



anses

Facteurs d'exposition

Données et distributions de référence
pour la population en France

Démarche méthodologique
générale

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Octobre 2025

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 02 octobre 2025

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire** **de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

relatif aux facteurs d'exposition : données et distributions de référence pour la population en France – Démarche méthodologique générale

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 19 juillet 2016 afin de définir les données et les distributions de référence pour des facteurs d'exposition classés prioritaires :

- ▶ la masse corporelle (nommé « poids corporel », dans la décision d'autosaisine),
- ▶ le taux d'inhalation (nommé « débit respiratoire », dans la décision d'autosaisine),
- ▶ les budgets espaces-temps-activités,

à partir des données existantes, et de formuler des recommandations concernant leur utilisation en vue d'alimenter les évaluations des risques pour la population en France (population générale, travailleurs et populations sensibles), menées notamment à l'Anses.

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA SAISINE

Dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires, l'évaluation de l'exposition constitue une étape de prime importance. L'exposition d'un individu à un agent, y compris dans le cadre professionnel, dépend de ses habitudes comportementales (e.g. budget espaces-temps-activités, consommation alimentaire), ses caractéristiques morphologiques (e.g. masse corporelle) ou physiologiques (e.g. taux d'inhalation), etc. Ces caractéristiques individuelles sont appelées des facteurs d'exposition¹.

Au même titre que la connaissance de la nature et des niveaux des contaminations des milieux ou des aliments, celle des facteurs d'exposition est fondamentale pour l'évaluation objective des risques sanitaires, aussi bien dans le domaine de la santé-environnement qu'en santé au travail, et ainsi permettre d'éclairer les prises de décision en matière de gestion des risques d'exposition de la population.

La distribution des facteurs d'exposition dans la population varie géographiquement – d'un pays à un autre, d'une région à une autre – et dans le temps. Ainsi, pour évaluer de manière réaliste les risques sanitaires pour la France, il est indispensable de disposer d'estimations actualisées sur les facteurs d'exposition pour la population en France, à l'instar de l'*Exposure factors handbook* pour la population des États-Unis d'Amérique.

En France, seule la banque de données CIBLEX existe aujourd'hui. Développée en 2003 pour les besoins de l'évaluation des sites et sols pollués, elle n'a pas été mise à jour depuis. CIBLEX présente une compilation d'informations sur quelques facteurs d'exposition et ne documente pas leur variabilité au sein de la population. Un travail spécifique pour estimer les distributions des facteurs d'exposition importants pour les évaluations des risques sanitaires est donc nécessaire. Il doit s'appuyer sur des données les plus récentes, portant sur la population en France, et une démarche méthodologique standardisée

En 2016, l'Anses s'est autosaisie dans cette perspective. L'objectif premier était d'établir la démarche méthodologique générale pour définir les données et les distributions de référence d'un facteur d'exposition, pour la population en France et les populations particulières d'intérêt (e.g. enfants, seniors, femmes en âge de procréer), à partir des données existantes, puis de mettre en œuvre cette démarche pour des facteurs d'exposition prioritaires. Au regard des besoins recensés par l'Anses, dans le cadre d'un atelier de travail du réseau R31² de partenaires de l'Anses, les trois facteurs prioritaires suivants ont été identifiés : la masse corporelle, le taux d'inhalation et les budgets espaces-temps-activités. Ces facteurs sont des déterminants majeurs de l'exposition des individus, quel que soit l'agent considéré (chimique, physique ou biologique) et selon la ou les voies d'exposition mises en jeu (orale, cutanée ou inhalée). Ils peuvent également entrer dans l'établissement des valeurs sanitaires de référence (e.g. valeurs guides de l'air intérieur, valeurs limites d'exposition professionnelle).

En l'absence de donnée de référence de ces facteurs d'exposition pour la population, celles actuellement utilisées en évaluation des risques sanitaires en France peuvent varier d'une évaluation à une autre tout en étant potentiellement limitées en termes de représentativité de la population. Cela peut nuire à la précision, la robustesse et la comparabilité des résultats des évaluations des risques. Les facteurs d'exposition évalués dans le cadre des présents

¹ Aussi appelées variables humaines d'exposition

² Réseau défini par l'article R1313-1 du Code de la santé publique

travaux de l'Anses visent à proposer des données de référence nationale à utiliser pour toute évaluation des expositions de la population en France et des risques associés. Un tel référentiel participera à l'harmonisation des pratiques et à une meilleure comparabilité et transparence des évaluations des risques sanitaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail « Facteurs d'exposition ».

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter tout risque de conflit d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

Les produits de l'expertise comprennent quatre avis et quatre rapports d'expertise collective correspondants. Les premiers avis et rapport décrivent la démarche méthodologique générale à mettre en œuvre pour établir les données et les distributions de référence d'un facteur d'exposition, ainsi que les outils développés pour la standardisation de sa mise en œuvre. Les trois autres avis et rapports correspondants sont spécifiques aux facteurs d'exposition étudiés, soit la masse corporelle, le taux d'inhalation et les budgets Espaces-Temps-Activités. Ces rapports ont été transmis pour consultation aux Comités d'experts spécialisés « Air », « Eau », « Agents physiques », « Nutrition » et « Valeurs sanitaires de référence » et tiennent compte des observations et éléments complémentaires fournis par ceux-ci.

Le présent avis concerne la démarche méthodologique générale définie pour l'évaluation des facteurs d'exposition.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL « FACTEURS D'EXPOSITION »

La démarche méthodologique générale vise à préciser la manière dont est déterminée la distribution d'un facteur d'exposition donné, pour la population en France dans son intégralité, puis par sexe, âge et zone géographique (France hexagonale et Corse, et départements et régions d'outremer), en vue d'une utilisation en évaluation des risques sanitaires.

Le principe de base sur lequel elle repose est l'utilisation des données individuelles déjà disponibles. Cela pose trois difficultés méthodologiques majeures. La première est d'identifier puis d'évaluer la pertinence et la validité des données individuelles disponibles. La deuxième est de ré-analyser les données individuelles issues d'une ou plusieurs études, de manière poolée si cela s'avère pertinent. La troisième est d'identifier les limites des données et des méthodes utilisées et de quantifier les incertitudes associées aux distributions obtenues. Ainsi, la démarche générale établie comprend les étapes suivantes :

- la définition des objectifs spécifiques de l'étude : il s'agit de préciser les quantités les plus pertinentes à estimer pour le facteur d'exposition considéré (e.g. taux quotidien

d'inhalation ou taux d'inhalation selon l'intensité de l'activité pratiquée), les (sous-) populations cibles, notamment en termes de classes d'âge, de sexe et de zone géographique ainsi que les statistiques des distributions (e.g. moyenne, écart-type, centiles) des quantités à estimer ;

- l'identification des données existantes et la sélection des données à retenir : cette étape s'effectue selon les recommandations du guide méthodologique de l'Anses en matière de revue de la littérature. Elle consiste en une revue systématique de la littérature, avec notamment la définition au préalable des critères d'éligibilité et d'inclusion des études, l'exhaustivité de la recherche des études, l'examen de leur éligibilité et l'évaluation de leur qualité avant de statuer sur leur inclusion. L'objectif recherché est de disposer de données de qualité en quantité suffisante pour permettre d'obtenir des estimations représentatives des (sous-)populations cibles, avec la plus faible incertitude ;
- l'obtention des données individuelles et leur stockage : pour chaque étude retenue, une procédure de demande d'accès aux données individuelles, auprès du ou des propriétaire(s) est engagée, à moins que ces données ne soient d'ores et déjà publiques. Pour chaque demande, le principe de parcimonie (*i.e.* demande réduite aux seules données nécessaires à l'expertise) est à respecter. Par ailleurs, pour chaque jeu de données, une convention d'utilisation entre l'Anses et le propriétaire des données doit être signée et, si nécessaire, les démarches nécessaires auprès des instances administratives adéquates (e.g. Commission nationale de l'informatique et des libertés – CNIL), accomplies. L'ensemble des données individuelles mises à disposition doit être stocké sur un serveur informatique sécurisé de l'Agence en cohérence avec le niveau de sécurité exigé ;
- la gestion des données : cette étape a pour but de constituer, à partir des données individuelles des études retenues, la base de données unique servant à l'analyse des données, appelée « base de données d'analyse ». Elle se décline en deux grandes phases : d'une part, le nettoyage des données des études individuelles, consistant à s'assurer que les données transmises soient complètes et exactes, et le cas échéant, que le traitement des erreurs (e.g., valeurs manquantes, aberrantes, doublons) soit défini et mis en œuvre, et d'autre part, la construction des variables nécessaires à l'analyse ;
- le développement du plan d'analyse statistique et sa mise en œuvre : il s'agit de définir, décrire et mettre en œuvre l'approche statistique et le processus de validation pour produire les estimations des distributions des quantités à estimer pour caractériser le facteur d'exposition considéré ;
- la définition de la méthode d'analyse d'incertitude et sa mise en œuvre : cette étape est menée selon les recommandations du guide méthodologique de l'Anses en matière d'analyse d'incertitude. Elle inclut l'identification des sources d'incertitude rencontrées tout le long de l'expertise, une description narrative de ces sources, l'évaluation individuelle de celles nécessitant une analyse approfondie, et l'évaluation de l'impact combiné des incertitudes sur les estimations obtenues. Lorsque les données disponibles le permettent, les approches quantitatives permettant d'exprimer l'incertitude des estimations sous la forme d'un intervalle de confiance, seront privilégiées. Quelle que soit la forme d'expression choisie, ces incertitudes doivent toujours accompagner les estimations auxquelles elles sont associées ;

- la formulation de recommandations sur l'utilisation des résultats obtenus : les recommandations concernant l'utilisation des distributions obtenues pour le facteur d'exposition considéré doivent être formulées en tenant compte des limites méthodologiques identifiées lors de l'analyse d'incertitude, dans le but de prévenir les mauvais usages ou usages inappropriés.

Cette démarche méthodologique a été mise en œuvre pour définir, pour la population en France, les données et les distributions de référence des facteurs d'exposition masse corporelle, taux d'inhalation et budgets espaces-temps-activités. Le groupe de travail « Facteurs d'exposition » recommande de mettre en œuvre la démarche pour établir données et les distributions de référence pour tout autre facteur d'exposition qui sera étudié à l'avenir.

Il souligne le rôle central des facteurs d'exposition pour l'évaluation des expositions et par suite, pour l'évaluation des risques sanitaires associés. Aussi, pour permettre une utilisation optimale des résultats d'expertise, il sera pertinent de créer une base de données nationale de référence sur les facteurs d'exposition, satisfaisant aux principes *FAIR* (pour « *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable* », en anglais) comportant dans un premier temps les résultats pour les trois facteurs étudiés à ce jour. En particulier, cette base de données intégrative devrait s'articuler avec un outil informatique d'interrogation qui facilitera l'accessibilité et la ré-utilisation de ces résultats.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte le rapport et les conclusions du groupe de travail « Facteurs d'exposition ».

Elle souligne le caractère essentiel et pionnier de ce travail, réalisé dans le cadre d'une auto-saisine.

L'application de cette méthodologie générale pour l'évaluation des facteurs d'exposition pris en compte dans les travaux d'évaluation quantitative des risques sanitaires doit permettre de standardiser la manière d'établir les distributions de ces facteurs d'exposition, notamment pour les travaux menés par l'Anses. La disponibilité de ces distributions permettra également de quantifier la variabilité des expositions dans la population et les incertitudes associées, selon une démarche transparente, structurée et reproductible. Cette transparence et cette reproductibilité apparaissent fondamentales compte tenu de la qualité très hétérogène à ce jour des données disponibles sur les facteurs d'exposition.

L'ensemble des résultats obtenus sur la base de cette méthodologie seront exploités par l'Anses aussi bien dans les guides méthodologiques dont elle a la responsabilité que, plus largement, dans ses travaux d'évaluation quantitative des risques sanitaires. Ces résultats visent par ailleurs à proposer des données de référence nationale à utiliser pour toute évaluation des expositions de la population en France et des risques associés. Un tel référentiel favorisera l'harmonisation des pratiques et une meilleure comparabilité et transparence des évaluations des risques sanitaires.

Depuis avril 2025, l'Anses a par ailleurs pris en charge la coordination du « *Green Data for Health* » (GD4H), plateforme collaborative de partage et de mise en connexion de données environnementales, en vue de les mettre en relation avec les données de santé – humaines

dans un premier temps. Les facteurs d'expositions déterminés grâce aux travaux de cette auto-saisine constituent des maillons précieux pour documenter les liens entre expositions et état de santé, par la quantification des risques. Aussi, l'Agence va analyser, avec les partenaires du GD4H, les voies de valorisation et de mise à disposition de ces résultats, d'intérêt collectif.

Pr Benoit Vallet

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis relatif aux facteurs d'exposition : données et distributions de référence pour la population en France – Démarche méthodologique générale. Saisine 2016-SA-0157. Maisons-Alfort : Anses, 6 p.

Facteurs d'exposition : données et distributions de référence pour la population en France

Démarche méthodologique générale

Saisine 2016-SA-0157 Facteurs d'exposition

RAPPORT d'expertise hors évaluation des risques sanitaires

**Groupe de travail
« Facteurs d'exposition »**

Septembre 2025

Citation suggérée

Anses (2025). Facteurs d'exposition : données et distributions de référence pour la population en France – Démarche méthodologique générale (saisine 2016-SA-0157). Maisons-Alfort : Anses, 27 p.

Mots clés

Facteur d'exposition, humain, revue systématique, analyse des données individuelles poolées, modélisation, analyse d'incertitude

Key Words

Exposure factors, human, systematic review, pooled individual data analysis, modeling, uncertainty analysis

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts 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.

GROUPE DE TRAVAIL « FACTEURS D'EXPOSITION » (GT FE)

Présidents

Mme Irina GUSEVA-CANU (depuis le 4 janvier 2021) – Centre universitaire de médecine générale et de santé publique de Lausanne (Unisanté).

M. Raymond VINCENT (jusqu'au 7 décembre 2020) – Retraité de l'INRS.

Vice-présidents

M. Benjamin GUINHOYA (depuis le 4 janvier 2021) – Université de Lille.

Mme. Irina GUSEVA-CANU (jusqu'au 4 janvier 2021) – Centre universitaire de médecine générale et de santé publique de Lausanne (Unisanté).

Membres

Mme Roseline BONNARD – Ingénieure à l'INERIS – *Évaluation des risques sanitaires des sites et sols pollués et des installations classées, modélisation des expositions, facteurs d'exposition, évaluation des incertitudes.*

M. Jérémie BOTTON – Épidémiologiste à Epi-Phare ANSM-CNAM – *Épidémiologie environnementale, modélisation de la croissance, Pharmacoépidémiologie.*

M. Frédéric CLERC – Statisticien-modélisateur à l'INRS – *Statistique, modélisation, évaluation de l'exposition professionnelle.*

Mme Anne-Sophie FICHEUX – Ingénieure de recherche à l'Université de Bretagne Occidentale – *Méthodologie d'enquête de consommation, évaluation des expositions, évaluation des risques sanitaires.*

Mme Natalie von GOETZ – Collaboratrice scientifique à l'Office Fédéral de la Santé Publique et enseignante à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich (Bern, Suisse) – *Chimie, exposition agrégée, exposition aux produits de consommation, exposition par contact cutané, évaluation des risques sanitaires.*

M. Benjamin GUINHOYA – Enseignant-chercheur à l'université de Lille – *Épidémiologie, physiologie de l'exercice, données de vie réelle et modélisation, facteurs staturaux et comportements de mouvement (activité physique, sédentarité et sommeil) de la mère et de l'enfant.*

Mme. Irina GUSEVA-CANU – PU à l'Université de Lausanne ; responsable du secteur académique au centre universitaire de médecine générale et de santé publique (Unisanté) – *Épidémiologie, expologie des agents chimiques et physiques, évaluation des risques sanitaires, santé au travail.*

M. Sébastien HULO – PU-PH à l'Université de Lille – *Physiologie respiratoire, exposition professionnelle et environnementale, santé au travail.*

M. Youssef OULHOTE – Enseignant-chercheur à Harvard T.H. Chan School of Public Health, à Boston et Chercheur associé à l'Université de Laval – *Épidémiologie, statistique, modélisation, exposition prénatales aux contaminants environnementaux, évaluation des risques sanitaires.*

M. Raymond VINCENT (démission le 7 décembre 2020) – Retraité de l'INRS – *Chimie, métrologie des polluants, toxicologie, évaluation des risques sanitaires, santé au travail.*

M. Alain THOMASSIN – Ingénieur à l'IRSN – *Expertises et développements d'outils et méthodes de l'évaluation des expositions aux rayonnements ionisants.*

Mme Chantal THORIN – Professeur agrégée de mathématique à Oniris – *Modélisation des courbes doses-réponses, modèles à effets mixtes, développements d'outils d'analyses de données en imagerie de médecine vétérinaire.*

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Sandrine FRAIZE-FRONTIER – Chef de projets scientifiques – Anses

M. Chris ROTH – Chef d'unité – Anses

Contribution scientifique

Mme Sandrine FRAIZE-FRONTIER – Chef de projets scientifiques – Anses

M. Chris ROTH – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

M. Régis MOLINET – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	6
Glossaire.....	7
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	9
1.1 Contexte	9
1.2 Objet de la saisine	11
1.3 Moyens mis en œuvre et organisation	11
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	12
2 Objectifs spécifiques	12
3 Démarche méthodologique générale	13
3.1 Définition des objectifs spécifiques de l'étude d'un facteur d'exposition	13
3.2 Elaboration de la méthode d'identification des données existantes et de sélection des données à utiliser	14
3.2.1 Revue de la littérature	14
3.2.1.1 Critères d'éligibilité et d'inclusion	14
3.2.1.2 Processus de recherche et sélection des études	16
3.3 Recueil éventuel des nouvelles données et suivi de l'étude	18
3.4 Procédure d'obtention des données, leur stockage et leur accessibilité	19
3.5 Lignes directrices pour la gestion des données.....	19
3.5.1 Nettoyage des données	19
3.5.2 Construction des variables nécessaires à l'analyse	20
3.6 Développement et mis en œuvre du plan d'analyse statistique	21
3.7 Analyse d'incertitude.....	22
4 Organisation et outils	22
5 Formulation des recommandations.....	23
6 Conclusion du groupe de travail	23
7 Bibliographie.....	25
ANNEXES.....	26
Annexe 1 : Décision d'autosaisine	27

Sigles et abréviations

BETA : budgets espaces-temps-activités

BMR : taux métabolique de base (en anglais « *basal metabolic rate* »)

CES : Comité d'experts spécialisés

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CSS : Comité du secret statistique

DROM : départements et régions d'outremer

GT FE : groupe de travail « Facteurs d'exposition »

PBTK : modèle toxicocinétique physiologique (en anglais « *physiologically-based toxicokinetic* »)

PCS : profession et catégorie socio-professionnelle

Glossaire

Par défaut, les définitions de ce glossaire sont issues de glossaires existants, en particulier celui de *ISES Europe (Europe Regional Chapter of the International Society of Exposure Science)* (Heinemeyer et al., 2022).

Analyse d'incertitude : en évaluation des risques, l'analyse d'incertitude est définie comme un processus ayant pour objectif d'identifier, de décrire, de quantifier et de communiquer les incertitudes associées aux résultats de l'évaluation (ANSES 2016).

Agent : Entité chimique, biologique ou physique qui entre en contact avec une cible (organisme, système ou (sous-)population) (Heinemeyer et al. 2022).

Dose absorbée : la dose absorbée – appelée aussi « dose interne » – représente la quantité d'un agent qui pénètre dans l'organisme en traversant une barrière d'absorption (Heinemeyer et al. 2022).

Dose interne : voir dose absorbée

Dose toxique : dose biologique efficace

Exposition : contact entre un agent et une cible. L'exposition à un agent donné est mesurée par la concentration ou la quantité d'agent qui atteint l'organisme, le système ou la (sous-)population cible (*i.e.* son intensité ou son amplitude), selon une fréquence d'exposition spécifique pour une durée d'exposition définie (Heinemeyer et al. 2022).

Évaluation de l'exposition : Processus consistant à estimer ou à mesurer l'amplitude (ou intensité, *i.e.* la concentration ou la quantité d'agent qui atteint l'organisme, le système ou la (sous-)population cible), la fréquence et la durée de l'exposition à un agent, ainsi que le nombre et les caractéristiques de la population exposée (Heinemeyer et al. 2022).

Évaluation des risques : Processus destiné à calculer ou à estimer le risque pour un organisme, un système ou une (sous-)population cible considéré, incluant l'identification des incertitudes qui y sont liées, à la suite d'une exposition à un agent particulier, en tenant compte des caractéristiques inhérentes à l'agent en question ainsi qu'aux caractéristiques du système cible spécifique. Le processus d'évaluation des risques comprend quatre étapes : l'identification du danger, la caractérisation du danger (ou l'évaluation dose-réponse), l'évaluation de l'exposition et la caractérisation du risque. L'évaluation des risques est la première composante d'un processus d'analyse des risques (Heinemeyer et al. 2022).

Exposition externe : exposition d'un organisme au niveau d'une barrière exposition avant qu'elle ne soit absorbée par l'organisme (Heinemeyer et al. 2022).

Facteur d'exposition : Les facteurs d'exposition sont des paramètres d'exposition liés au comportement et aux caractéristiques humains qui contribuent à déterminer l'exposition d'un individu à un agent (Heinemeyer et al. 2022).

Masse corporelle : masse totale du corps humain (kg), sans considération particulière pour des masses particulières pouvant intervenir dans des évaluations de risques spécifiques, comme par exemple la masse grasse.

Taux d'inhalation : volume d'air inhalé par l'individu (en L ou m³) rapporté à une période de temps (une minute, 24h, ...). Le taux d'inhalation s'exprime en L.min⁻¹ ou m³.j⁻¹, rapporté éventuellement à la masse corporelle (L.min⁻¹.kg⁻¹ ou m³.j⁻¹.kg⁻¹). Lors que la période de temps est une journée, on parlera de taux quotidien d'inhalation (TQI, en m³.j⁻¹).

Taux métabolique de base (BMR pour « *basal metabolic rate* » en anglais) : énergie minimale requise pour assurer le fonctionnement de l'organisme (*i.e.* maintenir l'activité métabolique des tissus, la circulation du sang, la respiration et les fonctions gastro-intestinales et rénale) et la thermorégulation.

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Les missions de l'Anses, fixées par l'article L.1313-1 du Code de la santé publique, sont de contribuer à assurer la sécurité sanitaire humaine dans le domaine de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en vue d'éclairer les pouvoirs publics dans leur politique sanitaire. L'Agence mène, à cet effet, des évaluations des risques liés à des agents – biologiques, chimiques ou physiques – auxquels un individu peut être exposé, volontairement ou non, à tous les âges et moments de sa vie, qu'il s'agisse d'expositions survenant au travail, lors de la vie courante, pendant les transports, les loisirs, ou les repas.

Dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires, l'évaluation de l'exposition constitue une étape de prime importance. L'exposition est définie comme un contact entre un agent et une cible. Dans le cadre de la présente expertise, la cible d'intérêt est l'être humain, quelles que soient ses caractéristiques sociodémographiques. En règle générale, l'exposition se caractérise par sa fréquence, sa durée et son intensité. En termes de mesure, l'intensité de l'exposition est la plus difficile à appréhender. Lorsqu'un individu est exposé à une substance chimique, une biotoxine, un agent infectieux ou encore un agent physique (e.g., le rayonnement ionisant), l'intensité de l'exposition correspond à la quantité d'agent mise en contact avec les barrières de l'organisme (e.g., parois intestinales, alvéoles pulmonaires, peau) (« *intake dose* » en anglais) ou, lorsqu'il y a absorption, la quantité d'agent absorbée dans l'organisme ou encore au niveau d'un organe-cible particulier (« *uptake dose* » en anglais). En toxicologie, la dose absorbée – appelée aussi dose interne – représente la quantité la plus pertinente à relier à la dose biologique efficace, également appelée la dose toxique. Cependant, une mesure directe de la dose absorbée dans des organes nécessiterait des procédures invasives comme le prélèvement de fluides biologiques au niveau des organes cibles ou une biopsie, peu acceptables en l'absence de maladie et, par conséquent, peu pratiquées. C'est pourquoi, le plus souvent, la dose absorbée est estimée, soit à partir de modèles toxicocinétiques physiologiques ou PBTK (pour « *physiologically-based toxicokinetic* », en anglais) lorsque des mesures plus facilement réalisables sont disponibles (e.g., concentrations de l'agent dans le sang, l'urine, les cheveux), soit à partir de mesures indirectes telles que la quantité d'agent dans un milieu (e.g., eau, air, sol) ou dans un produit (e.g., jouet, produit d'hygiène corporelle ou aliment), avant l'entrée de l'agent dans l'organisme. Ces mesures indirectes (e.g., concentration massique d'un métal par unité de volume d'air, d'eau ou de sol, nombre de particules ou de fibres par unité de volume d'air, quantité d'énergie d'ultraviolets par unité de surface) caractérisent l'« exposition externe ».

L'exposition externe d'un individu à un agent détermine l'exposition interne (la dose absorbée). Cette dernière dépend de variables individuelles comportementales (e.g. consommation alimentaire, budget espaces-temps-activités), morphologiques (e.g. masse corporelle, taille), physiologiques (e.g. taux d'inhalation) ou biologiques, appelées facteurs d'exposition. Par exemple, des individus de masse corporelle différente ou de capacité respiratoire différente et exposés à la même concentration d'un agent chimique dans l'air auront des expositions par inhalation différentes. Ainsi, la quantité de poussières présentes dans l'air intérieur des logements, avec par conséquence celle des différentes substances qui y sont contenues,

inhalée par un enfant ou encore la quantité de spores de moisissure présents dans l'air ambiant inhalée par un professionnel sur son lieu de travail dépendra de la capacité respiratoire des individus et aussi de l'intensité de leur activité physique au cours de l'exposition. De même, la quantité retenue de certains agents lipophiles absorbés par ingestion et accumulés dans le tissu adipeux augmente avec la part de la masse grasse des individus. En cas d'exposition cutanée aux ultraviolets, les doses externe et absorbée par un individu vont également présenter des variations importantes selon le temps qu'il passe à l'extérieur, la fréquence d'exposition de l'individu au soleil, son utilisation éventuelle d'écrans de protection. Ainsi, il est nécessaire de prendre en compte les facteurs d'exposition lorsque l'on estime les doses externes à partir des différentes sources d'exposition et la dose absorbée résultante.

La distribution des facteurs d'exposition dans la population peut varier dans le temps et l'espace (e.g., selon les pays, voire les régions). Ainsi, pour améliorer l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à des agents physiques, chimiques et biologiques, en France, il est indispensable de disposer de données actualisées sur les facteurs d'exposition de la population qui y réside.

Or, malgré leur importance pour évaluer les risques sanitaires, la distribution de ces facteurs reste peu documentée pour la population en France, voire européenne. En France, la banque de données CIBLEX compile des informations sur différents facteurs d'exposition (Beaugelin-Seiller *et al.* 2004). Cependant, ces informations datent et demandent à être mises à jour. De plus, conçue pour répondre essentiellement à la problématique des sites et sols pollués, CIBLEX ne documente pas toujours la variabilité des facteurs d'exposition au sein de la population. Des données plus récentes permettant d'estimer la distribution de ces facteurs existent, mais elles sont éparpillées, de qualité et de quantité très hétérogènes d'une source de données à une autre et d'un facteur d'exposition à un autre. Par ailleurs, certaines sources de données peuvent être mal documentées, ce qui rend leur (ré-)exploitation difficile voire impossible. Quant aux données étrangères disponibles plus ou moins récentes et basées sur des estimations ponctuelles, leur adéquation à la population en France paraît discutable. Du fait des approximations faites, elles pourraient représenter une source d'incertitude additionnelle en évaluation des risques.

En conséquence, à l'instar de l'*Exposure factors handbook* pour les États-Unis d'Amérique (U.S.EPA 2011), il est essentiel de constituer un référentiel national des facteurs d'exposition pour la France. La définition, pour chaque facteur d'exposition, de données et/ou de distributions de référence pour la population en France permettra de réduire l'incertitude en évaluation de l'exposition et des risques. Le référentiel ainsi constitué apportera un gain de qualité en termes de précision, de représentativité et de temps. Par ailleurs, il facilitera l'harmonisation des pratiques des évaluateurs, et permettra une meilleure comparabilité et transparence des résultats d'évaluations des risques.

Un recensement des besoins de l'Anses et des organismes membres du réseau R31¹ de l'Anses en matière de facteurs d'exposition a été réalisé. Il en est ressorti la priorisation des facteurs d'exposition suivants : la masse corporelle, le taux d'inhalation et les budgets espaces-temps-activités (BETA).

¹ Réseau d'organismes scientifiques intervenant dans le champ de compétences de l'Anses défini par l'article R1313-1 du Code de la santé publique.

1.2 Objet de la saisine

Par décision en date du 19 juillet 2016, l'Anses s'est autosaisie afin de définir les données et les distributions de référence pour des facteurs d'exposition classés prioritaires :

- ▶ la masse corporelle (nommé « poids corporel » dans la décision d'autosaisine),
- ▶ le taux d'inhalation (nommé « débit respiratoire » dans la décision d'autosaisine),
- ▶ les budgets espaces-temps-activités,

à partir des données existantes, et de formuler des recommandations concernant leur utilisation en vue d'alimenter les évaluations des risques de la population en France (population générale, travailleurs et populations sensibles), menées notamment à l'Anses (cf. Annexe 1).

Les objectifs de cette autosaisine sont les suivants :

- ▶ définir la démarche méthodologique générale pour l'étude d'un facteur d'exposition, en précisant notamment la méthode de recensement des données existantes, d'évaluation de la qualité de ces données, d'évaluation de leur pertinence pour l'évaluation des risques, de leur obtention, de leur traitement et de leur formatage en vue d'une utilisation en évaluation des risques ;
- ▶ élaborer les outils nécessaires à la standardisation de la mise en œuvre de la démarche méthodologique générale ;
- ▶ appliquer la démarche méthodologique générale et les outils précédemment établis aux facteurs d'exposition considérés afin de produire les données et les distributions de référence correspondantes et les recommandations de bonne pratique de leur utilisation.

Au final, cette autosaisine doit aboutir à quatre livrables : un rapport spécifique pour chacun des trois facteurs d'exposition et un rapport décrivant la démarche méthodologique générale, incluant l'analyse d'incertitude. Le présent rapport est dédié à la présentation de la démarche méthodologique générale et aux outils nécessaires à la standardisation de sa mise en œuvre.

1.3 Moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail « Facteurs d'exposition » (GT FE) l'instruction de cette saisine. Ainsi, ces travaux sont issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Les travaux d'expertise du GT FE (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques) ont été présentés à un comité de suivi interne, composé de représentants d'unités d'évaluation de l'Anses, et un comité de suivi externe, composé de représentants d'organismes membres du réseau R31 de l'Agence ainsi qu'aux Comités d'experts spécialisés (CES) « Air », « Eau », « Agents physiques », « Nutrition » et « Valeurs de Référence ». Ces différents comités ont été consultés sur les besoins pour les évaluations des risques afin de préciser, en particulier, les populations d'intérêt et le format de présentation des résultats dans les rapports d'expertise. Ils ont également été sollicités lors du recensement et du recueil des données issues d'études existantes.

Le présent rapport rend compte des travaux du GT FE sur la démarche méthodologique générale pour l'étude d'un facteur d'exposition. Il a été transmis pour information aux comités

de suivi interne et externe, et pour avis aux CES « Air », « Eau », « Agents physiques », « Nutrition » et « Valeurs de Référence ». Il tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par ces différents comités.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

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 tout risque de conflit d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Objectifs spécifiques

Les objectifs de l'expertise sont de :

1. définir la démarche méthodologique générale pour déterminer les données et distributions de référence d'un facteur d'exposition donné, pour la population en France, à partir de données existantes, ainsi que l'incertitude qui les entoure. Cette démarche couvrira, pour chaque facteur d'exposition étudié :
 - 1.1 la définition des objectifs spécifiques de l'étude, précisant en particulier les quantités à estimer, les (sous-)populations cibles, notamment en termes de classes d'âge, sexe et région² et le format des résultats attendus en vue d'une utilisation en évaluation des risques ;
 - 1.2 l'élaboration de la méthode d'identification des données existantes et de sélection des données à utiliser ;
 - 1.3 en cas d'insuffisance des données existantes, le développement du protocole de recueil des nouvelles données et suivi de l'étude ;
 - 1.4 la définition de la procédure d'obtention des données et leur stockage ;
 - 1.5 la définition des lignes directrices pour la gestion des données ;
 - 1.6 le développement du plan d'analyse statistique et sa mise en œuvre ;
 - 1.7 l'élaboration de la méthode d'analyse d'incertitude.
2. Définir l'organisation et les outils nécessaires à l'implémentation standardisée et sécurisée de la démarche ;
3. Formuler des recommandations concernant l'utilisation des données et distributions de référence d'un facteur d'exposition donné en vue d'alimenter les évaluations des risques de la population en France, menées notamment à l'Anses.

² France hexagonale et Corse, et Départements et région d'outremer (DROM)

3 Démarche méthodologique générale

La finalité de la démarche est de déterminer, pour chaque facteur d'exposition étudié, les données et la distribution de référence pour l'intégralité de la population résidant en France (France hexagonale, départements et régions d'outremer (DROM), ...), et le cas échéant, par sexe, âge et par zone géographique (e.g., France hexagonale et Corse *versus* DROM) en vue d'une utilisation en évaluation des risques. Son principe de base est d'identifier les données existantes, puis de les évaluer, et ensuite de sélectionner les données les plus pertinentes, et enfin de ré-analyser ces dernières. Un effort particulier est accordé à la recherche et l'obtention de données individuelles de qualité portant sur la population en France, puis, si cela s'avère pertinent, à leur combinaison. Une analyse d'incertitude portant sur les différents volets des travaux complète systématiquement la démarche.

Avant le démarrage du travail, il est important de s'assurer de la présence de l'ensemble des compétences nécessaires pour le traitement du facteur d'exposition considéré.

3.1 Définition des objectifs spécifiques de l'étude d'un facteur d'exposition

Les trois aspects à définir pour chaque facteur d'exposition spécifiquement sont : les variables à estimer, les statistiques à estimer et les populations ou sous-populations cibles.

Les variables à estimer : il est important de lister l'ensemble des variables qui caractérisent le facteur d'exposition considéré afin d'identifier celle (ou celles) qui sera (ou seront) évaluées. Par exemple, pour le taux d'inhalation, il pourrait s'agir du taux d'inhalation par niveau d'activité ou du taux quotidien d'inhalation. Pour la masse corporelle, il pourrait s'agir de la masse maigre et de la masse grasse, ou encore de la masse totale. Les variables *in fine* à estimer représentent un compromis entre les besoins et les données disponibles. Le but ici est de trouver un équilibre entre les variables les plus pertinentes pour l'évaluation des risques, dont celles estimées au niveau international, et la disponibilité des données requises.

Les statistiques à estimer : pour chaque variable, la liste minimale des statistiques à estimer doit être discutée et définie également selon les besoins et les données disponibles. Idéalement, pour une variable quantitative, les centiles de sa distribution cumulative³ sont indiqués. Pour une variable catégorielle (e.g., un phénotype, tel que le groupe sanguin ou la présence d'une mutation génétique), la répartition des fréquences par catégorie est à indiquer. Lorsque cela est possible, les intervalles de confiance des statistiques estimées sont également produits.

Les populations cibles : Généralement, la population vivant en France dans son intégralité est considérée. De plus, les populations particulières pertinentes pour le facteur d'exposition considéré sont définies, par exemple, en termes de sexe, de région, de classe d'âge, de statut pondéral, ou encore d'une condition physiologique (e.g., grossesse) ou sociale (e.g., profession et catégorie socioprofessionnelles (PCS)) particulière.

³ La distribution cumulative d'une variable aléatoire est également appelée « fonction de répartition »

3.2 Elaboration de la méthode d'identification des données existantes et de sélection des données à utiliser

Cette étape a pour but d'identifier et de sélectionner les données pertinentes qui pourront, si nécessaire, être regroupées en vue d'une analyse statistique combinée, également appelée l'analyse poolée (en reprenant le terme anglais « pooled analysis »). Le regroupement des données individuelles dans une analyse poolée offre plusieurs avantages dont les plus importants sont une meilleure couverture de la population ou des sous-populations cibles et une puissance statistique accrue grâce au plus grand nombre d'observations (van der Steen *et al.* 2008). L'objectif recherché est d'obtenir une estimation représentative de la population et des sous-population cibles, avec une moindre incertitude, de l'ensemble de la distribution cumulative du facteur d'exposition considéré, en plus de la valeur moyenne et de l'écart-type. L'analyse poolée permet également de comparer les résultats entre les études mais aussi entre les modalités d'une variable telle que la région ou le sexe afin de sélectionner le modèle le plus pertinent compte tenu des données disponibles. L'identification et la sélection des données pertinentes passent par une revue de littérature et l'examen approfondi des données disponibles, comme détaillé ci-dessous. Lors de ces étapes, la consultation des experts et des organismes nationaux, voire internationaux est souvent nécessaire.

3.2.1 Revue de la littérature

Idéalement, la revue de littérature doit être systématique et son protocole enregistré dans le registre PROSPERO (*Prospective register of systematic reviews*)⁴ (CRD 2009; Stewart *et al.* 2015). Dans tous les cas, les critères d'éligibilité et d'inclusion des études doivent être préalablement définis. Un effort particulier doit être apporté à l'exhaustivité de la recherche des études et à la rigueur de leur analyse lors de l'examen de leur éligibilité et de leur inclusion, y compris dans l'obtention des données individuelles des études éligibles, l'extraction des données d'intérêt, puis l'analyse de leur qualité.

La collaboration avec la documentaliste de l'Anses pour construire la ou les requêtes de recherche bibliographique et identifier les bases de données bibliographiques et autres sources documentaires pour cette recherche est préconisée.

3.2.1.1 Critères d'éligibilité et d'inclusion

Compte tenu des objectifs de l'expertise, les critères ci-après doivent être au préalable précisés :

- (1) les types de données recherchées (e.g., des données mesurées, déclarées et/ou modélisées) de la ou des variables considérées ;
- (2) la période d'observation de ces données (e.g., une période d'observation se limitant aux 10 ou 5 dernières années) ;
- (3) les (sous-)populations d'intérêt (e.g., population générale de France hexagonale, d'outremer ou une sous-population spécifique d'intérêt telle que les enfants, les personnes âgées ou encore les travailleurs) ;
- (4) les critères de qualité, notamment au regard de la représentativité de la population ou des sous-populations cibles. Les défauts de qualité appréhendés et caractérisés de la

⁴ <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>

manière la plus stricte et systématique sont les biais de sélection, les biais de mesure (ou d'observation) et la taille de l'échantillon de chaque étude.

Le biais de sélection peut survenir au moment de la constitution de l'échantillon de l'étude, du fait notamment d'une auto-sélection des participants désireux ou non de participer, et au moment de l'analyse statistique, suite à l'exclusion des participants, par exemple, ceux pour qui la valeur d'une variable importante est manquante ou les perdus de vue notamment dans une étude de cohorte. Dans la première situation, le biais de sélection peut être apprécié grâce au taux de réponse et en comparant les caractéristiques des répondants et des non-répondants. Dans la deuxième, il s'apprécie grâce à la proportion de perdus de vue et en comparant les caractéristiques des participants inclus et exclus des analyses. Les études à faible potentiel de biais de sélection sont à privilégier.

Le biais de mesure tient au fait que la « vraie » valeur de l'information à laquelle on s'intéresse est différente de celle que l'on recueille. Les causes des erreurs de mesure sont nombreuses. Elles peuvent être d'origine volontaire, notamment, lorsque le facteur considéré n'est pas mesuré mais déclaré par le sujet lui-même. Le sujet pourrait, en effet, le sous- ou surestimer. Par exemple, les individus en surpoids pourront vouloir déclarer un poids inférieur au poids réel, de même que dans le cas d'une exposition à un produit comme l'alcool ou le cannabis, la consommation déclarée pourrait être inférieure à la consommation réelle. Ce phénomène est connu sous le nom de biais de désirabilité sociale. Les erreurs de déclaration et le biais résultant peuvent également être non volontaires (e.g., défaut de mémoire, erreur d'écriture, erreur de codification). Une autre source d'erreur de mesure réside dans la période ou le moment du recueil d'information qui ne correspond pas toujours à l'objectif (par exemple période d'observation de quelques jours pour une mesure d'exposition chronique). Les études à faible potentiel d'erreurs de mesure sont à privilégier.

La taille de l'échantillon joue aussi un rôle important dans la représentativité de l'étude mais aussi dans sa puissance statistique ; un échantillon de grande taille permet de réduire, dans une certaine mesure, les erreurs d'échantillonnage et d'accroître la précision des estimations. Ainsi, les études portant sur un grand échantillon de participants sont à privilégier ;

- (5) les critères de disponibilité des données individuelles, tels que le coût et/ou le délai d'obtention d'accès aux données. Les données individuelles des études doivent être accessibles dans des conditions compatibles avec le mode de fonctionnement de l'Anses (e.g., transmises à l'Anses dans un délai permettant un temps d'analyse suffisant dans le respect du temps accordé à l'expertise).

À titre d'illustration : Pour l'expertise sur le facteur « masse corporelle », le GT FE a considéré l'ensemble des études ayant des données de mesures de la masse corporelle, réalisées après 2009, sur un échantillon de la population en France ou d'une sous-population, sans distinction de leur design, qu'il soit de type transversal, de cohorte ou cas-témoin. Toutefois, les études cas-témoins ont été considérées uniquement pour leur(s) groupe(s) témoins, les individus malades étant exclus de la population de référence. Le design de l'étude pouvant influencer sa qualité méthodologique et par conséquent, la qualité des données de masse corporelle recueillies, il a donc été pris en considération lors de l'évaluation de la qualité des études.

Le critère sine qua non d'éligibilité et d'inclusion d'une étude dans l'analyse poolée était sa représentativité pour la population générale en France, dans son ensemble ou pour une sous

population définie selon l'âge, le sexe et/ou la région géographique. Aussi, le GT FE a prêté une attention particulière à relever la taille de l'échantillon des études et caractériser leurs biais de sélection et de mesure (ou d'observation). Enfin, les données de certaines études satisfaisant aux précédents critères ne pouvant pas être mises à disposition sans compensation financière ou transmises dans les temps eu égard à la durée de l'expertise, en raison, par exemple, de démarches administratives et/ou réglementaires n'ont in fine pas été sélectionnées. Toutefois, la décision de ne pas retenir ces études n'a été actée qu'en dernier ressort, après avoir examiné l'ensemble des solutions de remédiation possible et seulement dans le cas où d'autres études permettaient de couvrir, avec des données similaires, l'ensemble de la population cible.

3.2.1.2 Processus de recherche et sélection des études

Ce processus se déroule en quatre étapes suivantes.

a. Identification des études et des publications

Pour identifier de manière exhaustive les études, puis les données existantes, il est recommandé de combiner plusieurs approches :

- (1) faire appel aux connaissances d'experts qu'ils soient membres du GT FE, scientifiques de l'Anses ou scientifiques reconnus du domaine étudié, en organisant, par exemple, un brainstorming, des auditions ou encore des consultations par courrier électronique ;
- (2) interroger au moins deux bases de données bibliographiques (e.g., Scopus et PubMed), de manière systématique, à l'aide de mots clés et d'équations de recherche.

À titre d'illustration : Dans le cadre de l'expertise sur le facteur « masse corporelle », l'identification des études potentiellement d'intérêt s'est amorcée par la tenue d'un brainstorming impliquant les membres du GT FE et des scientifiques de l'Anses. Les informations apportées par les participants étaient consolidées et enrichies en consultant le Portail Épidémiologie – France et d'autres sources d'informations accessibles en ligne. Les fiches descriptives du portail et les articles, rapports, sites internet, etc. répertoriés lors du brainstorming ont constitué le corpus initial de publications. Ce corpus a été complété en interrogeant les bases de données bibliographiques Scopus et PubMed⁵, puis en auditionnant des scientifiques reconnus du domaine.

L'appel aux connaissances des experts et des scientifiques reconnus du domaine préalablement à la recherche bibliographique est particulièrement recommandé lorsqu'il s'agit de facteurs d'exposition complexes. Par exemple, le taux d'inhalation s'est rapidement avéré comme un facteur d'exposition complexe, pour lequel trop peu de données de qualité existent et dont la mesure s'effectue, en général, de manière indirecte selon plusieurs techniques ou approches méthodologiques possibles. Dans ce cas, il est important de définir et/ou circonscrire assez rapidement la mesure choisie et d'identifier les paramètres entrant en jeu dans l'estimation des variables caractérisant le facteur d'exposition considéré. Pour ce faire, plusieurs recherches bibliographiques peuvent être nécessaire (ANSES 2023).

b. Sélection des études et des publications

La sélection des études se fonde sur une lecture des titres, résumés et mots clés du corpus de publications constitué lors de l'étape d'identification ci-dessus. Le processus se déroule en deux temps. Les publications identifiées sont tout d'abord réparties entre les membres du GT

⁵ L'équation de recherche utilisée était : (((("body mass" OR "body weight") AND ("measure*")) AND NOT ("self-reported")) AND (("man" OR "men" OR "woman" OR "women" OR "child*" OR "Human") AND NOT ("animal*")) AND ("French" OR "France")).

FE et les scientifiques de l'Anses impliqués dans l'expertise, afin d'être évaluées et, le cas échéant, sélectionnées, de manière indépendante. Puis, l'évaluation de chaque publication ainsi que le choix établi par l'évaluateur quant à sa sélection ou non sont présentés en séance plénière du GT FE. Après revue consensuelle de chaque publication, une décision collégiale est arrêtée. Afin d'assurer la traçabilité et la reproductibilité de l'évaluation, il est important de standardiser l'exercice, en utilisant une grille de lecture préétablie, par exemple, sous la forme d'un tableau sous MS Excel®. Les informations utilisées doivent être relevées et enregistrées, et les décisions du collectif d'experts, notamment au regard des études exclues à cette étape, documentées.

À titre d'illustration : Dans le cadre de l'expertise sur le facteur « masse corporelle », les informations relevées ont couvert notamment la définition et la taille de l'échantillon de l'étude faisant l'objet de la publication, à savoir la couverture géographique, le type de population (e.g., population générale, travailleurs), les classes d'âge couvertes, le sexe, le nombre de sujets, si la masse corporelle des sujets était mesurée par l'investigateur ou déclarée par les sujets eux-même, la période de collecte des données, le financement (public ou privé) de l'étude, et l'accessibilité des données.

c. Éligibilité des études

Cette étape concerne l'ensemble des publications sélectionnées à l'étape précédente. Le processus se déroule, encore une fois, en deux temps. Le corpus de publications sélectionnées est tout d'abord réparti entre les membres du GT FE et les scientifiques de l'Anses impliqués dans l'expertise, afin d'être examiné de manière indépendante. Puis, l'examen de chaque publication ainsi que le choix établi par l'évaluateur quant à l'éligibilité ou non de l'étude faisant l'objet de la publication sont présentés en séance plénière du GT FE. Après revue consensuelle de chaque publication, une décision collégiale est arrêtée. Pour chaque étude, la satisfaction des critères d'éligibilité est examinée sur la base d'une lecture du texte intégral des publications dont elle fait l'objet. De même que pour l'étape de sélection, afin d'assurer la traçabilité et la reproductibilité, il est important de standardiser l'exercice, en utilisant une grille de lecture préétablie. Les informations utilisées doivent être relevées et enregistrées, et les décisions du collectif d'experts, notamment au regard des études exclues à cette étape, documentées.

À titre d'illustration : Dans le cadre de l'expertise sur le facteur « masse corporelle », une grille de lecture a été élaborée sous MS Excel® pour permettre de colliger les informations – les mêmes que celles sur laquelle repose la sélection préalable – avec un niveau de détail permettant de confirmer ou d'infirmer avec plus de certitude le respect des critères d'éligibilité.

d. Évaluation de la qualité des études

L'appréciation de la qualité d'une étude porte sur les éléments qui concernent directement les données susceptibles d'être utilisées par la suite dans l'analyse. Elle consiste pour l'essentiel en une évaluation des risques de biais – en particulier des biais de sélection et des biais de mesure – au regard de l'objectif de l'analyse. Cette évaluation se déroule en trois étapes. Elle débute lors de l'examen d'éligibilité des études en s'appuyant sur une fiche de lecture complétée. Elle est ensuite approfondie pour les études éligibles. Dans cette perspective, les responsables scientifiques des études éligibles sont conviés pour une audition. Les auditions se tiennent en présence d'au moins deux membres du GT FE et d'un scientifique de l'Anses impliqué dans l'expertise. Une trame de présentation standardisée avec une liste de questions spécifiques leurs sont adressées en amont de l'audition. L'objectif est de disposer d'une description suffisamment détaillée et précise de chaque étude éligible, en vue de consolider l'évaluation. À cette fin, une attention toute particulière doit être accordée à la description de la méthode d'échantillonnage, de la population couverte et de sa représentativité, de la méthode de recueil et de l'accessibilité des données. Sur la base des informations recueillies, l'exclusion ou non de chaque étude de la suite du processus est statuée de manière collégiale. La dernière étape d'évaluation concerne les études retenues à l'issue des auditions et pour lesquelles des données sont disponibles pour l'expertise. Elle s'appuie sur l'analyse exploratoire de ces données. L'inclusion définitive de chaque étude est arrêtée au regard de la qualité et de la quantité de données disponibles pour cette étude comparée à l'ensemble des données disponibles pour les autres études.

e. Inclusion des études clés

L'ensemble du processus de sélection des études doit être présenté à l'aide d'un diagramme de flux d'études tel que celui proposé par le consortium PRISMA⁶, littéralement commenté.

3.3 Recueil éventuel des nouvelles données et suivi de l'étude

Cette étape est réalisée uniquement en cas d'insuffisance ou d'absence des données existantes. Dans ce cas, un protocole d'étude permettant le recueil des données nécessaires doit être établi. La réalisation de cette étude est ensuite confiée à une équipe de recherche compétente. Celle-ci est choisie selon la procédure administrative en vigueur à l'Anses.

Le protocole d'étude est rédigé conformément à un plan de recherche standard, en définissant l'objectif de l'étude, la population cible, les variables principales, ainsi que les méthodes de leur mesure, leur traitement informatique, leur analyse statistique et le format des résultats souhaités (Rothman 2012). La récupération des résultats de l'étude et des données générées se fait conformément aux dispositions administratives prédéfinies. L'intégration des données dans la base de données se fait comme pour tout autre type d'études-clés identifiées au cours de l'expertise. Le GT suit la réalisation de l'étude et valide les résultats au fur et à mesure.

À titre d'illustration : Dans le cadre de l'expertise sur le facteur « taux d'inhalation », la revue systématique de littérature a permis d'identifier les équations prédictives du métabolisme de base⁷ les plus pertinentes pour les adultes de 18 à 65 ans, mais n'a pas permis d'identifier celles pour la population de plus de 65 ans. Pour combler cette lacune, le GT a rédigé un

⁶ <https://prisma-statement.org//PRISMAStatement/FlowDiagram>

⁷ Le taux métabolique de base (en anglais *Basal Metabolic Rate* – *BMR*) est un paramètre essentiel de calcul de l'énergie consommée quotidiennement et donc du taux d'inhalation

protocole d'étude et confié sa réalisation à une équipe de recherche spécialisée dans le cadre d'une convention de recherche et développement (CRD) avec l'Anses.

3.4 Procédure d'obtention des données, leur stockage et leur accessibilité

Pour chaque étude sélectionnée, à l'exception de celles dont les données sont d'ores et déjà publiques, l'Anses engage une procédure de demande d'accès aux données individuelles, auprès du ou des propriétaire(s). Lorsque nécessaire, le Comité du Secret Statistique⁸ (CSS) et/ou Quetelet PROGEDO Diffusion⁹ sont sollicités. Pour chaque demande, le principe de parcimonie (*i.e.* réduction de la demande aux seules données nécessaires à l'expertise) est à respecter. Par ailleurs, pour chaque jeu de données, une convention d'utilisation entre l'Anses et le propriétaire des données doit être signée et les démarches nécessaires auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), accomplies. L'ensemble des données individuelles mises à disposition pour l'expertise doit être stocké sur un serveur informatique sécurisé de l'Agence dédié aux travaux d'expertise du GT FE (cf. paragraphe 0).

3.5 Lignes directrices pour la gestion des données

Cette étape vise à constituer la base de données devant servir à l'analyse des données, appelée « base de données d'analyse ». Elle comprend deux grandes phases de gestion de données ou de data management :

- 1) le nettoyage, consistant à s'assurer que les données transmises couvrent toutes les variables nécessaires aux analyses, qu'elles soient complètes et exactes, à savoir exemptes d'erreurs (*e.g.*, valeurs manquantes, aberrantes, doublons) et le cas échéant, que leur traitement soit défini et mis en œuvre ;
- 2) la construction des variables nécessaires à l'analyse et leur traitement mis en œuvre.

3.5.1 Nettoyage des données

L'objectif de cette phase est d'identifier le format des données et de repérer la présence d'éventuelles données manquantes ou incohérentes (*e.g.*, valeurs extrêmes ou aberrantes, doublons). L'exercice s'effectue par étude sélectionnée afin de revenir, si nécessaire, vers les propriétaires de l'étude pour qu'ils procèdent à une vérification des données et apportent si besoin les corrections. Pour cela, chaque jeu de données disponible doit faire l'objet d'une analyse exploratoire consistant en un tri à plat de toutes les variables intervenant dans la construction des variables nécessaires à l'analyse des données (*e.g.*, pour le facteur d'exposition « masse corporelle », l'année de pesée, l'âge, le sexe, la PCS et la zone géographique (France hexagonale et Corse ou DROM)).

À l'issue de l'étape de vérification, les variables d'intérêt, *i.e.* celles devant intervenir dans la construction des variables à analyser, sont extraites de chaque jeu de données exploré, et le cas échéant, harmonisées en prévision de leur compilation. Ainsi, pour chacune de ces

⁸ <https://www.comite-du-secret.fr/>

⁹ Quetelet PROGEDO Diffusion (<http://quetelet.progedo.fr/>), anciennement Réseau Quetelet, est le département de la diffusion des données françaises en sciences humaines et sociales à destination de la communauté de recherche

variables, un format standard et une stratégie de gestion des données manquantes ou incohérentes sont définis et appliqués. La gestion des données manquantes ou aberrantes (e.g., l'imputation ou non des données manquantes et le cas échéant, le choix de la méthode d'imputation) doit être discutée en tenant notamment compte de la distribution de la variable concernée.

À titre d'illustration : Dans le cadre de l'expertise sur le facteur « taux d'inhalation », les données de masse corporelle et de taille sont indispensables pour évaluer le statut pondéral puis le BMR. Les données manquantes de masse corporelle et de taille ont été imputées selon la méthode d'imputation multiples mise en œuvre selon l'algorithme MICE (Van Buuren 2018).

3.5.2 Construction des variables nécessaires à l'analyse

Les différents jeux de données « nettoyés » sont ensuite compilés ou combinés en vue de construire la base de données d'analyse. La combinaison des jeux de données se place dans le cadre d'analyse de données « poolée ». Elle est parfois nécessaire lorsque les données intervenant dans la construction des variables pour l'analyse de données ne sont pas toutes issues du même jeu de données. Pour chaque donnée intervenant dans cette construction, il convient d'y associer *a minima* le nom de l'étude dont elle est issue, la date et le lieu de réalisation de l'étude et l'identifiant du sujet.

Les variables nécessaires à l'analyse des données sont construites à partir de la base de données ainsi compilée. Ces variables doivent être formatées de manière adéquate pour l'analyse à laquelle elles sont destinées.

Lorsque les jeux de données sont issus d'échantillons d'une population, la nécessité de la mise en œuvre ou non d'une pondération est à acter, dans la perspective d'assurer une représentativité des données pour la population cible. De même, les caractéristiques du plan de sondage (stratification, tirage en grappe) doivent être renseignés pour caractériser ultérieurement les incertitudes liées à l'échantillonnage aléatoire.

À titre d'illustration : Dans le cadre de l'expertise sur le facteur « budgets espaces-temps-activités », les variables nécessaires à l'estimation des durées journalières d'activité ou de séjour dans un lieu sont :

- la variable indiquant la pratique ou non d'une activité considérée, au cours d'une journée, par un individu donné ;
- la durée totale consacrée à l'activité considérée au cours d'une journée (en minutes) ;
- la variable indiquant la fréquentation ou non d'un lieu considéré, au cours d'une journée, par un individu donné ;
- la durée totale de séjour dans le lieu considéré au cours d'une journée (en minutes).

Ainsi, la base de données d'analyse suivante a été construite pour les différentes activités et les différents lieux considérés.

Tableau 1 : Liste des variables de la table TCar construite pour estimer les durées journalières consacrées aux activités et passés dans les lieux, dans la population en France

Nom	Description	Format	Modalités
IDCAR	Identifiant du carnet	Caractère (long. = 13)	
POND_CARNET	Pondération du carnet	Numérique (long. = 8)	
REGION	Région de résidence du sujet ayant rempli le carnet	Caractère (long. = 1)	1 = Métropole 2 = DROM
CL_AGE	Classe d'âge du sujet ayant rempli le carnet	Caractère (long. = 1)	1 = [11 ; 18[2 = [18 ; 65[3 = 65 ans et plus
SEXE	Sexe du sujet ayant rempli le carnet	Caractère (long. = 1)	1 = Masculin ; 2 = Féminin
PACT1-PACT164	variables indiquant, pour chaque activité de la nomenclature des activités, la pratique par l'individu	Caractère (long. = 1)	0 = Non ; 1 = Oui
DACT1-DACT164	durées journalières consacrées par l'individu, à chacune des 140 activités de la nomenclature des activités	Numérique (long. = 8)	
PLIEU1-PLIEU14	variables indiquant la fréquentation de chaque lieu de la nomenclature des lieux, par l'individu	Caractère (long. = 1)	0 = Non ; 1 = Oui
DLIEU1-DLIEU14	durées journalières passées par l'individu, dans chacun des lieux de la nomenclature des lieux	Numérique (long. = 8)	

3.6 Développement et mis en œuvre du plan d'analyse statistique

L'objectif de cette phase est de définir et décrire en détail l'approche statistique à appliquer pour produire les résultats attendus (*i.e.* les données et distributions¹⁰ de référence du facteur d'exposition considéré). Le plan d'analyse statistique doit être suffisamment précis et expliciter les méthodes à utiliser ainsi que les variables d'analyse issues de la phase précédente sur lesquelles ces méthodes sont appliquées. Si l'analyse se fait selon un mode séquentiel, avec

¹⁰ données et distribution caractérisées par la liste des statistiques suivantes : moyenne, écart-type et centiles 1, 2,5, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97,5 et 99

plusieurs étapes de calcul, l'ensemble des étapes doivent être présentées dans l'ordre prévu de leur réalisation. Le cas échéant, le plan d'analyse statistique doit également décrire les analyses de sensibilité pertinentes (e.g. avec et en excluant les données manquantes).

Il est également nécessaire de définir et présenter, dans le plan d'analyse statistique, le processus de validation des résultats obtenus. Cela pourrait prendre la forme d'analyse complémentaire.

3.7 Analyse d'incertitude

L'analyse d'incertitude a pour objectif d'identifier et de caractériser les limites de l'expertise portant sur la détermination des données et des distributions de référence pour un facteur d'exposition considéré et d'en interpréter les estimations obtenues. Cette analyse est conduite en appliquant la démarche recommandée par le GT « Méthodologie de l'évaluation des risques » de l'Anses (GT MER) (ANSES 2016, 2017). Elle consiste tout d'abord à identifier et décrire toutes les sources d'incertitude rencontrées tout le long de l'expertise. L'enjeu de cette phase est de disposer d'une vue d'ensemble des sources d'incertitude afin de pouvoir sélectionner celles qui devraient être approfondies dans la suite de l'analyse. Pour des questions de complétude des résultats d'une part, et d'harmonisation des pratiques au sein de l'Anses d'autre part, cet exercice s'appuie sur une classification des sources d'incertitude qui sert de checklist pour réaliser cet inventaire (ANSES 2016, 2017).

Parmi les sources d'incertitude identifiées, celles retenues selon l'expertise du GT pour une analyse plus approfondie, font ensuite l'objet d'une évaluation individuelle ; l'amplitude de chaque source d'incertitude, ainsi que son impact sur le résultat de l'expertise sont caractérisés. Enfin, l'impact combiné des sources d'incertitude sur les estimations obtenues pour le facteur d'exposition considéré est caractérisé ou quantifié selon une méthode ad hoc, dépendant essentiellement des données disponibles. Dans la mesure du possible, cette incertitude est résumée sous la forme d'un intervalle de confiance qui accompagne chaque estimation obtenue.

Pour une vision globale de l'incertitude associée à l'expertise, l'ensemble des résultats de l'analyse d'incertitude, depuis l'identification jusqu'à l'évaluation de l'impact combiné, est synthétisé sous la forme d'un tableau des incertitudes, en partant par exemple du modèle proposé par les rapports méthodologiques de l'Agence (ANSES 2016, 2017).

4 Organisation et outils

Chaque expertise portant sur la détermination des données et des distributions de référence d'un facteur d'exposition donné doit reposer sur un groupe pluridisciplinaire d'experts compétents à la fois pour le facteur d'exposition en question, les méthodes statistiques et les besoins d'évaluation des risques sanitaires.

Pour la planification de l'expertise, il convient d'anticiper les délais des procédures administratives pour l'obtention des autorisations nécessaires pour accéder à des données individuelles, pouvant dépasser 12 mois pour la CNIL. Ensuite, les démarches en vue de l'obtention des données comportent la mise en place des conventions et la mobilisation des

compétences administratives internes à l'Anses et des outils informatiques pour assurer le transfert des données conformément aux contraintes de sécurisation des données. Les délais de ces deux types de démarche ont des conséquences sur l'organisation de l'expertise. Ce temps peut être utilisé pour réfléchir et préparer les étapes suivantes du processus, à savoir définir le plan d'analyse statistique et éventuellement tester les méthodes statistiques identifiées dans ce cadre sur les jeux de données déjà disponibles ou simulées.

S'agissant de l'infrastructure informatique, il est nécessaire de disposer d'un serveur informatique sécurisé dédié aux travaux sur les facteurs d'exposition, présentant des capacités de mémoire et de la puissance de calcul adaptées à la volumétrie des données. En effet, ce serveur sert au stockage de l'ensemble des données individuelles mises à disposition pour l'expertise et à la réalisation du processus d'exploitation de ces données dans sa totalité. Celui-ci comprend la gestion des données, la construction et le stockage de la base de données pour l'analyse des données, l'analyse des données en elle-même et le stockage des résultats. Ce serveur est accessible exclusivement aux agents de l'Anses et aux experts impliqués dans l'expertise. L'accès au serveur s'effectue via un système d'authentification utilisateurs sécurisé (connexion VPN SSL et Bastion). Ce système nécessite, pour chaque utilisateur habilité, un identifiant et un mot de passe personnel. À chaque connexion, l'utilisateur doit au préalable poster une demande de connexion auprès des administrateurs, en précisant la durée de connexion. Celui-ci a accès au serveur une fois qu'un des administrateurs du serveur approuve sa demande et uniquement pour la durée demandée.

Enfin, le choix des outils statistiques à utiliser se fait en concertation avec les experts impliqués dans le travail d'analyse des données, sachant que les logiciels R, Python, Stata et Excel sont actuellement mobilisables à l'Anses.

5 Formulation des recommandations

Les recommandations concernant l'utilisation des résultats obtenus doivent être formulées en tenant compte des limites méthodologiques identifiées lors de l'analyse d'incertitude, le but étant de prévenir les mauvais usages ou usages inappropriés.

6 Conclusion du groupe de travail

Ce rapport présente la démarche méthodologique développée pour établir les données et les distributions de référence des facteurs d'exposition pour la population en France. Ces facteurs sont importants dans l'évaluation des expositions et des risques sanitaires associés. Le GT FE a appliqué cette démarche aux facteurs d'exposition suivants : masse corporelle, budget espaces-temps-activités et taux d'inhalation. Le GT FE recommande de l'utiliser pour d'autres facteurs d'exposition.

Par ailleurs, pour une exploitation optimale des résultats d'expertise, il sera pertinent de créer une base de données nationale de référence sur les facteurs d'exposition qui pourrait être utilisée, par les évaluateurs de risque de différents organismes. Cette base de données

intégrative devrait s'articuler avec un outil informatique d'interrogation. Pour cette base de données, les principes FAIR (pour « *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable* », en anglais) devraient être respectés.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 9 décembre 2022

7 Bibliographie

- ANSES. 2016. *Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques : revue de la littérature et recommandations pour l'Anses*. Anses (Maisons-Alfort).
- ANSES. 2017. *Illustrations et actualisation des recommandations pour l'évaluation du poids des preuves et l'analyse d'incertitude à l'Anses*. Anses (Maisons-Alfort).
- ANSES. 2023. *Guide méthodologique interne pour la planification des expertises, l'analyse d'incertitude, la revue de la littérature et l'évaluation du poids des preuves*. Anses (Maisons-Alfort).
- Beaugelin-Seiller, K., B. Cessac, A. Morin, C. Mourlon, J. M. Métivier, F. Marot et G. Vincent. 2004. "An environmental and population data bank (CIBLEX) intended for risk assessors working on polluted sites in France." *Élaboration d'une banque de données sur l'environnement et les populations (CIBLEX) à destination des évaluateurs de risques liés aux sites pollués français* 3 (2): 119-126.
- CRD. 2009. *Systematic Reviews*. University of York (University of York CRD). https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf.
- Heinemeyer, G., A. Connolly, N. von Goetz, J. Bessems, Y. Bruinen de Bruin, M. A. Coggins, P. Fantke, K. S. Galea, J. Gerding, J. D. Hader, H. Heussen, S. Kephelopoulos, J. McCourt, P. T. J. Scheepers, U. Schlueter, M. van Tongeren, S. Viegas, M. Zare Jeddi et T. Vermeire. 2022. "Towards further harmonization of a glossary for exposure science—an ISES Europe statement." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 32 (4): 526-529. <https://doi.org/10.1038/s41370-021-00390-w>.
- Rothman, K. J. . 2012. *Epidemiology: An introduction*. 2nd ed.: Oxford University Press.
- Stewart, L. A., M. Clarke, M. Rovers, R. D. Riley, M. Simmonds, G. Stewart et J. F. Tierney. 2015. "Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data: The PRISMA-IPD statement." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 313 (16): 1657-1665. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3656>.
- U.S.EPA. 2011. *Exposure Factors Handbook*.
- Van Buuren, S. 2018. *Flexible Imputation of Missing Data. Second Edition*. Chapman & Hall/CRC. Boca Raton, FL.
- van der Steen, J. T., R. L. Kruse, K. L. Szafara, D. R. Mehr, G. van der Wal, M. W. Ribbe et R. B. D'Agostino. 2008. "Benefits and pitfalls of pooling datasets from comparable observational studies: Combining US and Dutch nursing home studies." *Palliative Medicine* 22 (6): 750-759. <https://doi.org/10.1177/0269216308094102>.

ANNEXES

Annexe 1 : Décision d'autosaisine



2016 -SA- 0 1 5 7

Décision N° 2016-07-242

Le Directeur général

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}. - L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

L'Anses s'autosaisit afin de définir et de formuler des recommandations sur les valeurs et/ou les distributions de probabilité (de référence) à utiliser pour documenter le poids corporel, le débit respiratoire et les budget-espace-temps-activité (BETA) de la population française (population générale, travailleurs et populations sensibles), à partir des données existantes, en vue d'alimenter les évaluations des risques menées notamment à l'Anses.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Les instances réglementaires – nationales ou internationales – prennent régulièrement des décisions sur le niveau nécessaire de contrôle et/ou de réduction de l'exposition humaine à des agents (physiques, chimiques ou biologiques). Ces décisions visent généralement à protéger une population cible (population générale d'un pays, sous population hautement exposée, sous population spécifique telle que les enfants, etc.). Ainsi, l'évaluation de l'exposition est une étape clé de l'évaluation des risques sanitaires (ERS), menant à la caractérisation du risque (Feinberg, Bertail et al. 2006).

L'évaluation de l'exposition nécessite notamment des données en matière de facteurs d'exposition. Ce sont les variables caractéristiques de la population cible qui entrent dans le calcul des doses d'exposition (Pérouel 2015).

Un recensement des besoins de l'Anses et des organismes membres du R31, en matière de facteurs d'exposition a été réalisé. Il en est ressorti une liste de trois facteurs prioritaires : le poids corporel, le débit respiratoire et les BETA. En effet, malgré leur importance, ces facteurs sont souvent une source d'incertitude en ERS. L'information disponible les concernant est éparse, et de qualité et de quantité très hétérogènes d'une source de données à une autre. Ainsi, à l'instar de ce que propose l'Exposure factors handbook de l'US EPA, définir des valeurs et/ou des distributions de probabilité de référence pour la population française, pour chacun de ces facteurs d'exposition est nécessaire (U.S.EPA 2011). Ces valeurs et/ou distribution de référence constitueront un socle pour la prise en compte de la variabilité et l'incertitude dans l'évaluation de l'exposition, il permettra de gagner en efficacité et contribuera à harmoniser les pratiques en ERS, pour une meilleure comparabilité et une meilleure transparence des résultats.



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr