées

A la suite de la constitution du fichier d'entreprises par la méthode décrite ci-dessus, environ 37000 entreprises ont été contactées dans le cadre de l'étude sur un délai de 5 mois. Le taux de réponse global (c'est-à-dire, toute substance confondue, que l'entreprise soit concernée ou non par la substance pour laquelle elle a été interrogée) est de 10 %.

4.4.3 **Enquête auprès des entreprises**

A la suite des recherches bibliographiques et en parallèle des contacts auprès des organisations professionnelles, une enquête est menée auprès d'entreprises françaises afin de déterminer les catégories de mélanges et articles à usage du grand public mis sur le marché, contenant une ou plusieurs des substances PE et/ou R2 étudiées.

Le protocole élaboré pour la réalisation de cette enquête est présenté ci-après.

Les entreprises sont sollicitées sous la forme d'un questionnaire à remplir « en ligne » à l'adresse suivante : www.enquete-reprotoxiques-anses.com.

Le choix s'est porté sur un questionnaire en ligne pour les raisons suivantes :

- Possibilité de solliciter un très grand nombre d'entreprises dans un délai très court,
- Convivialité et praticité du remplissage,
- Possibilité de remplir le questionnaire en plusieurs fois,
- Possibilité d'avoir un récapitulatif et une sauvegarde des réponses, qui peuvent donc être vérifiées par le répondant, et si besoin être validées par une tierce personne de l'entreprise,
- Réponses envoyées directement vers une base de données, ce qui représente un gain de temps et de fiabilité indéniable en s'affranchissant de toute saisie papier,
- Contrôle automatisé des réponses, avec possibilité d'interagir avec le répondant en l'alertant sur des champs non remplis par exemple.

4.4.3.1 Contenu du questionnaire

Le questionnaire à renseigner par les entreprises est présenté en annexe du rapport. Les thèmes abordés sont les suivants :

- Identification de l'établissement et du répondant,
- Substances PE et/ou R2 utilisées identifiées par n° CAS,
- Informations concernant les utilisations des substances d'intérêt,
- Commentaires.

Le détail des informations à recueillir est le suivant :

- Le type d'activité de l'établissement au regard de chaque substance utilisée :
- La quantité annuelle de substance utilisée entre 2005 et 2009, ou la tendance d'utilisation de cette substance depuis les années 2000 et les prévisions d'évolution dans les années à venir.
- Le type d'utilisation de la substance :
 - Fabrication d'un article ou d'un mélange à destination du grand public, directement à partir de la substance ou à partir d'un composant contenant la substance,

- Fabrication d'un composant intermédiaire pour la fabrication d'un article (exemple : résistance d'un téléviseur) ou d'un mélange (exemple : diluant d'une peinture) à destination du grand public.
- Catégories de mélanges à destination du grand public contenant la substance.
- Catégories d'articles à destination du grand public contenant la substance.
- Pour chaque catégorie de mélange ou d'article, les noms commerciaux de tous les mélanges ou articles fabriqués par l'entreprise répondante, ainsi que, pour chaque nom commercial :
 - Tonnage annuel du mélange ou de l'article mis sur le marché pour la période 2005 - 2009,
 - Ou, si impossibilité d'indiquer les tonnages, les tendances d'utilisation (augmentation/diminution) du mélange ou de l'article depuis les années 2000 et les prévisions d'évolution dans les années à venir,
 - Part importée (%) pour la période 2005 - 2009,
 - Pays d'importation pour la période 2005 - 2009,
 - Part sur le marché en France (%),
 - Concentration de la substance dans le mélange ou l'article,
 - Propriété(s) de la substance justifiant son incorporation dans le mélange ou l'article,
 - Population visée par le mélange ou l'article (grand public et/ou professionnels),
 - Préconisations d'usage lié au mélange ou à l'article (fréquence d'utilisation, quantité à utiliser, etc.).

4.4.3.2 Déclaration à la CNIL – Confidentialité

L'enquête comportant un recueil d'informations nominatives, une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été effectuée. Lors du récapitulatif de l'ensemble des réponses à la fin du questionnaire, une case à cocher permet au répondant de spécifier pour chaque réponse s'il veut que celle-ci reste confidentielle ou non.

L'engagement de confidentialité de l'Anses et de Neodyme vis-à-vis des données que l'entreprise enquêtée considère comme soumises au secret médical, industriel et/ou commercial est déclaré en page d'accueil du site internet (un lien vers l'engagement signé par Neodyme est disponible en page d'accueil).

4.4.3.3 Contrôle des réponses

Le contrôle des réponses est un contrôle automatique réalisé par le programme qui gère le questionnaire en ligne. Ce contrôle consiste à vérifier que les réponses données par le répondant sont :

- fournies pour tous les champs obligatoires : en cas de non réponse, la série de questions n'est pas valide et il est impossible de passer à la série suivante ;
- conformes au format du champ à renseigner (date, concentration, etc.) : par exemple lorsque les informations à renseigner sont des caractères numériques (n° SIRET, date, quantités), le logiciel indique un message d'erreur à la personne répondante si des caractères alphabétiques ont été inscrits dans ces champs.

Il est également contrôlé la cohérence des réponses. Cette opération est réalisée par le prestataire sur l'ensemble des questionnaires renseignés de manière complète par des entreprises se

déclarant utilisatrices de substances. Ainsi, en cas d'imprécision ou d'incohérence dans les réponses « obligatoires », l'entreprise a été recontactée par mail ou téléphone par le prestataire.

Les informations issues de l'étude de filières (enquête auprès des industriels et bibliographie) ont permis de dresser une liste représentative des usages et des secteurs d'activités concernés par les substances en France. Cependant, les mélanges et articles déclarés lors de l'enquête en ligne ne sont pas exhaustifs des produits actuellement sur le marché en France car l'ensemble des entreprises interrogées n'ont pas répondu à l'enquête.

4.5 Extraction de bases de données

4.5.1 Base nationale de produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et compositions rassemble les informations validées utiles aux médecins des centres antipoison dans l'exercice de leurs activités de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique, d'information et d'expertise toxicologique, de toxicovigilance, de prévention des intoxications. Elle constitue également la base nationale de référence des agents relatifs aux cas d'intoxications et aux demandes d'informations toxicologiques. Elle est gérée par un centre antipoison (CAP) qui dispose d'un médecin administrateur de la base. A noter que la BNPC n'est pas représentative des mélanges mis sur le marché car elle n'intègre que les mélanges ayant fait l'objet de la consultation d'un centre antipoison ou bien d'une déclaration volontaire de l'industriel.

Toute interprétation des données extraites de la BNPC doit donc tenir compte des caractéristiques de cette base de données et de ses modalités d'alimentation et d'interrogation :

- En ce qui concerne les mélanges, un agent BNPC est tout élément susceptible d'exposer une personne ou une population. Plusieurs types sont définis tels que les mélanges, les substances, les plantes, les animaux, les champignons, les articles... Un mélange et un article sont obligatoirement liés à un industriel. A un agent peut correspondre plusieurs compositions successives. Une nouvelle composition est créée dans la BNPC uniquement lorsque la composition change. Si la composition ne change pas, la date de confirmation de la composition est enregistrée.
- Le retrait du marché est très rarement notifié par l'industriel responsable. Aussi, le retrait du marché n'est le plus souvent connu, que si une nouvelle composition est disponible pour le même agent.
- La date de composition disponible dans la BNPC est la plus ancienne date précisée par l'industriel pour la composition concernée ou, à défaut, la plus ancienne date disponible dans les documents la concernant.

Le modèle BNPC permet de disposer d'une composition entièrement déclinée en substances, base de l'évaluation du risque toxicologique.

Tous les agents de la BNPC sont hiérarchisés dans une hiérarchie stricte (dite hiérarchie principale) fondée pour les mélanges, aux termes de l'arrêté du 18 juin 2002 relatif au système d'information des centres antipoison, sur l'usage principal du mélange. Cette hiérarchie des agents a été remaniée en 2009 à la suite d'un travail mené conjointement avec l'INRS afin de proposer une hiérarchie commune avec celle du portail déclaratif proposé aux industriels : Déclaration-Synapse.

Les fiches de données de sécurité (FDS) et les Fiches techniques (FT) de chaque mélange ont également été recherchées. Cette recherche a pu permettre d'identifier de nouveaux mélanges contenant la substance étudiée.

La BNPC assure le niveau le plus fin de détail en termes de composition. Cependant, le lecteur devra avoir en mémoire que les compositions disponibles dans cette base de données sont issues :

- soit de cas d'intoxications déclarés,

- soit de déclarations volontaires d'industriels.

Ainsi, il ne peut être assuré l'exhaustivité des compositions.

Enfin, les données BNPC utilisées dans le cadre de ces travaux ont fait l'objet d'un rapport discuté par le GT CCTV produits chimiques de l'Anses.

4.5.2 Base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS répertorie les mélanges chimiques très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, à déclaration obligatoire, mises sur le marché français ainsi que les mélanges transmis suite à une demande de l'INRS ou, dans une moindre mesure, les renseignements transmis spontanément par les industriels. La base de données Sepia a été conçue pour disposer des compositions complètes des mélanges afin de fournir, au cas par cas, des informations en cas d'accident, de problèmes de santé liés à l'utilisation, ou pour effectuer des actions de prévention.

L'Anses a sollicité l'INRS afin de recueillir le recensement des mélanges chimiques contenant les substances PE et/ou R2 enregistrés dans la base de données Sepia entre 2000 et 2010, ainsi que leur classe d'utilisation et concentration, et toutes autres informations jugées utiles par l'INRS.

Sur la période interrogée, Sepia référence des mélanges essentiellement à usage professionnel. La coexistence de mélanges à déclaration obligatoire et d'autres mélanges entraîne également des distorsions conduisant notamment à une sur représentation des produits biocides dans la base (puisque ceux-ci, tout comme les mélanges chimiques très toxiques, toxiques, corrosives doivent obligatoirement être déclarés).

Toute interprétation des données extraites par l'INRS de la base de données Sepia doit donc tenir compte des caractéristiques de cette base de données et de ses modalités d'alimentation et d'interrogations :

- la base Sepia n'est pas une base de données représentative de l'ensemble des mélanges compte tenu de ses procédures d'alimentation ; ainsi, les données extraites de Sepia ne sont pas représentatives de l'ensemble des mélanges mis sur le marché français ;
- l'utilisation des mélanges n'est pas toujours indiquée par les fournisseurs ;
- la base Sepia renferme essentiellement des mélanges industriels ;
- certaines des compositions présentes dans la base sont anciennes et n'ont pas été réactualisées ;
- les retraits du marché ne sont pas indiqués par les fournisseurs.

Il y a lieu également de signaler qu'un mélange peut avoir plusieurs classes ou sous-classes d'utilisation. Enfin, les données de concentration extraites de la base Sepia telles que transmises à l'Anses sont exprimées sous forme de gammes. Elles ne permettent pas d'attribuer une concentration à un usage en particulier.

4.5.3 Base de données Colchic

La base de données Colchic a été mise en place en 1987. Elle regroupe des données sur les expositions professionnelles au risque chimique en France : mesures d'exposition, résultats d'analyses de produits chimiques. Elle contient des informations sur les conditions de réalisation des prélèvements (technique de prélèvement, volume, durée, méthode, etc.), des données sur l'entreprise (secteur d'activité économique, localisation, etc.) et des informations sur les travailleurs (fréquence d'exposition, profession, type de tâches effectuées, etc.). Ces données proviennent des prélèvements réalisés par les laboratoires des caisses d'assurance retraite et sécurité au travail (Carsat) et de l'INRS.

Toute interprétation des données extraites par l'INRS de la base de données Colchic doit donc tenir compte des caractéristiques de cette base de données et de ses modalités d'alimentation et d'interrogation. Les données archivées dans Colchic ne sont pas représentatives de toutes les

expositions à tous les produits chimiques et pour toutes les activités professionnelles en France : le contenu de la base est le reflet des activités des laboratoires des Carsat. Ainsi, certaines substances chimiques ou activités professionnelles sont sur-représentées alors que d'autres sont sous-représentées. Les interventions dans les entreprises sont effectuées à la demande de différents acteurs (services prévention des Carsat, médecins du travail, entreprises, inspecteurs du travail, etc.) pour objectiver une situation d'exposition, sans que le risque soit forcément *a priori* avéré.

Les données extraites de la base Colchic sont utilisées pour caractériser l'exposition professionnelle (et éventuellement de la population générale) lorsqu'elles correspondent à l'usage étudié. C'est le cas par exemple de l'utilisation de carburant, pour lesquels les données Colchic sont utilisées pour caractériser l'exposition de la population générale et professionnelle. Néanmoins, il n'est pas toujours possible de relier ces mesures d'exposition à l'utilisation d'un type de produit en particulier (produit de consommation grand public ou produits destinés uniquement aux professionnels). Pour rappel, seuls les produits de consommation « grand public » sont ciblés dans ces travaux.

4.5.4 Base de données Simmbad

La base de données Simmbad accessible au grand public répertorie l'ensemble des produits biocides qui ont été déclarés par les industriels auprès du ministère de l'environnement et dont la déclaration a été acceptée. Elle permet des recherches par substance active (nom ou n°CAS), type de produit, société ou catégorie d'utilisateur. Elle donne des informations sur les conditions d'emploi du produit et sa composition. Lorsqu'elles sont disponibles, les versions les plus récentes des FDS et/ou des FT sont également consultées.

Les résultats des recherches décrites dans les chapitres 4.4 « étude de filières » et 4.5 « extraction de bases de données » ont permis de dresser une liste de produits de consommation contenant les substances PE et/ou R2 d'intérêt et des données de composition.

Cette première étape constitue la base de travail pour la caractérisation des expositions décrite dans les chapitres suivants. Compte tenu des limites soulignées dans les chapitres 3.4 et 3.5, les produits de consommation et les données de composition ne sont pas exhaustifs.

4.6 Caractérisation des expositions selon l'approche « usages »

4.6.1 Sélection des usages à considérer pour l'ERS

La sélection des usages à considérer dans l'évaluation des expositions concerne uniquement les mélanges/articles à destination de la population générale. Elle découle d'une démarche en plusieurs étapes mais repose en premier lieu sur la disponibilité des données permettant d'évaluer de façon quantitative l'exposition liée à leur utilisation. Les données disponibles sont issues :

- d'une recherche bibliographique ;
- de l'enquête de filières réalisée auprès des industriels par l'intermédiaire d'un questionnaire et/ou lors d'un entretien téléphonique ;
- de l'extraction de bases de données renseignant les données de composition dans les produits (Sepia, BNPC, Simmbad) complétée par une recherche des FDS et/ou de FT ;
- de l'extraction d'une base de données renseignant des mesures d'exposition aux substances chimiques pour des activités professionnelles (Colchic).

La démarche adoptée pour sélectionner les usages consiste à lister l'ensemble des mélanges et articles recensés à partir des sources disponibles et d'en renseigner les éléments suivants :

- la population cible : seuls les produits destinés à la population générale sont ciblés par la saisine. Une utilisation professionnelle de ces produits est également considérée. Les

- produits strictement destinés aux professionnels ne sont pas retenus pour la suite de l'évaluation ;
- l'existence ou non de restrictions/interdictions réglementaires spécifiques à l'usage et/ou à la substance ;
 - les propriétés de la substance dans le mélange ou l'article. Celles-ci sont renseignées à l'aide des données de filières et de FDS récentes ;
 - l'utilisation du mélange ou de l'article (fréquence d'utilisation, type d'exposition, etc.) à l'aide de la forme et du conditionnement, ainsi que des FT récentes ;
 - la disponibilité de données de mesures de terrain liée à l'utilisation des mélanges et articles. Ces données sont privilégiées lorsqu'elles sont disponibles.
 - les données de composition.

L'ensemble de ces éléments permet de dresser une liste de mélanges/articles à considérer pour l'ERS. L'arbre décisionnel ci-après est utilisé pour la sélection des produits :

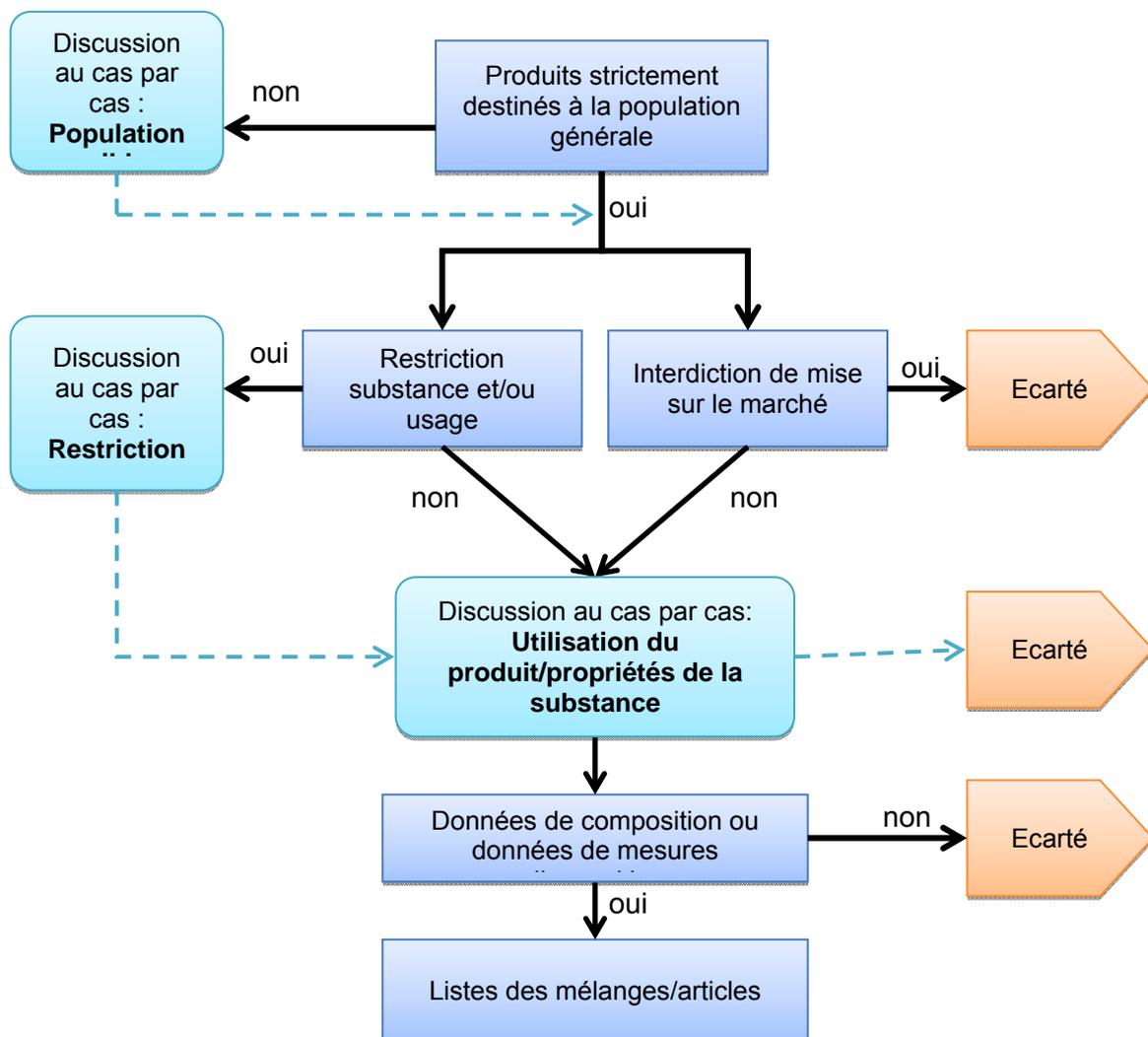


Figure 1 : Arbre décisionnel pour la sélection des usages à considérer pour l'ERS

Comme le montre l'arbre décisionnel, des articles/mélanges identifiés peuvent avoir fait l'objet de discussions particulières au sein du GT. Dans ce cas, les explications liées à la sélection ou non

de ces usages pour la réalisation de scénarios d'exposition sont détaillées dans le paragraphe « choix des usages à considérer pour l'ERS » des fiches « filières et exposition ».

Elles concernent :

- **Discussion au cas par cas sur la population cible :**
 - Les mélanges/articles dits « grand public » pouvant être utilisés par des professionnels de façon régulière et pour un usage comparables été retenus. Les mélanges/articles destinés strictement aux professionnels n'ont pas été retenus.
- **Discussion au cas par cas sur les restrictions :**
 - Lorsque l'utilisation de la substance est restreinte réglementairement. La pertinence d'évaluer les expositions liées à l'emploi de mélanges/articles déjà réglementés est discutée.
- **Discussion au cas par cas sur l'emploi du produit/les propriétés de la substance :**
 - Lorsqu'une substance est utilisée comme intermédiaire de synthèse et qu'aucune donnée indiquant sa présence dans le produit fini, ou permettant d'évaluer quantitativement celle-ci, n'est disponible.
 - Lorsque des données de mesure sont disponibles pour l'évaluation de l'exposition à une substance. L'exposition d'un utilisateur aux substances présentes dans un carburant pourra ainsi être réalisée à partir de données de mesures sur des aires de station services ;
 - Lorsque la substance est un biocide autorisé dans les types de produits 6 (« produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs »). La substance peut potentiellement être utilisée pour la conservation de tous les produits chimiques mis sur le marché. Compte tenu de la non exhaustivité des données collectées au cours de l'étude de filières et des travaux complémentaires (recherche bibliographique, extraction de bases de données), seuls les usages identifiés et suffisamment renseignés ont fait l'objet d'une étude attentive de la part du GT.
 - Dans le cas où le GT considère que l'exposition résultant de leur utilisation est négligeable (population exposée restreinte, utilisation marginale).

A défaut d'informations pertinentes permettant d'évaluer l'exposition à une substance *via* l'utilisation d'un mélange ou d'un article – telle que la migration d'une substance contenue dans un article – l'évaluation des risques sanitaires pourra être réalisée à partir des données de concentrations mesurées dans les logements ou, pour certains usages spécifiques, à partir des données de la base Colchic de l'INRS.

4.6.2 Sélection des gammes de concentration dans les mélanges et articles sélectionnés pour l'ERS

Les données de composition des mélanges ou articles identifiés précédemment sont issues de l'enquête de filières réalisée auprès des industriels et, compte tenu du faible taux de réponse obtenu par ce biais, de l'extraction des bases de données interrogées, des FDS ou par défaut de la réglementation.

Lorsqu'ils sont connus, la forme et le conditionnement des mélanges retenus sont précisés. Dans tous les cas, si plusieurs données de concentration sont jugées satisfaisantes, des gammes sont proposées.

L'arbre décisionnel présenté en figure 2 a été adopté pour le choix des concentrations.

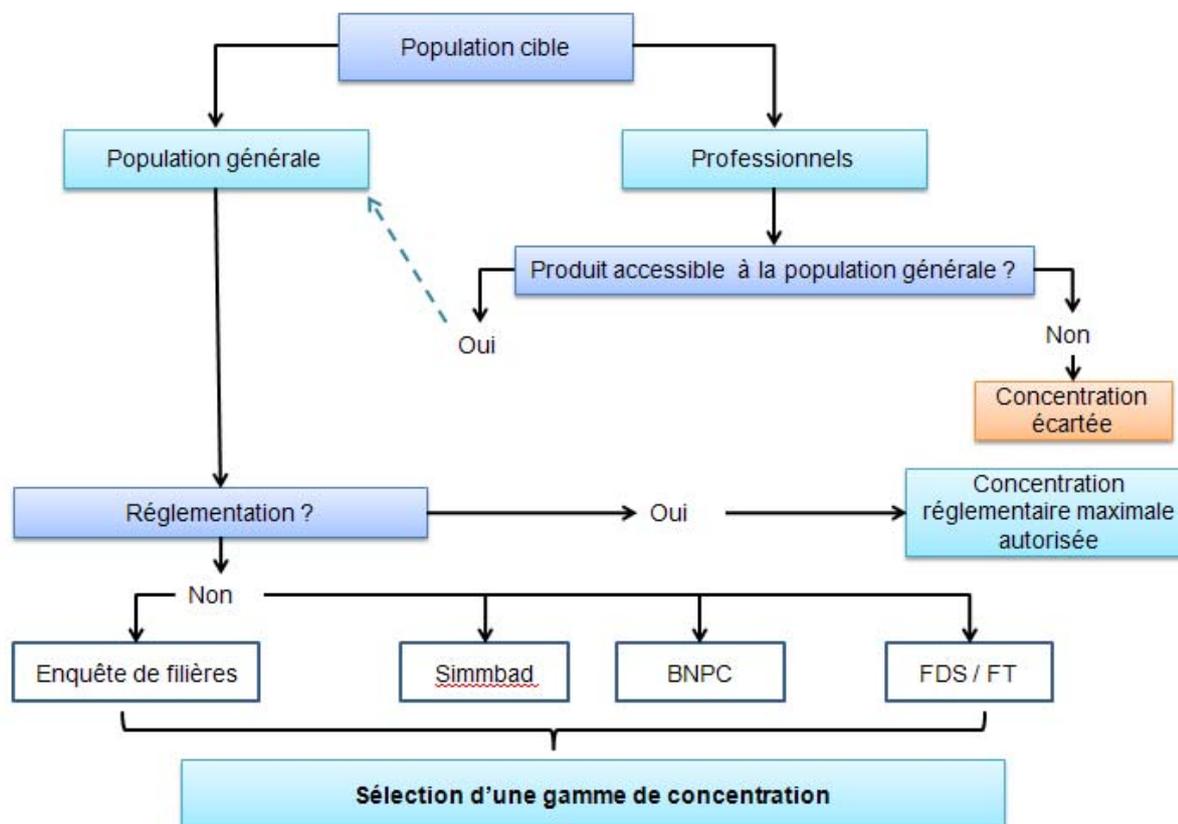


Figure 2 : Arbre décisionnel pour la sélection des gammes de concentration dans les mélanges et articles

Les produits à usage strictement professionnels n'entrent pas dans le champ de la saisine. Néanmoins, les recherches effectuées¹⁰ indiquent que certains de ces produits sont disponibles à la vente au grand public. Dans ce cas, les gammes de concentration des produits professionnels dits « accessibles au grand public » sont confrontées à celles des produits grand public. Lorsqu'elles diffèrent, deux gammes de concentration distinctes peuvent être retenues si cela est jugé pertinent au regard des premiers résultats d'ERS. En second lieu, la réglementation applicable à la substance est étudiée. S'il existe des restrictions d'usages (i.e. inscription en annexe XVII du règlement Reach), la concentration maximale réglementaire autorisée est retenue. Dans le cas contraire, la gamme de concentration retenue pour chaque usage dépend des données obtenues *via* l'enquête de filières, l'extraction de bases de données¹¹ et les FDS et FT. Si pour un même produit commercial les données issues de différentes sources sont discordantes (i.e. changement de composition), les données les plus récentes sont retenues.

Les gammes de concentration retenues pour chaque usage sont présentées dans les fiches « filières et exposition » de chaque substance. Il est important de garder à l'esprit que pour certaines substances et certains usages, très peu d'informations de composition sont disponibles.

¹⁰ Il s'agit de recherches simples effectuées sur internet à partir du nom commercial du produit.

¹¹ Pour rappel, les données extraites de la base Sepia sont exprimées sous forme de gammes. Elles ne permettent pas d'attribuer une concentration à un usage en particulier. De plus, il s'agit majoritairement de produits à usage strictement professionnel.

4.6.3 Utilisation de données de mesure d'exposition lors de l'utilisation de produits de consommation

Les données de mesure d'exposition de la base Colchic de l'INRS peuvent être utilisées pour caractériser l'exposition lors de l'utilisation de produits de consommation par la population professionnelle et éventuellement par la population générale lorsqu'elles correspondent aux usages identifiés (cf. chapitre 4.5.3).

4.6.4 Modélisation des niveaux d'exposition liés à l'utilisation des mélanges et/ou d'articles sélectionnés pour l'ERS et calcul des doses d'exposition

L'utilisation des produits de consommation identifiés et sélectionnés à partir de l'étude de filières peut entraîner une exposition aiguë (au cours de l'utilisation du produit), mais également chronique, si le produit est utilisé de façon répétée, fréquemment dans l'année.

En l'absence de données de mesures d'exposition lors de l'utilisation de mélanges ou d'articles, la caractérisation des expositions repose sur de la modélisation et s'appuie notamment sur :

- l'identification des populations cibles, en distinguant l'exposition directe, qui concerne uniquement l'exposition de l'utilisateur au moment de l'application du produit, de l'exposition indirecte qui concerne à la fois l'exposition de l'utilisateur restant dans la pièce après l'application et l'exposition des populations non utilisatrices du produit mais présentes au moment et/ou après son application ;
- l'identification des voies d'exposition pertinentes à considérer, en fonction des propriétés physico-chimiques de la substance et des conditions d'emploi du produit la contenant.

Comme évoqué précédemment, pour tenir compte de la variabilité des paramètres entrant en jeu dans la caractérisation de ces expositions et des incertitudes liées à leur modélisation, la démarche adoptée par le GT repose sur une approche probabiliste s'appuyant sur l'attribution de distributions de probabilités aux paramètres d'exposition. Le choix de ces distributions est fonction des données disponibles (littérature, enquête de filières, etc.) pour représenter ces paramètres. Lorsque ces données sont peu ou pas documentées, il est nécessaire d'avoir recours à des considérations à la fois scientifiques et pratiques pour fournir une représentation théorique plausible de ces paramètres.

Le choix du modèle mathématique considéré pour chaque voie d'exposition, ainsi que le détail des paramètres pris en compte, sont précisés dans les paragraphes suivants. Le calcul des doses externes et internes d'exposition est ensuite détaillé.

4.6.4.1 Evaluation de l'exposition par inhalation

4.6.4.1.1 *Evaluation des concentrations d'exposition dans l'air*

La concentration dans l'air liée à l'émission de substances au cours de l'utilisation de produit de consommation doit être déterminée en considérant les étapes suivantes :

- La phase d'émission, qui peut être instantanée ou constante,
- La phase de diffusion, qui permet de caractériser le comportement de la substance émise dans le volume considéré (pièce, habitacle de voiture par exemple).

La **concentration d'exposition** correspond à l'aire sous la courbe de la concentration dans l'air en fonction du temps.

Les équations retenues par le GT sont couramment utilisées pour modéliser les expositions par inhalation (RIVM, 2005 ; AIHA, 2000). Ces équations sont intégrées dans l'outil IH MOD de l'AIHA. Les variables d'entrée de ces équations ont été définies de façon probabiliste à chaque fois que cela a été possible à l'aide de l'outil @risk.

4.6.4.1.1.1 **Modèle d'émission**

Deux modèles d'émission sont retenus par le GT. Dans les deux cas, l'influence des autres composés présents dans le produit utilisé sur l'émission de la substance étudiée n'est pas prise en compte. Cela revient à évaluer l'émission de la substance sous forme pure.

▪ **Modèle d'émission instantanée :**

La substance se libère de manière immédiate et est évacuée par le renouvellement d'air (cela revient à considérer que la quantité de substance appliquée est intégralement émise dans l'air à t_0). Ce modèle d'émission est retenu pour les substances **volatiles** lorsqu'il n'y a pas de phase d'application du produit ou lorsque celle-ci est très courte, lors de l'utilisation d'aérosol par exemple. Pour les autres substances, ce modèle est retenu pour modéliser les expositions directes lors de l'utilisation de certains aérosols dans la zone de respiration de l'utilisateur.

▪ **Modèle d'émission constante :**

La substance est émise de façon constante dans l'air pendant et après l'application du produit et est simultanément évacuée par le renouvellement d'air. La durée d'émission dépend de la quantité de produit initialement appliquée et de la vitesse à laquelle la substance est émise dans l'air (taux d'émission (G), en $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$). Plusieurs équations permettent d'évaluer le flux d'émission (J , en $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) d'une substance appliquée à l'air libre (INRS, 2008 ; RIVM, 2005 ; AIHA, 2000). L'étude de ces équations montre que le flux d'émission dépend fortement :

- Des propriétés physico-chimiques de la substance, et principalement sa pression de vapeur saturante ;
- De paramètres environnementaux, telles que la température ou la vitesse de l'air ;
- De la géométrie de contact entre le produit et l'air, c'est-à-dire de l'aire de la surface libre depuis laquelle la substance est émise et de la longueur de la surface dans la direction de l'écoulement de l'air.

L'utilisation de ces équations pour une même substance montre des écarts de flux d'émission importants. De plus, lorsque la surface d'application n'est pas constante et croît avec l'application du produit, par exemple lors de l'utilisation de peinture pour recouvrir un mur, il est important de considérer simultanément la vitesse à laquelle la substance est appliquée (taux d'application) et le taux d'émission. Ainsi, l'approche simplifiée retenue par le GT distingue deux situations :

- Hypothèse 1 : lorsque le taux d'émission est supérieur au taux d'application, cela revient à considérer que toutes les substances volatiles s'évaporent instantanément au moment de l'application. L'approche simplifiée retenue par le GT consiste à considérer que la durée d'émission dans l'air peut être estimée par la durée d'utilisation. Cette hypothèse permet d'approcher une exposition maximale de pic au moment de l'utilisation.

Équation 1 : Estimation du taux d'émission - hypothèse 1

$$G = \frac{A \times C_w}{t_{app}}$$

Avec :

G : taux d'émission de la substance ($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$)

C_w : concentration massique de la substance dans le produit (% massique)

A : quantité de produit appliqué (mg)

T_{app} : durée d'utilisation du produit (min)

- Hypothèse 2 : lorsque le taux d'émission est inférieur au taux d'application, cela signifie que l'émission dans l'air continue après la phase d'application de la substance. Dans ce cas, l'approche retenue par le GT consiste à considérer, dans une approche majorante, une émission complète sur 24h ou sur 8h, pas de temps ciblés pour le calcul des doses d'exposition pour la population générale et professionnelle.

Équation 2 : Estimation du taux d'émission - hypothèse 2

$$G = \frac{A \times Cw}{1440} \text{ ou } G = \frac{A \times Cw}{480}$$

Avec :

G : taux d'émission de la substance (mg.min⁻¹)

A : quantité de produit appliqué (mg)

Cw : concentration massique de la substance dans le produit (% massique)

Note : la valeur de 1440 correspond à 24 heures en minutes, la valeur de 480 correspond à 8h en minutes.

Ces hypothèses sont vérifiées pour chaque substance étudiée en calculant le taux d'émission à partir de l'équation développée par l'Ineris et l'INRS en 2006 (INRS, 2008) présentée ci-dessous (équation 3) (Cette équation a été convertie pour que les paramètres soient exprimés dans le système international).

Équation 3 : Calcul du taux d'émission

$$G = 22,01 \times S \times U \times M^{0,4} \times \frac{P_{sat}}{P_{atm}}$$

Avec :

G : taux d'émission de la substance (mg.min⁻¹)

S : surface (m²)

U : vitesse de l'air (m.s⁻¹). La donnée retenue de 0,1 m.s⁻¹ est issue des recommandations de la norme NF ISO 16017-2 sur l'échantillonnage des composés organiques volatils dans l'air intérieur, l'air ambiant et l'air des lieux de travail (AFNOR, 2003). Il s'agit d'un paramètre par défaut utilisé pour estimer l'**ordre de grandeur** du taux d'émission d'une substance.

M : masse molaire de la substance (g.mol⁻¹)

P_{sat} : pression à saturation de la substance (Pa)

P_{atm} : pression atmosphérique (Pa)

Il est important de souligner que les modèles d'émission constante décrits dans ce paragraphe permettent d'estimer l'émission d'une substance depuis une surface libre. Ils ne permettent pas de calculer l'émission d'une substance depuis une surface recouverte (colle à papiers peints, colles pour moquettes par exemple), ce qui peut freiner considérablement l'émission d'une substance dans l'air et expliquer qu'une substance puisse être émise sur plusieurs jours voire plusieurs semaines.

4.6.4.1.1.2 Modèle de diffusion et d'évacuation par la ventilation

La substance est émise de façon instantanée ou constante dans le volume considéré, de façon homogène, et évacuée simultanément par le renouvellement d'air de la pièce. Le modèle de

diffusion utilisé est un modèle avec air uniformément mélangé. Les équations retenues par le GT sont présentées ci-dessous :

Équation 4 : Équation de diffusion avec air uniformément mélangé suite à une émission instantanée et évacuation par la ventilation (RiVM, 2005 ; AIHA, 2000)

$$C(t) = C_0 \times \exp\left(-\frac{Q}{V} \times t\right)$$

Avec :

C(t) : concentration à un instant t (mg.m⁻³)

C₀ : concentration à t₀ (mg.m⁻³). Cette concentration correspond à la quantité de substance émise instantanément dans le volume de la pièce.

Q : débit d'air (m³.min⁻¹)

V : volume de la pièce (m³)

t : durée d'exposition totale (min)

Équation 5 : Équation de diffusion avec air uniformément mélangé suite à une émission constante et évacuation par la ventilation (RiVM, 2005 ; AIHA, 2000, INRS, 2008)

Pour la phase d'émission :

$$C1(t) = \frac{G + C_{in} \times Q}{Q + k_L \times V} \times \left[1 - \exp\left(-\frac{Q + k_L \times V}{V} \times t\right)\right] + C_0 \times \exp\left(-\frac{Q + k_L \times V}{V} \times t\right)$$

Pour la phase de décroissance :

$$C2(t) = C1(tr) \times \exp\left[-\frac{Q}{V}(t)\right]$$

Avec :

C(t) : concentration dans l'air à un instant t (mg.m⁻³) (C1(t) : concentration dans l'air pendant la phase d'émission ; C2 (t) : concentration dans l'air pendant la phase de décroissance).

C₀ : concentration à t₀ (mg.m⁻³)

C_{in} : concentration dans l'air entrant (mg.m⁻³), considérée nulle.

Q : débit d'air (m³.min⁻¹)

V : volume de la pièce (m³)

k_L : valeur du mécanisme de perte (%.min⁻¹), par défaut considéré nul.

G : flux d'émission de la substance (mg.min⁻¹)

tr : temps de relargage (temps d'émission) (min)

t : durée d'exposition totale (min)

Toutefois lorsque l'utilisateur est proche de la source d'émission, il apparaît plus pertinent pour évaluer l'exposition directe de considérer que la substance, émise de façon instantanée ou constante, se disperse dans un volume restreint de façon turbulente. Cette hypothèse peut être prise en compte grâce à des modèles de diffusion turbulente. Néanmoins, l'utilisation couplée de deux modèles de diffusion (turbulente pour l'émission directe et homogène pour l'exposition indirecte) en mode probabiliste n'a pas été possible compte tenu de la dépendance de certains paramètres entrant en jeu dans les deux équations. En effet, les calculs des concentrations d'exposition directe et indirecte font intervenir la durée d'exposition totale et la durée d'utilisation du produit. Il n'a pas été possible de faire varier ces paramètres conjointement dans les 2 équations. L'exposition de l'utilisateur a donc été modélisée en considérant que la substance se dispersait de façon homogène dans tout le volume considéré.

4.6.4.1.1.3 Prise en compte de la concentration à saturation

La concentration à saturation est la concentration maximale dans l'air qu'une substance peut atteindre à l'équilibre, dans les conditions normales de température et de pression. Ce facteur limitant l'émission d'une substance est pris en compte à partir de l'équation suivante.

Équation 6 : Équation de diffusion avec air uniformément mélangé suite à une émission constante avec contre-pression et évacuation par la ventilation (AIHA, 2000)

Pour la phase d'émission :

$$C1(t) = \frac{G}{Q + \frac{G}{C_{sat}}} \times \left[1 - \exp\left(-\frac{G + Q \times C_{sat}}{V \times C_{sat}} \times t\right) \right] + C_0 \times \exp\left(-\frac{G + Q \times C_{sat}}{V \times C_{sat}} \times t\right)$$

Pour la phase de décroissance :

$$C2(t) = C1(tr) \times \exp\left[-\frac{Q}{V}(t)\right]$$

Avec :

C(t) : concentration dans l'air à un instant t (mg.m⁻³) (C1(t) : concentration dans l'air pendant la phase d'émission ; C2 (t) : concentration dans l'air pendant la phase de décroissance).

C_{sat} : concentration à saturation (mg.m⁻³)

Q : débit d'air (m³.min⁻¹)

V : volume de la pièce (m³)

G : flux d'émission de la substance (mg.min⁻¹)

Cette équation est utilisée pour s'assurer que les concentrations d'exposition modélisées ne dépassent pas la concentration à saturation d'une substance. Lorsque la concentration à saturation d'une substance est très élevée, l'équation 5 est retenue pour la modélisation. Dans le cas contraire, l'équation 6 est retenue.

4.6.4.1.1.4 Calcul de la concentration d'exposition

La concentration d'exposition correspond à l'aire sous la courbe de la concentration dans l'air en fonction du temps, calculée selon les équations précédentes.

Il est possible de calculer :

- La concentration d'exposition directe : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle la personne exposée pendant l'utilisation du produit de consommation.
- La concentration d'exposition indirecte : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle le consommateur est exposé après l'utilisation du produit de consommation.
- La concentration d'exposition directe et indirecte : c'est la concentration d'une substance dans l'air à laquelle le consommateur est exposé pendant l'évènement, c'est-à-dire jusqu'à la durée maximale d'exposition dans la pièce où a eu lieu l'application du produit.
- La concentration d'exposition sur 8h ou 24h. C'est la concentration d'exposition directe et indirecte rapportée à 24h pour l'évaluation de l'exposition de la population générale ou à 8h pour la population professionnelle (durée moyenne d'une journée de travail).

4.6.4.1.2 Evaluation des doses externes et internes d'exposition par inhalation

Les distributions des doses internes d'exposition liées à l'utilisation des produits sont évaluées pour chaque scénario d'exposition et chaque population cible, lorsque plusieurs voies d'exposition doivent être prises en compte.

La dose externe et la dose interne d'exposition par inhalation sont représentatives de l'exposition le jour de l'utilisation du produit. Elle est calculée à partir de la concentration dans l'air le jour de l'utilisation du produit (concentration d'exposition sur 8 h ou 24 h, en mg.m⁻³), du volume respiratoire (m³.j⁻¹), du poids corporel (kg) et du taux d'absorption par inhalation (%). Elle est exprimée en mg.kg⁻¹.j⁻¹évènement.

Équation 7 : Évaluation de la dose externe et de la dose interne d'exposition par inhalation (DE et DI inhalation)

$$DE \text{ inhalation} = C_{air} \times V_r / P_c$$

$$DI \text{ inhalation} = C_{air} \times V_r / P_c \times T_{abs \text{ inhalation}}$$

Avec :

DE inhalation : dose externe d'exposition par inhalation le jour de l'utilisation du produit ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ événement)

DI inhalation : dose interne d'exposition par inhalation le jour d'utilisation du produit ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ événement)

V_r : volume respiratoire ($\text{m}^3 \cdot \text{j}^{-1}$)

P_c : poids corporel (kg)

$T_{abs \text{ inhalation}}$: taux d'absorption par inhalation (%)

C_{air} : concentration d'exposition dans l'air le jour de l'utilisation du produit (concentration d'exposition sur 24 h ou 8 h) ($\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$).

4.6.4.1.3 Synthèse des paramètres d'exposition par inhalation et des distributions attribuées

L'ensemble des paramètres entrant en jeu dans ces calculs est synthétisé dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Synthèse des paramètres d'exposition par inhalation et des distributions associées

Paramètres liés au produit contenant la substance d'intérêt		
Quantité de produit appliqué (A) (mg)	Distribution log-normale	Elle est déterminée à partir des données des fiches techniques des produits identifiés ou, par défaut, des scénarios proposés par le RiVM dans les documents guides du modèle Consexpo. Elle varie en fonction de la tâche considérée. Les bornes de la distribution attribuée à ce paramètre correspondent aux quantités de produit appliqué minimale et maximale retenues par le groupe de travail. Les distributions de ce paramètre sont décrites pour chaque scénario dans les fiches « filières et exposition » de chaque substance.
Concentration de la substance dans le produit (Cw) (%w)	Distribution log-uniforme	Elle est déterminée à partir des données de l'enquête de filières, de la bibliographie et de l'extraction des bases de données. Les bornes de la distribution correspondent aux valeurs minimale et maximale identifiées. Les distributions de ce paramètre sont décrites pour chaque scénario dans les fiches « filières et exposition » de chaque substance.
Paramètres liés à l'émission de la substance		
Taux d'émission (G) (mg.min ⁻¹)	Distribution (paramètre calculé)	G = quantité de produit appliqué / temps d'émission Il est nécessaire de tenir compte de la dépendance de ces deux paramètres. Les hypothèses retenues sont les suivantes : a. Taux d'émission ≥ Taux d'application → G = A / durée d'utilisation b. Taux d'émission < Taux d'application → G = A / 1440 ou G = A / 480
Temps ou durée d'émission (temps de relargage) (min)	Déterministe ou Distribution log-normale	Elle est déterminée à partir de la quantité de produit appliqué et du taux d'émission. Les hypothèses retenues sont les suivantes : a. Taux d'émission ≥ Taux d'application → Durée d'émission = durée d'utilisation b. Taux d'émission < Taux d'application → Durée d'émission = 1440 ou 480 minutes
Temps ou durée d'utilisation (min)	Distribution log-normale	Elle dépend du type de produit à appliquer (usage plus ou moins long selon le contexte) et de la quantité de substance à appliquer pour un usage donné. Les distributions de ce paramètre sont décrites pour chaque scénario dans les fiches « filières et exposition » de chaque substance.
Taux d'application (mg.min ⁻¹)	Distribution (paramètre calculé)	C'est le ratio de la quantité de produit appliqué sur le temps d'application. Ces deux paramètres sont dépendants l'un de l'autre. Les différences de comportements interindividuels peuvent conduire à une incertitude lors de l'estimation de ce paramètre. Elles sont prises en compte grâce à l'approche probabiliste.
Durée d'exposition totale (min)	Distribution log-normale	Elle dépend du contexte et des habitudes de vie des populations considérées. Pour la population générale, cette durée peut varier de la durée d'application (minimum, si l'on considère que l'utilisateur sort immédiatement de la pièce après l'application du produit) à 24h (maximum, si l'on considère que la personne reste la journée entière dans la même pièce). Pour la population professionnelle, elle est fixée à 8h.

Caractéristiques du logement		
Volume de pièce (V) (m ³)	Distribution (paramètre calculé)	Il s'agit de données par défaut proposées par le GT. Aucune distribution de volume de pièces des logements français n'est disponible dans la littérature.
Hauteur de pièce (h) (m)	Distribution log-normale	
Surface au sol (S) (m ²)	Distribution log-normale	
Taux de renouvellement d'air dans les logements (q) (h ⁻¹)	Distribution ajustée	C'est le nombre de volumes d'air (volume de la pièce) renouvelé par heure. Il dépend de la présence ou non d'un système de ventilation, de la perméabilité à l'air de l'enveloppe du bâtiment et du comportement d'aération des occupants. La distribution du taux de renouvellement d'air dans les logements est obtenue à partir des données de la campagne logements de l'OQAI (OQAI, 2009).
Taux de renouvellement d'air dans les voitures (q) (h ⁻¹)	Distribution log-normale	C'est le nombre de volume d'air (volume de la voiture) renouvelé par heure. Il dépend du système de ventilation et de la vitesse du véhicule. La distribution du taux de renouvellement d'air dans les voitures est obtenue à partir de la revue bibliographique de Ott <i>et al.</i> , 2008.
Débit de ventilation (Q) (m ³ .min ⁻¹)	Distribution (paramètre calculé)	Le débit de ventilation est obtenu en multipliant le taux de renouvellement d'air et le volume de la pièce ou de la voiture.
Variables humaines d'exposition		
Poids corporel (Kg)	Distribution discrète	La distribution du poids corporel est issue de deux études : l'étude EDEN pour la population cible « femmes enceintes » (Inserm, CHU Nancy, CHU Poitiers, 2013) et l'étude INCA2 pour les autres populations cibles (Afssa, 2009). Ces études sont détaillées dans la suite du document.
Volume respiratoire (m ³ .j ⁻¹)	Distribution ajustée	La distribution du poids corporel est issue de deux études : l'étude de Brochu <i>et al.</i> , (2006) pour la population cible « femmes enceintes – grand public » et l'étude de l'US EPA (2009) pour les autres populations cibles. Ces études sont détaillées dans la suite du document.
Biodisponibilité de la substance		
Taux d'absorption (%)	Déterministe	Ce paramètre est déterminé à partir des études de toxicocinétiques. Si plusieurs études de bonne qualité sont disponibles, une distribution peut être attribuée à ce paramètre. Si au contraire aucune donnée n'est disponible dans la littérature, une valeur par défaut lui est attribuée.

4.6.4.2 Evaluation de l'exposition par contact cutané

Seule l'évaluation de l'exposition cutanée aux mélanges est décrite dans ce document. L'exposition cutanée lors de la manipulation d'articles n'est pas abordée.

En fonction des conditions d'emploi du produit, l'exposition cutanée aux substances qu'il contient peut être instantanée (préparation d'une solution, étape de dilution par exemple) ou constante (exposition aux gouttelettes de peinture projetées par exemple). Dans les deux cas, il s'agit d'évaluer la quantité de substance à la surface de la peau susceptible de pénétrer dans l'organisme. Très peu de données permettant d'évaluer ce paramètre ont été identifiées dans la littérature.

4.6.4.2.1 *Quantité de substance à la surface de la peau suite à un contact instantané*

Deux méthodes permettant d'évaluer la quantité de produit à la surface de la peau ont été identifiées dans la littérature :

- La quantité résiduelle de produit à la surface de la peau est évaluée en considérant que l'épaisseur de la couche de produit résiduelle à la surface de la peau est de 0,01 cm (RiVM, 2006 ; ECB, 2003). Ce paramètre est désigné sous le terme « hauteur de dispersion du produit » dans la suite du document.
- La quantité résiduelle de produit à la surface de la peau est considérée par défaut égale à 1% de la quantité appliquée (A) (RiVM, 2006). Dans ce cas, la quantité de produit à la surface de la peau est exprimée indépendamment de la surface corporelle exposée.

Équation 8: Quantité de substance à la surface de la peau par contact instantané

$$Q_s = C_w \times A_s$$

Avec :

Q_s : quantité de substance à la surface de la peau par contact direct (mg)

C_w : concentration de la substance dans le produit (% massique)

A_s : quantité de produit à la surface de la peau (mg). A_s est calculé à partir d'une des formules suivantes :

$$A_{s1} = A \times 1 \%$$

$$A_{s2} = \mu \times h \times S$$

Avec :

A_{s1} et A_{s2} : quantité de produit à la surface de la peau (mg)

A : quantité de produit appliqué (mg)

μ : masse volumique ($\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$)

h : hauteur de dispersion du produit à la surface (m), avec $h = 1 \cdot 10^{-4} \text{m}$.

S : surface de peau exposée (m^2)

4.6.4.2.2 *Quantité de substance à la surface de la peau suite à un contact constant*

Il s'agit d'estimer la quantité de produit déposée en fonction du temps (flux de contact cutané, en $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$). Il existe très peu de données permettant d'évaluer ce paramètre. Les seules données disponibles sont celles proposées par défaut dans les documents guides du modèle Consexpo (RiVM, 2006), issues du TNG (Technical Notes for Guidance) (ECB, 2003). Ces valeurs ont été proposées à partir d'expérimentations sur l'exposition cutanée liée à l'utilisation de peinture et de vernis. A défaut de données disponibles, elles ont été extrapolées aux autres produits de consommation.

Le GT a retenu les valeurs proposées par le RiVM pour chaque scénario d'exposition. Il est important de garder à l'esprit que l'utilisation de ces valeurs ne nécessite pas de disposer de données sur la surface de peau exposée.

Équation 9 : Quantité de substance à la surface de la peau par contact constant

$$Q_s = C_w \times F_c \times T_{ut}$$

Avec :

Q_s : quantité de substance à la surface de la peau (mg)

C_w : concentration de la substance dans le produit (% massique)

F_c : flux de contact cutané (mg.min⁻¹)

T_{ut} : durée d'utilisation du produit (min)

4.6.4.2.3 Évaluation des doses internes d'exposition par contact cutané

L'évaluation de la dose interne par contact cutané dépend des données disponibles pour évaluer l'absorption cutanée. Elle peut être calculée à partir d'un taux d'absorption cutanée, exprimé en pourcentage de la quantité initialement appliquée (équation 10) ou en flux de pénétration cutanée, exprimé en quantité par unité de surface de peau exposée et par unité de temps (équation 10). La dose externe et la dose interne d'exposition par contact cutané sont représentatives de l'exposition le jour de l'utilisation du produit.

Équation 10 : Évaluation de la dose externe et de la dose interne d'exposition par contact cutané

$$DE \text{ cutanée} = Q^s / P_c$$

$$DI \text{ cutanée} = Q^s / P_c \times T_{abs \text{ cutané}}$$

$$DI \text{ cutanée} = \left(Q^s / S \times P_c \right) \times F_{abs \text{ cutané}} \times T_{exp}$$

Avec

DE cutanée : dose externe d'exposition par contact cutané liée à l'utilisation du produit (mg.kg⁻¹.j⁻¹ évènement)

DI contact cutanée : dose interne d'exposition par contact cutané liée à l'utilisation du produit (mg.kg⁻¹.j⁻¹ évènement)

Q_s : quantité de substance à la surface de la peau le jour de l'utilisation du produit (mg)

S : surface cutané exposée (cm²)

T_{abs cutané} : taux d'absorption cutané (%)

F_{abs cutané} : flux d'absorption cutané (mg.cm⁻².j⁻¹)

T_{exp} : temps d'exposition à la substance (j)

P_c : poids corporel (kg)

L'outil SkinPerm de l'AIHA a été utilisé en complément des données de toxicocinétique pour appréhender les phénomènes d'absorption cutanée.

4.6.4.2.4 Synthèse des paramètres d'exposition par contact cutané et des distributions associées

L'ensemble des paramètres entrant en jeu dans ces calculs est synthétisé dans le tableau suivant.

Tableau 3 Synthèse des paramètres d'exposition par contact cutané et des distributions associées

Paramètres liés au produit contenant la substance d'intérêt		
Quantité de produit appliqué (A) (mg)	Distribution log-normale	Elle est déterminée à partir des données des fiches techniques des produits identifiés ou, par défaut, des scénarios proposés par le RiVM dans les documents guides du modèle Consexpo. Elle varie en fonction de la tâche considérée. Les bornes de la distribution attribuée à ce paramètre correspondent aux quantités de produit appliqué minimale et maximale retenues par le groupe de travail. Les distributions de ce paramètre sont décrites pour chaque scénario dans les fiches « filières et exposition » de chaque substance.
Concentration de la substance dans le produit (Cw) (%w)	Distribution log-uniforme	Elle est déterminée à partir des données de l'enquête de filières, de la bibliographie et de l'extraction des bases de données. Les bornes de la distribution correspondent aux valeurs minimale et maximale identifiées. Les distributions de ce paramètre sont décrites pour chaque scénario dans les fiches « filières et exposition » de chaque substance.
Paramètres liés au contact cutané avec la substance		
Quantité de produit à la surface de la peau (As) (mg ou mg.cm ⁻²)	Distribution (paramètre calculé)	Elle dépend de l'hypothèse retenue pour évaluer l'exposition par contact cutané (contact direct, constant). Elle est calculée à partir de la quantité de produit initialement appliquée et de la concentration en substance dans le produit. Dans la plupart des scénarios d'exposition étudiés par le groupe de travail, ce paramètre peut s'exprimer indépendamment de la surface de peau exposée.
Quantité de substance à la surface de la peau (Qs)	Distribution (paramètre calculé)	La quantité de substance à la surface de la peau est obtenue en multipliant la quantité de produit à la surface de la peau par la concentration massique de la substance dans le produit.
Hauteur de dispersion du liquide (h) (m)	Déterministe	Ce paramètre correspond à la hauteur sur laquelle un produit liquide se disperse de façon homogène à la surface de la peau. Il s'agit de l'épaisseur de la couche résiduelle de produit à la surface de la peau. Il est considéré par défaut égal à 0,01 cm.
Flux de contact cutané (Fc) (mg.min ⁻¹)	Déterministe	Ce paramètre est déterminé à partir des données par défaut décrites dans les documents guides du modèle Consexpo. En l'absence de données pour certains scénarios, la valeur retenue est extrapolée de scénario similaire en termes de mécanismes d'exposition.
Variables humaines d'exposition		

Surface de peau exposée (m ²)	Distribution discrète	Ce paramètre est décrit dans le chapitre 3.8.4. Il est calculé à partir du poids corporel et de la taille des individus.
Poids corporel (kg)	Distribution discrète	La distribution du poids corporel est issue de deux études : l'étude EDEN pour la population cible « femmes enceintes » et l'étude INCA2 pour les autres populations cibles. Ces études sont détaillées dans la suite du document.
Biodisponibilité de la substance		
Taux d'absorption (%) ou flux d'absorption (mg.cm ⁻² .j ⁻¹)	Déterministe	Ce paramètre est déterminé à partir des études de toxicocinétique. Si plusieurs études de bonne qualité sont disponibles, une distribution peut être attribuée à ce paramètre. Si au contraire aucune donnée n'est disponible dans la littérature, une valeur par défaut lui est attribuée.

4.6.4.3 Évaluation de l'exposition par ingestion

Cette voie d'exposition concerne principalement l'ingestion accidentelle de produits par les enfants ou l'ingestion par contacts main-bouche de produit déposé à la surface de la peau.

L'exposition par ingestion liée à l'utilisation de produits n'a pas été évaluée dans le cadre de ces travaux. En effet aucun scénario d'exposition spécifique des enfants n'a été développé. Par ailleurs, les paramètres nécessaires à l'évaluation des expositions des adultes par contact main-bouche (quantité de substance résiduelle à la surface de la peau, nombre de contact main-bouche...) sont peu documentés.

4.6.4.4 Calcul des doses internes d'exposition totales

Les distributions des doses internes sont dans un premier temps calculées pour chaque voie d'exposition (équations 7 et 10), puis sommées pour calculer la distribution de la dose interne d'exposition totale (équation 11). La contribution relative de chaque voie dans l'exposition globale peut ainsi être évaluée.

Équation 11 : Évaluation de la dose interne d'exposition totale

$$DI_{totale} = DI_{inhalation} + DI_{cutané} + DI_{ingestion}$$

Avec :

DI totale : dose interne d'exposition totale ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ évènement)

DI inhalation : dose interne d'exposition par inhalation ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ évènement)

DI cutané : dose interne d'exposition par contact cutané ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ évènement)

DI ingestion : dose interne d'exposition par ingestion liée à l'utilisation du produit ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ évènement)¹²

A noter que les doses internes de chaque voie sont calculées indépendamment les unes des autres, ce qui peut conduire à un double comptage des expositions.

4.7 Caractérisation des expositions selon l'approche « médias »

4.7.1 Démarche retenue par le groupe de travail

→ Recensement des données

Une première recherche bibliographique a été réalisée à partir de sites de recherche spécialisés, tels que Scencedirect, PubMed, Scopus etc., afin de collecter les publications scientifiques et rapports potentiellement pertinents pour l'étude. Les mots clés généralement utilisés pour la recherche sont les suivants :

- famille chimique ou noms des substances concernées : n°CAS, nom IUPAC, noms commerciaux, synonymes courants... ;
- perturbateurs endocriniens ;
- exposition (cutanée, orale ou inhalation),
- exposition population générale, population professionnelle ;

¹² Le calcul de dose interne par ingestion n'est pas détaillé dans ce document. Aucun scénario d'exposition pour la voie orale n'a été développé dans le cadre des travaux PE et / ou R3

- cocktail chimique, exposition cumulée ;
- mélanges, produits, articles ;
- air ;
- air intérieur ;
- poussières, particules ;
- usages (terme général), usages concernés (selon la liste des usages par substance) ;
- humains ;
- évaluation des risques sanitaires.

Le GT s'est également intéressé aux sites Internet des organismes scientifiques français (INRS, Inéris, OQAI, etc.) et internationaux (OCDE, US EPA, Santé Canada, RIVM, BfR, etc.) susceptibles de disposer de mesures d'exposition, ainsi qu'aux projets de recherche en cours. Pour le toluène (n°CAS : 108-88-3) par exemple, le recensement des données a permis de mettre en évidence une étude récente réalisée en France par l'OQAI et visant à renseigner l'exposition de la population générale dans l'air intérieur des logements et dans l'air extérieur. Pour ce cas particulier, l'étude a été directement sélectionnée pour l'ERS.

La période considérée pour la recherche de données s'étend de 2000 à décembre 2011. Le groupe de travail a néanmoins proposé un élargissement de la période de recherche si aucune donnée postérieure à 2000 n'est recensée. Il n'y a pas de limite géographique pour cette première recherche.

Les termes d'exclusion concernent les expositions *via* l'alimentation, les médicaments et produits de santé et l'utilisation de produits cosmétiques et phytopharmaceutiques.

→ **1^{ère} étape de sélection : Analyse des publications**

L'ensemble des données recensées a fait l'objet d'une première étape de sélection visant à conserver les études les plus représentatives d'une exposition de la population générale aux substances PE et/ou R2 présentes dans l'air et les poussières.

Les études sélectionnées au cours de cette étape portent sur la contamination de l'air intérieur, de l'air extérieur et/ou des poussières sédimentées, pour la population générale ainsi que pour la population professionnelle dans certaines situations.

En fonction du nombre d'études disponibles, les critères suivants ont été appliqués pour la priorisation :

- Pays : France > Europe > USA > autres pays ;
- Données concernant population générale > population professionnelle ;
- Années d'étude : 2011-2000 > antérieures à 2000

→ **2^{ème} étape de sélection : Études à considérer pour l'ERS**

Toutes les études ainsi sélectionnées ont ensuite été analysées et détaillées dans une grille de lecture qui renseigne :

- la date de l'étude ;
- le(s) pays concerné(s) ;
- la matrice échantillonnée ;
- la description du(es) lieu(x) d'échantillonnage ;

- la description de la méthode d'échantillonnage ;
- la méthode analytique utilisée ;
- les résultats obtenus et le nombre d'échantillons et/ou de sites investigués ;
- commentaires (représentativité statistique recherchée, etc.).

Après analyse de l'étude par le groupe de travail, la sélection des données s'est basée sur les critères suivants :

- les aspects métrologiques et la qualité de l'étude ;
- les données disponibles ;
- le pays de l'étude ;
- l'année de l'étude.

En plus de ces critères généraux, les spécificités liées à l'emploi de la substance, ses propriétés physico-chimiques ou la réglementation ont été discutées.

Le choix des études à considérer pour chaque substance est détaillé dans la « partie choix de l'étude à considérer pour l'ERS » des fiches « filières et exposition » de chaque substance.

→ **3^{ème} étape : traitement des données et prise en compte des données d'exposition censurées**

Les données d'exposition disponibles dans les études retenues sont ensuite exploitées *via* une approche probabiliste. Les données censurées (renseignées comme inférieures à la limite de détection ou de quantification) sont prises en compte en distribuant de manière uniforme ces données entre 0 et la limite de détection ou de quantification renseignée dans l'étude.

4.7.2 Calcul des distributions de doses internes d'exposition *via* les environnements intérieurs et extérieurs

Les distributions des doses internes d'exposition « médias » tiennent compte :

- Des distributions des concentrations mesurées dans l'air intérieur des logements, l'air extérieur (mg.m^{-3}) et les poussières sédimentées (mg.g^{-1}) des logements sélectionnés à partir des données de la littérature ;
- Des distributions du temps passé dans ces environnements et de la quantité de poussières ingérée quotidiennement ;
- Des distributions des variables humaines d'exposition (poids corporel (kg), volume respiratoire ($\text{m}^3.\text{j}^{-1}$)) ;
- Des taux d'absorption par voies orale et respiratoire (%).

Pour cette approche, une évaluation agrégée des expositions *via* les différents milieux investigués a été menée, cela afin de calculer des doses d'exposition interne et ainsi évaluer la contribution relative de chacune des voies d'exposition prises en compte. Pour cela, les distributions des doses internes sont dans un premier temps calculées pour chaque milieu. La somme de ces doses est ensuite effectuée afin d'obtenir une représentation globale du bruit de fond environnemental des milieux intérieur et extérieur (équation 15).

Les distributions des doses internes sont exprimées en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Elles sont considérées représentatives de l'exposition au bruit de fond environnemental *via* l'air intérieur, l'air extérieur et l'ingestion de poussières.

Équation 12 : Évaluation de la dose interne d'exposition via l'air intérieur et l'air extérieur

$$DI_{\text{inhalation}} = [(C_{\text{air intérieur}} \times F_{\text{exp}}) + (C_{\text{air extérieur}} \times (1 - F_{\text{exp}}))] \times V_r / P_c \times T_{\text{abs inhalation}}$$

Avec :

DI inhalation : dose interne d'exposition par inhalation via l'air intérieur et extérieur (mg.kg⁻¹.j⁻¹)

Cair intérieur : concentration mesurée dans l'air intérieur des logements, issue de la bibliographie (mg.m⁻³)

Cair extérieur : concentration mesurée dans l'air extérieur, issue de la bibliographie (mg.m⁻³)

Vr : volume respiratoire (m³.j⁻¹)

Pc : poids corporel (kg)

Fexp : fraction de temps passé à l'intérieur sur une journée

Tabs inhalation : taux d'absorption par inhalation (%)

Équation 13 : Évaluation des doses internes d'exposition par ingestion de poussières sédimentées

$$DI_{\text{ingestion poussières}} = C_{\text{poussières}} \times Q_i / P_c \times T_{\text{abs orale}}$$

Avec :

DI ingestion poussières : dose interne d'exposition par ingestion de poussières sédimentées (mg.kg⁻¹.j⁻¹)

C poussières : concentration mesurée dans les poussières sédimentées, issue de la bibliographie (mg.g⁻¹de poussières)

Qi : quantité de poussières ingérée quotidiennement (g.j⁻¹)

Pc : poids corporel (kg)

Tabs orale : taux d'absorption par ingestion (%)

Équation 14 : Évaluation des doses internes d'exposition totale via les environnements intérieurs et extérieurs

$$DI_{\text{totale}} = DI_{\text{inhalation}} + DI_{\text{ingestion poussières}}$$

Avec :

DI totale : dose interne d'exposition totale via les environnements intérieurs et extérieurs (mg.kg⁻¹.j⁻¹)

DI inhalation : dose interne d'exposition par inhalation (mg.kg⁻¹.j⁻¹)

DI ingestion poussières : dose interne d'exposition par ingestion de poussières sédimentées (mg.kg⁻¹.j⁻¹)

4.8 Analyse de sensibilité

Selon (Jacques, 2005), l'analyse de sensibilité consiste à déterminer, quantifier et analyser comment réagissent les sorties d'un modèle à des perturbations sur ses variables d'entrée. En effet, la sensibilité d'un paramètre d'entrée dépend de son influence sur la sortie : on dira d'un paramètre qu'il est sensible si une petite variation de sa valeur provoque une importante variation de la variable de sortie et inversement si cette variation produit seulement une petite variation de la variable de sortie.

Une telle analyse peut ainsi permettre de valider un modèle et augmenter la confiance que l'on peut avoir en ses prédictions. Il existe en effet plusieurs raisons de mener une analyse de sensibilité sur un modèle, car elle permet de déterminer :

- Si le modèle utilisé est adéquat à la situation étudiée. En effet, un paramètre qui ressortirait comme fortement sensible alors qu'il est connu comme étant non influent, indique que le modèle ne reflétera pas correctement le processus.
- Quels sont les paramètres qui contribuent le plus à la variabilité de la sortie du modèle. Il sera alors possible de se focaliser sur ces paramètres et ainsi réduire les erreurs sur la sortie en affinant notamment la distribution attribuée à ces paramètres par la recherche de nouvelles données par exemple.
- Quels sont les paramètres non-influents et ainsi simplifier le modèle. En effet, il sera alors possible de fixer ces paramètres à une valeur nominale et obtenir ainsi un modèle avec moins de paramètres d'entrée.
- Quels sont les paramètres qui interagissent entre eux.

On distingue trois classes d'analyse de sensibilité différentes : les méthodes de screening, l'analyse de sensibilité locale et l'analyse de sensibilité globale.

Les méthodes de screening permettent de hiérarchiser de manière qualitative les paramètres du modèle en fonction de leur importance sur la variabilité de la sortie. En revanche, les analyses de sensibilité locale et globale, sont des méthodes d'analyse quantitatives. En plus de hiérarchiser les paramètres d'entrée, elles permettent de donner un ordre de grandeur des écarts au sein de cette hiérarchie. L'analyse locale se concentre sur l'impact local des paramètres du modèle en faisant varier les paramètres dans un petit intervalle autour d'une valeur nominale et en regardant l'impact sur la sortie du modèle. Et enfin, l'analyse de sensibilité globale étudie l'effet sur la sortie des paramètres considérés sur tout leur domaine de variation. Dans l'analyse de sensibilité globale, les paramètres varient tous en même temps et on peut ainsi étudier l'effet des variations de tous ces paramètres sur la variable de sortie. C'est cette dernière qui est utilisée dans les travaux menés et qui est présentée dans les paragraphes suivants.

L'objectif de l'analyse de sensibilité globale est de répartir l'incertitude sur la réponse d'un modèle entre les variables d'entrée. Elle consiste à déterminer quelle part de la variance de la réponse est due à la variance de chaque variable d'entrée, et cela à l'aide d'indices de sensibilité (Jacques, 2005). Il existe ainsi deux classes principales de méthodes d'analyse de sensibilité globale :

- les méthodes basées la régression linéaire ;
- les méthodes basées sur la décomposition de la variance.

Les méthodes basées sur la décomposition de la variance ne seront pas développées ici, car non utilisées.

La première hypothèse faite sur le modèle est donc celle de linéarité de la sortie par rapport aux paramètres d'entrée, pour laquelle différents indices de sensibilité sont possibles. Ces mêmes indicateurs sont extrapolables au cas moins restrictif des modèles monotones.

Supposons alors que le modèle étudié soit linéaire, et qu'il s'écrive sous la forme suivante :

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i$$

avec Y la sortie du modèle, n le nombre de paramètres d'entrée et β_i le coefficient de régression linéaire correspondant au paramètre X_i . A partir de cette équation, on peut mesurer la sensibilité de la sortie aux paramètres d'entrée à l'aide des indices suivants : le coefficient de corrélation linéaire, le coefficient de corrélation partielle et le coefficient de corrélation standard (Saltelli *et al.*, 2000 ; Jacques, 2005).

Le plus simple d'entre eux est le coefficient de corrélation linéaire (CC), nommé aussi coefficient de Pearson, qui fait l'hypothèse, en plus de la linéarité du modèle, qu'il n'existe aucune corrélation entre les paramètres d'entrée. Cependant, dans le cas des modèles avec plusieurs paramètres d'entrée, les corrélations entre ces derniers ne peuvent pas être supposées nulles. Dans ces cas on calcule le coefficient de corrélation partielle (Partial Correlation Coefficient ou PCC). Ce coefficient permet de mesurer la relation linéaire entre Y et X_i après élimination des effets linéaires des autres paramètres. Enfin, le dernier indice de sensibilité pouvant être calculé dans cette situation est le coefficient de corrélation standard (Standardized Regression Coefficient ou SRC) qui mesure la part de la variance de la sortie due à la variance de chaque paramètre (Saltelli *et al.*, 2000 ; Jacques, 2005).

Cependant, si cette hypothèse de linéarité du modèle n'est pas vérifiée mais que le modèle est monotone, il est possible de contourner le problème de la non linéarité, en se basant sur la transformation des rangs (Jacques, 2005). Les mêmes méthodes décrites précédemment (CC, PCC, SRC) sont alors appliquées aux rangs des sorties. Nous obtenons ainsi le l'indice PRCC (Partial Rank Correlation Coefficient), l'indice SRRC (Standardized Regression Rank Coefficient) et le coefficient de corrélation de Spearman. C'est ce dernier qui sera utilisé comme indice de sensibilité dans les travaux menés.

En effet, @Risk permet de mesurer l'impact de chacun des paramètres sur le résultat du modèle en faisant appel aux corrélations des rangs et repose donc sur le calcul des coefficients de corrélation des rangs de Spearman. La représentation graphique de cette analyse se nomme un « Tornado Graph » sur lequel on présente les coefficients de corrélation de Spearman par ordre de valeur absolue décroissante, les principaux facteurs d'influence sur la sortie étant donc présentés en premier. Une valeur absolue élevée du coefficient de corrélation de Spearman souligne une forte influence du paramètre d'entrée sur cette sortie. Si le coefficient est positif, la corrélation est donc positive signifiant ainsi qu'une augmentation du paramètre d'entrée entraîne une augmentation de la sortie et inversement si le coefficient est négatif.

4.9 Distribution des variables d'exposition retenues

Dans ce paragraphe, les données retenues pour documenter et ainsi spécifier les distributions de probabilités des paramètres d'exposition communs à toutes les substances sont présentées.

La représentation graphique sous forme d'histogramme ainsi que les statistiques descriptives de chacune de ces variables d'entrée sont présentées en Annexe 4.

Les paramètres spécifiques aux scénarios d'exposition de chaque substance sont décrits dans les fiches « filières, usages et exposition » de chaque substance.

4.9.1 Spécification des distributions de probabilités

Comme évoqué précédemment, la démarche probabiliste repose sur l'affectation d'une distribution de probabilités à chacune des variables pour ensuite procéder à un tirage aléatoire au sein de ces distributions par la méthode de Monte Carlo. La difficulté majeure de cette démarche est la définition des distributions de probabilités. En effet, ces informations et les données brutes ne sont généralement pas renseignées dans la littérature. La distribution de probabilités théorique attribuée à un paramètre d'exposition et les hypothèses sous-jacentes à ce choix dépendent donc

du niveau d'information disponible sur les données (littérature, enquête de filière, etc.). Il faut alors établir des hypothèses pour pouvoir définir une distribution théorique qui se rapproche le plus possible de la distribution des données observées et vérifier ces hypothèses à l'aide d'outils statistiques, tels que les tests de Kolmogorov-Smirnov ou d'Anderson-Darling, et graphiques (graphique quantile-quantile ou comparaison des histogrammes ou des fonctions de répartition) qui renseignent sur la validité et la vraisemblance de cet ajustement.

Les différents niveaux d'informations disponibles pour une variable d'entrée ainsi que les hypothèses retenues pour permettre de lui attribuer une distribution sont présentés ci-dessous. Quatre situations différentes sont rencontrées, en plus du cas où seule une valeur est disponible et est rentrée telle quelle dans le modèle. Elles sont hiérarchisées ci-dessous de la moins renseignée à la plus renseignée, situation idéale pour la spécification d'une distribution de probabilités, engendrant ainsi une stratégie différente à adopter.

- Un intervalle de variation

Certaines études ne renseignent que l'intervalle de variation du paramètre étudié. La stratégie habituellement adoptée dans ce cas est de choisir une distribution uniforme avec l'intervalle renseigné comme ensemble des possibilités du paramètre étudié. Cette distribution se caractérise par le fait que l'on accorde la même importance à n'importe quelle valeur de l'intervalle de variation. Or cette situation n'est que très rarement rencontrée et le groupe de travail a préféré utiliser des distributions log-normales qui ont l'avantage d'être asymétriques, toujours positives et avec un étalement vers la droite. Cependant, cette loi de probabilités se caractérise par une moyenne et un écart type qui sont inconnus. Le logiciel @Risk 5.0 utilisé pour effectuer les simulations permet de construire une distribution log-normale en spécifiant deux percentiles au lieu de ces paramètres. De ce fait, en fixant un percentile très faible et très élevé, 0,01 et 99,99 dans le cas de ces travaux, respectivement au minimum et au maximum de l'intervalle de variation renseigné par l'étude et que l'on tronque cette distribution également aux minimum et maximum de l'intervalle, on obtient bien une distribution de probabilités de type log-normale dont l'intervalle de variation est celui renseigné par l'étude.

Un autre traitement de l'information pour le paramètre relatif à la concentration de substance dans le produit de consommation, pour lequel l'information disponible se présente le plus souvent sous la forme d'un intervalle de variation, a été adopté. En effet, une transformation logarithmique a été appliquée sur la distribution uniforme dont les bornes sont celles de l'intervalle. Cette transformation permet ainsi d'obtenir une répartition des valeurs asymétrique avec un étalement vers la droite.

- Un intervalle de variation et une valeur centrale

D'autres études peuvent renseigner en plus de l'intervalle de variation du paramètre, une valeur centrale, moyenne ou médiane, de l'échantillon. Dans cette situation, la distribution de probabilités spécifiée est une distribution triangulaire qui est caractérisée par une valeur centrale qui a la plus forte probabilité et des valeurs minimales et maximales qui ont une probabilité nulle.

- Un ensemble de percentiles

Dans certaines études, plusieurs percentiles sont renseignés, notamment les percentiles 0 (minimum) et 100 (maximum), fournissant ainsi l'intervalle de variation. Il s'agit alors de créer une fonction de répartition à partir des couples $(x_i; p_i)$ de données cumulatives disponibles, avec p_i la probabilité d'obtenir une valeur inférieure ou égale à x_i . L'étape suivante consiste en la simulation d'un échantillon de valeurs prises aléatoirement sur cette distribution cumulative et de l'intégrer comme entrée du modèle pour le paramètre d'exposition.

- Un jeu de données brutes

Il arrive que les données brutes d'une enquête soient disponibles. Dans ce cas, il existe deux situations en fonction de la représentativité ou non de la population d'étude. En effet, si cela est le cas, un poids de sondage est ainsi attribué à chacun des individus de l'échantillon. Ces poids de sondage sont alors convertis en probabilité d'occurrence des différentes modalités. L'étape suivante consiste en simuler une distribution discrète à partir des couples $(X_i; p_i)$ avec $\{X_1, X_2, \dots,$

X_m l'ensemble des modalités possibles du paramètre et $\{p_1, p_2, \dots, p_m\}$ leur probabilité d'occurrence respective.

En revanche, si l'enquête n'est pas représentative de la population étudiée, deux traitements ont été appliqués. Dans le cas du poids corporel des femmes enceintes, l'échantillon étant important bien que non représentatif de l'ensemble de cette population, il a été fait l'hypothèse d'extrapoler l'information disponible à toutes les femmes enceintes. Il est alors nécessaire d'avoir un pourcentage d'occurrence de chaque modalité mesurée qui est fixé à $100/n$, n étant le nombre d'individu de l'enquête. Les différentes valeurs prises par le paramètre ont ensuite été organisées et les probabilités dans le cas où une même valeur est mesurée à plusieurs reprises ont été sommées. Un ensemble de couple $(X_i; p_i)$ est ainsi obtenu et une distribution discrète est alors simulée à partir de ces couples, comme vu précédemment. Le dernier traitement effectué dans le cas où un jeu de données est disponible, est un ajustement théorique de ces données par une distribution paramétrique. Pour cela, l'outil @Risk, utilisé dans le cadre de ces travaux, propose 22 distributions de probabilités différentes. Une sélection des distributions les plus usuelles (Beta, Exponentielle, Gamma, Log-normale, Normale, Triangulaire, Uniforme et Weibull) a alors été faite pour tester leur ajustement avec les données observées. Différentes statistiques sont alors calculées afin de mesurer le degré de correspondance entre la distribution et les données ainsi qu'un degré de confiance qui peut être accordé dans le fait que ces distributions auraient pu produire les données effectivement observées. Plus la valeur est réduite, plus l'ajustement est précis. Parmi les statistiques proposées (Chi carré, Kolmogorov-Smirnov, Anderson-Darling et l'erreur de la moyenne quadratique), la statistique du Chi carré est choisie car usuellement retenue afin de juger de la précision d'un ajustement. Cependant, lorsque la distribution retenue sera simulée, bien qu'elle s'adapte correctement aux données, celle-ci ne sera jamais parfaitement ajustée, notamment au niveau des queues de distribution. Il est alors nécessaire de spécifier une troncature au maximum observé afin d'éviter de ne tirer une valeur aberrante, largement supérieure à ce maximum mesuré.

Toutes les distributions de probabilités utilisées dans les calculs d'exposition sont construites à partir d'une simulation de Monte Carlo de 10 000 itérations effectuée à l'aide du logiciel @Risk 5.0.

4.9.2 Poids corporel

4.9.2.1 Femmes enceintes – Population générale et professionnelle

Les données issues de l'Étude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'ENfant (EDEN) renseignant les poids corporels de femmes enceintes en France à différentes étapes de la grossesse sont retenues pour documenter ce paramètre (Inserm, CHU Nancy, CHU Poitiers, 2013).

L'étude EDEN a été initiée par plusieurs équipes d'épidémiologistes de l'institut fédératif de recherche 69 (INSERM), ainsi que des cliniciens des Centres hospitaliers universitaires (CHU) de Poitiers et de Nancy. Elle a pour but de mieux connaître les caractéristiques du développement fœtal et des premiers mois de vie qui influencent le développement et la santé ultérieure de l'enfant. Pour cela, l'étude a été menée sur des femmes enceintes dans les maternités des CHU de Nancy et Poitiers qui ont été suivies durant leur grossesse. Le recrutement de ces femmes a débuté en février 2003 et s'est déroulé sur 28 mois dans chaque centre et 2002 femmes ont accepté de participer.

Les données exploitables renseignées dans cette étude concernent :

- L'âge de l'individu ;
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ;
- Le poids avant la grossesse ;
- La prise de poids total durant la grossesse ;
- Le poids aux diverses consultations effectuées par les individus au cours de la grossesse, avec la date et la semaine d'aménorrhée correspondantes.

Une distribution de poids corporel est spécifiée pour l'ensemble des femmes enceintes de l'étude pour lesquelles au moins un poids a été mesuré durant leur grossesse, mais également pour lesquelles leur IMC est renseigné. L'IMC est la variable permettant de faire le lien avec les données de volume respiratoire, qui distinguent les individus en trois classes en fonction de leur IMC (IMC faible, normal et élevé) et en fonction de leur âge.

Dans l'étude, le nombre de consultations varie de 2 à 14 et la moyenne des poids mesurés durant chaque grossesse est calculée et utilisée comme poids corporel de l'individu. Sur les 1978 femmes incluses dans l'enquête et qui avaient répondu au questionnaire alimentaire en suite de couches, l'échantillon final est constitué de 1881 individus¹³. Comme vu précédemment, en l'absence de pondération, une probabilité d'occurrence identique de 0,053% (100/1881) est attribuée à chaque individu. La dernière étape consiste alors en la simulation d'une distribution de probabilités discrète à partir des couples « poids corporels/probabilités d'occurrence ».

Dans le cas particulier des professionnels, toute la période de grossesse ne doit pas être prise en considération dans le calcul du poids moyen de chaque individu. Il est considéré qu'une femme enceinte arrête son activité professionnelle au bout du 7,5^{ème} mois de grossesse. Cette période réduite est prise en compte pour le calcul du poids corporel moyen de chaque individu. La démarche est la même que celle présentée ci-dessus, à la différence près que les poids mesurés pris en compte sont ceux renseignés depuis le début de la grossesse jusqu'au 7,5^{ème} mois, soit jusqu'à la 35^{ème} semaine d'aménorrhée.

4.9.2.2 Hommes et femmes âgés de plus de 16 ans – Population générale et professionnelle

Les données issues de l'Étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires réalisée sur la période 2006 – 2007 (INCA2) sont retenues pour documenter ce paramètre. Il s'agit d'une étude qui visait tout d'abord à recueillir les consommations alimentaires individuelles de la population vivant en France, mais qui a également réuni les données anthropométriques des participants. Le poids (en tenue légère) de chaque participant a été mesuré au domicile de l'individu à l'aide de balances. Lorsque celui-ci ne souhaitait pas être pesé, il a déclaré son poids. Et enfin, lorsque cette donnée est toujours manquante, le poids moyen des individus du même sexe et du même âge leur a été attribué. Les données de poids et de taille issues de l'étude proviennent de 4079 individus âgés de 3 à 79 ans, divisés en deux échantillons (enfants de 3 à 17 ans et adultes de 18 à 79 ans) et pour lesquels une pondération a été affectée afin d'assurer leur représentativité au niveau national (métropole hors Corse). Il est alors possible de calculer un pourcentage d'occurrence pour chacun de ces individus à partir de leur poids de sondage ($\text{pourcentage}_i = \text{poids de sondage}_i \times 100 / \text{somme des poids de sondage}$).

Concernant les effectifs, les sous-populations de professionnels, hommes et femmes confondus, ne prennent en compte que les individus âgés de moins de 65 ans inclus. Les effectifs pour les quatre populations étudiées sont présentés dans le tableau suivant.

¹³ Sur les 2002 femmes qui constituaient l'échantillon initial de l'enquête, 1978 ont renseigné le questionnaire alimentaire et 1881 d'entre elles ont leur IMC renseigné et ont effectué au moins deux consultations au cours de leur grossesse.

Tableau 4 : Effectifs pour chacune des populations étudiées pour les individus âgés de plus de 16 ans

Femmes	Professionnels - [16 ans – 65 ans]	1138
	Consommateurs - [16 ans – 79 ans]	1286
Hommes	Professionnels - [16 ans – 65 ans]	806
	Consommateurs - [16 ans – 79 ans]	919

On simule ensuite une distribution à partir des couples « poids corporels/probabilités d'occurrence ».

4.9.2.3 Enfant âgés de 3 ans à 16 ans

Les données de l'étude INCA2 sont également utilisées pour renseigner le poids corporel des enfants âgés entre 3 et 16 ans dont l'effectif au sein de l'échantillon est de 1149. De ce fait, la démarche est similaire à celle présentée au paragraphe 3.9.2.2.

4.9.3 Volume respiratoire

4.9.3.1 Population générale

4.9.3.1.1 *Femmes enceintes*

L'étude retenue pour ce paramètre est celle de Brochu *et al.*, (2006), référencée dans l'Exposure Factors Handbook de l'US EPA (US EPA, 2011). Cette étude renseigne le volume d'air inhalé quotidiennement en $m^3 \cdot j^{-1}$ par des femmes enceintes, à différents stades de la grossesse (0, 9^{ème}, 22^{ème} et 36^{ème} semaine de grossesse) ainsi que lors de la 6^{ème} et 27^{ème} semaine après la grossesse, pour différentes classes d'âges ([11 ans ; 23 ans[, [23 ans ; 30 ans[et [30 ans ; 55 ans]) et d'IMC ($IMC < 19,8 \text{ kg} \cdot m^{-2}$ correspondant à un IMC « faible », $19,8 \leq IMC < 26 \text{ kg} \cdot m^{-2}$, correspondant à un IMC « normal » et $IMC \geq 26 \text{ kg} \cdot m^{-2}$, correspondant à un IMC « élevé »). La population cible étant les femmes enceintes, seules les données mesurées pendant la grossesse sont utilisées. Les données fournies sont la moyenne et les percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 et 100 de la distribution. Aucune information n'étant disponible sur les minimums (percentile 0) de chacune des classes d'âges, le percentile 5 est alors pris comme valeur minimale de l'intervalle de variation des débits respiratoires moyens quotidiens.

Il est nécessaire de tenir compte de la répartition des femmes en fonction de l'IMC et de l'âge des individus dans la population de l'étude EDEN afin de construire l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs. Cependant, en l'absence d'indication sur les effectifs respectifs de chacune des semaines de grossesse renseignées par l'étude, et afin de tenir compte de ces différents stades de grossesse, l'hypothèse retenue consiste à répartir équitablement les effectifs de ces différentes situations sur les quatre semaines de grossesse investiguées. Pour cela, tous les effectifs renseignés sont divisés par quatre. Par exemple, 44 femmes de l'étude EDEN sont âgées de moins de 23 ans et ont un IMC faible. Cet effectif correspond à 2,34% de la population étudiée. De ce fait, dans l'échantillon final simulé pour le volume respiratoire, 234 valeurs seront issues de la distribution de volumes respiratoires construite à partir des informations disponibles pour des femmes de moins de 23 ans ayant un IMC faible. Enfin, étant donné les quatre semaines de grossesse, il y aura 58 valeurs ($234 / 4$) issues de chacune de ces distributions.

Les échantillons simulés de 10 000 valeurs obtenus selon les répartitions sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Répartition des effectifs au sein de la population d'étude issue de l'étude EDEN en fonction de l'âge et de l'IMC et équivalent pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs par semaine de grossesse pour les populations générale et professionnelle

Classe d'âge	IMC kg.m ⁻²	Effectif	Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	Effectif par semaine de grossesse pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs
[11 ans ; 23 ans [< 19,8	44	234	58
	19,8 ≤ IMC < 26	71	377	94
	IMC ≥ 26	29	154	39
[23 ans ; 30 ans [< 19,8	190	1010	253
	19,8 ≤ IMC < 26	458	2435	609
	IMC ≥ 26	154	819	205
[30 ans ; 55 ans [< 19,8	161	856	214
	19,8 ≤ IMC < 26	573	3046	762
	IMC ≥ 26	201	1069	267

L'étape suivante consiste à simuler un échantillon pour chacune de ces sous-classes de population de la taille indiquée ci-dessus à partir des percentiles renseignés par l'étude. Une fois ces échantillons simulés, l'ensemble des 10 000 valeurs est regroupé en un seul et même échantillon, correspondant ainsi au volume respiratoire des femmes enceintes tout âge, tout IMC et toute semaine de grossesse confondue. Un ajustement théorique est ensuite effectué et la distribution qui se rapproche le plus de cet échantillon est une Weibull (2,1853 ; 11,531) avec un paramètre de seuil de 9,3255.

4.9.3.1.2 Hommes et femmes âgés de plus de 16 ans

L'étude retenue pour ce paramètre est une étude américaine de 2009, menée par l'US EPA, et référencée dans l'Exposure Factors Handbook de l'US EPA (US EPA, 2009 ; US EPA, 2011). Elle renseigne pour différentes classes d'âges, des statistiques descriptives du débit respiratoire moyen quotidien en m³.j⁻¹, sans tenir compte du poids corporel des individus. Les données renseignées sont l'effectif de chaque classe d'âges investiguées, la moyenne et les percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 et 100 du volume respiratoire. En l'absence de minimum (percentile 0), le percentile 5 est pris comme valeur minimale de l'intervalle de variation des débits respiratoires moyens quotidiens.

L'étude effectue un découpage de la population générale selon les classes suivantes :

- de la naissance à 1 an ;
- de 1 an à 2 ans ;
- de 2 ans à 3 ans ;
- de 3 ans à 6 ans ;
- de 6 ans à 11 ans ;
- de 11 ans à 16 ans ;
- de 16 ans à 21 ans ;
- de 21 ans à 31 ans ;
- de 31 ans à 41 ans ;
- de 41 ans à 51 ans ;
- de 51 ans à 61 ans ;
- de 61 ans à 71 ans ;
- de 71 ans à 81 ans ;
- supérieur à 81 ans.

De ce fait, il est nécessaire d'agréger les classes à partir de [16 ans ; 21 ans [jusqu'à [81 ans et plus [.

Les effectifs des échantillons de 10 000 valeurs qui seront simulés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6. Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour la population générale de femmes et hommes âgés de plus de 16 ans

Classe d'âges	Femmes et hommes âgés de plus de 16 ans			
	Effectif étude US EPA		Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
[16 ans ; 21 ans [1182	1241	1992 ^a	2265
[21 ans ; 31 ans [1023	701	1724	1279
[31 ans ; 41 ans [869	728	1464	1329
[41 ans ; 51 ans [763	753	1286	1374
[51 ans ; 61 ans [622	627	1048	1144
[61 ans ; 71 ans [700	678	1179	1237
[71 ans ; 81 ans [470	496	792	905
[81 ans et plus [306	255	516	465

^a : $1992 = 1182 * 10000 / (1182 + 1023 + 869 + 763 + 622 + 700 + 470 + 306)$

La démarche est ensuite la même que celle suivie pour les populations de femmes enceintes, et consiste à simuler des échantillons pour chacune de ces sous-classes à partir des effectifs calculés et des percentiles renseignés par l'étude. Une fois ces échantillons simulés, l'ensemble des 10 000 valeurs pour chacune des deux populations étudiées est regroupé en un seul échantillon et un ajustement théorique est alors effectué. Les deux distributions simulées sont alors pour les femmes adultes une Gamma (2,693 ; 2,0082) et pour les hommes adultes une Gamma (2,3674 ; 2,9716) avec un paramètre de seuil respectivement de 9,0362 et 11,908.

4.9.3.1.3 Enfant âgés de 3 ans à 16 ans

L'étude retenue pour ce paramètre et cette population est la même que précédemment. Il est alors nécessaire d'agréger les classes d'âges [3 ans ; 6 ans [, [6 ans ; 11 ans [et [11 ans ; 16 ans [. Les effectifs des échantillons de 10 000 valeurs qui seront simulés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7. Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour la population des enfants âgés entre 3 et 16 ans

Classe d'âges	Enfants âgés de 3 ans à 16 ans			
	Effectif étude US EPA		Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
[3 ans ; 6 ans [543	540	952	947
[6 ans ; 11 ans [894	940	1567	1648
[11 ans ; 16 ans [1451	1337	2543	2344

La démarche est ensuite la même que celle suivie pour les populations précédentes et la distribution de probabilités qui est simulée, comme étant celle qui ajuste le mieux ces données, est une Log-normale (4,6912 ; 2,8507) avec paramètre de seuil de 9,0142.

4.9.3.2 Population professionnelle

Aucune donnée n'est disponible sur le volume respiratoire de population de travailleurs durant leur activité professionnelle. Il a alors été fait l'hypothèse de prendre des volumes respiratoires mesurés sur des individus ayant une activité physique. De plus, les distributions utilisées sont rapportées à une journée de travail, soit 8h. De ce fait, des distributions de volumes respiratoires en m³ sur 8h sont simulées.

L'étude retenue alors pour documenter ce paramètre, aussi bien pour les femmes enceintes que pour les hommes et femmes âgés de plus de 16 ans, est la même que celle utilisée pour la population générale des hommes et femmes âgés de plus de 16 ans (US EPA, 2009). Il a alors été fait le choix d'utiliser les données de volumes respiratoires des femmes (respectivement des hommes) ayant une activité physique modérée pour représenter la population professionnelle des femmes (respectivement des hommes). Cependant, aucune donnée n'est disponible sur le volume respiratoire des femmes enceintes en fonction de leur activité physique. Il a alors été fait le choix d'utiliser les données de volumes respiratoires des femmes ayant une activité physique élevée pour représenter la population professionnelle des femmes enceintes.

Les données renseignées sont les mêmes que précédemment (percentiles et classes d'âges renseignés, taux de ventilation moyen non ajusté sur le poids corporel). Néanmoins, du fait que cela soit une population professionnelle, il ne faut prendre en compte que les individus âgés de moins de 65 ans inclus mais également tenir compte du fait que l'âge maximum des individus de l'étude EDEN est de 45 ans. De ce fait, seule une partie des effectifs de la classe [41 ans ; 51 ans [pour les femmes enceintes et de la classe [61 ans ; 71 ans [pour les hommes et femmes doivent être intégrées. Pour cela, il faut s'appuyer sur la pyramide des âges des Etats-Unis d'Amérique en 2010¹⁴ qui propose des effectifs par tranche d'âges de 5 ans, comme présenté dans le Tableau 7 ci-dessous.

¹⁴ <http://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/BMPagePyramide?codePays=USA>

Tableau 8 Effectif des classes d'âges [40 ans ; 45 ans [, [45 ans ; 50 ans[, [60 ans ; 65 ans [et [65 ans ; 70 ans [aux Etats-Unis en 2010

Tableau des âges États-Unis 2010 - Femmes		
Classe d'âges	Effectif	Pourcentage sur la classe [40 ans - 50 ans [
[40 ans ; 45 ans [11 350 526	52,21%
[45 ans ; 50 ans [10 264 971	47,79%
Classe d'âges	Effectif	Pourcentage sur la classe [60 ans - 70 ans [
[60 ans ; 65 ans [8 733 457	57,28%
[65 ans ; 70 ans [6 513 742	42,72%
Tableau des âges États-Unis 2010 - Hommes		
Classe d'âges	Effectif	Pourcentage sur la classe [60 ans - 70 ans [
[60 ans ; 65 ans [8 024 232	58,27%
[65 ans ; 70 ans [5 746 936	41,73%

De ce fait, le pourcentage de personnes âgées de 60 ans à 65 ans exclus est utilisé afin de ne prendre en compte qu'une partie des effectifs de la classe d'âge [61 ans ; 71 ans [de l'étude utilisée. Il en est de même pour les femmes âgées de 40 ans à 45 ans exclus. Nous obtenons alors les échantillons simulés de 10 000 valeurs selon les répartitions présentées au Tableau 8 ci-dessous pour les trois populations suivantes : travailleurs femmes et hommes âgés de plus de 16 ans, travailleurs femmes enceintes.

Tableau 9 Répartition des effectifs pour l'échantillon final simulé de 10 000 valeurs pour les populations professionnelles de femmes et d'hommes âgés de plus de 16 ans et des femmes enceintes

Femmes et hommes âgés de plus de 16 ans – Population professionnelle				
Classe d'âges	Effectif étude US EPA		Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
[16 ans ; 21 ans [1182	1241	2432 ^a	2792
[21 ans ; 31 ans [1023	701	2105	1577
[31 ans ; 41 ans [869	728	1788	1638
[41 ans ; 51 ans [763	753	1570	1694
[51 ans ; 61 ans [622	627	1280	1411
[61 ans ; 65 ans [401 ^b	395 ^c	825	889
Femmes enceintes –Population professionnelle				
Classe d'âges	Effectif étude US EPA		Effectif pour l'échantillon simulé de 10 000 valeurs	
[16 ans ; 21 ans [887		3075	
[21 ans ; 31 ans [796		2759	
[31 ans ; 41 ans [687		2381	
[41 ans ; 45 ans [515		1785	

^a : 2432 = 1182 * 10000 / (1182 + 1023 + 869 + 763 + 622 + 401)

^b : 401 = 700 * 57,28 / 100 avec 700 le nombre de femmes de la classe [61 ans ; 71 ans [dans l'étude

^c : 395 = 678 * 58,27 / 100 avec 678 le nombre d'hommes de la classe [61 ans ; 71 ans [dans l'étude

La démarche est ensuite la même que celle suivie précédemment et consiste donc à simuler des échantillons pour chacune des classes d'âges à partir des effectifs calculés et des percentiles renseignés par l'étude. Une fois ces échantillons simulés, l'ensemble des 10 000 valeurs pour chacune des populations étudiées est regroupé en un seul échantillon. Les distributions ajustées retenues sont alors : une Weibull (1,3701 ; 9,0012) pour les femmes enceintes, une Log-normale (4,901 ; 2,7912) pour les femmes adultes et une Log-normale (6,8603 ; 3,8196) pour les hommes adultes avec respectivement un paramètre de seuil de 13,7529, 6.5139 et 7,9549.

4.9.4 Surface corporelle

La surface corporelle totale (SCT) d'un individu peut dans de rares cas être directement mesurée. Dans la pratique, ce paramètre est calculé à partir de relations empiriques liant la SCT au poids corporel et à la taille des individus. C'est le cas par exemple des valeurs recommandées dans l'Exposure Factors handbook (EFH) de l'US EPA.

Plutôt que d'utiliser les valeurs par défaut proposées dans l'EFH de l'US EPA, les distributions des SCT de chaque classe d'âge sont calculées à partir des distributions des poids corporels et de taille des individus, renseignées dans les études EDEN et INCA2. Ainsi, ces distributions tiennent compte de la dépendance entre la SCT, le poids corporel et la taille. De plus, elles sont

représentatives de la population française pour les femmes et hommes adultes ainsi que les enfants âgés de 3 à 16 ans.

Plusieurs équations liant ces trois paramètres sont disponibles dans la littérature (US EPA, 2011). Elles sont toutes basées sur les travaux de Dubois et Dubois (Dubois et Dubois, 1916, d'après US EPA, 2011) qui ont établi l'équation générale suivante :

Équation 15 : Évaluation de la surface corporelle totale selon l'équation de Dubois et Dubois (Dubois et Dubois, 1916)

$$SCT = a_0 \times T^{a1} \times Pc^{a2}$$

Avec :

SCT : surface corporelle totale (m²)

T : taille (m)

Pc : poids corporel (kg)

a0, a1 et a2 : facteurs d'ajustement

L'ajustement des variables de cette équation est ensuite discuté dans plusieurs études. L'équation retenue est celle recommandée par l'US EPA, basée sur les travaux de Gehan et George (Gehan et George, 1970, d'après US EPA, 2011) qui, à partir de 401 mesures¹⁵ directes, ont établi la relation suivante :

Équation 16 : Évaluation de la surface corporelle totale selon l'équation de Gehan et Georges (Gehan et Georges, 1970)

$$SCT = (0,0235 \times T^{0,42246} \times PC^{0,51456})$$

Avec :

SCT : surface corporelle totale (m²)

T : taille (m)

Pc : poids corporel (kg)

Il est ensuite possible d'estimer la distribution de la surface corporelle en contact avec le produit de consommation (surface corporelle exposée) à partir des données de l'EFH de l'US EPA qui expriment la surface de différentes parties du corps en pourcentage de la SCT. Il est ainsi possible de calculer la distribution de la surface d'une main, d'un bras, etc. Ces distributions sont calculées au cas par cas, pour les besoins spécifiques de chaque scénario d'exposition. Ces données sont présentées dans le tableau ci-dessous :

¹⁵ Ces 401 individus ont été sélectionnés à partir des données de la revue bibliographique de Boyd (1935) (d'après US EPA, 2011). L'origine des individus n'est pas précisée.

Tableau 10 : Surface corporelle de différentes parties du corps (en % de la surface corporelle totale) (d'après l'US EPA, 2011)

	Tête	Tronc	2 Bras	2 Mains	2 Jambes	2 Pieds
< 1 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
1 - < 3 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
3 - < 6 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
6 - < 12 mois	18,2	35,7	13,7	5,3	20,6	6,5
1 - < 2 ans	16,5	35,5	13	5,7	23,1	6,3
2 - < 3 ans	8,4	41	14,4	4,7	25,3	6,3
3 - < 6 ans	8	41,2	14	4,9	25,7	6,4
6 - < 11 ans	6,1	39,6	14	4,7	28,8	6,8
11 - < 16 ans	4,6	39,6	14,3	4,5	30,4	6,6
16 - < 21 ans	4,1	41,2	14,6	4,5	29,5	6,1
Hommes > 21 ans	6,6	40,1	15,2	5,2	33,1	6,7
Femmes > 21 ans	6,2	35,4	12,8	4,8	32,3	6,6

4.9.5 Temps passé en milieu intérieur

Le choix des distributions de ce paramètre est basé sur du jugement d'experts s'appuyant sur l'étude « Sentinelle de l'air » ainsi que sur les données recommandées dans l'EFH de l'US EPA (Schadkowski C., 2003 ; US EPA, 2011). L'étude Sentinelle estime la part quotidienne de temps passé en extérieur à 4,5 %, soit 95,5 % de temps passé en intérieur, tout lieu confondu. L'US EPA, qui fournit des valeurs sur le temps passé en intérieur et en extérieur pour différentes classes d'âges, propose pour des individus âgés de 18 à 35 ans, une part de temps passé en intérieur d'environ 80 % (US EPA, 2011). Il a donc été décidé d'attribuer une distribution triangulaire à la variable « temps passé en intérieur » avec pour paramètres, 0,33 jour au minimum (correspondant donc à une durée minimale de 8 heures passées en intérieur), un maximum de 1 (soit toute la journée passée en intérieur), et enfin un mode de 0,95 soit environ 22h45. Il est important de garder à l'esprit que cette distribution ne permet pas de distinguer le temps passé dans chaque micro-environnement. Les concentrations mesurées dans les logements sont assimilées à tous les environnements intérieurs. La distribution de la variable « temps passé en extérieur » est déduite de celle du temps passé en intérieur.

4.9.6 Quantité de poussières ingérée quotidiennement

Il n'existe aucune donnée française documentant la quantité de poussières ingérée quotidiennement. De plus, les seules données documentant la variabilité de ce paramètre concernent les enfants de moins de 6 ans (Ozkaynak *et al.*, 2010, InVS, 2012). Les valeurs moyennes de ces distributions sont plus faibles que les valeurs déterministes recommandées par l'US EPA.

Les données utilisées pour documenter ce paramètre reposent sur du jugement d'experts s'appuyant sur les données recommandées dans l'EFH de l'US EPA (US EPA, 2011). La quantité moyenne de poussières ingérée est déterminée pour différentes classes d'âges. Certaines classes d'âges définies dans le cadre de ces travaux sont fusionnées pour concorder avec les données recommandées. Les études ayant permis de déterminer ces valeurs sont décrites succinctement dans le tableau ci-dessous. Il est important de garder à l'esprit que ces valeurs concernent la quantité globale de poussières ingérée au cours d'une journée, tout environnement confondu. Chez les adultes en particulier, l'environnement professionnel pourrait contribuer fortement à ces expositions. Les valeurs retenues, assimilées à l'exposition dans les environnements intérieurs, pourraient donc surestimer l'exposition, principalement pour cette classe d'âge.

Tableau 11 : Valeurs de quantité de poussières ingérée quotidiennement selon les classes d'âges

Classes d'âges proposées dans l'EFH	Classes d'âges définies par le groupe de travail	Quantité moyenne de poussières ingérées (mg.j ⁻¹)	Remarques
6 semaines – 1 an	0-6 mois	30	Valeur par défaut Données disponible : quantité de sol ingérée quotidiennement (Van Wijnen <i>et al.</i> , 1990, d'après US EPA, 2011) Hypothèse : les quantités de sol et de poussières ingérées sont comparables (Hogan <i>et al.</i> , 1998, d'après US EPA, 2011).
	6 mois – 1 an		
1 an – 6 ans	1 an – 3 ans	60	Méthode : biomarqueur (plomb) (Hogan <i>et al.</i> , 1998, d'après US EPA, 2011) IEUBK : Integrated Exposure and Uptake Biokinetic (US EPA) Donnée exploitable : quantité globale de poussières ingérée quotidiennement (déterministe)
	3 ans – 6 ans		
6 ans – 21 ans	6 ans – 11 ans	60	Valeur par défaut Aucune donnée disponible Hypothèse : la quantité de poussières ingérée pour cette classe d'âge est égale à celle de la classe 1 – 6 ans.
	11 ans – 16 ans		
adultes	16 ans et +	30	Valeur par défaut Donnée disponible : quantité de sol + poussières ingérée quotidiennement (50 mg.j ⁻¹) (Davis et Mirick, 2006, d'après US EPA, 2011) Hypothèse : contribution relative : - poussières : 55%, soit ~ 28 mg.j ⁻¹ - sol : 45 %, soit ~ 22 mg.j ⁻¹

4.9.7 Paramètres liés aux logements

Il s'agit de documenter la variabilité des paramètres associés à la pièce du logement dans laquelle le produit est utilisé.

4.9.7.1 Volume, surface et hauteur des pièces

Aucune donnée documentant le volume et/ou la hauteur des logements français n'a été identifiée dans la littérature. En ce qui concerne la surface, les données de l'Insee donnent des informations sur la surface moyenne des logements (91 m² en 2006) et le nombre moyen de pièces par logement (4 en 2006) (Insee, 2008). En faisant l'hypothèse que toutes les pièces font la même taille, il est possible d'en déduire la surface moyenne d'une pièce (22,8 m²). Néanmoins, compte tenu de l'incertitude liée à cette hypothèse et à l'absence de données renseignant la variabilité associée à ce paramètre, une distribution Log-normale dont les bornes sont fixées par jugement d'experts est définie. La même méthode est retenue pour définir la distribution associée à la hauteur de la pièce. La distribution du volume de la pièce est ensuite obtenue en multipliant celles de la surface et de la hauteur.

Les distributions de ces trois paramètres sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 12 : Distributions des paramètres d'exposition liés aux logements (volume, surface et hauteur des pièces)

Paramètre (unité)	Source	Intervalle de variation	Distribution retenue
Surface de la pièce (m ²)	Jugement d'experts	[10 ; 30]	Log-normale
Hauteur de la pièce (m)	Jugement d'experts	[2 ; 3]	Log-normale
Volume de la pièce (m ³)	Volume = surface x hauteur		

4.9.7.2 Taux de renouvellement d'air

Le taux de renouvellement d'air (TRA) des logements français a été évalué dans le cadre de la campagne « logements » de l'OQAI (2003-2005) (OQAI, 2009). Le TRA, exprimé en vol.h⁻¹, décrit le renouvellement d'air de tout le logement à l'échelle de la semaine d'enquête (7 jours). Il est calculé à partir des concentrations en CO₂ mesurées et des productions métaboliques de l'ensemble du ménage selon l'occupation. Ces données ont ensuite été redressées pour obtenir la distribution du TRA sur un échantillon d'environ 20 millions de résidences principales de France métropolitaine continentale. Un ajustement est alors effectué sur ces données et on obtient une distribution théorique log-normale de paramètres 0,7268 et 0,7203.

La distribution du taux de renouvellement d'air est multipliée par celle du volume des pièces pour obtenir le débit de ventilation, en m³.min⁻¹.

4.9.8 Paramètres liés aux habitacles de voitures

Les données retenues par le groupe de travail sont issues de la synthèse bibliographique réalisée en 2008 par Ott *et al.* (Ott *et al.*, 2008). Cette étude présente des résultats de mesure du taux de renouvellement d'air dans les habitacles de voitures en fonction de la vitesse du véhicule et du système de ventilation éventuellement mis en place.

4.9.8.1 Volume

La distribution du volume de la voiture retenue est une distribution log-normale dont les bornes sont les valeurs minimale et maximale décrites dans l'étude de Ott *et al.*, 2008. Les données retenues sont présentées dans le tableau 12.

4.9.8.2 Taux de renouvellement d'air

La distribution du taux de renouvellement d'air dans les voitures est issue de l'étude de Park *et al.*, 1998 décrite dans la revue bibliographique de Ott *et al.*, 2008. Il s'agit des seules données mesurées dans des conditions maximisant l'exposition, c'est-à-dire dans des conditions de ventilation nulles (voiture à l'arrêt, portes et fenêtres fermées, aucun système de ventilation en marche). Une distribution Log-normale dont les bornes sont définies par les deux valeurs rapportées dans l'étude est retenue. Ces données sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 13 : Distribution du volume et du taux de renouvellement d'air des voitures (d'après Ott et al., 2008)

Paramètre (unité)	Source	Intervalle de variation	Distribution retenue
Volume de la voiture (m ³)	Ott et al., 2008	[2,2 ; 3,7]	Log-normale
Taux de renouvellement d'air dans les voitures (vol.h ⁻¹)	Park et al., 1998 (d'après Ott et al., 2008)	[1 ; 3]	Log-normale

La distribution du taux de renouvellement d'air est multipliée à celle du volume des voitures pour obtenir le débit de ventilation, en m³.min⁻¹.

5 Caractérisation des relations dose-réponse : calculs des repères toxicologiques

Dans le cadre de ce rapport, la méthode appliquée repose sur l'hypothèse de l'existence d'un seuil pour les substances induisant un effet reprotoxique.

5.1 Choix de l'étude source

Pour chacun des effets retenus, la ou les études ayant été utilisées pour caractériser ces effets doivent être considérées comme éventuelle étude source.

Pour la majorité des composés investigués, les études réalisées sur la même voie que la voie d'exposition principale sont privilégiées.

Si plusieurs études pour un même type d'effet sont disponibles, leur qualité est évaluée en fonction de critères tels que nombre de doses testées, nombre d'animaux par dose, pertinence du protocole, qualité des résultats. L'étude jugée de meilleure qualité pour un effet et une population donnée pour réaliser une ERS quantitative par le GT est retenue comme étude clé. Si plusieurs études de même qualité sont disponibles pour un même effet et une même population, elles sont retenues comme études clé et le niveau de confiance est renforcé. Une étude jugée de moins bonne qualité mais apportant des éléments pertinents pour discuter les risques liés à une situation d'exposition particulière peut également être retenue.

5.2 Choix de la dose critique

Le NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) ou le LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) de l'étude clé est retenu en première intention pour chaque effet et chaque population. Si plusieurs études clés sont retenues, le NOAEL ou le LOAEL le plus bas est retenu *in fine*. Si plusieurs études conduisent à des valeurs proches, leur niveau de confiance en est d'autant plus renforcé. Dans un second temps, si la relation dose réponse le permet, des BMD (Benchmark dose) peuvent être calculées.

5.3 Calcul des repères toxicologiques

Pour chaque effet, et s'il s'agit d'une étude par inhalation, la dose critique retenue est ajustée sur le temps pour calculer une dose représentative des durées d'exposition du consommateur ciblé (i.e. population générale et professionnelle).

- Pour la population générale, la dose est ajustée sur 24h, 7 jours par semaine.
- Pour les professionnels, la dose est ajustée pour être représentative des conditions de travail en France, c'est-à-dire 8h par jour, 5 jours par semaine.

Dans le cas d'un effet sur le développement l'ajustement temporel n'est appliqué que sur 24 heures ou sur 8 heures, partant de l'hypothèse que l'effet peut apparaître lors d'une exposition unique.

5.3.1 Calcul des repères toxicologiques

Le calcul des Repères Toxicologiques (RT) consiste à diviser le NOAEL ou LOAEL par une marge de sécurité (MS) définie comme le produit de facteurs d'incertitudes (FI ou UF). Les facteurs d'incertitudes pris en compte dans les MS ont été appliqués par défaut, de façon homogène pour l'ensemble des substances PE et/ou R2. Aucun ajustement allométrique ou dosimétrique n'a été réalisé.

- Un facteur d'incertitude inter-espèce (UF_A) de 10 pour tenir compte des différences de toxicocinétique et de toxicodynamique entre l'animal et l'Homme, dans le cas d'une étude réalisée chez l'animal.
- Un facteur d'incertitude inter-individuelle (UF_H) pour tenir compte des différences de toxicocinétique et de toxicodynamique au sein de l'espèce humaine. Pour la population générale, un UF_H de 10 est retenu pour tenir compte des populations sensibles et vulnérables. Pour la population professionnelle, un UF_H de 10 est retenu pour les effets sur le développement dans la mesure où la population ciblée (femmes enceintes) est une population sensible et un UF_H de 5 pour les autres effets, dans la mesure où la population professionnelle est plus homogène que la population générale.
- Le cas échéant, un facteur d'incertitude (UF_L) de 3 lié à l'usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL.

Les RT sont synthétisés dans un tableau qui liste l'ensemble des éléments nécessaires à leur calcul et utiles pour la conduite de l'ERS.

Tableau 14 : Récapitulatif des doses critiques retenues et calcul des repères toxicologiques pour la conduite de l'évaluation des risques sanitaires

	Dose critique 1	Dose critique 2
Type d'effet	-	-
Exposition considérée pour l'ERS ¹⁶		
Population cible considérée pour l'ERS		
Étude source et effets associés	-	-
Espèce	-	-
Caractéristiques de l'exposition expérimentale ¹⁷	-	-
Voie d'exposition initiale	-	-
NOAEL source	-	-
NOAEL ajustée sur 24h, 7j/7 dans le cas d'études par inhalation	-	-
NOAEL ajustée sur 8h, 5j/7 dans le cas d'étude par inhalation	-	-
MS (population générale)	-	-
MS (population professionnelle)		
RT (mg.m ⁻³ ou mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) (population générale)	-	-
RT (mg.m ⁻³ ou mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) (population professionnelle)		

Dans le cas de multiples sources d'exposition, un calcul de la contribution de chaque voie est réalisé (cf. chapitre 3 « caractérisation des expositions »).

¹⁶ Exposition unique pendant la grossesse, exposition répétée sur plusieurs jours, ...

¹⁷ Description de l'exposition telle que décrite dans l'étude retenue.

Lorsqu'une voie apparaît largement majoritaire dans l'exposition globale à la substance, c'est-à-dire qu'elle contribue *a minima* à 90 % de l'exposition, et que cette voie est la même que celle de la dose critique retenue (NOAEL ou LOAEL), l'ERS est réalisée en dose externe.

Dans tous les autres cas, afin d'agrèger les différentes voies d'exposition, l'ERS est réalisé en dose interne.

Dans le cas où la voie d'exposition modélisée ne correspond pas à la voie d'exposition expérimentale et/ou dans le cas d'une exposition par différentes voies, le RT est converti en dose interne (RTi) en tenant compte du facteur d'absorption pour la voie orale, respiratoire, ou cutané et des paramètres physiologiques¹⁸ de l'espèce étudiée (Homme, rat, souris).

¹⁸ Les valeurs pour l'Homme correspondent aux moyennes des distributions des volumes respiratoires et des poids corporels sélectionnées pour caractériser les expositions aux substances PE et/ou reprotoxiques (hommes et femmes confondus), tandis que les valeurs pour le rat et la souris sont issues de l'US EPA (1988, 1994).

6 Caractérisation des risques sanitaire

6.1 Démarche de caractérisation des risques sanitaire retenue

Il s'agit de mettre les distributions des niveaux d'exposition externes ou internes en regard des repères toxicologiques (RT ou RTi) calculés pour chaque dose critique retenue et chaque population cible.

Les valeurs extrêmes des distributions des niveaux d'exposition ne sont pas prises en compte pour l'exercice lorsque ceux-ci ont été évalués par modélisation. Il s'agit en effet de valeurs conjuguant les queues de distribution de chacun des paramètres entrant en jeu dans le calcul des doses, jugées non représentatives par le GT. Une distribution réduite des doses d'exposition, excluant les cinq premiers et derniers percentiles de la distribution (respectivement P5 et P95) est ainsi retenue pour caractériser les risques sanitaires.

Lorsque l'exposition est évaluée à partir de données de mesures, la distribution complète des niveaux d'exposition est retenue pour l'ERS.

Pour chaque dose critique retenue, la comparaison de la distribution des niveaux d'exposition externes ou internes au RT ou RTi peut conduire à deux situations :

- **Situation 1** : le P95 de la distribution de niveau d'exposition est supérieur au RT ou au RTi, il est considéré **qu'il existe des situations présumées à risque** si les expositions ont été modélisées et **qu'il existe des situations à risque** si les expositions ont été mesurées.
- **Situation 2** : le P95 de la distribution de niveau d'exposition est inférieur au RT ou au RTi, **le risque est dit « négligeable »**.

Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition dépasse 10% du RT ou du RTi, le GT considère que l'exposition est significative. Une exposition concomitante à la substance *via* d'autres sources (e.g. manipulation d'autres produits de consommation contenant la substance) pourrait conduire à des situations à risque (ou présumées à risque) pour le consommateur. Ces situations, qualifiées **« d'intermédiaires »**, sont mises en évidence dans les résultats d'ERS.

Un paramètre complémentaire est calculé pour quantifier les risques sanitaires :

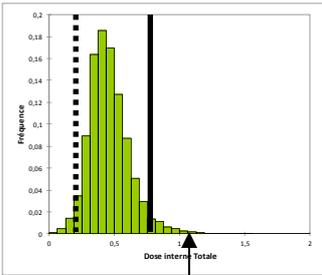
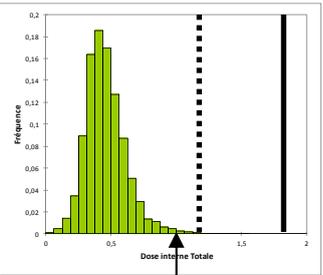
- **Le pourcentage de situations à risque ou présumées à risque**¹⁹, qui indique le pourcentage de la distribution de l'exposition qui dépasse le RT ou le RTi. Le pourcentage de situations présumées à risque ne saurait représenter la probabilité d'observer ces situations à risque dans la population générale ou professionnelle lorsque les données d'exposition ont été modélisées. En effet, les scénarios modélisés ne sont pas issus d'études décrivant les usages dans la population mais ont été estimés par défaut par jugement d'experts. En revanche, le pourcentage de situations à risque provenant de la mesure peut être assimilé à une probabilité

¹⁹ Le pourcentage de situations présumées à risque est calculé sur la distribution réduite (P5-P95 soit 90% de la distribution) lorsque l'exposition est modélisée tandis que le pourcentage de situations à risque est calculé sur la distribution complète lorsque l'exposition est issue de résultats de mesures.

d'observation de ces situations à risques ou de ces situations où le risque ne peut pas être écarté, à la condition que l'échantillon de mesures soit représentatif de la population étudiée. La probabilité d'observer des situations à risques a été jugée très élevée dès lors que ce pourcentage dépassait 50 %, élevée lorsqu'il était compris entre 10 et 50 % et faible lorsqu'il était inférieur à 10 %.

La présentation des résultats de l'ERS est exposée dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Présentation des résultats de l'ERS

Évaluation du risque	Situation à risque ou présumée à risque	Risque négligeable
Critères retenus par le groupe de travail	Le percentile 95 de la distribution des expositions est supérieur au RT ou RTi	Le percentile 95 de la distribution des expositions est inférieur à 10% du RT ou RTi
Commentaires	La case correspondante est colorée en rouge et la probabilité d'observer des situations d'exposition à risque ou présumées à risque est indiquée(en %)	La case correspondante est colorée en vert et il y est indiqué « risque négligeable »
Exemple illustratif	<p style="text-align: center;">Situation 1 RT ou RTi ----- 10% RT ou RTi</p>  <p style="text-align: center;">P95</p>	<p style="text-align: center;">Situation 3 RT ou RTi ----- 10% RT ou RTi</p>  <p style="text-align: center;">P95</p>

6.2 ERS pour l'approche usage

Compte tenu des effets considérés, davantage évalués pour des expositions répétées sur le long terme, la pertinence de comparer des expositions intermittentes liées à l'utilisation plus ou moins fréquente des produits de consommation est discutée au regard de la fréquence d'utilisation du produit et de l'effet critique retenu. En effet, d'après les informations disponibles dans des bases de données *ad hoc* (ex : fact sheet du modèle Consexpo, Exposure Factors Handbook de l'US EPA) ou à défaut par consensus d'experts, les fréquences d'utilisation associées à ces usages peuvent s'échelonner d'une à plusieurs fois par jour, par semaine, par mois ou par an.

Si l'effet critique retenu concerne le développement, il est admis par le groupe de travail qu'une exposition unique pouvait suffire à la survenue de l'effet si elle survient lors d'une phase critique du développement embryono-foetal. La dose d'exposition liée à un évènement est ainsi comparée directement aux RT ou RTi calculés pour une dose critique développement.

Pour les autres effets considérés (reproduction et effet le plus sensible non reprotoxique), l'exercice d'ERS n'est jugé pertinent que si l'utilisation du produit de consommation peut approcher les conditions d'expositions expérimentales, c'est-à-dire si elle est répétée fréquemment.

Le groupe de travail a considéré que la fréquence d'utilisation minimale à prendre en compte pour l'exercice est **d'une fois par semaine (hebdomadaire)**.

Dans ce cas, l'exercice d'ERS se décline en deux étapes :

- La première étape (étape 1) consiste à comparer directement les niveaux d'exposition liée à un évènement au RT ou RTi. Pour les effets autres que ceux sur le développement, il s'agit d'un scénario pire-cas où il est admis que le produit peut être utilisé tous les jours de l'année.
- Si le risque ne peut être exclu dans cette première étape, le niveau d'exposition est pondéré sur la fréquence hebdomadaire avant d'être à nouveau comparé au RT ou RTi (étape 2). Pour la population professionnelle, l'exposition est systématiquement ajustée sur 5 jours par semaine pour correspondre à la durée de travail.

6.3 ERS pour l'approche médias

L'ERS pour l'approche média est réalisée en comparant directement les distributions des niveaux d'exposition liée au bruit de fond *via* l'air intérieur, l'air extérieur et les poussières, aux RT ou RTi.

6.4 Synthèse

Le tableau 18 synthétise les situations d'exposition pour lesquelles l'exercice d'ERS est réalisé en fonction de l'effet critique et de la population considérés.

Tableau 16 : Populations à considérer dans l'ERS

Approche d'évaluation des expositions	Type d'effet considéré		
	Effet sur le développement	Effet sur la fertilité	Effet le plus sensible non reprotoxique
Approche usage Fréquence d'utilisation < 1 / semaine	-Femmes enceintes (population générale et professionnelle)	Sans objet	Sans objet
Approche usage Fréquence d'utilisation ≥ 1 / semaine	-Femmes enceintes (population générale et professionnelle)	-Population générale -Population professionnelle	-Population générale -Population professionnelle
Approche médias	-Femmes enceintes (population générale et professionnelle)	-Population générale -Population professionnelle	-Population générale -Population professionnelle

La démarche d'ERS adoptée par le groupe de travail pour les approches usages et médias est présentée sous forme d'arbre décisionnel global dans la figure 3.

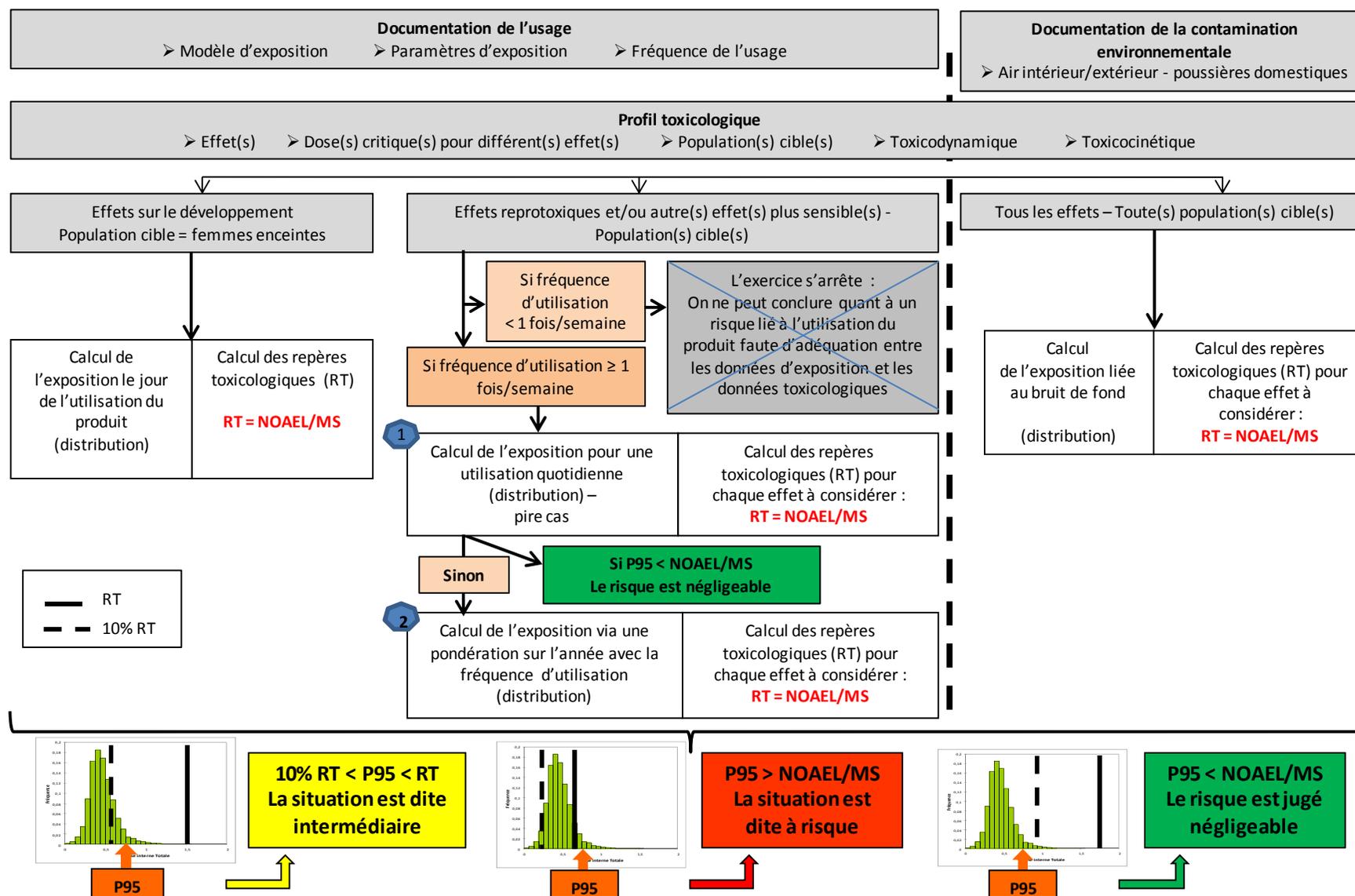


Figure 3 : Démarche d'ERS retenue par le groupe de travail pour une substance donnée associée à l'usage d'un produit de consommation donné et contamination environnementale

7 Discussion et conclusion

Pour chaque substance, ce chapitre reprend et discute :

- Les études clefs retenues pour l'ERS ;
- Les données de toxicocinétique ;
- Les populations cibles ;
- Les usages et les scénarios d'exposition ;
- Les résultats d'ERS.

In fine des recommandations sont émises par les experts. Celles-ci peuvent concerner l'acquisition de données d'exposition ou de toxicité ou proposer des mesures pour réduire les risques identifiés.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail :

05 décembre 2013

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisés :

19 décembre 2013

8 Bibliographie

8.1 Publications

Afssa (2009) Etude Individuelle Nationale des Concommissions Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons Alfort.

AIHA (2009) 'American Industrial Hygiene Association. Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals.' (American Industrial Hygiene Association: Fairfax). 207 p.

Anses (2007). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxiques. Méthode de construction des VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement. Rapport d'expertise collective. 171 p.

Boyd (1935) 'The growth of the surface area of the human body.' (University of Minnesota Press.: Minneapolis)

Brochu P, Ducré-robotaille J, Brodeur J (2013) Physiological daily inhalation rates for free-living pregnant and lactating adolescents and women aged 11 to 55 years, using data from doubly labeled water measurements for use in health risk assessment. *Human Ecol Risk Assess* 12, 702-735.

Cullen AC, Frey HC (1999) Probabilistic techniques in exposure assessment. A handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs. (Ed. Plenum Press) pp. 1-335. New York)

Davis S, Mirick D (2006) Soil ingestion in children and adults in the same family. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 16, 63-75.

Dubois D., Dubois EF. (1916) *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.* Arch Intern Med 17:863-871.

ECB (2003) European Chemicals Bureau. Technical guidance document (TGD) on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European parliament and of the council concerning the placing of biocidal products on the market. Part I.

ECHA (2010) European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.15: Consumer exposure estimation. European chemicals agency, (European chemicals agency, Helsinki, Finlande)

ECHA (2011) European chemicals agency. Guidance on the compilation of safety data sheets. European chemicals agency, (European chemicals agency, Helsinki, Finlande)

Gehan E., George GL. (1970) *Estimation of human body surface area from height and weight.* Cancer Chemother Rep 54(4):225-235.

Hogan K, Marcus A, Smith R, White P (1998) Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: empirical comparisons with epidemiologic data. *Environ Health Perspect* 106 (Supp 6), 1557-1567.

INRS (2008) Institut National de Recherche et de Sécurité. Mesures du flux d'évaporation de liquides volatils dans les ambiances de travail. *Hygiène et sécurité du travail.* ND 2296-212-08 61-71

INRS (2011) Institut national de recherche et de sécurité. La fiche de données de sécurité. *Travail et sécurité n°723.*

Insee. Institut national de la statistique et des études économiques. Les logements en 2006. www.insee.fr . 2008.

Inserm (2011). Reproduction et environnement. Institut national de la santé et de la recherche médicale, 978-2-85598-890-X, Paris. Expertise collective.

Inserm, CHU Nancy, et CHU Poitiers. Etude de cohorte généraliste sur les Déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'ENfant (EDEN. <https://eden.vjf.inserm.fr/> . 2013. Inserm.

InVS (2012) Institut de Veille Sanitaire. Synthèse des travaux du Département santé environnement de l'Institut de veille sanitaire sur les variables humaines d'exposition., Saint Maurice)

Jacques J (2005) *Contributions à l'analyse de sensibilité et à l'analyse discriminante généralisée*, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier - Grenoble 1.

NRC (National Research Council). 1983. Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Washington, DC: National Academy Press.

OQAI (2009) Observatoire de la qualité de l'air intérieur. Etat de la ventilation dans le parc de logements français. 84 p.

Ott W, Klepeis N, Switzer P (2008) Air change rates of motor vehicles and in-vehicle pollutant concentrations from secondhand smoke. *Journal of exposure science and environmental epidemiology* 18, 325.

Ozkaynak H, Xue J, Zartarian VG, Glen G, Smith L (2010) Modeled estimates of soil and dust ingestion rates for children. *Risk Anal* 31, 592-608.

Park J, Spengler JD, Yoon D, Dumyahn T, Lee K, Ozkaynak H (1998) Measurement of air exchange rate of stationary vehicles and estimation of in-vehicle exposure. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 8, 65-78.

Pouillot R, Sanaa M, Dufour B (2002) Principes de l'appréciation quantitative probabiliste des risques. *Epidémiol. et santé anim.* 41, 95-112.

RiVM (2005) National Institute for Public Health and the Environment. Consexpo 4.0 : Consumer exposure and uptake models. Program manual. RiVM report 320104004/2005.

RiVM (2006) National Institute for Public health and the Environment. Cleaning product fact sheet to assess the risks for the consumer. RiVM report 320104003/2006.

Saltelli A., Chan K. et Scott E, 2000. *Sensitivity analysis*. John Wiley & Sons

Schadkowski C (2003) Exposition individuelle aux oxydes d'azote et au monoxyde de carbone : premiers résultats de l'étude "sentinelles de l'air" en Région Nord-Pas de Calais. *Air Pur* 64, 14-29.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (2009). *Metabolically- derived human ventilation rates: A revised approach based upon oxygen consumption rates*. Office of Research and Development, Washington, DC; EPA/600/R-06/129F.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (2011). *Exposure Factors Handbook: 2011 Edition*. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/R-09/052F.

Van Wijnen JH, Clausing P, Brunekreff B (1990) Estimated soil ingestion by children. *Environ Res* 51, 147-162.

8.2 Normes

NF EN ISO 16017-2 (2003) Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Echantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 2 : échantillonnage par diffusion. AFNOR.

8.3 Législation et réglementation

Directive 67/548/CEE du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (JOCE L196 du 16 août 1967).

Directive 98/8/CE du parlement européen et du conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides (JOCE L 123/1 du 24 avril 1998).

Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JOCE L311/67 du 28 novembre 2001).

Directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JOUE L136/58 du 30 avril 2004).

Directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (JOUE L247 du 21 septembre 2007).

Règlement (UE) n° 528/2012 du parlement européen et du conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (JOUE L 167/1 du 27 juin 2012).

Règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (JOUE L 342/59 du 22 décembre 2009).

Règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JOUE L396 du 30 décembre 2006).

Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (JOUE L309/1 du 24 novembre 2009).

Règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (JOUE L353 du 31 décembre 2008).

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé et des sports

Le Directeur général de la santé

EA4 N° 220

Paris, le - 4 JUIN 2009

COURRIER REÇU LE

0 8 JUIN 2009

2186

Monsieur le directeur général
Agence française de sécurité sanitaire
de l'environnement et du travail
253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex

Objet : Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens.
N/Réf : 090018 (*numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance*)

Les données scientifiques semblent mettre en évidence dans les pays industrialisés une baisse de la fertilité chez l'homme depuis une vingtaine d'années. Ces évolutions préoccupantes sont souvent attribuées à la pollution chimique de notre environnement.

L'action de certaines substances chimiques sur la reproduction ou sur les organes de la reproduction peut être due soit à une action directe reprotoxique qui peut affecter l'adulte, le jeune enfant, l'embryon ou le fœtus lors de son développement prénatal, soit à une action hormono-mimétique (« oestrogen- ou androgen-like ») lorsque ces substances sont des perturbateurs endocriniens.

Dans ce contexte de préoccupations tant pour le public que pour les autorités sanitaires, j'ai saisi l'INSERM pour la réalisation d'une expertise collective visant notamment à répertorier sous six mois les substances reprotoxiques préoccupantes, à décrire les différents effets reprotoxiques sur le développement ou la fertilité connus et leurs mécanismes, à analyser les facteurs de risque chez l'enfant et l'adulte en identifiant en particulier les périodes de la vie les plus sensibles en termes d'exposition et à analyser les tests *in vitro* et *in vivo* actuellement mis en œuvre, au niveau réglementaire ou au stade de la recherche, pour détecter ces effets. L'AFSSET est associée à cette expertise.

Sur la base de la liste des substances reprotoxiques établie dans le cadre de cette expertise de l'INSERM, je souhaite que vous poursuiviez dans votre champ de compétence ces travaux d'expertise afin de déterminer s'il existe aujourd'hui des produits destinés au grand public contenant de telles substances, de quantifier leurs utilisations, les niveaux d'exposition qui en résultent et de procéder à une évaluation bénéfique/risque. L'AFSSA et l'AFSSAPS seront saisies de la même manière dans leur champ de compétence.

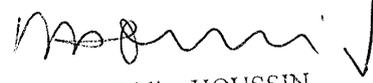
Je souhaite par ailleurs que votre agence assure la coordination générale des travaux de ces différents organismes afin de produire une évaluation globale des expositions et des risques et

de proposer, si nécessaire, le renforcement de certaines préconisations d'usage. A cet effet, vous voudrez bien en particulier, parmi ces produits :

- Identifier ceux d'entre eux contenant ces substances ou susceptibles d'être concernés ;
- Sélectionner ceux à étudier en priorité ;
- Analyser et si possible quantifier des voies d'exposition de la population générale à ces substances en précisant les sources directes et indirectes, et incluant des populations vulnérables et les personnes en milieu de travail ;
- Envisager des substitutions.

S'agissant du domaine des résidus de médicaments dans les eaux, je vous indique qu'il a déjà fait l'objet de ma part d'une demande d'expertise auprès de l'AFSSA et de l'AFSSAPS. Par ailleurs, un plan d'actions relatif aux résidus médicamenteux dans les milieux est en cours d'élaboration conjointement par la Direction Générale de la Santé et la Direction de l'Eau et de la Biodiversité du MEEDDAT. Si une saisine est nécessaire sur ce thème, elle sera élaborée en concertation entre les deux ministères en cohérence avec le plan d'action sus mentionné.

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN

Annexe 2 : Liste des bases de données consultées pour établir les profils toxicologiques TOXNET

- ChemIDplus
- Toxline
- INCHEM : <http://www.inchem.org/index.html>
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- Fiches du CSST (français) : www.reptox.csst.gc.ca/
- OCDE-SIDS initial assessment profile :
http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/sidspub.html_et
<http://webnet3.oecd.org/echemportal/et>
- EPA
- IARC
- NTP
- DART
- CDC Chemical Emergency Response and
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry.
- CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents
- CCHST Canadian Center for Occupational Health and Safety <http://ccinfoweb.cchst.ca/> (French);
- INRS Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques
- NICNAS Australian government - National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, chemical assessment reports
- PUBMED
- NIEHS http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
- Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : <http://risk.lsd.ornl.gov/>
- Chemfinder
- EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles
- OEHHA
- Santé Canada
- RIVM
- JECFA (ADI/ TDI)
- OMS
- FURETOX.
- TERA-ITER (International Toxicity Estimates for Risk Assessment).
- JMPR (Joint Meeting on Pesticides Residues)
- EPA Pesticide reregistration status (fact sheets)
- AGRITOX (AFSSA, DIVE)
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety).

Annexe 3 : Liste des bases de données consultées pour l'étude de filières (étude bibliographique)

Liste des ouvrages :

- Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals. Second edition. Robert D. Ashford. Wavelength Publications Ltd. 2001.
- The Merck Index (TMI) - Fourteenth edition. Maryadele J. O'Neil. Merck. 2006.
- Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. Fifth edition. Kirk-Othmer. Wiley-Interscience. 2006.
- Hawley's Condensed Chemical Dictionary. Fifteenth edition. Richard J. Lewis. Wiley-Interscience. 2007.

Liste des sites internet :

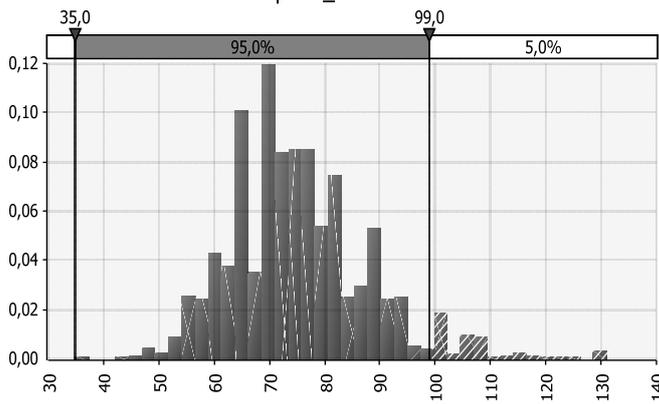
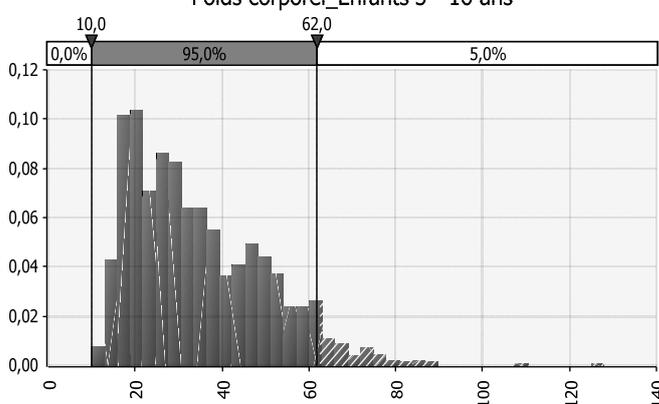
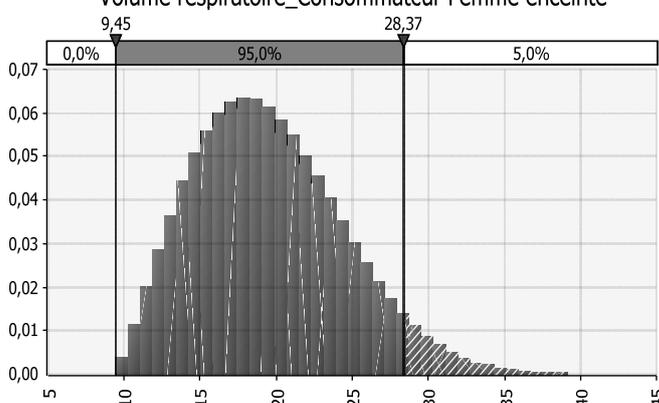
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité)
- INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques)
- Société française de Chimie - Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7^{ème} édition 1997–2007. J.L. Vignes, G André, F. Kapala
- Enquête SUMER n°118 juillet 2006 – Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement, Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (http://www.travail-solidarite.gouv.fr/IMG/pdf/DE118fiches_chimiecor.pdf)
- Mutualité française :
 - « Cancérogènes et mutagènes chimiques usuels selon le secteur et l'activité professionnels », revue Santé et Travail n°34 (<http://www.france.attac.org/spip.php?article6171>)
 - « Reprotoxiques chimiques usuels selon le secteur et l'activité professionnels », revue Santé et Travail n°50 (<http://www.france.attac.org/spip.php?article6171>).
- Institut de Veille Sanitaire (InVS) - Confrontation des cancérogènes avérés en milieu de travail et des tableaux de maladies professionnelles (http://www.invs.sante.fr/publications/2005/cancerogenes_travail/cancerogenes_travail.pdf)
- Base de données de l'AST 67 (http://www.ast67.org/dossier/bdd_tox.htm) :
- Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) – Monographies sur l'Evaluation des risques de Cancérogénicité pour l'Homme (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php> et <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos49.php>) :
- CAREX (Carcinogen Exposure): http://www.ttl.fi/en/chemical_safety/carex/countries/france/pages/default.aspx
- Les BREF Aida INERIS (http://aida.ineris.fr/bref/bref_cadres.htm) :
- European chemical Substances Information System (ESIS) (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>) :
- Hazardous Substance Data Base (HSDB) (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>) :
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (<http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/french.html>) :
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) - Environmental Health Criteria (<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>) et International Programme on Chemical Safety de l'OMS (<http://www.inchem.org/>) :
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) - Profils toxicologiques (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>) :
- Répertoire toxicologique du CSST (<http://www.reptox.csst.qc.ca/RechercheProduits.asp>) :

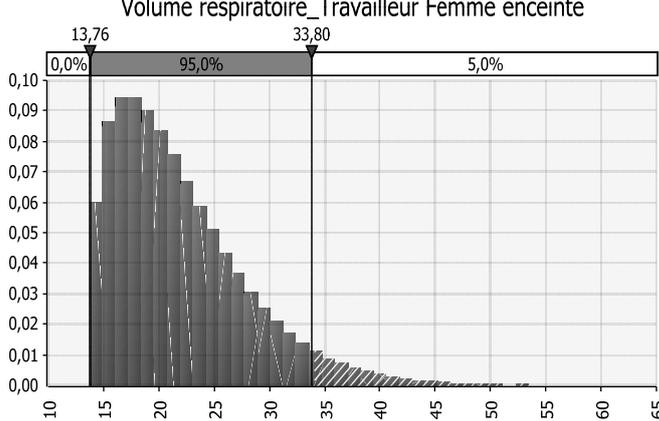
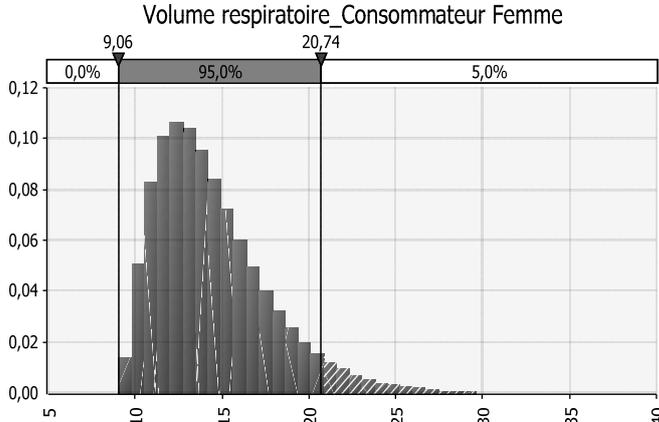
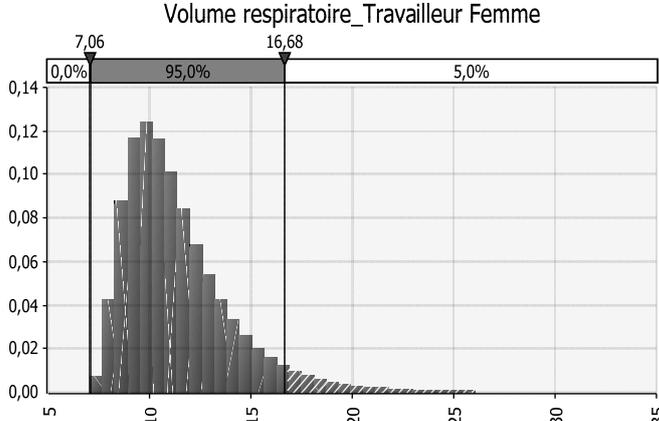
- National Toxicology Program, Department of Health and Human Services - Report on Carcinogens (11th et 12th edition) (<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>) :
- US EPA - Office of Solid Waste, Human Health Risk Assessment Protocol for Hazardous Waste Combustion Facilities OSW HHRAP Protocol) - HHRAP Companion Database (<http://www.epa.gov/osw/hazard/tsd/td/combust/risk.htm>) :
- Site internet du Kompass : <http://fr.kompass.com/> :
- Site internet de Sigma Aldrich : <http://www.sigmaaldrich.com/>
- Site internet : <http://www.rbeuroinfo.com/> et <http://hpd.nlm.nih.gov/cgi-bin/household/search?queryx=90-43-7&tbl=TblChemicals&prodcats=all>
- Techniques de l'Ingénieur (<http://www.techniques-ingenieur.fr/>),
- Environnement Canada (<http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca>),
- Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>),
- Centre National d'Innovation pour le Développement durable et l'Environnement dans les Petites Entreprises (CNIDEP - <http://www.cnidep.com/>),
- Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA - <http://ww2.defra.gov.uk/>),
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA - <http://www.osha.gov/index.html>),
- IDES – The Plastics Web® (<http://www.ides.com/>),
- Recherches bibliographiques par mot-clé sur les moteurs de recherche Google et Copernic.

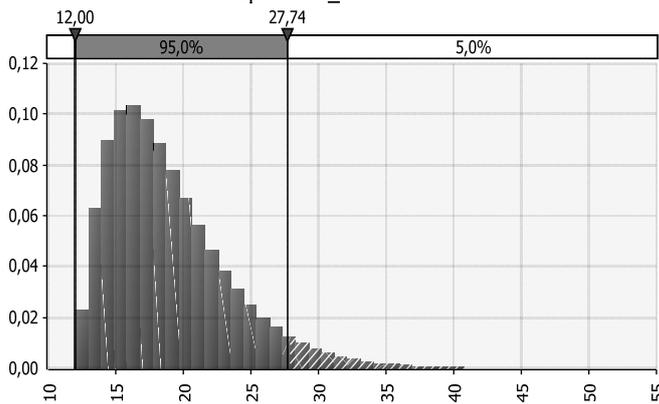
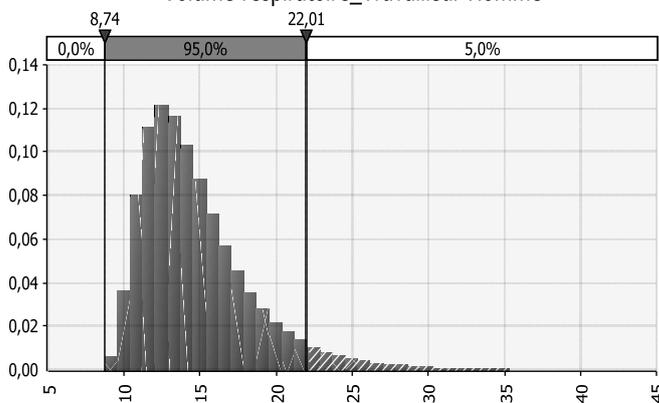
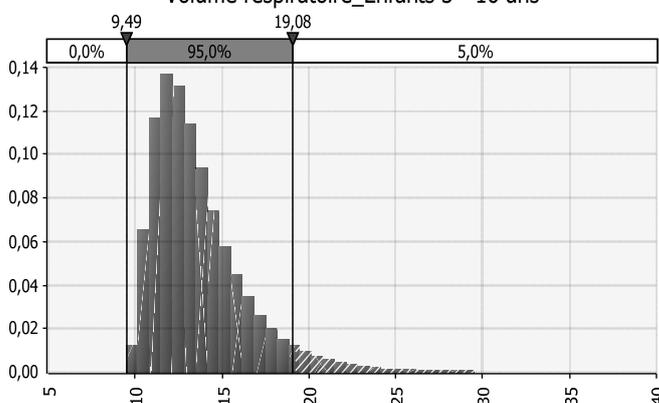
Annexe 4 : Histogrammes et statistiques descriptives de chacune des variables d'entrée

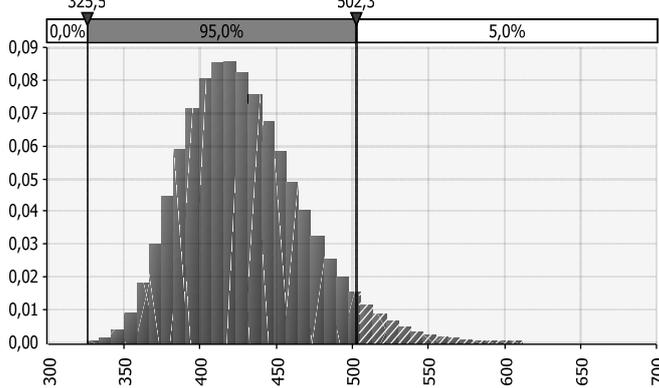
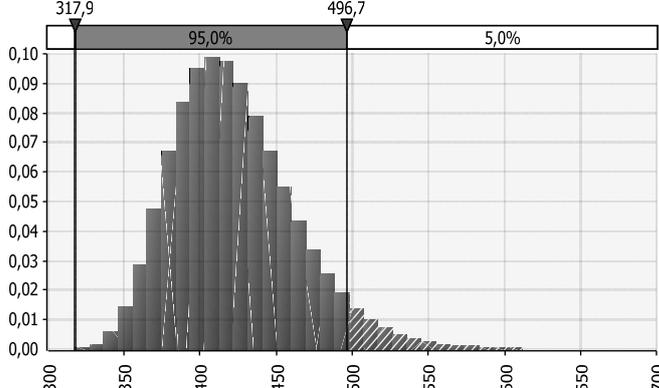
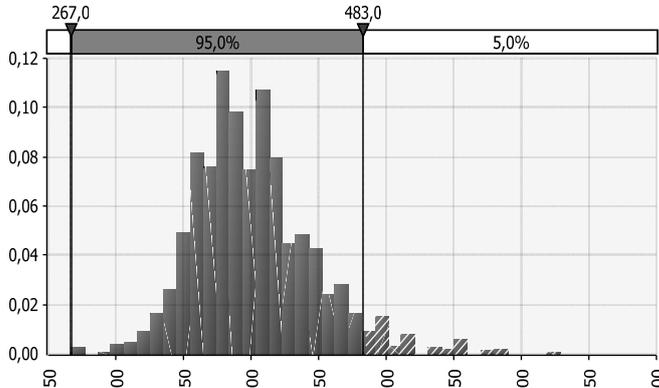
Paramètre	Histogramme	Statistiques descriptives	
Poids corporel Femmes enceintes Consommateurs kg		Minimum	42,5
		P25	61,1
		P50	67,8
		P75	76,2
		P90	85,5
		P95	92,1
		P99	106,9
		Maximum	159,9
Poids corporel Femmes enceintes Travailleurs kg		Minimum	41,7
		P25	59,2
		P50	65,7
		P75	74,1
		P90	83,5
		P95	90,2
		P99	105,3
		Maximum	150
	Moyenne	67,7	

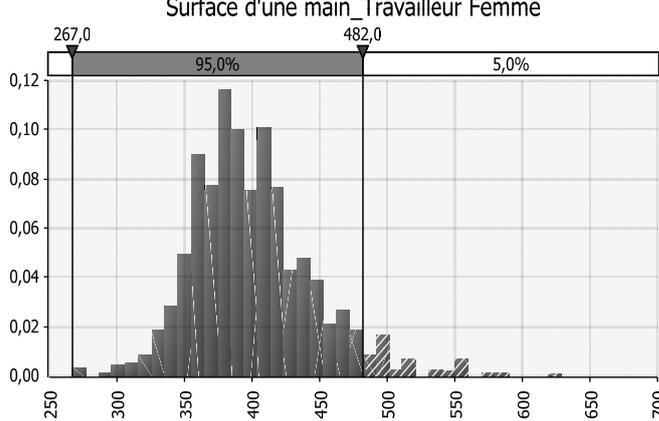
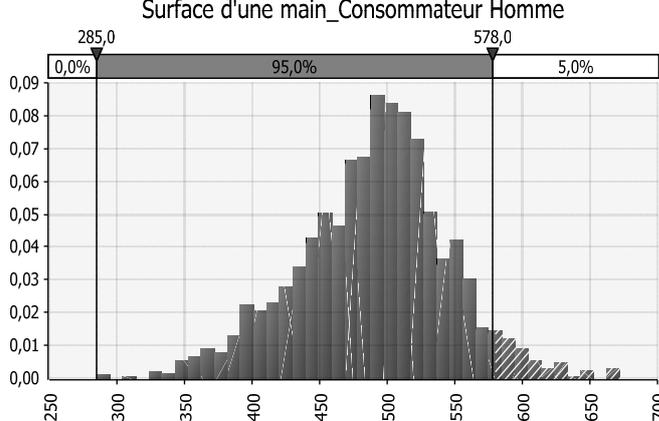
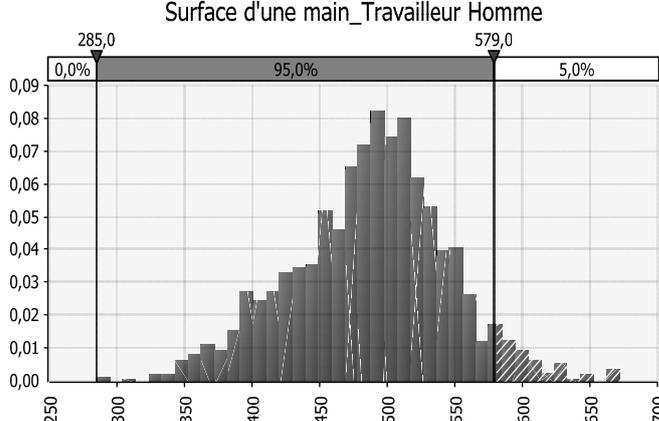
<p>Poids corporel Femmes adultes Consommateurs kg</p>		<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>35</td></tr> <tr><td>P25</td><td>54</td></tr> <tr><td>P50</td><td>60</td></tr> <tr><td>P75</td><td>68</td></tr> <tr><td>P90</td><td>78</td></tr> <tr><td>P95</td><td>86</td></tr> <tr><td>P99</td><td>110</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>155</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>62,5</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	35	P25	54	P50	60	P75	68	P90	78	P95	86	P99	110	Maximum	155	Moyenne	62,5
Minimum	35																			
P25	54																			
P50	60																			
P75	68																			
P90	78																			
P95	86																			
P99	110																			
Maximum	155																			
Moyenne	62,5																			
<p>Poids corporel Femmes adultes Travailleurs kg</p>		<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>35</td></tr> <tr><td>P25</td><td>54</td></tr> <tr><td>P50</td><td>60</td></tr> <tr><td>P75</td><td>68</td></tr> <tr><td>P90</td><td>78</td></tr> <tr><td>P95</td><td>86</td></tr> <tr><td>P99</td><td>110</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>155</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>62,1</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	35	P25	54	P50	60	P75	68	P90	78	P95	86	P99	110	Maximum	155	Moyenne	62,1
Minimum	35																			
P25	54																			
P50	60																			
P75	68																			
P90	78																			
P95	86																			
P99	110																			
Maximum	155																			
Moyenne	62,1																			
<p>Poids corporel Hommes adultes Consommateurs kg</p>		<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>35</td></tr> <tr><td>P25</td><td>68</td></tr> <tr><td>P50</td><td>75</td></tr> <tr><td>P75</td><td>82</td></tr> <tr><td>P90</td><td>91</td></tr> <tr><td>P95</td><td>98</td></tr> <tr><td>P99</td><td>109</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>131</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>75,8</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	35	P25	68	P50	75	P75	82	P90	91	P95	98	P99	109	Maximum	131	Moyenne	75,8
Minimum	35																			
P25	68																			
P50	75																			
P75	82																			
P90	91																			
P95	98																			
P99	109																			
Maximum	131																			
Moyenne	75,8																			

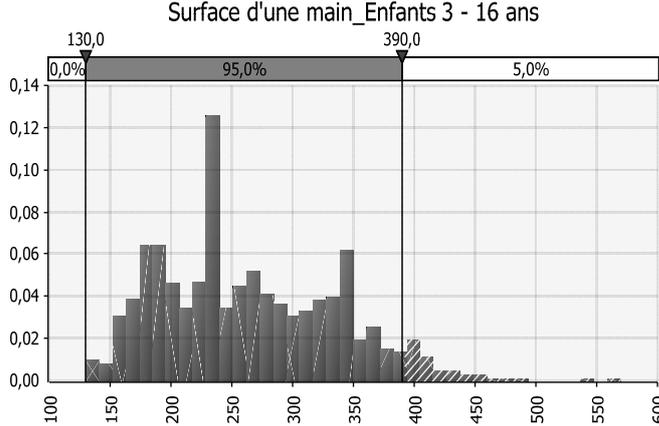
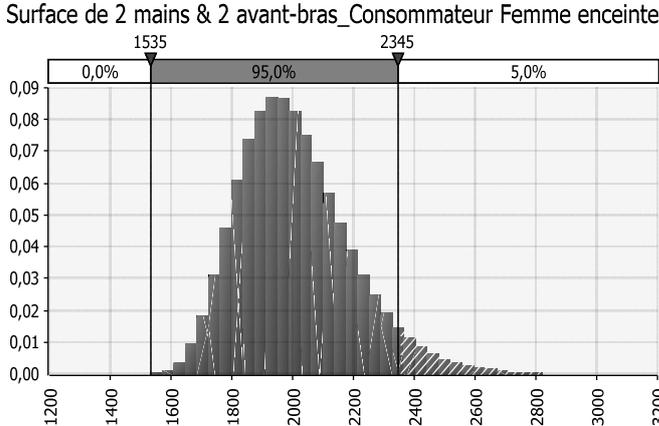
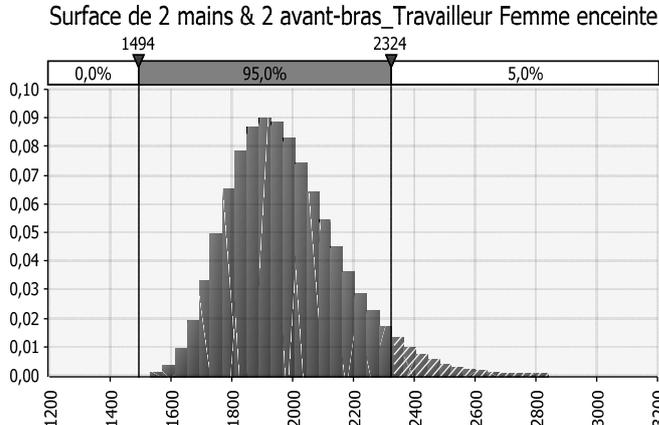
<p>Poids corporel Hommes adultes Travailleurs kg</p>	<p>Poids corporel_Travailleur Homme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>35</td></tr> <tr><td>P25</td><td>67</td></tr> <tr><td>P50</td><td>74</td></tr> <tr><td>P75</td><td>82</td></tr> <tr><td>P90</td><td>92</td></tr> <tr><td>P95</td><td>99</td></tr> <tr><td>P99</td><td>110</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>131</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>75,4</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	35	P25	67	P50	74	P75	82	P90	92	P95	99	P99	110	Maximum	131	Moyenne	75,4
Minimum	35																			
P25	67																			
P50	74																			
P75	82																			
P90	92																			
P95	99																			
P99	110																			
Maximum	131																			
Moyenne	75,4																			
<p>Poids corporel Enfants âgés de 3 ans à 16 ans kg</p>	<p>Poids corporel_Enfants 3 - 16 ans</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>10</td></tr> <tr><td>P25</td><td>21</td></tr> <tr><td>P50</td><td>31</td></tr> <tr><td>P75</td><td>45</td></tr> <tr><td>P90</td><td>57</td></tr> <tr><td>P95</td><td>62</td></tr> <tr><td>P99</td><td>76</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>128</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>34,3</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	10	P25	21	P50	31	P75	45	P90	57	P95	62	P99	76	Maximum	128	Moyenne	34,3
Minimum	10																			
P25	21																			
P50	31																			
P75	45																			
P90	57																			
P95	62																			
P99	76																			
Maximum	128																			
Moyenne	34,3																			
<p>Volume respiratoire Femmes enceintes Consommateurs m³.j⁻¹</p>	<p>Volume respiratoire_Consommateur Femme enceinte</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>9,5</td></tr> <tr><td>P25</td><td>15,8</td></tr> <tr><td>P50</td><td>19,1</td></tr> <tr><td>P75</td><td>22,7</td></tr> <tr><td>P90</td><td>26,2</td></tr> <tr><td>P95</td><td>28,4</td></tr> <tr><td>P99</td><td>32,5</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>41,6</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>19,5</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	9,5	P25	15,8	P50	19,1	P75	22,7	P90	26,2	P95	28,4	P99	32,5	Maximum	41,6	Moyenne	19,5
Minimum	9,5																			
P25	15,8																			
P50	19,1																			
P75	22,7																			
P90	26,2																			
P95	28,4																			
P99	32,5																			
Maximum	41,6																			
Moyenne	19,5																			

<p>Volume respiratoire Femmes enceintes Travailleurs m³ sur 8h</p>	<p>Volume respiratoire_Travailleur Femme enceinte</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>13,8</td></tr> <tr><td>P25</td><td>17,4</td></tr> <tr><td>P50</td><td>20,6</td></tr> <tr><td>P75</td><td>25,2</td></tr> <tr><td>P90</td><td>30,3</td></tr> <tr><td>P95</td><td>33,8</td></tr> <tr><td>P99</td><td>41,2</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>60,4</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>22</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	13,8	P25	17,4	P50	20,6	P75	25,2	P90	30,3	P95	33,8	P99	41,2	Maximum	60,4	Moyenne	22
Minimum	13,8																			
P25	17,4																			
P50	20,6																			
P75	25,2																			
P90	30,3																			
P95	33,8																			
P99	41,2																			
Maximum	60,4																			
Moyenne	22																			
<p>Volume respiratoire Femmes adultes Consommateurs m³.j⁻¹</p>	<p>Volume respiratoire_Consummateur Femme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>9,1</td></tr> <tr><td>P25</td><td>12</td></tr> <tr><td>P50</td><td>13,8</td></tr> <tr><td>P75</td><td>16,2</td></tr> <tr><td>P90</td><td>18,9</td></tr> <tr><td>P95</td><td>20,7</td></tr> <tr><td>P99</td><td>24,9</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>38,5</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>14,4</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	9,1	P25	12	P50	13,8	P75	16,2	P90	18,9	P95	20,7	P99	24,9	Maximum	38,5	Moyenne	14,4
Minimum	9,1																			
P25	12																			
P50	13,8																			
P75	16,2																			
P90	18,9																			
P95	20,7																			
P99	24,9																			
Maximum	38,5																			
Moyenne	14,4																			
<p>Volume respiratoire Femmes adultes Travailleurs m³ sur 8h</p>	<p>Volume respiratoire_Travailleur Femme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>7,1</td></tr> <tr><td>P25</td><td>9,5</td></tr> <tr><td>P50</td><td>10,8</td></tr> <tr><td>P75</td><td>12,6</td></tr> <tr><td>P90</td><td>14,9</td></tr> <tr><td>P95</td><td>16,7</td></tr> <tr><td>P99</td><td>21</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>31,6</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>11,4</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	7,1	P25	9,5	P50	10,8	P75	12,6	P90	14,9	P95	16,7	P99	21	Maximum	31,6	Moyenne	11,4
Minimum	7,1																			
P25	9,5																			
P50	10,8																			
P75	12,6																			
P90	14,9																			
P95	16,7																			
P99	21																			
Maximum	31,6																			
Moyenne	11,4																			

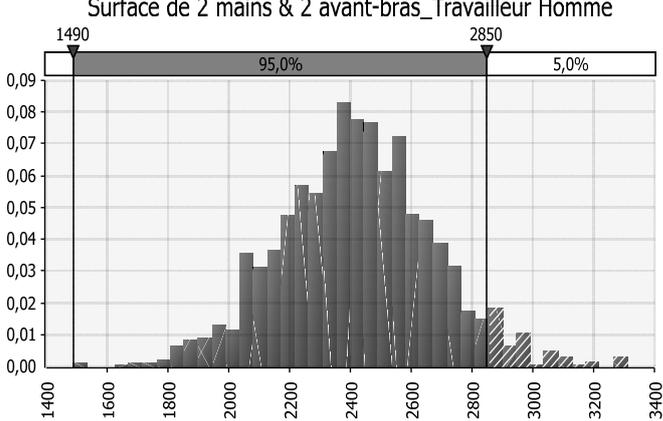
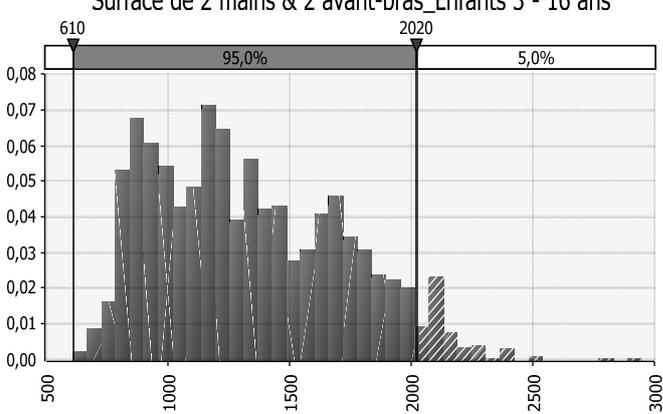
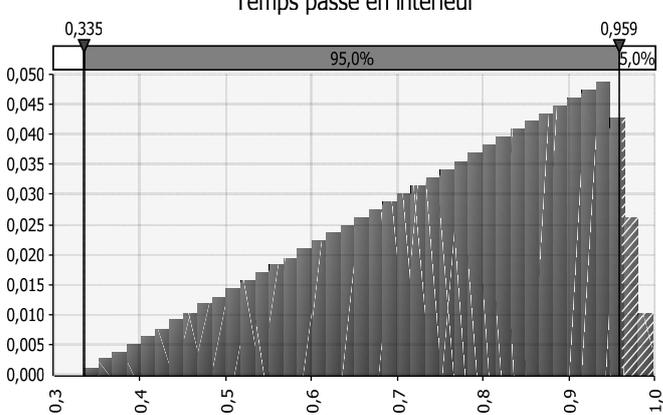
<p>Volume respiratoire Hommes adultes Consommateurs $m^3 \cdot j^{-1}$</p>	<p style="text-align: center;">Volume respiratoire_Consummateur Homme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>12</td></tr> <tr><td>P25</td><td>15,6</td></tr> <tr><td>P50</td><td>18</td></tr> <tr><td>P75</td><td>21,3</td></tr> <tr><td>P90</td><td>25,1</td></tr> <tr><td>P95</td><td>27,7</td></tr> <tr><td>P99</td><td>33,6</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>50,4</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>18,9</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	12	P25	15,6	P50	18	P75	21,3	P90	25,1	P95	27,7	P99	33,6	Maximum	50,4	Moyenne	18,9
Minimum	12																			
P25	15,6																			
P50	18																			
P75	21,3																			
P90	25,1																			
P95	27,7																			
P99	33,6																			
Maximum	50,4																			
Moyenne	18,9																			
<p>Volume respiratoire Hommes adultes Travailleurs m^3 sur 8h</p>	<p style="text-align: center;">Volume respiratoire_Travailleur Homme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>8,7</td></tr> <tr><td>P25</td><td>12,2</td></tr> <tr><td>P50</td><td>13,9</td></tr> <tr><td>P75</td><td>16,5</td></tr> <tr><td>P90</td><td>19,6</td></tr> <tr><td>P95</td><td>22</td></tr> <tr><td>P99</td><td>27,9</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>41,9</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>14,8</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	8,7	P25	12,2	P50	13,9	P75	16,5	P90	19,6	P95	22	P99	27,9	Maximum	41,9	Moyenne	14,8
Minimum	8,7																			
P25	12,2																			
P50	13,9																			
P75	16,5																			
P90	19,6																			
P95	22																			
P99	27,9																			
Maximum	41,9																			
Moyenne	14,8																			
<p>Volume respiratoire Enfants âgés de 3 ans à 16 ans $m^3 \cdot j^{-1}$</p>	<p style="text-align: center;">Volume respiratoire_Enfants 3 - 16 ans</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>9,5</td></tr> <tr><td>P25</td><td>11,8</td></tr> <tr><td>P50</td><td>13</td></tr> <tr><td>P75</td><td>14,9</td></tr> <tr><td>P90</td><td>17,2</td></tr> <tr><td>P95</td><td>19,1</td></tr> <tr><td>P99</td><td>23,7</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>36,2</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>13,7</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	9,5	P25	11,8	P50	13	P75	14,9	P90	17,2	P95	19,1	P99	23,7	Maximum	36,2	Moyenne	13,7
Minimum	9,5																			
P25	11,8																			
P50	13																			
P75	14,9																			
P90	17,2																			
P95	19,1																			
P99	23,7																			
Maximum	36,2																			
Moyenne	13,7																			

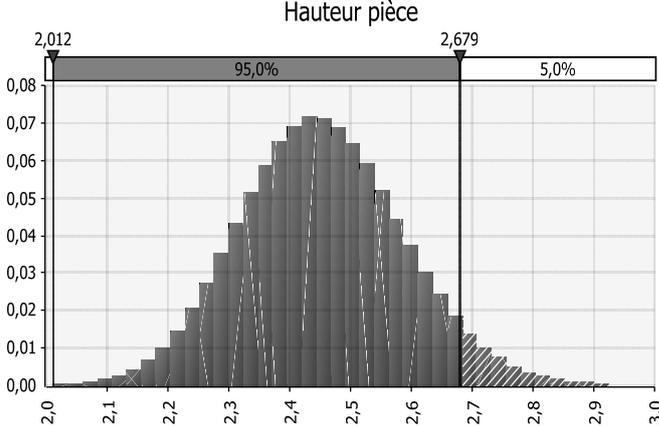
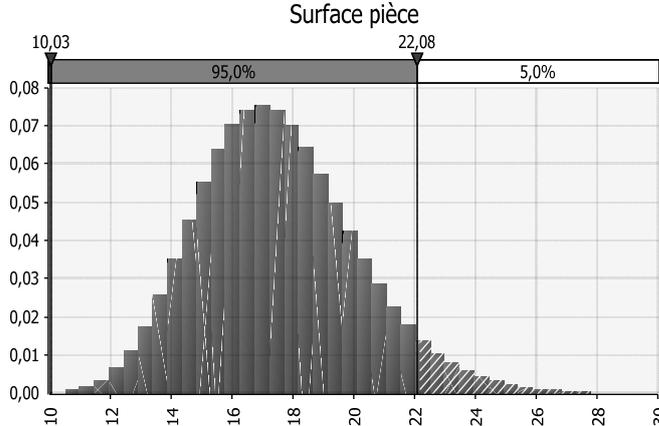
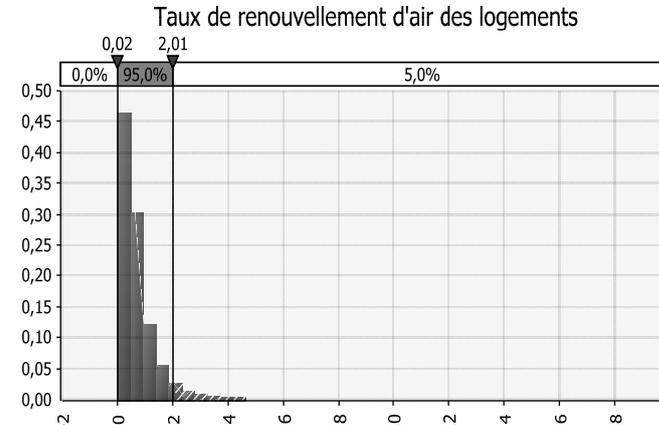
<p>Surface corporelle d'une main Femmes enceintes Consommateurs cm²</p>	<p>Surface d'une main_Consummateur Femme enceinte</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>325,5</td></tr> <tr><td>P25</td><td>400,5</td></tr> <tr><td>P50</td><td>424,8</td></tr> <tr><td>P75</td><td>453,1</td></tr> <tr><td>P90</td><td>482,6</td></tr> <tr><td>P95</td><td>502,3</td></tr> <tr><td>P99</td><td>544,1</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>652,9</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>429,3</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	325,5	P25	400,5	P50	424,8	P75	453,1	P90	482,6	P95	502,3	P99	544,1	Maximum	652,9	Moyenne	429,3
Minimum	325,5																			
P25	400,5																			
P50	424,8																			
P75	453,1																			
P90	482,6																			
P95	502,3																			
P99	544,1																			
Maximum	652,9																			
Moyenne	429,3																			
<p>Surface corporelle d'une main Femmes enceintes Travailleurs cm²</p>	<p>Surface d'une main_Travailleur Femme enceinte</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>317,9</td></tr> <tr><td>P25</td><td>393,8</td></tr> <tr><td>P50</td><td>418,2</td></tr> <tr><td>P75</td><td>446,7</td></tr> <tr><td>P90</td><td>476,6</td></tr> <tr><td>P95</td><td>496,7</td></tr> <tr><td>P99</td><td>539,3</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>697</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>422,9</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	317,9	P25	393,8	P50	418,2	P75	446,7	P90	476,6	P95	496,7	P99	539,3	Maximum	697	Moyenne	422,9
Minimum	317,9																			
P25	393,8																			
P50	418,2																			
P75	446,7																			
P90	476,6																			
P95	496,7																			
P99	539,3																			
Maximum	697																			
Moyenne	422,9																			
<p>Surface corporelle d'une main Femmes adultes Consommateurs cm²</p>	<p>Surface d'une main_Consummateur Femme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>267,3</td></tr> <tr><td>P25</td><td>372,4</td></tr> <tr><td>P50</td><td>396,8</td></tr> <tr><td>P75</td><td>425</td></tr> <tr><td>P90</td><td>460,6</td></tr> <tr><td>P95</td><td>483,3</td></tr> <tr><td>P99</td><td>554,6</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>658,3</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>401,9</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	267,3	P25	372,4	P50	396,8	P75	425	P90	460,6	P95	483,3	P99	554,6	Maximum	658,3	Moyenne	401,9
Minimum	267,3																			
P25	372,4																			
P50	396,8																			
P75	425																			
P90	460,6																			
P95	483,3																			
P99	554,6																			
Maximum	658,3																			
Moyenne	401,9																			

<p>Surface corporelle d'une main Femmes adultes Travailleurs cm²</p>	<p>Surface d'une main_Travailleur Femme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>267,3</td></tr> <tr><td>P25</td><td>369,6</td></tr> <tr><td>P50</td><td>394,4</td></tr> <tr><td>P75</td><td>423,1</td></tr> <tr><td>P90</td><td>458,1</td></tr> <tr><td>P95</td><td>482,3</td></tr> <tr><td>P99</td><td>554,6</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>658,3</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>400,6</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	267,3	P25	369,6	P50	394,4	P75	423,1	P90	458,1	P95	482,3	P99	554,6	Maximum	658,3	Moyenne	400,6
Minimum	267,3																			
P25	369,6																			
P50	394,4																			
P75	423,1																			
P90	458,1																			
P95	482,3																			
P99	554,6																			
Maximum	658,3																			
Moyenne	400,6																			
<p>Surface corporelle d'une main Hommes adultes Consommateurs cm²</p>	<p>Surface d'une main_Consommateur Homme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>284,8</td></tr> <tr><td>P25</td><td>456,</td></tr> <tr><td>P50</td><td>492,5</td></tr> <tr><td>P75</td><td>524,1</td></tr> <tr><td>P90</td><td>555,1</td></tr> <tr><td>P95</td><td>577,7</td></tr> <tr><td>P99</td><td>622,2</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>672,3</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>489,8</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	284,8	P25	456,	P50	492,5	P75	524,1	P90	555,1	P95	577,7	P99	622,2	Maximum	672,3	Moyenne	489,8
Minimum	284,8																			
P25	456,																			
P50	492,5																			
P75	524,1																			
P90	555,1																			
P95	577,7																			
P99	622,2																			
Maximum	672,3																			
Moyenne	489,8																			
<p>Surface corporelle d'une main Hommes adultes Travailleurs cm²</p>	<p>Surface d'une main_Travailleur Homme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>284,8</td></tr> <tr><td>P25</td><td>451,5</td></tr> <tr><td>P50</td><td>491,3</td></tr> <tr><td>P75</td><td>523,9</td></tr> <tr><td>P90</td><td>554,4</td></tr> <tr><td>P95</td><td>578,7</td></tr> <tr><td>P99</td><td>623,8</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>672,3</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>487,3</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	284,8	P25	451,5	P50	491,3	P75	523,9	P90	554,4	P95	578,7	P99	623,8	Maximum	672,3	Moyenne	487,3
Minimum	284,8																			
P25	451,5																			
P50	491,3																			
P75	523,9																			
P90	554,4																			
P95	578,7																			
P99	623,8																			
Maximum	672,3																			
Moyenne	487,3																			

<p>Surface corporelle d'une main Enfants âgés de 3 ans à 16 ans cm²</p>	<p>Surface d'une main_Enfants 3 - 16 ans</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>125,4</td></tr> <tr><td>P25</td><td>202,4</td></tr> <tr><td>P50</td><td>254</td></tr> <tr><td>P75</td><td>317,5</td></tr> <tr><td>P90</td><td>365,5</td></tr> <tr><td>P95</td><td>390,3</td></tr> <tr><td>P99</td><td>433</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>570,4</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>263,6</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	125,4	P25	202,4	P50	254	P75	317,5	P90	365,5	P95	390,3	P99	433	Maximum	570,4	Moyenne	263,6
Minimum	125,4																			
P25	202,4																			
P50	254																			
P75	317,5																			
P90	365,5																			
P95	390,3																			
P99	433																			
Maximum	570,4																			
Moyenne	263,6																			
<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Femmes enceintes Consommateurs cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Consommateur Femme enceinte</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>1535,3</td></tr> <tr><td>P25</td><td>1878,2</td></tr> <tr><td>P50</td><td>1988,5</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2118</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2253,7</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2344,8</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2538,6</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>3046,8</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>2009,8</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	1535,3	P25	1878,2	P50	1988,5	P75	2118	P90	2253,7	P95	2344,8	P99	2538,6	Maximum	3046,8	Moyenne	2009,8
Minimum	1535,3																			
P25	1878,2																			
P50	1988,5																			
P75	2118																			
P90	2253,7																			
P95	2344,8																			
P99	2538,6																			
Maximum	3046,8																			
Moyenne	2009,8																			
<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Femmes enceintes Travailleurs cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Travailleur Femme enceinte</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>1493,5</td></tr> <tr><td>P25</td><td>1845,1</td></tr> <tr><td>P50</td><td>1956,8</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2089,3</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2229,4</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2324</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2526,9</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>3075,7</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>1978,9</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	1493,5	P25	1845,1	P50	1956,8	P75	2089,3	P90	2229,4	P95	2324	P99	2526,9	Maximum	3075,7	Moyenne	1978,9
Minimum	1493,5																			
P25	1845,1																			
P50	1956,8																			
P75	2089,3																			
P90	2229,4																			
P95	2324																			
P99	2526,9																			
Maximum	3075,7																			
Moyenne	1978,9																			

<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Femmes adultes Consommateurs cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Consummateur Femme</p>	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>1401,9</td></tr> <tr><td>P25</td><td>1770,5</td></tr> <tr><td>P50</td><td>1878,6</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2010,6</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2164,8</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2272,8</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2588,1</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>3072,2</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>1901,8</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	1401,9	P25	1770,5	P50	1878,6	P75	2010,6	P90	2164,8	P95	2272,8	P99	2588,1	Maximum	3072,2	Moyenne	1901,8
Minimum	1401,9																			
P25	1770,5																			
P50	1878,6																			
P75	2010,6																			
P90	2164,8																			
P95	2272,8																			
P99	2588,1																			
Maximum	3072,2																			
Moyenne	1901,8																			
<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Femmes adultes Travailleurs cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Travailleur Femme</p>	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>1401,9</td></tr> <tr><td>P25</td><td>1768,1</td></tr> <tr><td>P50</td><td>1878,2</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2009,7</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2164,8</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2275,1</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2588,1</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>3072,2</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>1900,1</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	1401,9	P25	1768,1	P50	1878,2	P75	2009,7	P90	2164,8	P95	2275,1	P99	2588,1	Maximum	3072,2	Moyenne	1900,1
Minimum	1401,9																			
P25	1768,1																			
P50	1878,2																			
P75	2009,7																			
P90	2164,8																			
P95	2275,1																			
P99	2588,1																			
Maximum	3072,2																			
Moyenne	1900,1																			
<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Hommes adultes Consommateurs cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Consummateur Homme</p>	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>1493,7</td></tr> <tr><td>P25</td><td>2267,5</td></tr> <tr><td>P50</td><td>2424,7</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2582,5</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2735,5</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2846,5</td></tr> <tr><td>P99</td><td>3063,</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>3309,8</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>2432,4</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	1493,7	P25	2267,5	P50	2424,7	P75	2582,5	P90	2735,5	P95	2846,5	P99	3063,	Maximum	3309,8	Moyenne	2432,4
Minimum	1493,7																			
P25	2267,5																			
P50	2424,7																			
P75	2582,5																			
P90	2735,5																			
P95	2846,5																			
P99	3063,																			
Maximum	3309,8																			
Moyenne	2432,4																			

<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Hommes adultes Travailleurs cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Travailleur Homme</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>1493,7</td></tr> <tr><td>P25</td><td>2251,4</td></tr> <tr><td>P50</td><td>2420,9</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2582,5</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2729,9</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2849,1</td></tr> <tr><td>P99</td><td>3071</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>3309,8</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>2423,8</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	1493,7	P25	2251,4	P50	2420,9	P75	2582,5	P90	2729,9	P95	2849,1	P99	3071	Maximum	3309,8	Moyenne	2423,8
Minimum	1493,7																			
P25	2251,4																			
P50	2420,9																			
P75	2582,5																			
P90	2729,9																			
P95	2849,1																			
P99	3071																			
Maximum	3309,8																			
Moyenne	2423,8																			
<p>Surface corporelle des deux mains et des deux avant-bras Enfants âgés de 3 ans à 16 ans cm²</p>	<p>Surface de 2 mains & 2 avant-bras_Enfants 3 - 16 ans</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>609,1</td></tr> <tr><td>P25</td><td>998,9</td></tr> <tr><td>P50</td><td>1276,4</td></tr> <tr><td>P75</td><td>1634,5</td></tr> <tr><td>P90</td><td>1887,7</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2020,9</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2242,2</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>2953,4</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>1333,5</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	609,1	P25	998,9	P50	1276,4	P75	1634,5	P90	1887,7	P95	2020,9	P99	2242,2	Maximum	2953,4	Moyenne	1333,5
Minimum	609,1																			
P25	998,9																			
P50	1276,4																			
P75	1634,5																			
P90	1887,7																			
P95	2020,9																			
P99	2242,2																			
Maximum	2953,4																			
Moyenne	1333,5																			
<p>Temps passé en intérieur par jour</p>	<p>Temps passé en intérieur</p> 	<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>0,33</td></tr> <tr><td>P25</td><td>0,65</td></tr> <tr><td>P50</td><td>0,79</td></tr> <tr><td>P75</td><td>0,89</td></tr> <tr><td>P90</td><td>0,94</td></tr> <tr><td>P95</td><td>0,96</td></tr> <tr><td>P99</td><td>0,98</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>1</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>0,76</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	0,33	P25	0,65	P50	0,79	P75	0,89	P90	0,94	P95	0,96	P99	0,98	Maximum	1	Moyenne	0,76
Minimum	0,33																			
P25	0,65																			
P50	0,79																			
P75	0,89																			
P90	0,94																			
P95	0,96																			
P99	0,98																			
Maximum	1																			
Moyenne	0,76																			

<p>Hauteur pièce m</p>		<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>2,01</td></tr> <tr><td>P25</td><td>2,36</td></tr> <tr><td>P50</td><td>2,45</td></tr> <tr><td>P75</td><td>2,54</td></tr> <tr><td>P90</td><td>2,63</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2,68</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2,78</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>2,97</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>2,45</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	2,01	P25	2,36	P50	2,45	P75	2,54	P90	2,63	P95	2,68	P99	2,78	Maximum	2,97	Moyenne	2,45
Minimum	2,01																			
P25	2,36																			
P50	2,45																			
P75	2,54																			
P90	2,63																			
P95	2,68																			
P99	2,78																			
Maximum	2,97																			
Moyenne	2,45																			
<p>Surface pièce m²</p>		<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>10,03</td></tr> <tr><td>P25</td><td>15,68</td></tr> <tr><td>P50</td><td>17,32</td></tr> <tr><td>P75</td><td>19,14</td></tr> <tr><td>P90</td><td>20,93</td></tr> <tr><td>P95</td><td>22,08</td></tr> <tr><td>P99</td><td>24,41</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>29,23</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>17,51</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	10,03	P25	15,68	P50	17,32	P75	19,14	P90	20,93	P95	22,08	P99	24,41	Maximum	29,23	Moyenne	17,51
Minimum	10,03																			
P25	15,68																			
P50	17,32																			
P75	19,14																			
P90	20,93																			
P95	22,08																			
P99	24,41																			
Maximum	29,23																			
Moyenne	17,51																			
<p>Taux de renouvellement d'air des logements h⁻¹</p>		<table border="1"> <tbody> <tr><td>Minimum</td><td>0,02</td></tr> <tr><td>P25</td><td>0,30</td></tr> <tr><td>P50</td><td>0,52</td></tr> <tr><td>P75</td><td>0,90</td></tr> <tr><td>P90</td><td>1,49</td></tr> <tr><td>P95</td><td>2,01</td></tr> <tr><td>P99</td><td>2,54</td></tr> <tr><td>Maximum</td><td>18,55</td></tr> <tr><td>Moyenne</td><td>0,73</td></tr> </tbody> </table>	Minimum	0,02	P25	0,30	P50	0,52	P75	0,90	P90	1,49	P95	2,01	P99	2,54	Maximum	18,55	Moyenne	0,73
Minimum	0,02																			
P25	0,30																			
P50	0,52																			
P75	0,90																			
P90	1,49																			
P95	2,01																			
P99	2,54																			
Maximum	18,55																			
Moyenne	0,73																			

<p>Volume d'une voiture m³</p>		Minimum	2,21
		P25	2,72
		P50	2,85
		P75	2,99
		P90	3,12
		P95	3,20
		P99	3,36
		Maximum	3,67
		Moyenne	2,86
<p>Taux de renouvellement d'air d'une voiture h⁻¹</p>		Minimum	1
		P25	1,57
		P50	1,73
		P75	1,91
		P90	2,09
		P95	2,21
		P99	2,44
		Maximum	2,94
	Moyenne	1,75	

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr