

---

# **Etat des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges**

**Réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence**

---

**Autosaisine « 2016-SA-0101 – VGAI Mélange »  
Saisine « 2018-SA-0152 – VTR BTEX »**

## **RAPPORT d'expertise collective**

**« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de  
référence »**

**« Evaluation des risques liés aux milieux aériens »**

**« Valeurs sanitaires de référence »**

**Octobre 2020**

## Citation suggérée

---

Anses. (2021). Etat des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges. Réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence. (saisine 2016-SA-0101 et 2018-SA-0152). Maisons-Alfort : Anses, 104 p.

## Mots clés

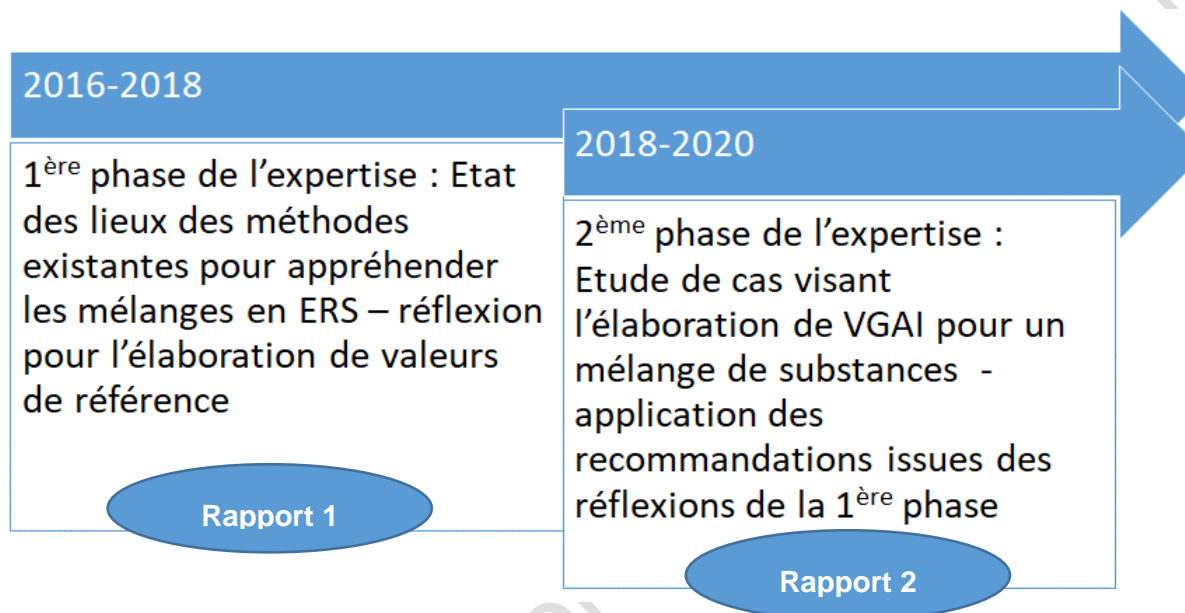
---

Français : Mélange, effet, risque cumulé, méthodes, valeur guide

Anglais : Mixture, effect, cumulative risk, methods, guideline value

## Préambule

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a lancé en 2016 des travaux d'expertise collective sur la prise en compte de mélanges de substances chimiques dans le cadre de ses missions pérennes d'élaboration de valeurs de référence. Ces réflexions, notamment axées sur les valeurs guides de l'air intérieur (VGAI), ont été organisées en 2 phases (cf. Figure) et ont mobilisé 2 comités d'experts spécialisés (CES) : le CES « Valeurs sanitaires de référence (CES VSR) » et le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens (CES Air) ».



ERS : Evaluation des risques sanitaires

Figure 1 : Phases de l'expertise réalisée sur l'élaboration de valeur de référence

Pour intégrer les nombreux travaux de recherche sur les mélanges, un premier rapport (*Rapport 1*) dresse un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et de la construction de valeurs de référence. Ce rapport propose finalement une série de recommandations méthodologiques d'une part sur le choix des contaminants, et d'autre part sur les méthodes à employer pour la construction de valeurs de référence pour un mélange. Il constitue un socle méthodologique qu'il est nécessaire d'éprouver *via* la mise en œuvre d'études de cas.

Ainsi, un deuxième rapport correspondant à une étude de cas (*Rapport 2*) lancée en 2018, a mis en application les recommandations issues du *Rapport 1* en vue de l'élaboration de VGAI pour un mélange d'aldéhydes élargi à d'autres substances irritantes présentes dans l'air intérieur. Ce deuxième rapport est structuré selon les recommandations du premier rapport et permet de comprendre les possibilités d'application des modèles existants.

Plus largement, les enseignements issus de ces premiers travaux ont vocation à alimenter les réflexions méthodologiques pour la prise en compte des mélanges au sein de l'Agence, notamment dans le cadre de la mise à jour du guide méthodologique pour la construction de valeurs de référence. La nouvelle version à venir de ce guide comportera ainsi un volet dédié à la problématique de la prise en compte des mélanges dans le cadre de l'élaboration de valeurs de référence.

## 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.

### RAPPORTEURS

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (EHESP) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

■ Evaluation des risques liés aux milieux aériens (2014-2017) – 17 décembre 2015 et 11 mai 2017

#### Président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Lorraine EA7298 INGRES, – Centre hospitalier universitaire CHU Nancy). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles

#### Vice-Présidente

Mme Séverine KIRCHNER – Directrice adjointe de la Direction santé confort (CSTB), coordinatrice de l'OQAI – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur, expologie

#### Membres

M. Gille AYMOZ – Chef de service qualité de l'air (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie - ADEME) - Spécialités : physico-chimie de l'atmosphère, rejets atmosphériques. (Démission le 24 mars 2016).

Mme Armelle BAEZA – Professeur des universités (Université Paris Diderot) – Spécialité : toxicologie.

M. Claude BEAUBESTRE – Chef de département (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris - LHVP) - Spécialités : pollution de l'air intérieur, microbiologie.

M. Olivier BLANCHARD – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique - EHESP) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (EHESP) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université Bordeaux II – Centre hospitalier universitaire CHU Bordeaux) – Spécialités : médecine du travail, évaluation des risques sanitaires, agents polluants. (Démission le 15 novembre 2016)

M. Denis CHARPIN – Professeur des universités, praticien hospitalier (Aix Marseille Université) – Spécialités : médecine, agents polluants *et* allergènes, épidémiologie des risques liés à l'environnement.

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : Santé travail, pneumologie.

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire CHRU Lille) – Spécialités : Ecologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (EHESP – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : expologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Eddy LANGLOIS – Ingénieur, responsable de laboratoire (INRS) – Spécialités : métrologie des polluants, air des lieux de travail (santé travail), surveillance et méthodes d'analyse.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm) – Spécialités : Epidémiologie, santé travail.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen) – Spécialités : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Chef de projets (IST) – Spécialités : Santé travail, bioaérosols.

M. Loïc PAILLAT – Ingénieur, responsable technique (LCP) – Spécialités : métrologie des polluants, air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail.

Mme Mathilde PASCAL – Chargée de projets (InVS) – Spécialités : épidémiologie, santé environnement, air et climat. (Démission le 2 janvier 2017).

M. Emmanuel RIVIERE – Directeur adjoint (ASPA) – Spécialités : Méthode d'analyse et de surveillance, modélisation des émissions, évaluation de l'exposition.

Mme Sandrine ROUSSEL – Ingénieur hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire CHRU Besançon) – Spécialités : microbiologie, pathologies respiratoires *et* allergiques, microorganisme de l'environnement.

M. Rémy SLAMA – Directeur de recherche (Inserm) – Epidémiologie environnementale, reproduction et fertilité, santé des enfants, milieux aériens et environnement, perturbateurs endocriniens

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (2014-2017) – le 9 avril 2015 et 8 décembre 2016

### Président

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

### Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

### Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux. (Démission en mars 2016).

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

■ CES « Valeurs sanitaires de référence » - (2017-2020) – 24 novembre 2017, 3 mai 2018 et 22 octobre 2020

### **Président**

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail en Corrèze

### **Vice-Président**

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

### **Membres**

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire -Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie. (Démission en juin 2019)

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires - (anciennement Institut de Veille sanitaire) Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité



Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE. (Décédée en mars 2019).

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants. (Démission en juillet 2020)

■ CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » – (2017-2020) – le 15 décembre 2017, le 6 avril, 23 novembre 2018 et 8 octobre 2020

### Présidente

Mme Rachel NADIF – Chargée de Recherche (INSERM – Directrice adjointe UMR-S 1168) – Spécialité : épidémiologie, santé respiratoire.

### Vice-président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 IRSET – Centre hospitalier universitaire de Rennes). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

### Membres

Mme Sophie ACHARD – Enseignant chercheur, maître de conférence (Université Paris Descartes) – Spécialité : toxicologie environnementale.

Mme Christina ASCHAN-LEYGONIE – Enseignant-chercheur (Université Lumière Lyon 2 - UMR 5600 Environnement Ville Société - EVS) - Spécialités : géographie, milieux urbains, inégalités de santé.

M. Denis BEMER – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : physique et métrologie des aérosols - filtration de l'air. (Démission le 3 juillet 2020)

Mme Valérie BEX – Responsable de la cellule santé habitat (Service parisien de santé environnementale) – Spécialités : métrologie des polluants biologiques, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CAILLAUD – Professeur des universités, praticien hospitalier (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie-environnement (pollens, moisissures).

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien Hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département, adjoint au chef du pôle environnement (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants (air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail), techniques d'analyses, réglementation air.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Docteur en Chimie – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (INSERM) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : Epidémiologie, santé travail.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (Ecole des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé) – Spécialités : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen Normandie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docteur & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : Santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Responsable de service (Airparif) – Spécialités : surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

Mme Chantal RAHERISON - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie. (Démission le 7 novembre 2018).

---

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Marion KEIRSBULCK – Direction de l'évaluation des risques

M. François POUZAUD – Direction de l'évaluation des risques

### **Contribution scientifique**

Mme Morgane BACHELOT – Direction de l'évaluation des risques

M. Thomas CARTIER – Direction de l'évaluation des risques

Mme Amélie CREPET – Direction de l'évaluation des risques

M. Julien JEAN – Direction de l'évaluation des risques

Mme Marion KEIRSBULCK – Direction de l'évaluation des risques

M. François POUZAUD – Direction de l'évaluation des risques

### **Secrétariat administratif**

Mme Sophia SADDOKI – Anses

Mme Isabelle PIERI – Anses

## AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

---

**Ecole des hautes études en santé publique**

M. Kévin FOURNIER – Doctorant - EHESP

Version pour consultation publique

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants</b> .....	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations</b> .....	<b>15</b>
<b>Termes, définitions</b> .....	<b>20</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>27</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>28</b>
<b>1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise</b> .....	<b>29</b>
1.1 Contexte.....	29
1.2 Objet de la saisine .....	30
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation .....	30
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts .....	33
<b>2 Prise en compte des mélanges de substances chimiques dans le cadre de valeurs guides existantes</b> .....	<b>34</b>
2.1 Eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) .....	34
2.2 Alimentation humaine .....	35
2.3 Sites et sols pollués.....	36
2.4 Air ambiant .....	37
2.5 Environnement intérieur.....	38
2.6 Synthèse .....	38
<b>3 Prise en compte des mélanges pour la démarche d'évaluation des risques</b> ..	<b>40</b>
3.1 Introduction.....	40
3.2 Etape de regroupement.....	43
3.2.1 Regroupements des contaminants selon leurs familles chimiques .....	44
3.2.2 Regroupements des contaminants selon un effet commun.....	44
3.2.3 Regroupements des contaminants selon l'exposition réelle de la population .....	44
3.2.4 Regroupements des contaminants chimiques en combinant les données d'exposition et les effets communs .....	46
3.2.5 Perspectives.....	49
3.3 Méthodes de cumul pour l'évaluation des risques.....	49
3.3.1 Méthodes reposant sur l'additivité .....	49
3.3.2 Méthodes reposant sur l'antagonisme ou la synergie .....	56
3.4 Approche globale .....	62
3.4.1 Données épidémiologiques et toxicologiques .....	62
3.4.2 Données issues des études sur l'exposome .....	66
<b>4 Conclusions et recommandations</b> .....	<b>73</b>
4.1 Choix des substances .....	73

---

4.2	Sélection d'un modèle de construction .....	74
<b>5</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>75</b>
	<b>Annexe 1 : Applications réglementaires de l'évaluation du risque cumulé.....</b>	<b>95</b>
	<b>Annexe 2 : Exemples d'utilisation de l'approche « <i>hazard index</i> » (HI) .....</b>	<b>102</b>
	<b>Annexe 3 : Exemples d'utilisation de l'approche « point of departure index » (PODI).....</b>	<b>106</b>
	<b>Annexe 4 : Exemples d'utilisation de l'approche « toxic equivalency factors » (TEF) ou « relative potency factors » (RPF).....</b>	<b>108</b>

Version pour consultation publique

## 1 Sigles et abréviations

- 2 ACGIH : *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*
- 3 ADI : *Acceptable daily intake*
- 4 AhR : récepteurs aux hydrocarbures aromatiques
- 5 AOEL : *Acceptable Operator Exposure Level*
- 6 ARfD : *Acute reference dose*
- 7 ARR : Analyse des risques résiduels
- 8 ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*
- 9 BBDR : *Biologically based dose-response*
- 10 BBP : n-butyl benzyl phthalate
- 11 BDE : Bromodiphényléthers
- 12 BHI : *Biological hazard index*
- 13 BMD/C : *Benchmark dose/concentration*
- 14 BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose (généralement 90 ou
- 15 95 %)
- 16 BMR : *Benchmark Response*
- 17 B[a]P : benzo[a]pyrène
- 18 BPA : Bisphénol A
- 19 CAG : *Cumulative assessment group*
- 20 CAS : *Chemical Abstract Service*
- 21 CCl<sub>4</sub> : Tétrachlorure de carbone
- 22 CEFIC : *European Chemical Industry Council*
- 23 CES : Comité d'experts spécialisé
- 24 CLI : Concentration limitée d'intérêt
- 25 COSV : Composés organiques semi-volatils
- 26 COV : Composés organiques volatils
- 27 COVT : Composés organiques volatils totaux
- 28 CRPF : *Cumulative relative potency factors*
- 29 CT : Concentration tolérable
- 30 CYP P450 : Cytochrome P 450
- 31 DBP : Dibutyl-phthalate
- 32 DBT : Dibutylétain
- 33 DCE : 1,1-dichloroéthylène
- 34 DDD : Dichlorodiphényldichloroéthane
- 35 DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène
- 36 DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

- 1 DEHP : Diéthylhexyl-phtalate
- 2 DEP : Diéthyl-phtalate
- 3 DGS : Direction générale de la santé
- 4 DGPR : Direction générale de la prévention des risques
- 5 DINP : Diisononyl-phtalate
- 6 DIBP : Di-isobutyl-phtalate
- 7 DJA : Dose journalière admissible
- 8 DJE : Dose journalière d'exposition
- 9 DJT : Dose journalière tolérable
- 10 DL/CL<sub>50</sub> : Dose/Concentration Létale à 50 %
- 11 DMEP : Phtalate de bis(2-méthoxyéthyle)
- 12 DNEL : *Derived No-Effect Level* (en français : dose dérivée sans effet - effet à seuil de dose)
- 13 DOT : Di-n-octylétain
- 14 EAT : Etude d'alimentation totale
- 15 EC/ED<sub>50</sub> : *Effective concentration/dose* (pour une réponse de 50 %)
- 16 ECHA : *European chemicals agency*
- 17 EDCH : Eaux destinées à la consommation humaine
- 18 EFSA : *European Food Safety Authority*
- 19 ERC : Evaluation de risque cumulé
- 20 E(Q)RS : Evaluation (quantitative) de risque sanitaire
- 21 ERI : Excès de risque individuel
- 22 ERU : Excès de risque unitaire
- 23 FDA : *Food and Drug Administration*
- 24 GD : *Gestational day*
- 25 GT : Groupe de travail
- 26 GTMM : *Generalized physiologically-based toxicokinetic modeling for mixtures*
- 27 HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- 28 HCBd : hexachloro-1,3-butadiène
- 29 HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
- 30 HEI : *Health Effects Institute*
- 31 HI : *Hazard index*
- 32 HSDB : *Hazardous Substances Data Bank*
- 33 ICDE/ICED : *Index chemical equivalent dose*
- 34 ICPE : Installations classées pour la protection de l'environnement
- 35 IEM : Interprétation de l'état des milieux
- 36 IGHCRC : *Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals*
- 37 ILSI : *International Life Sciences Institute*
- 38 INCA : Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires



- 1 INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
- 2 INRAE : institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
- 3 (anciennement Inra et Irstea)
- 4 INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
- 5 IPCS : *International Programme on Chemical Safety*
- 6 IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail
- 7 ITER : *international toxicity estimates for risk*
- 8 JMPR : *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*
- 9 LASSO : *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*
- 10 LMR : Limite maximale de résidus
- 11 LNH : Lymphomes non hodgkiniens
- 12 LOAEL/C : *Lowest observed adverse effect level/concentration* (en français : D/CMENO :
- 13 Dose/Concentration Minimale avec Effet Néfaste Observé)
- 14 MCR : *Maximum cumulative ratio*
- 15 MCRA : *Monte Carlo Risk Assessment*
- 16 METDB : *Multiple effects toxicity database*
- 17 MHI : *Multipathway hazard index*
- 18 MOE : *Marge of exposure* (en français : marge d'exposition)
- 19 MPR : *Maximum permissible risk level*
- 20 MRL : *Minimal Risk Level*
- 21 NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*
- 22 NIST : *National Institute of Standards and Technology*
- 23 NOAEL/C : *No observed adverse effect level/concentration* (en français : D/CSENO :
- 24 Dose/Concentration Sans Effet Néfaste Observé)
- 25 NRC : *National Research Council*
- 26 OQAI : Observatoire de la qualité de l'air intérieur
- 27 OMC : Octyl-méthoxycinnamate
- 28 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- 29 ORP : *Overall risk probability*
- 30 OSHA : *Occupational Safety and Health Administration*
- 31 PBDE : Polybromodiphényléthers
- 32 PBPK : *Physiologically based pharmacokinetics.*
- 33 PBTK : *Physiologically Based Toxicokinetics*
- 34 PCB : Polychlorobiphényles
- 35 PCDD : Polychlorodibenzo-p-dioxines
- 36 PCDF : Polychlorodibenzofuranes
- 37 PE : Perturbateur endocrinien
- 38 PFAS : per- et polyfluoroalkylées

- 1 PFC : perfluorocarbures
- 2 PFOS : acide perfluorooctanesulfonique
- 3 PND : *Postnatal day*
- 4 POD : *Point of departure*
- 5 PODI : *Point of departure index*
- 6 QD : Quotient de danger (en anglais: Hazard quotient)
- 7 QSAR : *Quantitative structure-activity relationships*
- 8 REACH : *Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals*
- 9 RfD/RfC : *Reference Dose/Concentration*
- 10 RfPI : *Reference point index*
- 11 RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (en français : Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement).
- 12
- 13 RPF : *Relative potency factor*.
- 14 RNV3P : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
- 15 SCHER : *Scientific Committee on Health and Environmental Risks*
- 16 SFSE : Société Française de Santé et Environnement
- 17 SIG : Système d'information géographique
- 18 SMRI : *Similar mixtures risk indicator*
- 19 SPF : Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire)
- 20 TBT : Tributylétain
- 21 TCDD : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
- 22 TCE : Trichloroéthylène
- 23 TCTFP : 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoroproène
- 24 TDI : *Tolerable daily intake*
- 25 TEF : *Toxicity equivalency factor*
- 26 TEQ : *Toxicity equivalency quantity*
- 27 THM : Trihalométhanes
- 28 TLV : *Threshold limit values*
- 29 TPT : Triphénylétain
- 30 TUS : *Toxic unit summation*
- 31 UF : *Uncertainty factor*
- 32 US EPA : *United States Environment Protection Agency*
- 33 VGAI : Valeur guide de qualité d'air intérieur
- 34 VLB/VBR : Valeur limite biologique /valeur biologique de référence
- 35 VLCT : Valeur limite court terme
- 36 VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle
- 37 VTi : Valeur toxicologique indicative
- 38 VTR : Valeur toxicologique de référence

1 WoE : *Weight of evidence*

Version pour consultation publique

## 1 Termes, définitions

2 Préambule : Les définitions existantes dans les glossaires du guide méthodologique de l'Anses  
3 relatif à l'élaboration des VTR<sup>1</sup> (Anses, 2017a), de l'Institut national de l'environnement industriel et  
4 des risques (INERIS) sur les installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE)<sup>2</sup>,  
5 du site de l'Agence européenne de la sécurité des aliments (European food safety authority - EFSA)<sup>3</sup>  
6 et du site de l'Agence américaine des substances toxiques (Agency for Toxic Substances and  
7 Disease Registry - ATSDR)<sup>4</sup> ont été reprises et synthétisées si nécessaire dans ce chapitre.

8 La question de l'exposition de l'Homme à des mélanges ainsi que le risque pour la santé associé  
9 nécessite de définir au préalable les termes utilisés qui font référence notamment à des concepts  
10 d'exposition et de danger.

11 L'exposition agrégée est couramment utilisée pour définir l'exposition à un contaminant *via* les  
12 différentes sources (aliments, eau, air, produits de consommation) et voies d'exposition (ingestion,  
13 inhalation, cutanée) dont il peut être issue. Ainsi, le risque agrégé correspond au risque associé à  
14 l'exposition à un unique contaminant depuis différentes voies.

15 L'exposition combinée ou coexposition renvoie quant à elle à une exposition simultanée à plusieurs  
16 contaminants *via* une ou plusieurs voies d'exposition.

17 La présence ou l'absence d'interaction des contaminants, présents dans un mélange, entre eux va  
18 définir le type d'évaluation du risque cumulé. Les définitions considérées dans ce rapport sont des  
19 définitions générales qui ne décrivent pas les phénomènes d'interaction qui peuvent exister. Ce  
20 rapport n'aborde pas les données existantes permettant d'évaluer la nature des interactions entre  
21 contaminants.

22

### 23 Typologie des (inter)actions (US EPA, 2000)

Type d'interaction	Effets	Actions	
SANS INTERACTION	Additivité des doses	Actions semblables simples	
	Additivité des réponses	Actions dissemblables simples = actions indépendantes	
AVEC INTERACTION	Synergie	Actions semblables complexes	} <b>Effet &gt; additivité</b>
	Potentialisation	Actions dissemblables complexes	
	Antagonisme	Actions semblables complexes	} <b>Effet &lt; additivité</b>
	Inhibition	Actions dissemblables complexes	

24

<sup>1</sup> <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>

<sup>2</sup> <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-guide-ers-2013-v4d-complet-lienscompact-1378197912.pdf>: Annexe 1

<sup>3</sup> <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary-taxonomy-terms>

<sup>4</sup> <http://www.atsdr.cdc.gov/glossary.html>

1	<u>Additivité</u>	Dans le cadre d'une évaluation de risque cumulé, l'additivité consiste
2		à additionner les doses, les concentrations, ou les réponses
3		biologiques de chaque contaminant d'un mélange, afin d'évaluer le
4		risque global du mélange. Cette approche n'est valable que si les
5		composants individuels ont des propriétés toxicologiques semblables
6		sur un organe ou système cible.
7	<u>Antagonisme<sup>3</sup></u>	Décrit un contaminant ayant un effet opposé à celui d'un autre
8		contaminant et annulant ou diminuant ainsi son action (par exemple,
9		une hormone qui, une fois libérée dans l'organisme, empêche une
10		autre hormone d'agir).
11	<u>Potentialisation</u>	Situation où un contaminant exacerbe les effets d'un autre
12		contaminant, sans produire lui-même ces effets (Kortenkamp <i>et al.</i> ,
13		2009).
14	<u>Synergie</u>	Interaction de plusieurs contaminants ou processus dont l'effet est
15		supérieur à la somme des effets individuels de chaque contaminants
16		ou processus.
17	<u>Biosurveillance humaine</u>	Santé publique France la définit comme regroupant les activités de
18		surveillance, utilisant des biomarqueurs, qui se concentrent sur les
19		expositions environnementales, les maladies et / ou les troubles et la
20		susceptibilité génétique, et leurs relations potentielles.
21		<u>Biomarqueur<sup>2</sup></u>
22		Biomarqueur d'exposition : peut être défini comme un contaminant
23		chimique ou ses produits de dégradation présents une matrice
24		biologique. Sa mesure correspond au niveau de concentration du
25		contaminant ou produits de dégradation dans la/les matrice(s)
26		biologique(s) considérée(s).
27		Biomarqueur d'effet : réponse biologique vis-à-vis de ce contaminant.
28		Par exemple, la caractérisation d'effets biologiques précoces comme
29		une variation d'activité enzymatique, les concentrations circulantes
30		d'hormones, une altération de l'ADN ou des biomarqueurs de
31		l'immunité.
32	<u>CLI</u>	<u>Concentration limite d'intérêt</u> : la CLI est une valeur limite d'émission
33		d'une substance donnée issue de produits de consommation, dont les
34		matériaux de construction et de décoration : concentration limite dont
35		l'objectif est de prévenir la survenue d'effets sanitaires lors d'une
36		exposition à long terme à des émissions de COV. Elle n'est pas
37		utilisable comme valeur guide de qualité d'air, valeur toxicologique de
38		référence ou valeur limite d'exposition professionnelle (Anses, 2015).
39	<u>Contaminant</u>	Élément, tel qu'une matière solide, liquide ou gazeuse, une radiation,
40		un son, une vibration, une chaleur ou une odeur, susceptible de nuire
41		à la santé des êtres vivants ou d'altérer la qualité de l'environnement.
42	<u>Danger<sup>2,3</sup></u>	Propriété d'un agent, ou situation, susceptible de causer des effets
43		néfastes à l'organisme qui y est exposé. Exemple : toxicité d'une
44		substance émise. Situation ou possibilité pour une substance, du fait
45		de ses caractéristiques ou propriétés intrinsèques, de provoquer des

1 dommages aux personnes, aux biens, à l'environnement. Effet  
2 sanitaire indésirable comme le changement d'une fonction ou d'une  
3 valeur biologique, de l'aspect ou de la morphologie d'un organe, une  
4 malformation fœtale, une maladie transitoire ou définitive, une  
5 invalidité ou une incapacité, un décès (1ère étape de l'ERS).

#### 6 ERS

7 Évaluation du risque sanitaire<sup>2</sup> ; Processus en quatre étapes qui  
8 comprend l'identification du potentiel dangereux de contaminant,  
9 l'évaluation de la relation dose-effet, l'évaluation de l'exposition et la  
10 caractérisation des risques. Procédure visant à calculer ou estimer le  
11 risque pour un organisme, un système ou une (sous)population,  
12 incluant l'identification des incertitudes liées, consécutif à l'exposition  
13 à un contaminant particulier, prenant en compte à la fois les  
14 caractéristiques de l'agent en question et de la cible spécifique.

15 ARR - Analyse des risques résiduels : Dénomination de la démarche  
16 d'évaluation quantitative des risques sanitaires proposée dans la  
17 méthodologie de gestion des sites et sols pollués proposée par la  
18 DGPR en 2017.

19 ERI<sup>1</sup>- Excès de Risque Individuel : Probabilité d'occurrence d'un effet  
20 sur la santé de sujets exposés au contaminant étudié sur la vie entière  
21 par rapport au risque de base.

22 HQ- Hazard Quotient : Quotient de danger (QD en français) ; Rapport  
23 entre la dose (ou concentration) d'exposition et la dose (ou  
24 concentration) de référence, utilisé pour caractériser le risque d'effets  
25 à seuil liés aux contaminants.

26 MOE<sup>2</sup> - Margin of Exposure : La marge d'exposition, est un outil utilisé  
27 dans l'évaluation des risques pour explorer les problèmes de sécurité  
28 posés par la présence d'un contaminant dans des aliments destinés à  
29 l'alimentation humaine ou animale. Rapport entre la dose de référence  
30 et la dose d'exposition qui doit être comparé à une marge d'exposition  
31 de référence (cf. chapitre 3.3.1.3).

#### 32 ERC

33 Évaluation du risque cumulé<sup>3</sup> : Méthode d'évaluation des risques  
34 sanitaires ou environnementaux posés par des mélanges.

35 HI - Hazard Index : Indice de risque utilisé lors de l'évaluation des  
36 risques d'un mélange sous l'hypothèse d'additivité. Il correspond à la  
37 somme des quotients de danger (*Hazard quotient* – HQ) de chaque  
38 constituant du mélange (cf. chapitre 3.3.1.2).

39 Celui-ci peut être modifié afin de prendre en compte les interactions  
40 entre les composés comme proposé par la méthode « Weight of  
41 evidence » (WoE) et HI<sub>int</sub> (cf. chapitre 3.3.2.1).

42 BHI - Biological Hazard Index : Indice de danger biologique, basé sur  
43 les données de biosurveillance ; ne tient pas compte des interactions  
44 possibles entre les constituants d'un mélange (cf. chapitre 3.3.2.1).

45 MCR - Maximum Cumulative Ratio : Indice permettant de mettre en  
évidence les constituants d'un mélange qui contribuent de manière  
déterminante au risque global (cf chapitre 3.2.1.2).

1		<u>PODI - Point of Departure Index</u> : Indice de danger semblable au
2		<i>Hazard Index (HI)</i> en remplaçant les VTR des contaminants d'un
3		mélange par les POD (pour un même effet) (cf. chapitre 3.3.1.3).
4		<u>TEQ - Toxicity Equivalency Quantity<sup>2</sup></u> : Équivalent Toxique : somme
5		des concentrations de différents toxiques de la même famille,
6		pondérées par le facteur d'équivalence toxique (FET) affecté à chacun,
7		exprimé par rapport à la substance de référence. Par exemple :
8		équivalent TCDD pour les dioxines ou équivalent B[a]P pour les HAP
9		(cf. chapitre 3.3.1.4).
10		<u>TUS - Toxic Unit Summation</u> : Indice de danger semblable au <i>PODI</i>
11		défini à l'origine pour le risque écotoxicologique, dans lequel les
12		quotients de danger reposent sur les concentrations efficaces
13		( <i>effective concentration</i> , EC <sub>50</sub> ) des constituants. Correspond à la
14		concentration efficace du mélange (cf. chapitre 3.3.1.1).
15	<u>Exposition<sup>2,3</sup></u>	Mise en contact d'un contaminant et d'une cible (organisme, système
16		ou (sous-)population). Concentration ou quantité d'une substance
17		donnée en contact avec une personne, une population ou un
18		écosystème à une fréquence spécifique, dans un intervalle de temps
19		donné.
20	<u>Exposome</u>	Concept reposant sur une vision large de l'exposition, intégrant une
21		composante temporelle de la conception à la mort, en particulier les
22		périodes d'exposition clefs de la vie (enfance, puberté, grossesse, ...).
23		Le concept d'exposome intègre également les facteurs socio-
24		économiques, géographiques et démographiques.
25	<u>IEM<sup>2</sup></u>	<u>Interprétation de l'Etat des Milieux</u> : démarche d'évaluation à mettre en
26		œuvre pour apprécier l'acceptabilité des impacts d'un site ou d'une
27		installation sur son environnement. D'une manière plus générale, cette
28		démarche de gestion permet de vérifier la compatibilité entre l'état des
29		sites et des milieux et leurs usages.
30	<u>Mélange</u>	Présence concomitante d'au moins 2 contaminants de toute nature en
31		un même lieu et sur une même temporalité, conduisant à une
32		exposition cumulée de la population.
33	<u>Mode d'action</u>	Hypothèse sur la séquence d'événements clef mesurables, par
34		lesquels un contaminant exerce ses effets biologiques. Il est souvent
35		confondu ou utilisé de manière analogue au mécanisme d'action mais
36		il est considéré comme plus large. Le mécanisme d'action étant une
37		séquence d'évènements moléculaires qui produit un effet biologique
38		spécifique (Kortemkamp, 2009).
39	<u>PBPK<sup>1</sup></u>	<u>Physiologically Based Pharmacokinetics</u> . Les modèles
40		toxicocinétiques à base physiologique sont des modèles
41		mathématiques qui permettent de décrire l'absorption, la distribution,
42		le métabolisme, et l'excrétion d'un contaminant au sein d'un organisme
43		donné. Le corps est décrit comme un ensemble de compartiments
44		(modèle conceptuel) pouvant ou non être regroupés entre eux selon
45		leurs caractéristiques physiologiques. Les interconnexions entre ces
46		différents compartiments sont représentées par les échanges sanguins

(circulation systémique) entre les différents organes. Le flux des contaminants est modélisé par un système d'équations différentielles décrivant la quantité d'un contaminant dans les différents organes en fonction du temps. Des paramètres physiologiques comme le flux sanguin, le volume des organes, les coefficients de partage ou encore le taux de ventilation sont utilisés pour paramétrer le modèle (Anses, 2017a).

De manière analogue, on définit un modèle PBTK (*Physiologically Based Toxicokinetics*) dans le cadre de l'analyse de risque toxicologique.

#### POD

Point of Departure. Indicateur (dose, concentration) généralement expérimental permettant de dériver une valeur toxicologique de référence ; le plus souvent, il s'agit de NOAEL, LOAEL, BMD ou BMDL.

BMD - Benchmark Dose<sup>1</sup>. Dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse prédéfinie par rapport à un groupe témoin.

BMDL Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose (généralement 90 ou 95 %).

BMR Benchmark Response. Niveau de réponse à un stressor (par exemple 10 % de l'effet maximal) permettant de dériver une BMD.

LOAEL<sup>1</sup>. Lowest Observed Adverse Effect Level: Dose Minimale avec Effet Néfaste Observé (DMENO en français) : Dose/concentration minimale entraînant un effet biologique ou sanitaire, considéré comme néfaste et statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL<sup>1</sup>. No Observed Adverse Effect Level: Dose Sans Effet Néfaste Observé (DSENO en français) : Dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet sanitaire néfaste et statistiquement significatif par rapport au groupe témoin, issue de l'identification du LOAEL/C. Autrement dit, il s'agit de la dose testée qui précède directement le LOAEL.

#### RPF

Relative Potency Factor. Facteur de puissance relative, basé sur l'additivité des doses pour un mélange constitué de contaminants ayant des effets semblables ; correspond à la puissance relative par rapport à un composé de référence.

#### TEF

Toxicity Equivalent Factor: Facteur d'équivalence toxique (FET en français), défini pour les familles de substances ayant un mécanisme commun ; caractérise la toxicité relative d'un agent du groupe par rapport à l'agent de référence du même groupe ; établi à l'origine pour les dioxines et composés dioxin-like et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), correspondant au RPF.

#### QSAR<sup>3</sup>

Quantitative Structure-Activity Relationships: Les relations quantitatives/qualitatives structure-activité, sont un ensemble de méthodes grâce auxquelles les effets de différents contaminants sont associés à leur structure moléculaire. Elles permettent de prédire les



1		effets nocifs ou bénéfiques probables d'un contaminant donné, en le
2		comparant avec d'autres contaminants qui présentent des structures
3		moléculaires similaires.
4		Elles ont pour but de prédire un effet expérimental (activité biologique,
5		toxicité, affinité pour un récepteur) en s'appuyant sur l'analyse des
6		activités de composés chimiques précédemment testées (Anses,
7		2017a).
8	<u>Relation dose-réponse</u> <sup>2</sup>	Relation exprimant l'intensité d'un effet biologique en fonction de la
9		dose ou de la concentration d'un contaminant. Cette relation permet
10		de déterminer des BMD, BMDL, puis des VTR, lesquelles sont
11		intégrées à l'analyse de risque.
12		<u>Relation dose-effet</u> <sup>2</sup> : Relation quantitative entre la dose ou
13		concentration d'un contaminant administrée ou absorbée et la nature <sup>5</sup>
14		ou l'intensité de l'effet néfaste de ce contaminant (2 <sup>ème</sup> étape de l'ERS).
15	<u>Risque</u> <sup>2,3</sup>	Probabilité d'apparition d'un effet néfaste dans des conditions
16		d'exposition données.
17		<u>Caractérisation du risque</u> : Détermination qualitative ou quantitative,
18		incluant les incertitudes attenantes, de la probabilité d'occurrence
19		d'effets néfastes connus ou potentiels d'un contaminant sur une cible
20		dans des conditions d'exposition définies (4 <sup>ème</sup> étape de l'ERS).
21	<u>SIG</u> <sup>2</sup>	Système d'Information Géographique. Outil informatique de collecte,
22		gestion, manipulation, analyse, modélisation et d'affichage de données
23		spatialisées.
24	<u>Toxicité</u> <sup>3</sup>	Propriété intrinsèque d'un contaminant susceptible de provoquer des
25		effets néfastes sur un organisme qui y est exposé.
26	<u>VTR</u> <sup>1</sup>	Valeur toxicologie de référence (Anses, 2017a). Appellation générique
27		regroupant tous les types d'indice toxicologique permettant d'établir
28		une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre
29		une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet) en
30		population humaine. Les VTR sont spécifiques d'une substance, d'une
31		durée et d'une voie d'exposition. Par définition, une VTR est construite
32		pour l'effet le plus sensible jugé néfaste protégeant ainsi de l'ensemble
33		des effets toxiques observés dans les études disponibles pour une
34		substance donnée. Elle s'exprime comme une dose journalière ou une
35		concentration tolérable (DJT ou CT) pour décrire les effets à seuil ; ou
36		comme l'inverse d'une dose ou concentration (ERU) pour les effets
37		sans seuil.
38		<u>VTi</u> <sup>1</sup> - <u>Valeur toxicologique indicative</u> : Repère toxicologique pouvant
39		être utilisé pour l'évaluation d'un risque. Il s'agit d'une valeur indicative
40		moins robuste que la VTR présentant ainsi pour une substance
41		donnée.
42		<u>DJT ou DJA - Dose Journalière Tolérable ou Admissible</u> : dose
43		d'exposition sans risque appréciable pour l'Homme. Elle est construite

<sup>5</sup> la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, reprotoxique, cancérigène, neurotoxique, etc. (Anses, 2017a)

1 en divisant les POD par des facteurs d'incertitude. Autres  
2 dénominations : dose de référence (RfD) pour l'US EPA, Minimal Risk  
3 Level (MRL) pour l'ATSDR, reference exposure levels (REL) pour  
4 OEHHA.

5 ERU<sup>2</sup> - Excès de Risque Unitaire : Probabilité supplémentaire, par  
6 rapport à un sujet non exposé, qu'un individu contracte une pathologie  
7 s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose (ou de  
8 concentration) d'un contaminant (généralement pour les contaminants  
9 génotoxiques cancérogènes). L'ERU s'exprime en (mg/kg/j)<sup>-1</sup> pour la  
10 voie orale ou en (mg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup> pour la voie par inhalation.

#### 11 VGAI

12 Valeur guide de qualité d'air intérieur. Concentration dans l'air\*,  
13 associée à un temps d'exposition, en-dessous de laquelle aucun effet  
14 néfaste ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé  
15 (dans le cas de composés odorants) ne sont en principe attendus pour  
16 la population générale. (\*ou dans le cas d'effet sans seuil,  
17 concentration associée à un niveau de risque correspondant à une  
probabilité de survenue de la maladie).

#### 18 VLEP

Valeur limite d'exposition professionnelle.

- 19 ○ Valeur Limite d'Exposition Professionnelle-8 heures (VLEP-  
20 8h), qui a pour objectif de protéger, à moyen et long termes, la  
21 santé des travailleurs régulièrement exposés à l'agent  
22 chimique considéré, et ce pendant la durée d'une vie de travail.  
23 Cette limite est, sauf indication contraire, la limite de la  
24 moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration  
25 d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un  
26 travailleur au cours d'un poste de travail de 8 heures ;
- 27 ○ Valeur Limite d'exposition à Court Terme (VLCT-15 min) qui  
28 vise à protéger les travailleurs des effets néfastes (effets  
29 toxiques immédiats ou à court terme tels que des phénomènes  
30 d'irritation) sur la santé dus à des pics d'exposition. Il s'agit de  
31 la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la  
32 concentration d'un agent chimique dans la zone de respiration  
33 d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes  
34 (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle  
35 que soit sa durée ;
- 36 ○ Valeur plafond : Il s'agit de la limite de concentration  
37 atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de  
38 respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun  
39 moment de la période de travail. Elle concerne principalement  
40 les agents reconnus comme irritants forts ou corrosifs ou  
41 pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à  
42 très court terme. Des mesures analytiques spécifiques sont  
43 mises en œuvre pour mesurer cette valeur.

## 1 Liste des tableaux

2	Tableau 1 : Synthèse des critères d'élaboration des valeurs guides recensées .....	38
3	Tableau 2 : Groupes de composés organiques semi-volatils identifiés pour des effets sur le système reproducteur ou sur le système nerveux central (Fournier <i>et al.</i> , 2014b) .....	46
4		
5	Tableau 3: Classification des mélanges en fonction des valeurs de <i>HI/MCR</i> .....	52
6	Tableau 4 : Quelques interactions entre métaux et CYP chez l'Homme et l'animal .....	60
7	Tableau 1 : Titre du tableau .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8		

## 1 Liste des figures

2	Figure 1 : Etapes de la revue de la littérature suivies pour l'expertise .....	32
3	Figure 2 : Schéma de progression de l'ERC en fonction de l'affinement de l'exposition et des dangers	
4	associés (Meek <i>et al.</i> , 2011).....	42
5	Figure 3 : Schéma conceptuel de regroupement des contaminants sur la base de leurs effets (adapté	
6	de Fournier <i>et al.</i> , 2014b) .....	46
7	Figure 4 : Arbre décisionnel pour l'évaluation de risque cumulé (Jonker <i>et al.</i> , 2004). «top-n»	
8	contaminants ou classes de contaminants : identification des n contaminants ou classes de	
9	contaminants les plus pertinents pour l'évaluation du risque (pas nécessairement les plus	
10	toxiques individuellement) .....	48
11	Figure 5 : Approche conceptuelle sur l'analyse des données épidémiologiques pour l'évaluation des	
12	risques cumulés (figure traduite et enrichie à partir de la proposition de Levy, 2008) .....	63
13	Figure 6 : Evaluation graphique du SMRI.....	65
14	Figure 7 : Concept d'exposome avec ses trois principaux facteurs d'exposition (Wild, 2012).....	67
15	Figure 8 : Kit de mesure utilisé dans le cadre du projet HELIX pour caractériser l'exposition	
16	individuelle (Donaire-Gonzalez <i>et al.</i> 2019) .....	69
17	Figure 1 : Titre de la figure .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
18		
19		
20		
21		

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

## 1.1 Contexte

La question de l'exposition de l'Homme à des mélanges ainsi que le risque potentiel sur la santé associé se pose depuis de nombreuses années. Des documents et recommandations institutionnels sont notamment publiés depuis les années 2000 pour la prise en compte des mélanges principalement dans le cadre d'évaluation des risques sur la santé humaine (US EPA, 2000 ; 2002 ; 2006 ; ILSI, 1999 ; ATSDR, 2001 ; 2004 ; Health Council of the Netherlands, 2002 ; IGHRC, 2008 ; EFSA, 2008 ; 2009 ; 2013 ; 2019 ; IPCS/WHO, 2009 ; Kortenkamp *et al.*, 2009 ; SCHER, 2011).

Dans le domaine des substances chimiques, le nombre de composés enregistrés par le Chemical Abstract Service (CAS) était de 34 millions en 2008 (Stewart & Carter, 2009). En 2018, plus de 17 000 substances individuelles étaient d'ores et déjà été enregistrées dans le cadre de la réglementation européenne REACH (règlement n°1907/2006). Le nombre exact de substances chimiques sur le marché de l'Union européenne n'est pas connu mais l'agence européenne des substances chimiques (ECHA) l'estimait en 2017 à près de 140 000 substances (<https://echa.europa.eu/fr/>).

Les substances chimiques sont utilisées dans de nombreux secteurs économiques : production alimentaire, fabrication de médicaments, industrie textile, industrie automobile, etc.

Les contaminations environnementales (air, eau, sols, etc.) peuvent résulter notamment :

- des procédés de fabrication et/ou de conditionnement et d'emballage ;
- de l'utilisation de produits de consommation contenant des substances chimiques dans la vie quotidienne ;
- des émissions issues non intentionnellement de la combustion ;
- de la persistance dans l'environnement de substances qui peuvent être interdites à présent dans la réglementation, etc.

La gestion des risques liés aux substances chimiques est encadrée d'une part par le règlement REACH, et d'autre part par des réglementations par milieu (eaux, air, etc.) et sectorielles (médicaments, cosmétiques, biocides, etc.) d'où découlent des analyses de risques séparées (Evans *et al.*, 2016). Concernant les mélanges de substances chimiques, il existe des référentiels de gestion des risques dans certaines de ces réglementations notamment dans le domaine de l'alimentation où une approche progressive par étape est proposée pour l'évaluation des risques cumulés.

La question des mélanges, si elle reste complexe, peut aujourd'hui être traitée dans les démarches d'expertise compte tenu de l'existence de savoir-faire et de développement de modèles simplifiés faisant consensus. En évaluation des risques pour la santé, quelques exemples de dispositions réglementaires ressortent notamment pour l'exposition *via* l'alimentation (résidus de pesticides et eaux destinées à la consommation humaine) et l'étude de l'impact d'installations industrielles sur l'environnement et le voisinage. Des recommandations d'organismes institutionnels (US EPA, ATSDR, EFSA, SCHER) formalisent des approches méthodologiques considérant les connaissances sur l'interaction ou non des contaminants et soulignent l'importance de leur mise en application. L'hypothèse la plus recommandée repose sur le concept d'additivité des doses ou des

1 réponses. De nombreuses études ont testé le modèle d'additivité des doses (ou concentrations)  
2 pour différents mélanges de contaminants ayant des propriétés toxicologiques semblables sur un  
3 organe ou système cible et ont montré que globalement ce modèle prédit raisonnablement la toxicité  
4 des mélanges aux faibles doses/concentrations. Les modèles intégrant les notions d'antagonisme  
5 et de synergie sont nécessaires pour mieux comprendre et prendre en compte les bases  
6 mécanistiques des interactions, ainsi que les expositions à des doses/concentrations relativement  
7 élevées. Cependant, il est à noter qu'aux faibles doses, les interactions restent peu susceptibles de  
8 générer un risque très différent de celui évalué avec l'hypothèse d'additivité au regard des  
9 incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques.

10 L'évaluation des risques vise à guider les décisions publiques, mais les méthodes utilisées reposent  
11 sur des dispositions réglementaires faisant référence dans certains cas à des guides  
12 méthodologiques qui ne sont pas tous adaptés à l'évaluation de mélanges, tant il existe de  
13 combinaisons de substances possibles auxquelles la population peut être exposée. Ainsi, il apparaît  
14 impossible de documenter, dans un cadre réglementaire, les dangers et les interactions entre les  
15 substances pour des expositions réelles.

16 L'étude de mélanges peut correspondre à des combinaisons de contaminants différents : chimiques,  
17 facteurs physiques (bruit, température), et/ou biologiques (bactéries, moisissures, allergènes,  
18 toxines...). Le périmètre du présent travail est limité **aux seules substances chimiques**.

## 19 1.2 Objet de la saisine

20 Dans le cadre des travaux d'expertise de l'Anses sur les valeurs de référence, la problématique des  
21 mélanges a été soulevée pour des familles de substances telles que les aldéhydes (acroléine,  
22 formaldéhyde et acétaldéhyde) et les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, éthylbenzène  
23 et xylènes) dont l'exposition est souvent simultanée. Pour investiguer plus en amont ces  
24 problématiques, un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges  
25 dans le domaine de l'évaluation des risques sur la santé, et la construction de valeurs de référence  
26 a été réalisé et fait l'objet du présent rapport. Cet état des lieux couvre la proposition de valeurs  
27 guides, et plus généralement de valeurs de gestion<sup>6</sup>, proposées par certaines institutions afin de  
28 considérer plusieurs contaminants à mesurer simultanément.

29 Une synthèse des connaissances sur les approches permettant d'évaluer les risques éventuels pour  
30 la santé liés à des mélanges et de déterminer des valeurs de référence est l'objet du présent rapport.

31 Un focus est fait sur les risques sur la santé humaine, mais les méthodes complémentaires  
32 concernant les effets sur les écosystèmes seront également développées dans cet état des lieux.

## 33 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

34 L'Anses a nommé deux experts rapporteurs *intuitu personae* entre 2016 et 2018 issus des 2 comités  
35 d'experts spécialisé (CES) impliqués dans l'expertise sur les valeurs de référence pour la réalisation  
36 de ces travaux d'expertise :

- 37 • le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »,  
38 appelé CES Substances, notamment chargé de l'élaboration de profils toxicologiques pour des

<sup>6</sup> On entend par valeurs de gestion les valeurs guides, qu'elles soient indicatives ou réglementaires, les valeurs limites, ou toutes autres valeurs proposées visant à mettre en œuvre un plan d'actions – quelles qu'elles soient – en cas de dépassement de la valeur limite d'exposition pour un composé donné.

1 substances chimiques en vue de dériver des valeurs de référence (VTR, VLEP, VGAI), devenu  
2 au 1<sup>er</sup> septembre 2017, le CES dédié aux « valeurs sanitaires de référence » qui a la charge  
3 de l'élaboration et la validation des diverses valeurs de référence sur lesquelles l'Anses est  
4 sollicitée (VTR, VLEP/VLB/VBR, VGAI, DNEL) ;

- 5 • le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », appelé CES Air, qui est chargé des  
6 questions relatives à l'évaluation des dangers et des risques pour la santé humaine (population  
7 générale et travailleurs) liés à la qualité des milieux aériens.

8

9 Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement aux CES, tant sur les aspects  
10 méthodologiques que scientifiques. Le rapport tient compte des observations et éléments  
11 complémentaires transmis par les membres de ces CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif  
12 d'experts aux compétences complémentaires.

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

15

16 La collecte des informations nécessaires à la réalisation de cette expertise a reposé sur la réalisation  
17 d'une recherche bibliographique (revues à comité de lecture, ouvrages de référence ou littérature  
18 grise) visant à identifier les méthodes proposées pour prendre en compte la question des mélanges  
19 dans l'évaluation des risques sur la santé. Cette recherche ne porte en aucun cas sur les  
20 connaissances relatives à des interactions pour des mélanges spécifiques.

21 La revue de la littérature a été faite à partir des bases de données bibliographiques Pubmed, Scopus  
22 et Web of science en **mai 2016** ; elle a été actualisée par l'Anses jusqu'en **septembre 2020**. Elle a  
23 ciblé les démarches existantes dans le cadre d'évaluation des risques sur la santé. Elle a été  
24 complétée par l'identification des rapports d'institution portant sur ce sujet ou sur l'élaboration de  
25 valeurs de référence, ainsi que par une description des méthodes spécifiquement développées dans  
26 le domaine de l'épidémiologie pour prendre en compte les mélanges en définissant des requêtes  
27 dans les bases Scopus et Pubmed avec le concept « exposome ».

28 Les étapes suivies pour la revue de la littérature sont décrites dans la Figure 1, listant les requêtes  
29 effectuées dans les bases de données et les organismes ciblés pour la littérature grise pour  
30 l'identification des références, suivies des critères pour la sélection des articles pertinents par rapport  
31 à la question posée dans cette expertise.

32

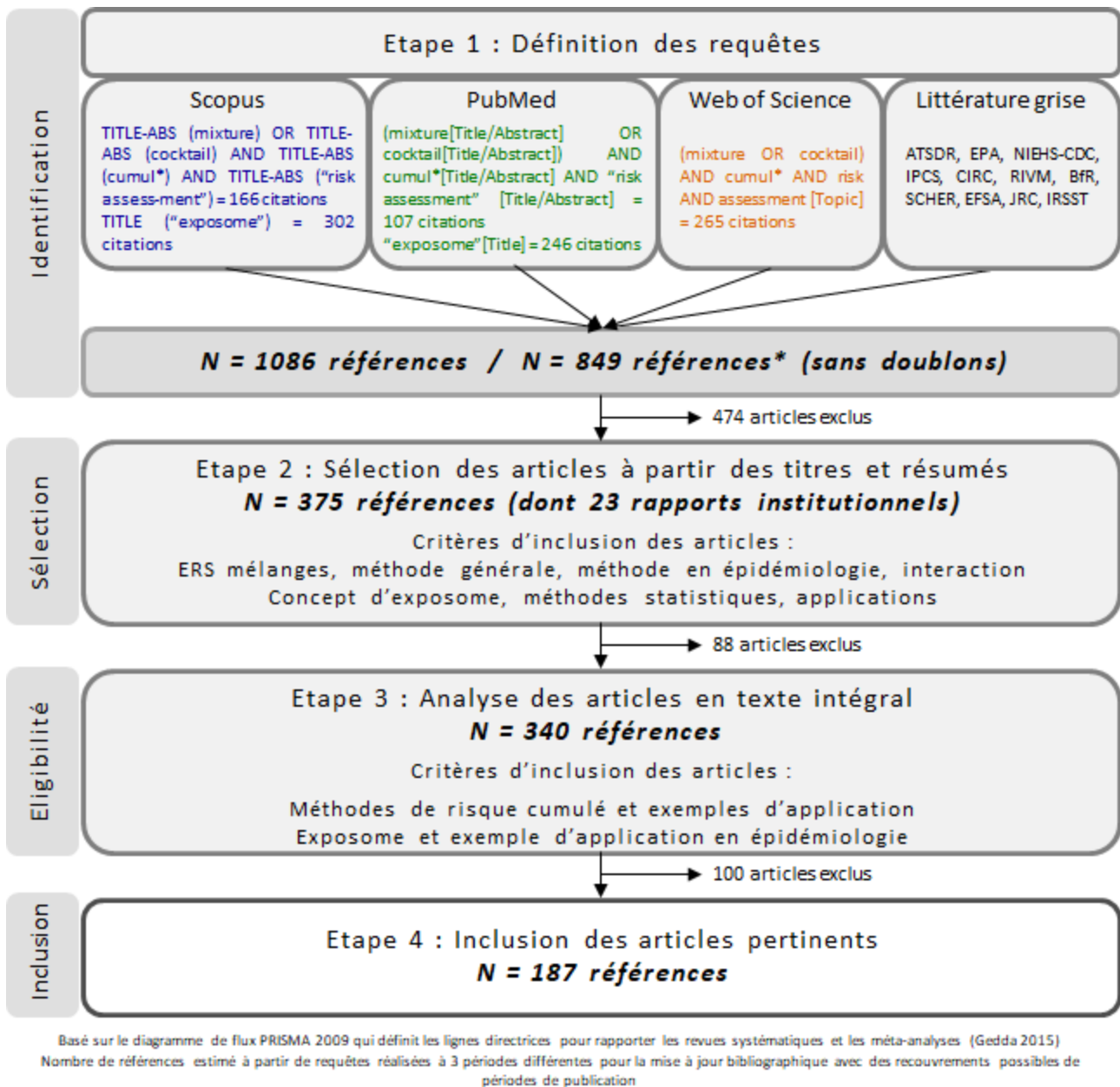


Figure 2 : Etapes de la revue de la littérature suivies pour l'expertise<sup>7</sup>

Concernant les valeurs guides et plus généralement les valeurs de gestion proposées par certaines institutions, les documents de référence pris en compte dans le présent rapport sont principalement des textes réglementaires nationaux inhérents à chaque pays.

L'état des lieux réalisé dans ce rapport a permis de couvrir la réglementation française et celle définie au niveau de l'Union européenne, quelques exemples de réglementation dans d'autres pays ayant fait l'objet de publications en anglais mais sans exhaustivité.

<sup>7</sup> NB : la littérature grise est ce qui est produit par toutes les instances du gouvernement, de l'enseignement et la recherche publique, du commerce et de l'industrie, sous un format papier ou numérique, et qui n'est pas contrôlé par l'édition commerciale (<https://www.cairn.info/revue-i2d-information-donnees-et-documents-2015-1-page-30.htm#no1>).



## 1 1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

5 Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

6

Version pour consultation publique

## 2 Prise en compte des mélanges de substances chimiques dans le cadre de valeurs guides existantes

Dans le cadre de la proposition de valeurs guides, et plus généralement de valeurs de gestion, certaines institutions proposent, ou ont proposé à un moment donné, de considérer plusieurs contaminants à mesurer simultanément. Ce chapitre décrit les valeurs de gestion, les valeurs guides, qu'elles soient indicatives ou réglementaires, les valeurs limites, ou toutes autres valeurs proposées en vue d'améliorer la qualité des milieux (eau, sol, air, aliment).

### 2.1 Eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)

La gestion des eaux potables, appelées dans la réglementation française « eaux destinées à la consommation humaine » (EDCH) repose sur les recommandations de l'OMS, les Directives européennes, transposées en droit français, ainsi que sur les dispositions des plans nationaux santé environnement et de lois issues du Grenelle de l'environnement (Pène & Lévi, 2011). La qualité de l'eau destinée à la consommation humaine est définie sur la base de teneurs maximales pour des paramètres individuels ou familles de contaminants, établies pour protéger la santé des consommateurs. Sont distinguées les « limites de qualité », établies principalement sur des critères sanitaires, les « références de qualité » pouvant reposer par exemple sur des critères organoleptiques ou de bon fonctionnement des installations de traitement des eaux. Les limites de qualité correspondent pour la plupart aux valeurs guides établies par l'OMS (OMS, 2017) qui représentent généralement « la concentration d'un composant qui ne présente pas de risque significatif pour la santé d'une personne qui consommerait l'eau en question pendant toute sa vie » (Afssa, 2007).

Le Code de la santé publique (article R1321-2), modifié par le décret 2007-49 du 11 janvier 2007 relatif à la sécurité sanitaire des EDCH fixe, entre autres, ces limites de qualité. Celles-ci sont disponibles à l'annexe I de l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié transposant la Directive 98/83/CE relative à la qualité de l'eau destinée à la consommation humaine.

La réglementation relative à l'EDCH aborde la question des mélanges pour 4 classes de paramètres associées à des limites de qualité reprises des recommandations de l'OMS et reposant sur des décisions politiques :

- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des concentrations de benzo[*b*]fluoranthène, benzo[*k*]fluoranthène, benzo[*g,h,i*]pérylène et indéno[1,2,3-*cd*]pyrène. Cette valeur provient du projet de valeurs guides de l'OMS publiées en 1984. Elle n'était pas basée sur des critères sanitaires mais sur les concentrations maximales mesurées dans les eaux de surface à une époque où les traitements étaient moins efficaces ;
- Les pesticides :  $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des concentrations de tous les pesticides individualisés, détectés et quantifiés. Cette valeur vise à couvrir l'ensemble des substances actives individuelles et leurs métabolites pertinents sur la base notamment de leur toxicité et/ou de leurs activités « pesticides » ;
- Le tétrachloroéthylène et le trichloroéthylène :  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des concentrations de ces deux contaminants. Cette valeur est basée sur une approche de précaution ;

- 1 • Les trihalométhanes (THM) :  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des concentrations du chloroforme,  
2 bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane. Cette valeur est basée sur  
3 une approche pratique pour réduire les sous-produits de chloration.

4 Dans le cadre de la refonte de la directive sur la qualité des EDCH, deux nouvelles sommes de  
5 paramètres devraient être introduites concernant :

- 6 • Les acide haloacétique :  $60 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des concentrations en acide  
7 chloroacétique, dichloroacétique et trichloroacétique, et acide bromoacétique et  
8 dibromoacétique dans les cas où des méthodes de désinfection qui peuvent générer des  
9 AHA sont utilisées pour la désinfection d'EDCH. A l'instar de la limite de qualité pour la  
10 somme des THM, l'introduction de ce paramètre et de la limite de qualité associée vise à  
11 réduire les sous-produits de chloration sans compromettre la désinfection de l'eau.

- 12 • Les substances alkylées per-et polyfluorées pour lesquelles une valeur paramétrique  
13 s'appliquera une fois que des lignes directrices techniques pour la surveillance de ce  
14 paramètre auront été élaborées. Les États membres pourront alors décider d'utiliser l'un ou  
15 l'autre des paramètres suivants :

16 ○ Total PFAS :  $0,50 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme de la totalité des substances alkylées per-et  
17 polyfluorées.

18 ○ Somme PFAS :  $0,10 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des substances alkylées per-et  
19 polyfluorées considérées comme préoccupantes pour les EDCH<sup>8</sup>.

20

21 Plus largement, concernant la politique dans le domaine de l'eau, certaines familles de substances,  
22 notamment persistantes dans les eaux de surface, sont visées par des normes de qualité  
23 environnementale (NQE) selon la Directive cadre sur l'eau (2000/60/CE). Ces NQE visent à protéger  
24 les organismes sédimentaires et les organismes aquatiques de la colonne d'eau, de la toxicité des  
25 substances directe ou indirecte par empoisonnement secondaire (composante environnementale)  
26 et la santé humaine de la toxicité des substances sur l'eau brute destinée à la consommation  
27 humaine ou l'empoisonnement secondaire par consommation d'organismes éventuellement  
28 contaminés (composante sanitaire). La réglementation reste basée sur l'évaluation des substances  
29 individuellement. En effet, l'utilisation des NQE n'est pas adaptée à la toxicité potentielle du mélange  
30 car elles sont établies pour des cibles différentes selon les substances (Kortenkamp *et al.*, 2019).

## 31 2.2 Alimentation humaine

32 Dans le cadre de la gestion des risques sanitaires liés aux contaminants alimentaires (résidus de  
33 pesticides, additifs alimentaires, ...), l'EFSA publie des doses journalières admissibles (DJA) ou  
34 tolérables (DJT) dont certaines sont applicables pour des mélanges de composés. Ces valeurs  
35 reposent sur des bases toxicologiques uniquement.

36 C'est le cas par exemple pour :

- 37 • Les parabènes :  $0,10 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour la somme du méthyl-, de l'éthylparabène et de leurs  
38 sels de sodium, faisant le constat que ces deux parabènes n'ont pas de propriétés  
39 œstrogéniques (à la différence du propylparabène, qui est donc étudié à part) (EFSA  
40 2004a) ;

<sup>8</sup> Acideperfluorobutanoïque (PFBA), acide perfluoropentanoïque (PFPeA), acide perfluorohexanoïque (PFHxA), acide perfluoroheptanoïque (PFHpA), acide perfluorooctanoïque (PFOA), acide perfluorononanoïque (PFNA), acide perfluorodécanoïque (PFDA), acide perfluoroundécanoïque (PFUnDA), acide perfluorododécanoïque (PFDoDA), acide perfluorotridécanoïque (PFTrDA), acide perfluorobutanesulfonique (PFBS), acide perfluoropentanesulfonique (PFPeS), acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), acide perfluoroheptane sulfonique (PFHpS), acide perfluorooctane sulfonique (PFOS), acide perfluorononane sulfonique (PFNS), acide perfluorodécane sulfonique (PFDS), acide perfluoroundécane sulfonique, acide perfluorododécane sulfonique, acide perfluorotridécane sulfonique

- 1 • Les organo-étains :  $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  pour la somme des tributylétain (TBT), dibutylétain (DBT),  
2 triphénylétain (TPT) et di-n-octylétain (DOT), constatant une immunotoxicité similaire avec  
3 même mode d'action pour ces contaminants (EFSA, 2004b) ;
- 4 • Les dioxines :  $0,2 \text{ pg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  pour la somme des dioxines et PCB dioxin-like (ou  $0,1 \text{ pg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$   
5 en ne considérant que les dioxines) en pondérant par leur facteur d'équivalence toxique  
6 (TEF) publié par l'OMS (*WHO-TEF*) (EFSA, 2012).

7 Certaines de ces valeurs limites sont reprises dans la réglementation.

8 Dans le domaine de l'alimentation, un résidu est une substance présente sur ou dans un produit  
9 alimentaire, suite à l'application de produits pesticides, biocides ou à l'utilisation de médicaments  
10 vétérinaires. Le règlement (CE) n°396/2005 définit les limites maximales applicables aux résidus  
11 (LMR)<sup>9</sup> de pesticides dans l'alimentation humaine et animale pour chaque substance active  
12 phytopharmaceutique actuellement autorisée ou interdite. Le règlement CE n°1881/2006 porte sur  
13 les teneurs maximales pour certains contaminants introduisant la notion de facteurs d'équivalence  
14 toxique (TEF) pour faciliter les contrôles réglementaires (Section 5 de l'Annexe du règlement CE  
15 n°1881/2006).

16 L'Anses a étudié la faisabilité de l'établissement d'une limite maximale globale de pesticides dans  
17 les aliments visant à protéger le consommateur de l'effet cumulé de ces substances (Anses, 2017b)  
18 Elle conclut que la fixation d'une LMR « globale » ne pourrait s'appliquer avec pertinence que si l'on  
19 vise l'absence de tout résidu dans les denrées alimentaires. Elle réduirait l'évaluation des  
20 expositions à une substance ou un groupe de substances à la seule mesure de leur teneur, sans  
21 intégrer totalement la notion de risque associé qui seule permet d'assurer la protection de la santé  
22 humaine. Ce travail encourage à l'accélération des développements de méthodologies d'évaluation  
23 des risques cumulés.

24

## 25 2.3 Sites et sols pollués

26 Dans le cadre de la réglementation liée aux sites et sols pollués aux Pays-Bas (*Dutch Soil Protection*  
27 *Act*), des valeurs guides de qualité des sols (valeurs d'intervention ou valeurs cibles) ont été  
28 proposées sur la base des risques pour la santé humaine et des écosystèmes pour classer les sites  
29 en fonction de leur contamination (Swartjes, 1999). Pour ce qui concerne la santé humaine, elles  
30 sont fondées sur les MPR (maximum permissible risk levels) proposés en 1991 et ré-évalués en  
31 2001 puis 2009 par l'Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement  
32 (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu - RIVM*) (RIVM, 2001 ; 2009). Dans ce cadre, des  
33 valeurs limites ont été proposées pour des mélanges de composés (les valeurs sont données en  
34  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de matière sèche). Les valeurs cibles suivantes ont été déclinées dans la réglementation  
35 (Cirulaire 2000<sup>10</sup>):

---

<sup>9</sup> LMR définit comme « une concentration maximale du résidu d'un pesticide autorisée dans ou sur des denrées alimentaires ou aliments pour animaux, fixée conformément au présent règlement, sur la base des bonnes pratiques agricoles et de l'exposition la plus faible possible permettant de protéger tous les consommateurs vulnérables ».

<sup>10</sup>

[https://www.esdat.net/Environmental%20Standards/Dutch/annexS\\_I2000Dutch%20Environmental%20Standards.pdf](https://www.esdat.net/Environmental%20Standards/Dutch/annexS_I2000Dutch%20Environmental%20Standards.pdf)

Il n'est pas présenté les valeurs d'intervention sur lesquelles se basent la gestion de la remédiation des sols.

- 1 • Les HAP : la somme des concentrations de 10 HAP<sup>11</sup> ne doit pas dépasser la valeur de 1  
2 mg.kg<sup>-1</sup> ;
- 3 • Les chlorobenzènes et les chlorophénols : 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> pour la somme des mono- à  
4 hexachlorobenzène, 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> pour la somme des mono- à pentachlorophénols ;
- 5 • Les PCB : 0,02 mg.kg<sup>-1</sup> pour la somme des congénères (28, 52, 101, 138, 153, 180) ;
- 6 • Les organo-étains : 0,001 mg.kg<sup>-1</sup> pour la somme des TBT, DBT et TPT ;
- 7 • Certains pesticides organochlorés : 0,005 mg.kg<sup>-1</sup> pour la somme aldrine + dieldrine +  
8 endrine, et 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> pour la somme des DDT, DDE et DDD (sur la base d'une toxicité  
9 hépatique similaire) ;
- 10 • Les phtalates : la valeur de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> est fournie pour la somme de tous les phtalates.
- 11

12 **2.4 En France, la réglementation ne définit pas de valeurs limites**  
13 **similaires à celles des Pays-Bas. La méthodologie de gestion des**  
14 **sites et sols pollués a été actualisée en 2017 après 10 années de**  
15 **mise en œuvre. Des valeurs d'analyse de la situation peuvent être**  
16 **définies pour différents milieux : le sol, les gaz du sol, l'air intérieur**  
17 **et l'air extérieur. Concernant la qualité des sols, seuls les métaux et**  
18 **métalloïdes individuellement sans considérer de spéciation ni de**  
19 **mélanges sont abordés avec la présentation des gammes de**  
20 **valeurs couramment observées dans les sols « ordinaires » d'après**  
21 **une étude de l'institut national de recherche pour l'agriculture,**  
22 **l'alimentation et l'environnement (INRAE , anciennement INRA). Air**  
23 **ambiant**

24 Les politiques publiques au niveau communautaire relatives à l'air ambiant visent le développement  
25 et la mise en œuvre de moyens pour améliorer la qualité de l'air (contrôle des émissions de sources  
26 mobiles et non mobiles, qualité des carburants, protection environnementale dans les secteurs des  
27 transports et de l'énergie).

28 Dans le cadre des émissions de plusieurs secteurs d'activité, des objectifs de réduction des  
29 émissions de différents polluants dont les composés organiques volatils (COV) et dioxines-furanes  
30 sont définis :

- 31 • La directive n°99/13 du 11 mars 1999 relative aux émissions de COV dues à l'utilisation de  
32 solvants a imposé des valeurs limites par secteur d'activité pour les émissions canalisées et  
33 diffuses de COV. Ainsi, par exemple, l'arrêté du 1<sup>er</sup> juin 2010 relatif aux émissions de toute  
34 nature des installations classées pour l'environnement (ICPE) mentionne une valeur limite  
35 de 20 mg.m<sup>-3</sup> pour un groupe de plus de 40 COV en raison de leur contribution à la formation  
36 de l'ozone troposphérique (ozone dans l'atmosphère la plus proche du globe).
- 37 • La directive européenne 2000/76/CE du 4 décembre 2000 relative à l'incinération des  
38 déchets fixe une valeur limite à l'émission de 0,1 ng.m<sup>-3</sup> pour les dioxines et furanes, en  
39 pondérant les concentrations par leur TEF respectif.
- 40 • La directive 2010/75/UE de 2010 sur les émissions industrielles et la directive 2001/80/CE  
41 de 2001 sur les émissions dans l'atmosphère en provenance des grandes installations de  
42 combustion visent la prévention et la réduction de la pollution. La directive 2016/2284 sur les

<sup>11</sup> Naphtalène, anthracène, phénanthrène, fluoranthène, chrysène, benzo[a]pyrène, benzo[a]anthracène, benzo[ghi]pérylène, benzo[k]fluoranthène, indéno[1,2,3-cd]pyrène.

1 plafonds d'émission nationaux fixe pour chaque pays des plafonds d'émission maximaux  
 2 annuels pour cinq polluants dont les composés organiques volatils non méthaniques. Ces  
 3 engagements reprennent ceux déjà pris par les Etats-Membres au niveau international dans  
 4 le cadre notamment du protocole de Göteborg.

5 L'évaluation et la gestion de la qualité de l'air ambiant est fondée sur la directive 2008/50/CE et en  
 6 particulier le respect de valeurs limites dans l'air ambiant fixées pour les principaux polluants et  
 7 notamment pour les HAP par la directive 2004/107/CE. Seul le benzo[a]pyrène (B[a]P) fait l'objet  
 8 d'une valeur cible spécifique mais la surveillance de la qualité de l'air doit permettre d'évaluer la  
 9 contribution du B[a]P dans l'air ambiant par rapport à d'autres HAP qui au minimum comprennent le  
 10 benzo[a]anthracène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[j]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène,  
 11 l'indéno[1,2,3-cd]pyrène et le dibenz[a,h]anthracène.

## 12 2.5 Environnement intérieur

13 Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2012, les produits de construction et de décoration ont l'obligation réglementaire  
 14 de disposer d'une étiquette qui indique leur niveau d'émission en certains composés chimiques  
 15 (Décret 2011-321 ; articles Art.R. 221-22 à R221-28 du code de l'environnement). Dix composés  
 16 sont pris en compte dans l'étiquetage, mais il est également mentionné une valeur limite à l'émission  
 17 pour les COV totaux (COVT)<sup>12</sup> de 1 mg.m<sup>-3</sup> pour pouvoir bénéficier d'une catégorie A+ (cf. Annexe  
 18 1 de l'arrêté du 19 avril 2011 relatif à l'étiquetage des produits de construction ou de revêtement de  
 19 mur ou de sol et des peintures et vernis sur leurs émissions de polluants volatils). La concentration  
 20 en COVT est couramment utilisée comme indicateur global de la teneur en COV des émissions des  
 21 produits de construction mais ce paramètre n'a pas de valeur sanitaire en soi (Anses, 2009).

## 22 2.6 Synthèse

23 Le Tableau 1 décrit de façon succincte les valeurs guides recensées dans le cadre de cette expertise  
 24 et les éléments recueillis sur les modalités de construction afin de faire ressortir s'il s'agit de critères  
 25 sanitaires, de gestion ou encore métrologique.

26  
 27 **Tableau 1 : Synthèse des critères d'élaboration des valeurs guides recensées**

	Type de valeurs	Critères d'élaboration
Eaux destinées à la consommation humaine	Valeurs limites pour les mélanges	Critères de gestion : décision politique
Alimentation	Valeurs limites pour les mélanges	Critères sanitaires
Sol	Valeurs cibles pour les mélanges	Critère de risque pour les écosystèmes
Air ambiant	Valeur limite à l'émission	Critères de gestion : décision politique (émission)
	Valeur cible dans l'air	Critères sanitaires pour le benzo(a)pyrène (surveillance)
Environnement intérieur	Valeur limite à l'émission	Critères de gestion : décision politique

<sup>12</sup> Somme des COV dont l'élution se produit entre le n-hexane et le n-hexadécane inclus, qui est détectée selon la méthode de la norme ISO 16000-6 qui constitue un premier niveau de caractérisation des émissions en COV d'un produit dans une approche globale.

1

2

3 **A ce jour, parmi les milliers de substances chimiques potentiellement au contact de l'Homme,**  
4 **peu de valeurs guides sont proposées pour des mélanges. Les valeurs guides ou limites**  
5 **existantes sont parfois proposées sur la base d'approches très pragmatiques, sans pour**  
6 **autant que les fondements scientifiques soient clairement explicités. Ainsi, il est apparu**  
7 **nécessaire dans le cadre de cette expertise de réaliser une recherche bibliographique sur les**  
8 **approches d'évaluation des risques cumulés (ERC) dans leur ensemble. C'est l'objet du**  
9 **chapitre suivant.**

Version pour consultation publique

## 3 Prise en compte des mélanges pour la démarche d'évaluation des risques

### 3.1 Introduction

Dès les années 1970, la nécessité d'évaluer le risque global lors d'expositions multiples a été mis en avant lorsqu'on se rendit compte que la population était progressivement exposée à de multiples substances chimiques. Cependant, l'évolution des méthodes d'analyse de risque progressait lentement par manque de connaissances scientifiques, de techniques adéquates et de financement pour cette recherche (Bopp *et al.* 2019). En 1986, l'Agence américaine de protection de l'environnement (*United States Environment Protection Agency - US EPA*) a publié des lignes directrices pour l'analyse de risque des mélanges (US EPA, 1986), qui ont par la suite évolué au vu de l'amélioration des connaissances en 2000 puis en 2006 (US EPA, 2000, 2006). Dès le début des années 2000, les méthodes d'évaluation du risque cumulé (ERC) ont fait l'objet d'une attention particulière au sein de nombreuses institutions gouvernementales (Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2002 ; Danish Veterinary and Food Administration, 2002, 2003 ; Union Européenne, 2005, 2007, 2009 ; Canadian Environmental Assessment Agency, 2007) incluant l'Union Européenne et, à une échelle plus large, l'OMS (OMS, 2008, 2010).

D'un point de vue toxicologique, lorsque la question des mélanges est prise en compte, deux principes en lien avec les actions biologiques peuvent se présenter :

- 1) **L'additivité** : dans le cas particulier où certains des effets des substances sont semblables, ceux-ci peuvent être liés à des mécanismes communs ou indépendants, conduisant à suggérer soit une **additivité des doses**, soit une **additivité des réponses** ;
- 2) **L'interaction** : lorsque l'effet de deux substances ne peut pas être prédit par le principe de l'additivité, le terme interaction(s) est employé. Il peut s'agir d'interactions positives : **synergie**, ou négatives : **antagonisme**.

Dès l'origine, et encore actuellement, l'ERC considère des mélanges « simples » de contaminants ayant des modes d'action semblables, en utilisant l'hypothèse simplifiée d'additivité pour évaluer les risques.

L'approche d'**additivité des doses** implique que les substances du mélange agissent sur une même cible biologique (cellule ou organe) et par un même mode ou mécanisme d'action, et que seul le potentiel toxique diffère. Ainsi, la toxicité de chaque substance est approximée relativement à une autre de manière quantitative : on considère que la dose du mélange ( $D_{\text{mix}}$ ) est équivalente à la somme des doses ajustées de chaque constituant ( $aD_i$ ) selon l'équation simplifiée suivante :

$$D_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n aD_i \quad (\text{A})$$

où  $aD_i$  correspond à la dose ajustée (pondérée par le potentiel toxique de la substance).

L'**additivité des réponses** suggère que les constituants d'un mélange agissent indépendamment les uns des autres et que c'est la réponse du mélange (ou probabilité d'apparition de l'effet) qui peut



1 être prédite à partir de la réponse de chacun des constituants. On peut l'exprimer selon l'équation  
2 suivante :

$$4 \quad E(D_{\text{mix}}) = \prod_{i=1}^n (1 - E(D_i)) \quad (B)$$

3

5 *Si l'effet diminue en fonction de la dose ou concentration (e.g. si des données de survie sont*  
6 *considérées).*

$$9 \quad E(D_{\text{mix}}) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - E(D_i)) \quad (C)$$

7 *Si l'effet augmente en fonction de la dose ou concentration (e.g. si des données de mortalité sont*  
8 *considérées).*

10 où  $E(D_{\text{mix}})$  est l'effet à la dose du mélange et  $E(D_i)$  l'effet du constituant à la dose  $i$ .

11

12 Le modèle d'additivité intégrée est un modèle intermédiaire qui intègre les approches d'additivité  
13 des doses et des réponses (Kortenkamp & Faust, 2010 ; Rider & LeBlanc, 2005 ; Rider *et al.*, 2010).  
14 La méthode est basée sur le regroupement des substances ayant le même mécanisme d'action puis  
15 une dose totale est calculée pour chaque groupe en utilisant le modèle d'additivité des doses. Les  
16 groupes sont ensuite combinés en utilisant le modèle d'additivité des réponses *via* l'équation  
17 mathématique suivante :

$$18 \quad R = 1 - \prod_{i=1}^N \left\{ 1 - \frac{1}{1 + \frac{1}{\left( \sum_{i=1}^n \frac{D_i}{ED_{50i}} \right)^{p'}}} \right\} \quad (D)$$

19

20 Où  $R$  est la réponse du mélange,  $D_i$  la concentration de la substance  $i$  dans le mélange,  $ED_{50}$  la  
21 concentration en substance  $i$  qui cause 50 % de la réponse, et  $p'$  la pente de la courbe dose-réponse  
22 de Hill.

23

24 Ces concepts sont tous basés sur l'absence d'interaction et considèrent donc que chaque  
25 constituant du mélange n'a pas d'influence sur la toxicité des autres constituants. Si cette hypothèse  
26 est simplifiée au regard de la réalité des mécanismes toxicologiques, elle reste considérée comme  
27 plausible pour les expositions environnementales aux faibles doses. Des études ont testé le modèle  
28 d'additivité pour différents mélanges (US EPA, 2000 ; Rider & LeBlanc, 2005 ; SCHER, 2011 ;  
29 Boobis *et al.*, 2011 ; Orton *et al.*, 2014 ; Scholze *et al.*, 2014) montrant que ce modèle prédit  
30 raisonnablement la toxicité des mélanges ayant des propriétés toxicologiques semblables sur un  
31 organe ou système cible. Le modèle d'additivité des doses serait plus protecteur que le modèle  
32 d'additivité des réponses (Christiansen *et al.*, 2009 ; Orton *et al.*, 2014). Boobis *et al.* ont par ailleurs  
33 estimé, à partir de 11 études que l'ampleur de l'interaction générerait des résultats déviant de 1,5 à  
34 3,5 fois par rapport aux prédictions des modèles d'additivité (Boobis *et al.*, 2011). Un facteur 3 a  
35 également été identifié dans l'étude de Christiansen *et al.* (2009) pour l'induction de malformations  
36 de l'appareil génital mâle lors d'exposition *in utero* à des substances anti-androgéniques.

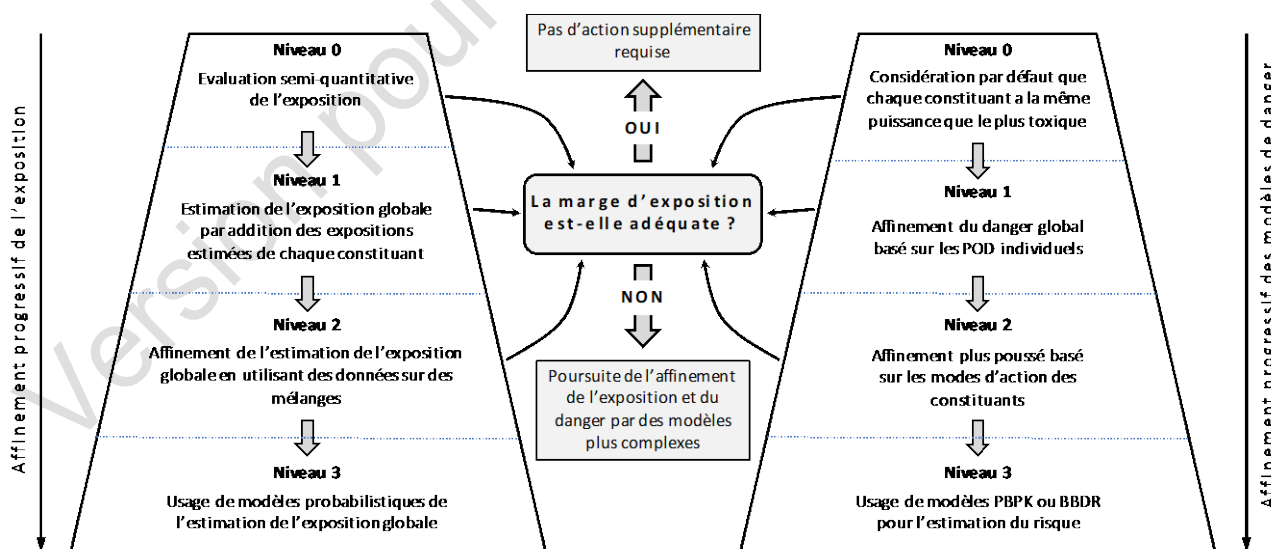
1 **Ainsi, il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses, une interaction (synergie ou antagonisme),**  
 2 **si elle se produit, reste peu susceptible de générer un résultat différent de l'additivité au**  
 3 **regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques. Dans la**  
 4 **pratique, l'interaction est donc négligeable.**

5 Pour autant, les connaissances actuelles sur les mélanges ne permettent pas de vérifier l'absence  
 6 d'interaction dans tous les cas de figure. L'hypothèse par défaut de l'additivité ne devrait donc pas  
 7 être utilisée systématiquement et ne pas se substituer à la connaissance de cas particuliers  
 8 d'interactions, comme cela a été démontré pour certains pesticides organophosphorés en mélange  
 9 avec un co-formulant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP P450) (Rider and LeBlanc, 2005).

10  
 11 L'hypothèse susmentionnée conduisant à retenir l'additivité est aujourd'hui recommandée par  
 12 certaines institutions d'évaluation des risques (EFSA, 2013 ; US EPA, 2006).

13  
 14 Dès 2009, le rapport décrivant l'état de l'art scientifique et réglementaire de la prise en compte des  
 15 mélanges en toxicologie demandés par la Commission européenne (Kortenkamp *et al.*, 2009)  
 16 précisait le besoin d'évaluer les risques liés aux mélanges et de développer un savoir-faire suffisant  
 17 pour les prendre en compte. Les auteurs recommandaient ainsi, en plus des besoins de recherche  
 18 sur la question, d'explorer les options pour prendre en compte les mélanges (par exemple en partant  
 19 de la contamination des milieux), et d'utiliser l'hypothèse d'additivité des doses par défaut comme  
 20 première approche. Ce type de procédure par étapes successives ou « par paliers » (*tiered*  
 21 *approach*) a d'ailleurs été proposée par l'OMS en 2011 pour progresser dans l'ERC en fonction des  
 22 connaissances de l'exposition et du danger associé (Figure 2) et par l'Agence européenne de  
 23 sécurité des aliments (*European Food Safety Authority – EFSA*) dès 2013 (EFSA, 2019a). Les  
 24 enjeux identifiés par la Commission européenne visent justement à améliorer les connaissances (i)  
 25 sur les dangers, par la compréhension des mécanismes et le développement de modélisations pour  
 26 étudier les interactions, mais également (ii) sur la caractérisation de l'exposition (Bopp *et al.*, 2019)

27



28  
 29 *PBPK : physiology based pharmacokinetics; BBDR : biologically based dose-response.*

30 **Figure 3 : Schéma de progression de l'ERC en fonction de l'affinement de l'exposition et des dangers associés**  
 31 **(Meek *et al.*, 2011)**

32

1 Rotter *et al.* (2018) relèvent que des recommandations différentes ressortent dans les  
2 réglementations mises en œuvre au niveau de l'Union européenne, des Etats-Unis et du Canada  
3 notamment selon l'usage de substances ou les réglementations sectorielles soulignant le manque  
4 d'approches ou de méthodes harmonisées. Ces différences portent notamment sur l'approche  
5 méthodologique recommandée dans les cas de substances ayant des modes d'action indépendants  
6 ou des mélanges avec interaction. L'approche harmonisée la plus avancée concerne l'exposition  
7 cumulée aux pesticides aux Etats-Unis et au Canada. Le projet européen SOLUTIONS (Kortenkamp  
8 *et al.*, 2019) encourage l'acquisition de données pour l'ensemble des polluants et incite à l'inscription  
9 du cadre méthodologique dans les différentes réglementations sur les substances chimiques  
10 notamment le règlement REACH, sur les produits phytopharmaceutiques et biocides.

11 Au niveau français, les travaux de l'Anses visant à évaluer les risques liés aux produits  
12 phytopharmaceutiques, aux EDCH et à l'alimentation humaine ont pris en compte dans certains cas  
13 l'exposition à des mélanges de contaminants. Ces derniers sont détaillés en Annexe 1.2 et 1.3. De  
14 plus, la prise en compte des mélanges est recommandée dans le cadre de la gestion des  
15 installations classées pour l'environnement (ICPE) et des sites et sols pollués selon les guides  
16 méthodologiques récemment actualisés (cf. Annexe 1.4 et 1.5).

17

18 Plus récemment, la Société Française de Santé Environnement (SFSE), sur la base de l'ensemble  
19 de ces travaux, recommandait également d'utiliser les approches d'ERC existantes, avec : i) une  
20 prise en compte itérative des mélanges en évaluation des risques sanitaires, ii) une communication,  
21 une analyse et une reconnaissance institutionnelle des valeurs toxicologiques de référence (VTR)  
22 « mélange » publiées dans la littérature, et iii) la réalisation de profils toxicologiques pour certaines  
23 co-expositions fréquentes (SFSE, 2013).

24 La première étape pour toute ERC consiste à répondre successivement aux questions  
25 fondamentales suivantes (Sexton and Hattis, 2007; Rice *et al.*, 2008).

- 26 (i) quels mélanges de contaminants sont les plus pertinents en termes de santé publique ?  
27 (ii) quelle est la nature et l'intensité de l'exposition des populations identifiées ?  
28 (iii) quels sont les mécanismes et les conséquences des interactions possibles sur la santé  
29 humaine ?

30 Il peut s'agir de formuler la problématique et les objectifs de l'ERC et d'identifier toutes les phases  
31 critiques de l'évaluation (Solomon *et al.*, 2018) mais également d'évaluer des options de mesures  
32 de gestion (notamment interventionnelles) pouvant être mises en place avec l'implication des parties  
33 prenantes (MacDonell *et al.*, 2018 ; Efsa *et al.*, 2019a).

34 Il s'agit, en première intention, et avant même de sélectionner une méthode appropriée, d'identifier  
35 les mélanges les plus pertinents à prendre en compte. Cette question est développée dans le  
36 chapitre suivant.

### 37 **3.2 Etape de regroupement**

38 Les choix ou le regroupement des contaminants à prendre en compte quand on s'intéresse aux  
39 mélanges se font généralement selon quatre démarches complémentaires : i) selon la famille  
40 chimique pour les substances ayant une similitude de structures et de mécanismes d'action ; ii)  
41 selon un effet sanitaire commun ; iii) selon l'exposition réelle de la population ; iv) en combinant des  
42 approches de contaminations/expositions dans l'environnement et d'effets communs.

### 3.2.1 Regroupements des contaminants selon leurs familles chimiques

C'est la première démarche qui a été mise en œuvre lorsqu'on s'est intéressé aux mélanges. L'exemple historique de regroupement le plus connu dans le cadre de l'évaluation des risques cumulés pour l'aide à la décision concerne 29 molécules de la famille chimique des dioxines (n=17) et de certains congénères de polychlorobiphényles (PCB) (n=12, nommés d'ailleurs « *dioxin-like* ») à partir de relations structure - activité basées sur un mécanisme moléculaire commun de liaison au récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) (Safe, 1984 ; Safe *et al.*, 1985 ; Eadon *et al.*, 1986). Dans l'étude sur l'alimentation totale infantile (Anses, 2016), cette approche (furanes + dioxines + PCB-DL) a été considérée comme insuffisante, notamment en raison du fait qu'il existe un grand nombre de substances présentes dans l'alimentation (autres que les furanes, dioxines et PCB-DL) qui agissent également sur le récepteur AhR.

A ce jour, l'évaluation des risques s'intéresse aussi à d'autres familles chimiques. C'est le cas par exemple des phtalates (NRC, 2008), des perfluorés (Borg *et al.*, 2013), des HAP (Nisbet and Lagoy, 1992 ; Audebert *et al.*, 2012), des pyréthriinoïdes (US EPA, 2011) ou des organophosphorés (US EPA, 2006b). Néanmoins, pour ces évaluations, l'étape de choix des contaminants n'est pas explicitement précisée (excepté qu'il s'agit de familles chimiques constituées de substances ayant une structure proche).

### 3.2.2 Regroupements des contaminants selon un effet commun

Le regroupement des contaminants selon un effet commun s'est développé ces dernières années principalement sur la base des travaux du NRC sur l'anti-androgénicité des phtalates (NRC, 2008). Ainsi par exemple, Kortenkamp & Faust (2010) ont sélectionné, dans le cadre d'une évaluation des risques reprotoxiques, de nombreux contaminants de différentes familles chimiques - tous suspectés d'être anti-androgènes (phtalates, pesticides dont fongicides, herbicides et organochlorés, parabènes, polybromodiphényléthers (PBDE) ou encore bisphénol A) (Kortenkamp & Faust 2010). Plus récemment, l'EFSA a initié un travail de regroupement de l'ensemble des substances actives des produits phytopharmaceutiques en fonction des données disponibles sur l'atteinte de différents systèmes (développement, reproducteur, neurologique, thyroïdien par exemple) par la définition de CAGs (*cumulative assessment group*) (EFSA, 2013, 2019b, 2019c, Kennedy *et al.*, 2020, Sprong *et al.*, 2020 ; Zoupa *et al.*, 2020). La méthodologie proposée par l'EFSA et appliquée aux substances actives ayant des effets sur le système nerveux et la thyroïde est une approche par étape (Tier). Il est également possible d'affiner les contaminants du mélange à considérer selon les effets spécifiques communs (niveau 2) ou selon les modes d'action (niveau 3) ou selon les mécanismes d'action (niveau 4) (EFSA, 2013, 2019a, 2019b, 2019c). Sur la même ligne que l'Efsa et l'Echa d'autres travaux ont proposé une approche de regroupement de contaminants par mélange binaire : (DEHP + procymidone ou BPA + butylparaben) ou total (DEHP + procymidone + BPA + butylparaben) pour des substances ayant un effet commun (réduction de la distance ano-génitale) (Christiansen *et al.*, 2020).

### 3.2.3 Regroupements des contaminants selon l'exposition réelle de la population

Le regroupement des contaminants selon l'exposition de la population a été développé dans le cadre d'un projet français relatif aux pesticides (programme de recherche PERICLES). Le but était d'identifier les mélanges types de résidus de pesticides auxquels la population française était la plus exposée via l'alimentation et de tester leurs potentiels effets toxiques. Ainsi, Crépet *et al.* (2013a) ont classé, à l'aide d'une approche bayésienne non-paramétrique, les profils d'exposition de 2624 adultes et 1455 enfants à 79 pesticides quantifiés dans au moins 10 % des échantillons (provenant

1 des campagnes de mesures des résidus de pesticides dans l'alimentation), en se basant sur les  
2 données individuelles de consommation alimentaire des français (INCA2, Anses 2009). L'étude des  
3 corrélations entre les pesticides pour les groupes d'individus les plus exposés a mis en évidence 7  
4 mélanges distincts de 2 à 6 pesticides (Crépet *et al.*, 2013a). Ces travaux ont été poursuivis par la  
5 mise en œuvre d'une méthode de factorisation en matrices non négatives combinée à une  
6 classification hiérarchique qui à partir des données de l'étude de l'alimentation totale (Anses, 2011)  
7 a permis d'identifier des groupes de consommateurs exposés à des mélanges de pesticides  
8 (Béchaux *et al.* 2013) et à des mélanges de substances variées (Traoré *et al.*, 2016). Par exemple,  
9 un des mélanges contenait dix pesticides, six éléments traces et le bisphénol A. L'exposition à ce  
10 mélange était liée à un régime alimentaire composé en majorité de fruits et de légumes consommés  
11 par un groupe d'individu composé en majorité de femmes (62%) et ayant en moyenne 51 ans (Traoré  
12 *et al.*, 2016). L'identification de ces mélanges types a permis de mettre en œuvre des protocoles  
13 d'études toxicologiques spécifiques pour l'étude de mélanges pertinents (Crépet *et al.*, 2013b).  
14 Enfin, cette approche a été appliquée sur des données de biomonitoring mesurant la contamination  
15 du lait maternel (Crépet *et al.*, soumis) en vue de proposer une approche intégrée de l'évaluation  
16 des risques des mélanges.

17 Plus récemment, Kapraun *et al.* (2017) ont appliqué un algorithme pour la découverte de *frequent*  
18 *itemset minning (FIM)* (tels que ceux utilisés pour l'analyse des paniers des consommateurs) aux  
19 données de biomonitoring provenant de l'enquête NHANES américaine 2009-2010 (plus de 10 000  
20 sujets, 106 substances chimiques analysées). Ils ont fait ressortir 90 mélanges types présents dans  
21 plus de 30 % de la population, représentant par exemple des métaux, des HAP, des parabènes ou  
22 la caféine, théophylline et dérivés.

23 Dans le cadre des travaux de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI), des mélanges  
24 types de COV et d'aldéhydes présents dans les logements français en 2003-2005 ont été identifiés  
25 (Duboudin, 2010). Un mélange type, observé dans 10 % des logements, correspond à un mélange  
26 de sept composés en moyenne, tous en concentrations 2 à 20 fois supérieures à celles de  
27 l'échantillon complet. Deux autres mélanges types correspondent à une multipollution moyenne à  
28 savoir avec 4 à 7 COV en concentrations environ 2 fois supérieures à celles de l'échantillon complet,  
29 l'un des mélanges ayant une prédominance d'hydrocarbures aromatiques et l'autre d'aldéhydes.  
30 Puis, dans 24 % des logements du parc, on observe des mélanges caractérisés par un seul COV  
31 en forte concentration, 5 à 400 fois supérieure à celle de l'échantillon complet. Huit sous-mélanges  
32 ont été identifiés, chacun étant associé à un COV différent : 1,4-dichlorobenzène, n-undécane,  
33 1-méthoxy-2-propanol, styrène, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène, 2-butoxyéthanol et  
34 formaldéhyde. Enfin, le dernier mélange type (40 % des logements) incluait les composés non  
35 détectés ou présents en faibles concentrations.

36 En milieu professionnel il est également possible d'utiliser des approches dites « de classification  
37 ou de regroupement » pour identifier les usages ou les expositions de la population de travailleurs  
38 en fonction des secteurs d'activité. En France, l'exploitation de la base de données Colchic, qui est  
39 un système de collecte des données d'expositions professionnelles mis en œuvre dès 1987, permet  
40 d'extraire des données de co-expositions des professionnels. Actuellement, Colchic contient  
41 850 000 résultats pour 70 substances chimiques différentes. Une évaluation des co-expositions  
42 réalisée en 2012 a mis en évidence une centaine de co-expositions types comme formaldéhyde et  
43 poussières de bois, cobalt et tungstène ou carbone et hydrogène sulfuré. Il est possible de les  
44 hiérarchiser en fonction du nombre d'occurrences, de l'activité ou des métiers (Vincent & Clerc,  
45 2012).

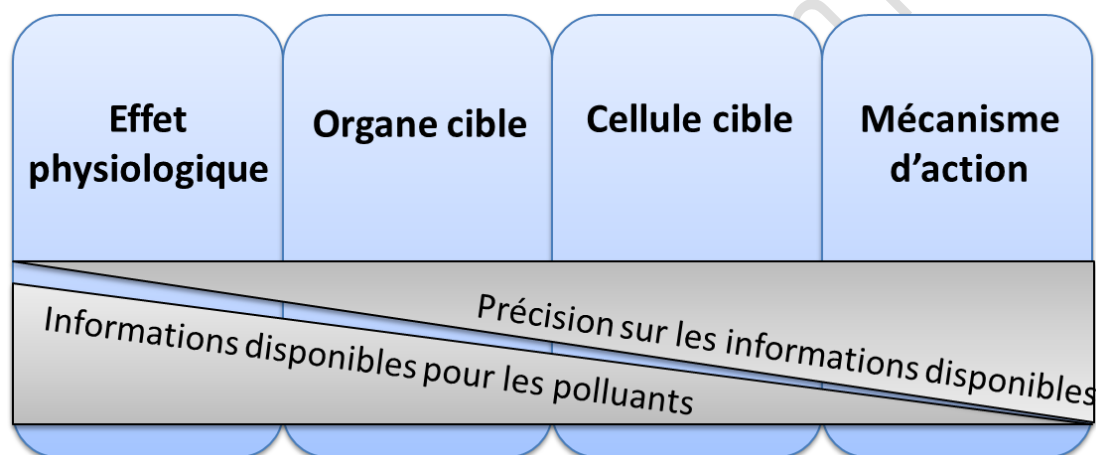
46 La principale limite liée à ces approches concerne le choix des substances qui ont été quantifiées  
47 dans les milieux, et qui est lié notamment à la capacité analytique à un moment donné. Il apparaît

1 donc également important de continuer à développer des outils de mesure performants pour les  
2 contaminants émergents qui ne font actuellement pas encore l'objet de campagnes de mesure en  
3 routine.

#### 4 **3.2.4 Regroupements des contaminants chimiques en combinant les données** 5 **d'exposition et les effets communs**

6 Les données relatives à la réalité des expositions de la population et à la similitude des effets des  
7 substances peuvent avoir de l'importance pour l'évaluation des risques cumulés. Ainsi, en l'absence  
8 de données toxicologiques disponibles pour les mélanges, certaines approches proposent de tenir  
9 compte à la fois des données d'exposition de la population (ou de contamination d'un  
10 environnement) et des effets ou des mécanismes d'action commun. C'est le cas des travaux de  
11 Fournier *et al.* (2014b) qui proposent un schéma conceptuel pour regrouper les contaminants et  
12 proposer une méthodologie qui soit la plus adéquate en fonction du niveau d'informations  
13 disponibles sur leurs effets toxiques au niveau systémique, au niveau des organes cibles ou des  
14 cellules et sur leur mécanisme d'action (Figure 3).

15



16

17

18 **Figure 4 : Schéma conceptuel de regroupement des contaminants sur la base de leurs effets (adapté de**  
19 **Fournier *et al.*, 2014b)**

20

21 Ce schéma a été appliqué aux composés organiques semi-volatils (phtalates, HAP, PBDE,  
22 pesticides, PCB...) mesurés dans plus de 10 % des logements français en fonction de leurs effets  
23 à différents niveaux hiérarchiques du vivant (échelles clinique à moléculaire). Les contaminants ont  
24 été sélectionnés sur la base de campagnes de mesures (poussières déposées et particules de l'air)  
25 dans des échantillons de logements français représentatifs de la métropole et d'une revue de la  
26 littérature sur les effets et mécanismes d'action. Sept groupes principaux ont été identifiés sur la  
27 base de leurs effets sur le système reproducteur ou sur le système nerveux central ; les cinq  
28 premiers ayant un mécanisme d'action commun (diminution de la synthèse de testostérone,  
29 inhibition de l'INSL 3 (Insulin-Like Factor 3) ou des connexines 43, diminution du niveau de  
30 dopamine) et les 2 derniers uniquement un effet cellulaire ou clinique commun (Tableau 2).

31

32 **Tableau 2 : Groupes de composés organiques semi-volatils identifiés pour des effets sur le système**  
33 **reproducteur ou sur le système nerveux central (Fournier *et al.*, 2014b)**

Groupe	Description	Effets cliniques ou cellulaires	Mécanisme commun
Groupe A	DEHP, DiNP, DiBP, BBP, DEP, BDE47, BDE99, BDE100, BPA, lindane, perméthrine, cyperméthrine	Reprotoxicité	Oui
Groupe B	DEHP, DBP, DiNP, DiBP, BBP	Reprotoxicité	Oui
Groupe C	DEHP, DBP, DiNP, DiBP, BBP, BPA, lindane, dieldrine	Reprotoxicité	Oui
Groupe D	BDE47, BDE99, BDE209, BPA, PCB101, PCB153, lindane, perméthrine, cyperméthrine	Neurotoxicité	Oui
Groupe E	BPA, PCB101, PCB153, lindane, perméthrine, cyperméthrine	Neurotoxicité	Oui
Groupe F	BDE 47, BDE99, BDE100, BDE209, BPA, PCB 101, PCB138, PCB153, lindane, perméthrine, cyperméthrine	Neurotoxicité	Non déterminé
Groupe G	DEHP, DBP, DMEP, BPA, lindane	Reprotoxicité	Non déterminé

1

2 De même, Su *et al.* (2014) ont proposé une méthode de factorisation en matrices positives pour  
3 identifier des mélanges pertinents à partir des données d'exposition personnelle de la population de  
4 3 villes américaines aux composés organiques volatils de l'étude RIOPA (air intérieur et extérieur)  
5 (Weisel *et al.*, 2005). Dans chacun des mélanges, la contribution de chaque contaminant dans la  
6 concentration totale du mélange a été estimée afin de vérifier ou non l'homogénéité (spatiale ou  
7 temporelle) du mélange (plus le mélange est homogène, plus il peut être lié à une source bien  
8 définie, *a contrario*, il sera lié aux aléas des expositions humaines). Cette approche d'analyse  
9 multivariée a permis d'identifier quatre profils de mélanges (COV liés au trafic routier ou à  
10 l'environnement intérieur par exemple) et a été complétée par une étude de la littérature sur les  
11 effets et modes d'action des substances pour regrouper les COV en vue de l'évaluation des risques  
12 de cancers hématopoïétiques, du foie et des reins.

13 Dans le cadre du projet européen « Euromix », qui vise à construire une stratégie d'évaluation du  
14 risque cumulé et agrégé (plusieurs voies et sources d'exposition), une approche basée sur des  
15 données d'exposition *via* l'alimentation et de danger en utilisant les CAGs (*cumulative assessment*  
16 *group*) a été développée afin de hiérarchiser les mélanges d'intérêt qui seront étudiés pour leurs  
17 effets toxicologiques dans le projet (Crépet *et al.*, 2019). Egalement, l'intégration de l'exposition *via*  
18 l'alimentation et d'autres sources non alimentaires, le traitement des cultures ainsi que leur toxicité  
19 relative (RPF) a permis de proposer des évaluations du risque cumulé à des mélanges de pesticides  
20 (Kennedy *et al.*, 2019 ; Vanacker *et al.* 2020). Kennedy *et al.* 2019 observent que l'intégration des  
21 sources d'exposition non alimentaires modifie la composition des mélanges prioritaires. Ces outils  
22 sont intégrés dans une nouvelle version du logiciel Monte Carlo Risk Assessment (MCRA) (Van Der  
23 Voet *et al.*, 2020).

24

25 Dans le cadre de la réalisation d'une revue des méthodes d'évaluations réglementaires des  
26 mélanges, Jonker *et al.* (2004) ont mis à jour un arbre décisionnel qui permet de retenir les  
27 contaminants les plus pertinents en fonction des situations (Figure 4). L'idée est de restreindre la  
28 problématique aux substances ou contaminants les plus à risques par une technique de  
29 regroupement basée sur les effets ou les mécanismes d'action.

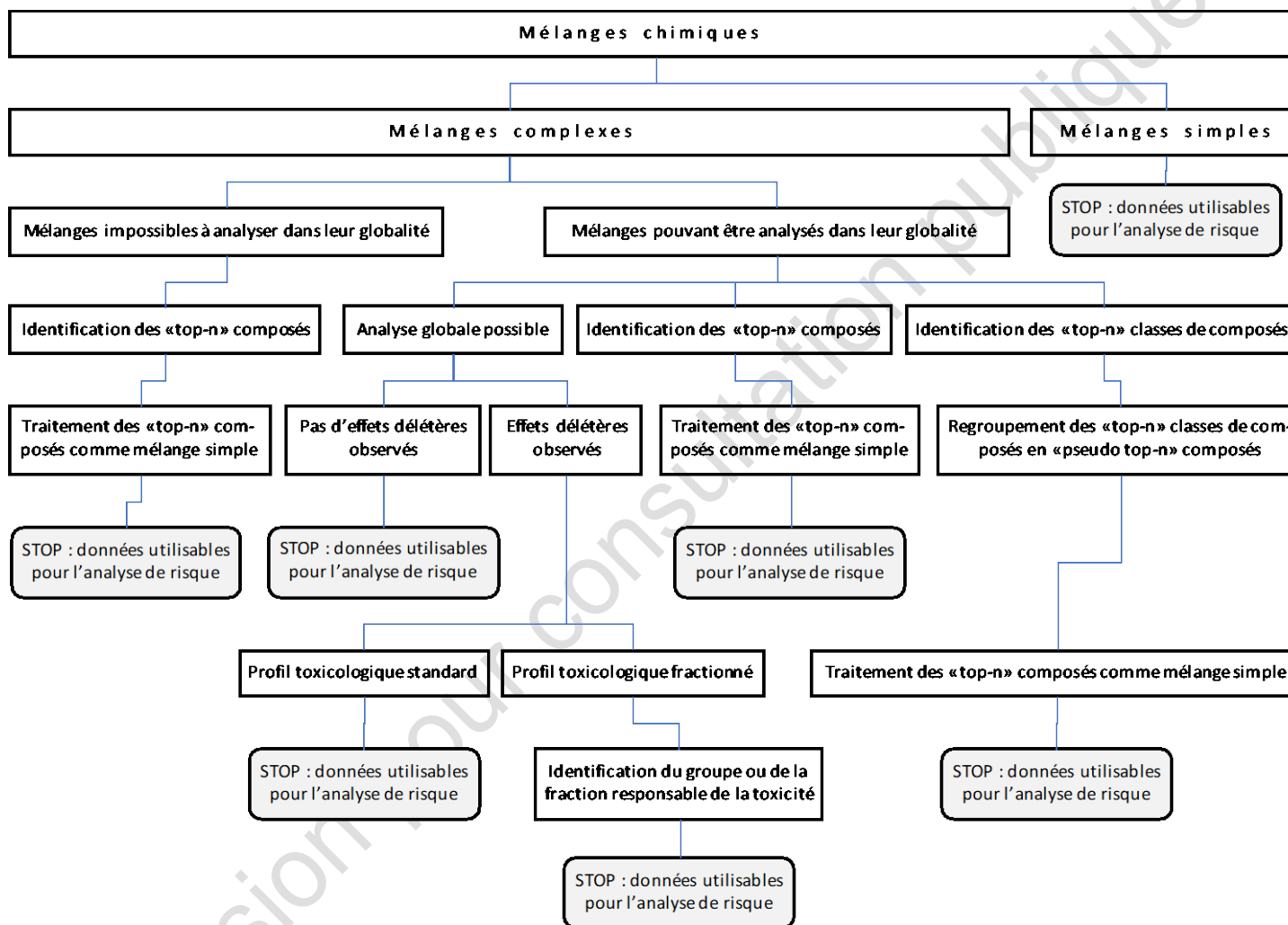


Figure 5 : Arbre décisionnel pour l'évaluation de risque cumulé (Jonker *et al.*, 2004). «top-n» contaminants ou classes de contaminants : identification des n contaminants ou classes de contaminants les plus pertinents pour l'évaluation du risque (pas nécessairement les plus toxiques individuellement)



### 3.2.5 Perspectives

Le regroupement des substances basé sur l'analyse des effets peut se heurter à la faible disponibilité de données mécanistiques pour l'ensemble des mélanges auxquels l'Homme peut être exposé. La généralisation de l'utilisation d'approches haut-débit en toxicogénomique permet néanmoins aujourd'hui de générer des données quantitatives massives à faible coût et comparables, ce qui peut se révéler utile pour améliorer cette étape de l'évaluation des risques cumulés. Martin *et al.* (2007) ont démontré l'intérêt de l'utilisation de la transcriptomique pour catégoriser des fongicides et des perfluorés selon leur profils d'induction de gènes connus pour réguler des récepteurs nucléaires (tels que *PPAR* ou *CAR/PXR*). Une approche similaire a également été développée pour classer les substances génotoxiques à partir d'essais *in vitro* sur lignées lymphoblastoïdes humaines (Williams *et al.*, 2015). De la même manière, Kongsbak *et al.* (2014) ont utilisé une approche de protéomique pour classer des pesticides en fonction de leurs modes d'action. Les travaux récents de Darde *et al.* (2015, 2018) sont basés sur une approche de bioinformatique permettant d'intégrer un ensemble de données de toxicogénomique pour la classification de substances reprotoxiques en fonction de leurs signatures transcriptionnelles et l'association de ces signatures avec des effets sanitaires. Ces éléments ont de plus l'intérêt d'être mis à disposition par une interface web.

## 3.3 Méthodes de cumul pour l'évaluation des risques

Aujourd'hui, la notion d'évaluation des risques cumulés est principalement fondée sur l'hypothèse d'additivité des doses ou des réponses (chapitre 3.3.1). Encore peu de méthodes ont été développées pour intégrer la notion de synergie ou d'antagonisme (chapitre 3.3.2).

### 3.3.1 Méthodes reposant sur l'additivité

Ce chapitre présente une description succincte des méthodes développées et utilisées sur la base de l'hypothèse d'additivité, et qui ont déjà été largement décrites dans plusieurs revues de la littérature (Pelletier *et al.*, 2017 ; Fournier *et al.*, 2014a ; Sarigiannis *et al.*, 2012 ; Reffstrup *et al.*, 2010 ; Wilkinson *et al.*, 2000 ; Kortenkamp *et al.*, 2009, Lipscomb *et al.*, 2010, SCHER, 2011, De Zwart & Posthuma, 2013, Pose-Juan *et al.*, 2016 ; Fox *et al.*, 2017 ; Hass *et al.*, 2017). Certaines d'entre elles sont d'ailleurs également employées à des fins réglementaires (cf. Annexe 1).

#### 3.3.1.1 Toxic Unit Summation (TUS)

La méthode de la « somme des unités toxiques » est l'application directe du concept d'additivité des doses. Elle a été proposée dès les années 1970 en écotoxicologie et est représentée par l'équation (E) où les unités toxiques sont le rapport entre l'exposition et la concentration efficace (telle que l' $EC_{50}$ ) d'une substance pour un effet donné (Sprague *et al.*, 1970).

$$TUS = \sum_{i=1}^n TU_i = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{CE_{50_i}} \quad (E)$$

où TUS : *toxic unit summation* ; TU : *toxic units* ;  $DJE_i$  : dose journalière d'exposition au contaminant  $i$  ;  $CE_{50_i}$  : concentration efficace (par exemple 50 % de mortalité chez le poisson) pour la substance  $i$  sur une journée.

Assez peu appliquée aujourd'hui, cette méthode est à la base de toutes les approches fondées sur l'additivité des doses développées à ce jour et qui sont décrites par la suite.

La somme des unités toxiques a néanmoins récemment été proposée pour étendre l'application à la santé humaine du modèle d'additivité des doses au-delà de l'effet maximal identifié pour une substance, ce qui est le cas pour les agonistes partiels (récepteur AhR ou aux œstrogènes par exemple). L'approche a été testée sur 21 contaminants œstrogéniques (test de prolifération des cellules épithéliales du cancer du sein) et la réponse du mélange a été correctement prédite à partir des données individuelles de chaque contaminant (Scholze *et al.*, 2014).

### 3.3.1.2 Hazard Index (HI)

La méthode du HI (indice de danger) a été développée par l'US EPA sur les mêmes bases que le *Toxic Unit Summation* (TUS).

L'approche la plus simpliste consiste à sommer les quotients de dangers de chaque constituant du mélange de telle sorte à obtenir un « *hazard index* » selon l'équation ci-dessous :

$$HI = \sum_{i=1}^n QD_i = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{VTR_i} \quad (F)$$

où  $QD_i$  est le quotient de danger du constituant  $i$ ,  $DJE_i$  la dose journalière d'exposition au contaminant  $i$  et  $VTR_i$ , la valeur toxicologique de référence (VTR) du contaminant  $i$ .

L'intérêt de cette approche repose sur sa simplicité et sa capacité à être utilisable dans toutes les situations, dès lors qu'on dispose de VTR, ce qui est apprécié pour la gestion des risques dans le cadre de l'aide à la décision. Cette approche peut intégrer différentes voies et sources d'exposition pour un mélange de polluants, par exemple l'inhalation d'air en zone urbaine, l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés (Ogbeide *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2016). MacDonell *et al.* (2018) définissent les équations pour le calcul du « *multipathway hazard index* » (MHI) et mettent en avant son intérêt pour discuter des options de gestion.

L'inconvénient principal de cette approche est que la VTR de chaque constituant est fondée sur l'effet critique, c'est-à-dire l'effet qui apparaît aux plus faibles doses pour la substance d'intérêt. Cet effet peut ainsi être différent de celui qui serait pris en compte dans le cadre d'une étape de regroupement décrite dans la partie 3.2, et ainsi conduire à une sur-estimation du risque cumulé. C'est pourquoi ce type d'approche est généralement réservé aux étapes de *screening* (1<sup>ère</sup> étape dans les approches par pallier suggérées dans le cadre réglementaire ou d'expertise scientifique (Gallagher *et al.*, 2015).

Cette approche peut être également améliorée en construisant des VTR *ad hoc* pour un organe cible ou effet spécifique commun ; dans cette situation un « *ajusted hazard index* » (aHI) est calculé (Pose-Juan *et al.*, 2016). L'approche « *modified Reference Point Index* » (mRPI) proposée par Vejdowszky *et al.* (2019) est similaire et prend en compte les avantages des 2 approches HI et PODI, développé dans la partie 3.3.1.3.

L'approche du HI est celle recommandée dans les guides méthodologiques pour la gestion en France des ICPE, des sites et sols pollués et dans le cadre des réglementations sur les produits phytopharmaceutiques et biocides.

Les exemples présentés dans l'Annexe 2 mettent en évidence que l'utilisation de cette approche considère souvent les substances ayant un effet commun. Sur 34 ERC identifiées dans la littérature scientifique et ayant utilisé l'approche « HI », les polluants les plus étudiés sont les phtalates pour

leurs propriétés anti-androgéniques (12 sur 33) et les pesticides (6 sur 33 pour différents effets avec des approches de regroupement dans certains cas). Les COV concernent 4 études étendus au COSV pour 2 autres études, puis les contaminants perfluorés, les PBDE et les résidus de médicaments et les THM dans l'eau ont également été étudiés une fois. On remarque que dans la moitié des études, i.e. dans 18 études sur 33, soit des regroupements ont été réalisés par organes cibles et disponibilités de VTR, soit les VTR utilisées sont construites spécifiquement ou proviennent de la littérature afin de considérer un effet critique commun et ainsi rendre l'approche plus satisfaisante. Dans 5 cas cependant, les HI ont été estimés à partir de données plus disparates :

- c'est le cas pour les pesticides : il n'existe pas de VTR par groupes d'effets, toutes les VTR de la Commission européenne ou du *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues* (JMPR) sont basées sur l'effet le plus sensible, variable d'une substance à l'autre pour les médicaments : utilisation des POD les plus faibles dans la littérature, chez l'Homme ou l'animal (Roden *et al.*, 2014)
- pour les COV : utilisation de CLI à la place de VTR (Mishra *et al.*, 2015),
- pour les métaux : utilisation de VLEP à la place de VTR (Minigalieva *et al.*, 2017 ; Omrane *et al.*, 2018)
- et enfin pour les PCB, HAP, PBDE : utilisation des seuils réglementaires pour les quantités contaminants présents dans les poissons (Syberg *et al.*, 2018).

Une étude s'est intéressée à un mélange comprenant à la fois des contaminants chimiques et physiques (COV et bruit), ce qui indique que le HI peut aussi être utilisé pour évaluer le risque lié à un cumul de nuisances qui peuvent être de nature différente. Pour le bruit, le QD a été estimé en comparant l'exposition représentée par l'intensité sonore ambiante à la valeur de référence de l'OMS (70 dB). Une étude évaluant l'impact sur l'audition du bruit et de la pollution à San Francisco (USA) a déterminé le HI global par la somme des QD des COV et du bruit :

$$HI_{\text{Global}} = HI_{\text{COV}} + QD_{\text{Bruit}} = \sum_{i=1}^n QD_{\text{COV}_i} + \frac{\mu \text{ [dB]}}{70 \text{ dB}} \quad (\text{G})$$

où  $\mu$  représente l'intensité sonore ambiante (en dB) et [70 dB] représente la VTR de l'OMS pour le bruit.

L'étude conclut que le bruit est le contaminant principal dans la combinaison (bruit + pollution) à San Francisco pour la presbyacousie (Evans *et al.*, 2014).

Parfois, l'approche HI est complétée par la présentation des plus gros contributeurs au risque en utilisant un indicateur nommé *maximum cumulative ratio* (MCR), défini comme le rapport HI sur le quotient de danger maximal (maxQD) de chacun des composants (Price & Han, 2011; Han & Price, 2011; De Brouwere *et al.*, 2014, Pose-Juan *et al.*, 2016 ; Gustavsson *et al.*, 2017 ; Reyes & Price, 2018 ; Esposito *et al.* 2018). Son calcul repose sur l'équation suivante :

$$MCR = \frac{HI}{\max[QD_i]} = \frac{HI}{\max\left[\frac{C_i}{VTR_i}\right]} \quad (\text{H})$$

Cet indicateur permet de décrire si le risque cumulé est dû à l'exposition au mélange dans son ensemble ou si la contribution de l'un des constituants domine.

Dans le cas d'un contaminant dominant, le MCR est proche de 1 et l'évaluation du risque par substance donnerait la même évaluation du risque que l'approche cumulée. Un MCR supérieur à 2

indique qu'aucun composant ne domine et que 50 % de l'évaluation du risque cumulé ne serait pas couverte par l'évaluation du risque par substance.

Cette « toxicité sous-évaluée » dans une approche individuelle peut être aussi appréhendée par le calcul suivant :

$$\text{Missed toxicity} = 1 - \frac{1}{MCR} (I)$$

Une classification des mélanges en quatre groupes considérant les valeurs du MCR et des HI est proposée à partir d'un arbre décisionnel du CEFIC Mixtures Industry Ad hoc Team (MIAT) (Price & Han, 2011 ; Han & Price, 2011; De Brouwere *et al.*, 2014) (Tableau 4).

**Tableau 3: Classification des mélanges en fonction des valeurs de HI/MCR**

Groupe	MRC et HI	Description
I	$\max[HI_i] > 1$ ( $HI > MCR$ )	Risque identifié pour au moins une substance du mélange qui aurait été identifié par l'évaluation des risques par substance
II	$HI < 1$	Faible intérêt du risque cumulé des substances
IIIA	$HI > 1$ ; $HI < MCR$ ; $MCR < 2$ ( $MCR$ compris entre 1 et 2 ; $\max[QD_i] < 1$ )	Risque cumulé porté par une substance du mélange
IIIB	$HI > 1$ , $HI < MCR$ , $MCR > 2$ ; ( $\max[QD_i] < 1$ )	Risque cumulé porté par plusieurs substances du mélange

Cette approche a été appliquée dans deux études (Mishra *et al.*, 2015 ; Diamond *et al.*, 2018).

Enfin, l'approche de type HI a également été utilisée dans un cadre de gestion. Deux exemples peuvent être mentionnés :

- Santé Canada a utilisé cette démarche dans le cas où plus d'un aldéhyde est mesuré dans l'air intérieur sur un pas de temps de 5 minutes (équivalent donc à une courte durée) (Santé Canada, 1987). L'approche consiste à sommer le ratio des concentrations du formaldéhyde, de l'acroléine, et de l'acétaldéhyde par leurs valeurs guides respectives (à savoir respectivement 120 ; 50 et 9 000  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Cette somme doit être inférieure ou égale à 1 (même principe que le HI).
- La question des mélanges se pose en milieu professionnel depuis de nombreuses années. L'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) s'est emparée de cette problématique dès le début des années 1960. Les approches développées supposaient que les substances chimiques auxquelles les travailleurs étaient exposés pouvaient agir sur le même organe cible et en 1971, une équation spécifique de type HI pour les mélanges de contaminants aériens a été adoptée pour la proposition des valeurs limites de l'OSHA (1971). Plus récemment, un outil internet MIXIE a été développé initialement au Québec (1<sup>ère</sup> version en 2001 et actualisée en 2005) puis proposé en France en 2014 grâce à une collaboration entre l'Université de Montréal, l'IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail) et l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) (<http://www.inrs->

[mixie.fr/](http://mixie.fr/)). Plusieurs phases d'analyse de données ont été suivies pour la mise à jour de l'outil en 2005 (IRSST, 2005). La première phase prenait en compte un grand nombre de substances (plus de 600 substances réglementées) et amenait à considérer tous les effets se trouvant dans les classes d'effets similaires comme additifs. La deuxième phase considérant plus de 200 couples de substances sélectionnés visait à préciser le type d'interaction pour les mélanges et a permis d'identifier des situations d'infra additivité et de supra additivité. Au final, il est recommandé de considérer un effet additif potentiel pour les situations d'infra additivité. Pour les situations de supra additivité, l'abaissement de l'exposition au niveau le plus bas possible et la mise en place d'un programme de prévention ont été recommandés.

L'outil MIXIE permet d'identifier rapidement si les agents chimiques représentant les mélanges auxquels sont exposés les professionnels ont des effets communs (sur la base de l'organe cible) et calcule automatiquement un indice d'exposition qui correspond à un HI en utilisant la somme des ratios des concentrations sur les VLEP. En 2020, 12 nouvelles substances ont été intégrées et les classes d'effets mises à jour pour environ 70 substances prenant compte la classification européenne, CLP<sup>13</sup> et internationale du CIRC.

### 3.3.1.3 Point Of Departure Index (PODI)

Si le HI est une approche qui peut largement être utilisée dans les ERC dès lors qu'on dispose de VTR, le fait de comparer des indicateurs qui ne sont pas forcément construits sur les mêmes effets peut se révéler problématique, surtout dans le cas où le seuil de 1 est dépassé, ce qui est souvent le cas parmi les exemples présentés en Annexe 2 (78 % des cas). L'une des propositions pour éviter ces inconvénients consiste à comparer l'exposition des substances directement aux indicateurs de toxicité animale recueillis dans la littérature pour l'effet considéré et nommé « *point of departure* » ou POD (*No observed adverse effect level* - NOAEL ou *Lowest observed adverse effect level* LOAEL ou Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la *Benchmark dose* - BMDL). C'est l'approche « PODI » pour « *point of departure index* ». (équation (J), également appelée « *Reference point index* » (RPI) (Pose-Juan *et al.*, 2016).

$$PODI = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{POD_i} \quad (J)$$

avec PODI = Point Of Departure Index (indice de point de départ),  $DJE_i$  = exposition, POD = Point départ (dose critique)

D'après Wilkinson *et al.* (2000), les données toxicologiques et le POD retenu doivent représenter la toxicité des différents contaminants dans le mélange par rapport à un effet commun dans l'idéal. *A priori*, le même type de dose critique doit être utilisé.

Cette approche repose également sur l'application d'un facteur de sécurité global pour le mélange avec le PODI résultant devant être inférieur à 1.

Comme indiqué dans la partie 3.3.1.2, l'approche « *modified Reference Point Index* » (mRPI) proposée par Vejdovsky *et al.*, (2019), reposant sur l'équation (K), combine les avantages des approches HI et PODI en identifiant les POD des différents contaminants du mélange par rapport à un effet commun et l'application de facteurs d'incertitudes pour chaque contaminant en fonction des connaissances spécifiques, revenant à élaborer des VTR pour l'effet commun. Cette approche a été appliquée aux données de contamination du lait maternel (Crépet *et al.*, Soumis)

<sup>13</sup> Règlement (CE) 1272/2008

$$mRPI = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i \times UF_i}{POD_i} \quad (K)$$

Une autre démarche très similaire est la MOEmix (*margin of exposure for the mixture*) telle que présentée dans l'équation (L). Celle-ci revient à retenir des facteurs de sécurité spécifiques en fonction des connaissances sur les différents effets d'une substance pertinents pour évaluer la toxicité du mélange. Il permet de comparer la dose d'exposition à la dose minimale entraînant des effets indésirables. Cette approche relève du gestionnaire de risque et peut s'avérer différente selon la(les) règlementation(s) dont relèvent les substances du mélange et l'effet considéré.

$$MOE_{mix} = \sum_{i=1}^n MOE_i = \sum_{i=1}^n \frac{POD_i}{DJE_i} \quad (L)$$

avec  $MOE_{mix}$  = marge d'exposition calculée pour le mélange,  $MOE_i$  = marge d'exposition du contaminant  $i$ ,  $POD$  = dose critique

Cette approche a eu peu d'applications (Annexe 3). Cinq études ont été identifiées dans le cadre de la revue de la littérature réalisée pour cette expertise.

Ces études ont évalué le risque pour différentes substances chimiques qui n'appartiennent pas à la même famille en recherchant des doses critiques (NOAEC, BMCL ou LOAEC). La première prend en compte différentes sources de données (ATSDR Toxicological profiles, US EPA HAP Profiles, ITER, HSDB) et met en évidence un risque pour les effets respiratoires, neurologiques ainsi que hépatiques, rénaux et immunologiques, ce qui n'était pas le cas avec l'approche HI basée sur les RfC qui ne documentent pas ces trois dernières catégories d'effets (Fox *et al.* 2004). La deuxième considère l'effet perturbateur endocrinien avec action œstrogénique et anti-androgénique pour lequel une étude chez l'animal a été réalisée spécifiquement pour établir les doses critiques pour la différenciation sexuelle chez le rat (NOAEL/LOAEL – distance anogénitale ou rétention du mamelon). Même en considérant des doses élevées, le mélange considéré ne devrait pas induire d'effet anti-androgénique chez le rat (Christiansen *et al.* 2012). La troisième étude montre des risques de toxicité rénale chez les adultes et les enfants exposés via l'alimentation quel que soit le scénario d'exposition en se basant sur l'approche mRPI (Vejdowszky *et al.* 2019).

La quatrième étude utilise l'approche MOE pour évaluer les risques liés à l'exposition alimentaire à différentes substances chimiques regroupées selon leur toxicité d'après le CAG de l'EFSA pour la stéatose hépatique : pesticides, polluants organiques persistants et les additifs alimentaires. Cette étude montre des risques cumulés en fonction de différents scénarios d'exposition retenus et les substances considérées (Sprong *et al.*, 2020).

La cinquième étude a utilisé l'approche mRPI pour évaluer les risques liés à des effets neurologiques et sur la thyroïde d'un mélange de contaminants présents dans le lait maternel afin d'utiliser des facteurs d'incertitudes spécifiques à chaque substance du mélange en fonction des données (Crépet *et al. soumis*).

### 3.3.1.4 Toxic equivalent factors (TEF) / relative potency factor (RPF)

La troisième approche classique est celle des facteurs d'équivalence toxique (TEF), qui s'est généralisée sous l'appellation « *relative potency factor* » (RPF) ces dernières années. Elle correspond à l'application même du modèle d'additivité des doses où chaque constituant peut être considéré comme une dilution du constituant le plus toxique du mélange ou celui pour lequel les données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes. Dans ce cadre, on exprime la dose du mélange ( $D_{\text{mix}}$ ) comme la somme des doses de chaque constituant ( $D_i$ ) pondérée par son facteur de toxicité relative (RPF<sub>i</sub>) ou son facteur d'équivalence toxique (TEFi) :

$$D_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n D_i \cdot \text{RPF}_i \quad (M)$$

Ou

$$\text{TEQ} = \sum_{i=1}^n \text{TEF}_i \cdot C_i \quad (N)$$

Le TEF est une évaluation de la toxicité d'un contaminant particulier qui a été développée à partir de 1977. Il est défini pour des contaminants chimiquement proches et ayant le même mécanisme d'action à partir des résultats d'études *in vitro* et *in vivo*. La première étape consiste à estimer le potentiel toxique d'un contaminant qui servira de référence à partir de laquelle le potentiel toxique des autres contaminants sera établi. La quantité, la pertinence et la robustesse des données expérimentales ou humaines disponibles pour chaque contaminant sont prises en compte pour sélectionner le composé de référence. Un facteur d'équivalence toxique de 1 est arbitrairement donné à la substance de référence.

L'évaluation des risques ( $QD_{\text{mix}}$ ) est ensuite conduite sur la base de cette équivalence selon l'équation suivante :

$$QD_{\text{mix}} = \frac{D_{\text{mix}} \text{ ou } \text{TEQ}}{\text{VTR}_{\text{CI}}} \quad (O)$$

où ici,  $\text{VTR}_{\text{CI}}$  est la VTR du contaminant index retenu comme la référence (la toxicité de chaque autre constituant est pondérée par rapport à sa toxicité). Par définition, la substance de référence a un facteur de toxicité de 1 et les autres congénères, des facteurs déterminés expérimentalement ou par analogie de structure chimique.

Les articles proposant des TEF portent principalement sur les familles des dioxines polychlorées, dibenzofuranes polychlorés et polychlorobiphényles (respectivement PCDD, PCDF et PCB) pour lesquelles la définition de TEF/RPF a été régulièrement mise à jour au regard des nouvelles données expérimentales. Ils sont détaillés dans la 1<sup>ère</sup> partie du tableau en Annexe 4.

Le programme international sur la sécurité chimique (IPCS) de l'OMS attribue des TEF aux différents contaminants en fonction de l'évolution des connaissances (van den Berg *et al.*, 1998 ; 2006). En effet, ces familles représentent une situation particulière : une multitude de substances structurellement apparentées activent une même voie de signalisation intracellulaire suite à la liaison au récepteur AhR avec des puissances différentes. C'est d'ailleurs cette situation qui a conduit au développement du concept de TEF. On exprime ainsi l'exposition au mélange en équivalent toxique (TEQ) du plus toxique (la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD) dans ce cas). Ce concept a été étendu à d'autres familles de contaminants de structure semblable activant une même voie biochimique. C'est le cas entre autres de certains pesticides organophosphorés ou carbamates qui inhibent l'acétylcholine estérase, ou des perturbateurs endocriniens qui se lient à des récepteurs

---

aux œstrogènes, androgènes ou qui inhibent les voies de la stéroïdogénèse, ou encore les HAP en rapport avec leur génotoxicité.

Cette approche est intéressante dès lors qu'on peut identifier des effets communs qui seraient la conséquence d'un ou de plusieurs événements biologiques clés suffisamment connus. C'est ainsi qu'à ce jour, seuls ont été développés des RPF ou TEF sur la base de quelques mécanismes : la liaison au récepteur arylhydrocarbure AhR (dioxines ou HAP) ; l'inhibition de l'acétylcholine estérase (organophosphorés ou carbamates) ; l'inhibition des canaux sodiques voltage dépendants (pyréthrinoides) ; l'activité PE (inhibition de la stéroïdogénèse, liaison aux ER, liaison aux AR) ; la génotoxicité, et même plus précisément la phosphorylation des histones (HAP). Bien que théoriquement basés sur un mécanisme spécifique, la plupart des TEF/RPF qui découlent de ces travaux ont été construits à partir de la comparaison de données toxicologiques variées dès lors qu'une relation dose-réponse était disponible (excepté pour les « *genotoxic equivalency factor* » proposés par Audebert *et al.*, 2012) : différentes approches expérimentales (*in vivo* / *in vitro*), différentes durées ou voies d'exposition, ou encore différents indicateurs toxicologiques (LOAEL, NOAEL, BMD), ce qui constitue un inconvénient majeur dès lors qu'on s'intéresse à la notion de toxicité relative.

Les exemples d'utilisation de cette approche sont détaillés dans la 2<sup>ème</sup> partie du tableau en Annexe 4. Ils portent sur des familles chimiques identiques, principalement des pesticides (contaminants organophosphorés et azolés) (Boon *et al.*, 2008 ; Jensen *et al.*, 2013 ; Payne Sturges *et al.*, 2009). Les articles de Fournier *et al.* (2016) et Pelletier *et al.* (2018) se sont intéressés à des mélanges incluant différents types de contaminants dans le contexte d'expositions dans des environnements intérieurs, Chou *et al.* (2017) aux polluants particuliers de l'air ambiant.

Dans l'étude de Teuschler *et al.* (2004), les auteurs utilisent l'approche CRPF (*cumulative relative potency factors*) de l'US EPA qui combine les principes d'additivité des doses et des réponses en une seule méthode pour l'évaluation des risques des mélanges liés à plusieurs voies d'exposition. Cette méthode repose sur l'utilisation d'informations sur le mode d'action propre à chaque substance pour distribuer chaque substance dans une sous-classe ayant un mode d'action commun. Ces sous-classes diffèrent ainsi par leur mode d'action, mais l'effet néfaste considéré est le même pour l'ensemble des sous-classes.

Pour chacune des sous-classes, un ICED (*index chemical equivalent dose*) est calculé en utilisant l'approche RPF. Le concept d'ICED est utilisé dans le CRPF à deux niveaux :

- ICED de la substance : se réfère à l'ICED de la substance prise individuellement dans la sous-classe.
- ICED de la sous-classe : se réfère à l'ICED pour l'ensemble des substances d'une sous-classe.

L'approche RPF a été proposée pour caractériser les risques associés à un mélange de substances toxicologiquement similaires. L'ICED a la même interprétation mathématique que le TEQ pour les dioxines.

### 3.3.2 Méthodes reposant sur l'antagonisme ou la synergie

Une exposition simultanée ou séquentielle à de multiples substances peut causer des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. De telles interactions peuvent modifier la relation



dose-réponse d'une substance et par voie de conséquence sa toxicité. Il peut s'agir d'effets antagonistes ou synergiques.

Plusieurs approches ont complété certaines des méthodes reposant sur l'additivité afin d'intégrer ces notions d'interaction.

### 3.3.2.1 Approche du poids de la preuve

La méthode WoE (weight of evidence) est basée sur le HI (Mumtaz & Durkin, 1992 ; Mumtaz *et al.*, 1998 ; INERIS, 2006). Cette méthode proposée par Mumtaz propose une pondération du HI à partir de l'étude des interactions par couple de substances au sein du mélange. Elle est basée sur l'expression de la relation entre l'indice de danger estimé des substances au sein du mélange et l'évaluation du poids de la preuve de l'interaction binaire des substances dans le mélange. On obtient la relation suivante :

$$IF_{i,j} + IF_{j,i} = D \cdot W \cdot (HI_i \cdot HI_j)^{0.5} \quad (P)$$

Où

$IF_{i,j}$  est l'effet du constituant j sur la toxicité du constituant i, et  $IF_{j,i}$  étant défini comme l'effet de i sur la toxicité de j ;

D est le facteur de direction de l'interaction (avec D=0 dans le cas de l'additivité ou d'absence d'interaction ; D=1 dans le cas de la synergie ou ; et D=-1 dans le cas d'antagonisme).

W est défini comme exprimant le niveau de confiance global attribué à l'évaluation qualitative des interactions.

$HI_i$  et  $HI_j$  sont les valeurs de l'indice de danger (Hazard Index) de la substance i et de la substance j, respectivement.

On définit un facteur de pondération  $WoE_M$  qui s'exprime à partir de la somme des facteurs d'interactions des substances dans le mélange ( $IF_{i,j}$ ) qui prennent en compte la direction de l'interaction et le poids de la preuve de cette interaction :

$$WoE_M = \sum (IF_{i,j} + IF_{j,i}) \quad (Q)$$

Ce score  $WoE_M$  est ensuite normalisé ( $WoE_N$ ) en le divisant par le  $WoE_{MAX}$  qui correspond à la somme des moyennes géométriques des HI du mélange :

$$WoE_{MAX} = \sum (HI_i \cdot HI_j)^{0.5} \quad (R)$$

Ainsi,

$$WoE_N = WoE_M / WoE_{MAX} \quad (S)$$

Le  $WoE_N$  peut prendre une valeur dans l'intervalle entre -1 et 1 :

- -1 correspondant à la plus haute valeur de niveau de confiance possible pour une interaction significative antagoniste

- +1 correspondant à la plus haute valeur de niveau de confiance possible pour une interaction significative de synergie.

Pour prendre en compte le niveau d'incertitude sur la nature des interactions des substances dans le mélange, l'expression du HI est alors basée sur la méthode  $WOE_N$  :

$$HI_i = HI \cdot UF^{WOE_N} \quad (T)$$

Avec :

$HI_i$  : Hazard index ajusté

HI : Hazard index non ajusté, basé sur l'hypothèse de l'additivité simple

UF : facteur d'incertitude, pris par défaut égal à 10 (Mumtaz *et al.*, 1994).

$WOE_N$  : poids de la preuve normalisé calculé selon l'équation (R)

Cette méthode a été testée en calculant le score prédictif des interactions et en le comparant avec des résultats expérimentaux (étude sur 4 néphrotoxiques au mode d'action similaire (trichloroéthylène, tétrachloroéthylène, hexachloro-1,3-butadiène (HCBd), 1,1,2-trichloro-3,3,3-trifluoropropane (TCTFP)) et 4 autres néphrotoxiques avec des modes d'action différents (chlorure de mercure, lysinolalanine, D-limonène et HCBd). La prédiction des interactions sur l'organe cible (le rein) s'est avérée relativement satisfaisante. En revanche, cette méthode ne permet pas de prédire la nature des interactions sur un autre organe que l'organe cible commun.

Dans certains cas, en particulier pour des médicaments, l'US EPA définit des facteurs d'interaction entre des constituants d'un mélange, pris 2 à 2, en comparant des  $DL_{50}$  expérimentales et théoriques (US EPA, 2003). L'agence américaine de sécurité des aliments et des médicaments (US FDA) a établi des directives pour évaluer des interactions entre des médicaments à partir de potentiels d'induction enzymatique et de pharmacocinétique clinique (FDA, 2012). Ceci conduit au calcul de l'indice de danger cumulé tenant compte des interactions entre constituants ( $HI_{Int}$ ) d'après la formule suivante (U):

$$HI_{Int} = \sum_{i=1}^n \left( HQ_i \cdot \sum_{j \neq i}^n f_{ij} M_{ij}^{B_{ij} \theta_{ij}} \right) \quad (U)$$

où  $f$  est un facteur d'interaction entre les constituants  $i$  et  $j$ ,  $M$  un facteur de magnitude d'interaction toxique,  $B$  un facteur de pondération de la preuve (*weight of evidence*) dépendant de la qualité des données toxicologiques, et  $\theta$  dépend du rapport de concentration des constituants  $i$  et  $j$  dans le mélange.

Cette approche a été appliquée par Roden *et al.* dans le cadre de leur ERC liée aux résidus de médicaments dans les eaux de surface (Roden *et al.*, 2014).

Ces facteurs d'interaction sont basés sur des indicateurs de dose très élevés où des interactions sont d'autant plus probables. Les données de type  $DL_{50}$  utilisées par Roden *et al.* (2014) ne sont que peu disponibles ou presque jamais pour les contaminants de l'environnement. De plus, les interactions à la  $DL_{50}$  sont loin d'être de même nature que celles pouvant être observées aux faibles doses. Roden a donc utilisé des facteurs d'interaction qui semblent peu robustes.

### 3.3.2.2 Approche “Overall risk probability (ORP)”

Yu *et al.* (2011) ont proposé d'étendre l'additivité des réponses pour la prise en compte des risques cumulés en quantifiant les effets de synergie et d'antagonisme pour les mélanges de substances. Cette méthode de quantification des effets des mélanges est dérivée pour le cas d'un effet indépendant, d'un effet antagoniste et d'un effet synergique du mélange : *overall risk probability* (ORP).

Lorsque les contaminants du mélange sont indépendants (pas d'interaction entre eux), il est fait l'hypothèse que l'ORP de chaque contaminant reste le même comme si les contaminants se trouvaient dans un système à un contaminant.

Dans ce cas, l'ORP du mélange est calculé comme suit :

$$P_m = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - P_i) \quad (V)$$

Où,  $P_m$  est l'ORP du mélange,  $P_i$  l'ORP de la substance  $i$  et  $n$  le nombre de substance dans le mélange.

Dans le cas où les contaminants du mélange interagissent de manière antagoniste et réduisent donc le risque d'apparition d'un effet des autres contaminants, un coefficient antagoniste ( $a_{ij}$ ) est ajouté pour représenter la probabilité du contaminant  $i$  de réduire l'effet néfaste du contaminant  $j$  du mélange.

Le calcul de l'ORP s'exprime comme suit (W):

$$P_i = P_i^0 \prod_{j=1}^n (1 + a_{ij} P_j^0) \quad (W)$$

Où  $P_i^0$  est l'ORP du contaminant  $i$  et  $P_j^0$  l'ORP du contaminant  $j$ .

Ce coefficient antagoniste est calculé par régression multivariée des données expérimentales.

Dans le cas où les contaminants du mélange interagissent de manière synergique et augmentent le risque d'apparition d'un effet des autres contaminants et afin de prendre en compte cette interaction, un coefficient synergique ( $s_{ij}$ ) est introduit dans le calcul, comme suit :

$$(1 - P_i) = (1 - P_i^0) \prod_{j=1}^n (1 - s_{ij} P_j^0) \quad (X)$$

Ce coefficient synergique est calculé par régression multivariée des données expérimentales.

### 3.3.2.3 Approche par modélisation PBPK

La modélisation PBPK est utilisée dans le cadre de la toxicologie des mélanges principalement pour :

1. estimer une concentration interne ou systémique d'un contaminant individuel relative à une exposition externe à un mélange complexe (cette donnée est nécessaire au calcul du *biological hazard index* (BHI)).

2. investiguer les interactions possibles entre les contaminants du mélange au niveau toxicocinétique (e.g. les contaminants d'un mélange se comportent-ils de manière indépendante ou un contaminant individuel altère-t-il la concentration interne ou systémique des autres contaminants ?)
3. estimer une exposition interne par une voie à partir de données générées pour une autre voie d'exposition (transposition de voie).

Déjà en 2004, l'utilisation de la modélisation PBPK pour prédire quantitativement la conséquence des interactions des substances en mélange était recommandée (Jonker *et al.*, 2004).

Des études donnent d'ailleurs des exemples concrets de la modélisation PBPK. Dans celle d'Andersen *et al.* (2004), les auteurs décrivent des exemples connus d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de mélanges de substances.

Ces exemples de mélanges peuvent être :

(i) soit des mélanges binaires comme le 1,1-dichloroéthylène (DCE) et le trichloroéthylène (TCE), sachant que le TCE diminue la toxicité du DCE par compétition pour se fixer sur le même site enzyme (interaction pharmacocinétique) ; le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) et la chlordécone, sachant que chez l'animal, le prétraitement par la chlordécone potentialise la toxicité du CCl<sub>4</sub>. Il s'agit dans ce cas d'une interaction de type pharmacodynamique probablement par blocage de la signalisation réparatrice des hépatocytes ;

(ii) soit d'autres mélanges tels que ceux liés à la métabolisation d'une substance en plusieurs métabolites (mélange de la substance parente et des métabolites). Chez le rat par exemple, le n-hexane entre en compétition avec ses propres métabolites par interaction pharmacocinétique avec son métabolite terminal la 2,5-hexanedione.

Dans la publication de Sasso *et al.* (2010), les auteurs décrivent un système global de modélisation basé sur l'utilisation de plusieurs modèles PBPK (rassemblés sous le terme de GTMM (*generalized physiologically-based toxicokinetic modeling system*)) incorporés sous une même interface. Ce système permet de prendre en compte et de simuler de nombreuses interactions entre des métaux lourds (cadmium, plomb, arsenic) et des substances non métalliques (médicaments ou pesticides) (Tableau 4). Les interactions décrites sont des phénomènes d'induction ou d'inhibition par les métaux lourds des CYP qui interviennent dans le métabolisme de substances telles que les médicaments, les pesticides ou autres polluants organiques.

**Tableau 4 : Quelques interactions entre métaux et CYP chez l'Homme et l'animal**

Métaux	Effets sur des CYP	Substrats potentiels*
Cadmium	Induit 2A6	Carbamates, drogues
	Induit 2E1	Aliphatiques halogénés, organophosphates, triazines, COV, drogues
	Induit 2C9	Organophosphates, triazines, drogues
Plomb	Inhibe 2A6	Drogues
	Inhibe 1A2 (rat)	Arylamines, organophosphates, triazines, COV, PCB, drogues
Arsenic	Induit 1A1 (rat)	Triazines, COV, HAP, PCB
Mélanges de métaux	Module 1A1/2, induction par HAP/TCDD (rat)	Organophosphates, triazines, COV, HAP, PCB, drogues

\* Relations métaux/CYPs issues de H-K.

Tan *et al.* (2011) décrivent l'utilisation de la modélisation PBPK pour investiguer les interactions PK/PD des substances en mélange. Les exemples décrits dans cet article appliquent la modélisation PBPK à des mélanges de substances dans le cadre d'une évaluation du risque cumulé afin de prédire les conditions dans lesquelles les interactions PK altèrent l'hypothèse d'additivité des doses. Ainsi, dans le cas de différents mélanges ternaires (trichloroéthylène/perchloroéthylène/méthylchloroforme; toluène/xylène/éthylbenzène), la modélisation PBPK permet de mettre en évidence que l'interaction pharmacocinétique est une inhibition métabolique de nature compétitive sur les CYP450. Dans le cas d'un mélange binaire de CCl<sub>4</sub> et de méthanol, la modélisation permet de faire l'hypothèse d'une interaction pharmacocinétique (par potentialisation des effets hépatotoxiques du CCl<sub>4</sub> par induction métabolique), et d'une interaction pharmacodynamique mise en évidence par les concentrations plasmatiques en alanine aminotransférase et sorbitol déshydrogénase.

Haddad *et al.* (1999) proposent d'utiliser la modélisation PBPK pour tenir compte des interactions et simuler les concentrations en biomarqueur relatives à une exposition à un mélange de solvants (toluène, éthylbenzène, xylène), ceci afin de l'appliquer au concept du BHI (*biological hazard index*). L'approche par le BHI classique utilise les données de biosurveillance sans tenir compte des interactions toxicocinétiques des constituants du mélange, selon la formule ci-dessous :

$$BHI = \sum_{i=1}^n \frac{MC_i - BC_i}{BEI_i - BC_i} \quad (Y)$$

avec MC<sub>i</sub> = concentration simulée ou niveau d'excrétion du biomarqueur.

BC<sub>i</sub> = concentration du bruit de fond ou niveau d'excrétion

BEI<sub>i</sub> = concentration du biomarqueur chez un travailleur sain exposé à la valeur toxicologique de référence (TLV).

L'approche BHI classique sans interaction pose l'hypothèse que la toxicocinétique des constituants du mélange n'est pas affectée par la co-exposition et que les effets toxiques sont additifs.

L'utilisation de la modélisation PBPK permet de simuler les niveaux de concentration ou d'excrétion appliquée au calcul du BHI classique en tenant compte des interactions toxicocinétiques des constituants du mélange. Dans ce cas, l'équation du BHI avec interaction s'exprime comme suit :

$$BHI = \sum_{i=1}^n \frac{SC_i}{BEI_i} \quad (Z)$$

avec SC<sub>i</sub> = concentration simulée ou niveau d'excrétion du biomarqueur par la modélisation PBPK.

Cette méthodologie est appliquée à un mélange constitué de toluène, de xylène et d'éthylbenzène pour lesquels les interactions par inhibition compétitive du métabolisme hépatique sont connues et caractérisées. Cela permet de prédire grâce à la modélisation PBPK avec interaction les valeurs numériques du BHI et des concentrations simulées pour calculer le BHI du mélange. Ceci est réalisé sur plusieurs mélanges définis de trois solvants (toluène, xylène et éthylbenzène) pour lesquels le BHI est calculé, et ce résultat est comparé avec la méthode classique du Hazard index. Les résultats

---

semblent démontrer qu'à faible concentration, les résultats du BHI obtenus par méthode classique sont similaires à ceux obtenus par la méthode du BHI avec interaction, ce qui confirme selon les auteurs qu'à faible dose les conséquences d'une interaction par inhibition compétitive du métabolisme sont négligeables. En utilisant le programme MIXIE qui permet d'évaluer les interactions potentielles entre des substances chimiques sur une base de 600 substances, la conclusion reste similaire.

## **3.4 Approche globale**

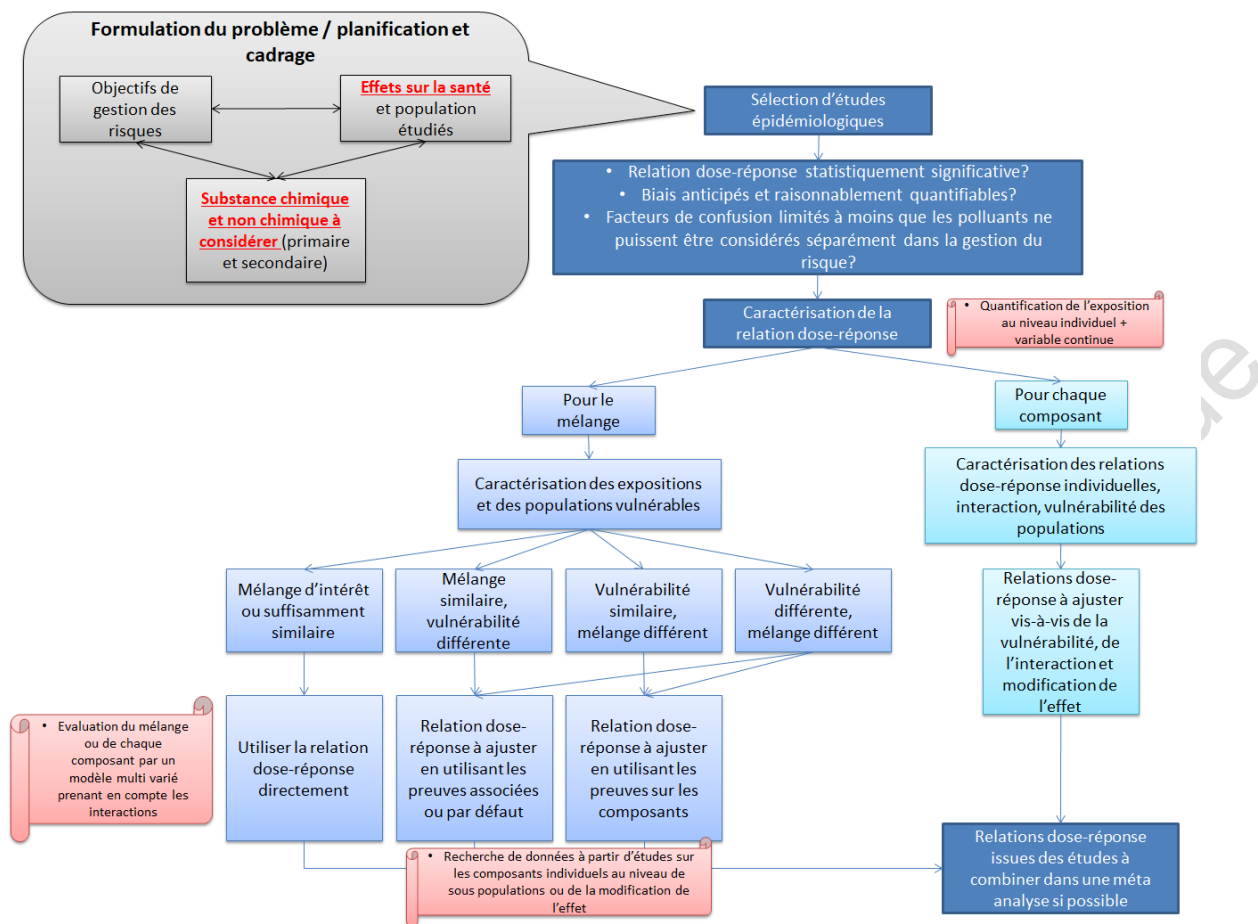
### **3.4.1 Données épidémiologiques et toxicologiques**

L'épidémiologie permet d'étudier plusieurs facteurs de risque conditionnant l'apparition, la fréquence, le mode de diffusion et l'évolution des maladies affectant des groupes d'individus, ce qui nécessite de les intégrer dans la conception de l'étude épidémiologique et dans l'analyse des données. Ces facteurs de risques ne se limitent pas aux facteurs chimiques et peuvent couvrir, par exemple, les facteurs physiques (radiation, bruit, etc.) et les caractéristiques socio-économiques.

Concernant l'évaluation des expositions, la prise en compte des différents contaminants individuels du mélange est souhaitable, ainsi que l'étude de la corrélation entre les polluants.

Levy (2008) et Braun *et al.* (2016) exposent l'apport possible des études épidémiologiques sur les effets de mélanges.

Levy (2008) encourage l'utilisation des données épidémiologiques dans l'évaluation des risques cumulés en proposant un processus systématique à appliquer pour déterminer la pertinence des données épidémiologiques lorsqu'elles existent (Figure 5).



**Figure 6 : Approche conceptuelle sur l'analyse des données épidémiologiques pour l'évaluation des risques cumulés (figure traduite et enrichie à partir de la proposition de Levy, 2008)**

A la lecture de ce schéma, il ressort que les études épidémiologiques, pour être utilisables pour l'évaluation du risque cumulé doivent :

- Étudier la relation dose-réponse d'une exposition large de multiples polluants d'intérêt en considérant les interactions et les autres effets. Les polluants considérés rejoignent les attentes de gestion du risque et peuvent contribuer aux maladies ou symptômes étudiés.
- Expliciter et quantifier toutes les dimensions de la vulnérabilité incluant les différences d'exposition, la susceptibilité/sensibilité, la vulnérabilité liée à l'environnement social et au comportement, et la capacité d'étudier l'effet sur la santé.
- Étudier une population similaire en termes de vulnérabilité et d'exposition à celles étudiées ou au moins incluant des sous-populations pertinentes sur ces considérations avec des analyses stratifiées adéquates.

La majorité des études épidémiologiques ne répondent pas à tous ces critères. L'approche conceptuelle propose donc une façon d'analyser les données ainsi que les possibilités pour les prendre en compte. Braun *et al.* (2016) recommandent l'étude de chaque substance avec un modèle séparé, suivie d'une analyse pour plusieurs polluants. Cette deuxième analyse nécessiterait de choisir les polluants les plus pertinents ou de l'étendre à la nature de la corrélation entre les polluants.

La revue de Chen et McKone (2001) souligne que les preuves sont insuffisantes pour conclure sur l'interaction entre l'exposition aux radiations ionisantes et à des substances chimiques.

---

L'interaction la plus documentée décrite par cette revue est l'effet synergique de l'exposition au radon et du tabagisme sur le risque de cancer du poumon : interaction multiplicative puis supra-additivité ou sous-multiplicativité (Hornung, 1998).

Hernandez *et al.* (2017) convergent sur la pertinence des données épidémiologiques pour l'évaluation des risques cumulés car elles apportent des données sur l'exposition humaine dans des conditions réelles permettant d'éviter l'extrapolation inter-espèce. Ils soulignent les difficultés et limites de l'épidémiologie et encouragent l'évaluation de la qualité des études. Ils ajoutent que les revues systématiques et méta-analyses sont particulièrement utiles pour synthétiser les données sur la caractérisation du danger et fournir une estimation plus précise de l'association en améliorant la puissance statistique. La complémentarité des études expérimentales notamment pour fournir des données sur la plausibilité biologique des associations mises en évidence dans les études épidémiologiques est soulignée. Cet article conclut sur l'importance de l'intégration des données toxicologiques et épidémiologiques pour améliorer l'utilité et la robustesse des évaluations des risques liés aux mélanges et de sa nécessité dans les processus de décision.

L'approche "*Similar Mixtures Risk Indicator*" (SMRI) développée dans le cadre du projet européen EDC-MixRisk intègre les données épidémiologiques et expérimentales pour l'évaluation des risques en utilisant des méthodes biostatistiques innovantes. Ce projet relie les résultats d'études d'observation humaine à l'échelle populationnelle à des données provenant de tests expérimentaux de mélanges environnementaux pour renforcer la preuve du risque lié aux expositions environnementales (Bornehag *et al.*, 2019).

Les données épidémiologiques sont utilisées pour identifier les mélanges de perturbateurs endocriniens les plus dommageables sur trois domaines de santé (croissance et métabolisme, développement neurologique et développement sexuel). Les données expérimentales (*in vivo* et *in vitro*) sont utilisées pour estimer les relations dose-réponse et déterminer les doses ou les concentrations les plus faibles d'une exposition à des mélanges ayant perturbé des mécanismes moléculaires pendant les phases précoces du développement. La démarche d'évaluation des risques utilise notamment une stratégie de mélange global avec une mesure statistique de similarité pour générer un indicateur de risque de mélange similaire (SMRI).

Marshall *et al.* (2013) ont décrit cette approche de similitude de différents mélanges candidats par rapport à un mélange de référence. Il s'agit de substituer un mélange à un autre mélange proche (c.-à-d. ayant les mêmes composants que le mélange étudié, mais dans des proportions différentes) dont les expositions et la toxicité sont connues. Pour chaque mélange candidat et pour le mélange de référence, une modélisation de la relation dose-réponse permet de calculer des Benchmark dose (BMD). Le mélange de référence est donc un mélange pour lequel on dispose d'une relation dose-réponse expérimentale. La distance euclidienne entre la BMD du mélange de référence et la BMD du mélange candidat est mesurée.



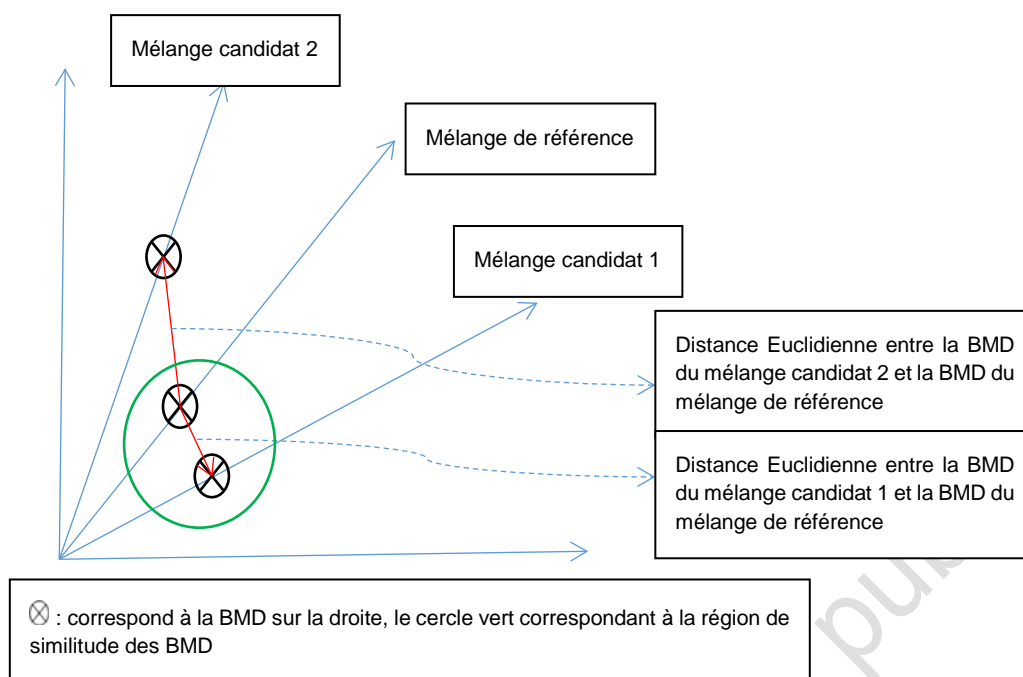


Figure 7 : Evaluation graphique du SMRI

Les auteurs comparent les distances euclidiennes des BMD des contaminants des mélanges dans un modèle à  $x$  dimensions ( $x$  = nombre de substances du mélange) avec la BMD du mélange de référence (qu'il est nécessaire de connaître) (Figure 6). En fonction de la quantité de données et de leurs valeurs, une distance de similitude est définie pour une dose donnée. Si la distance entre la BMD du mélange de référence et celle du mélange étudié est inférieure à cette distance de similitude, il est conclu à une similitude suffisante des mélanges, et un SMRI est calculé soit :

- en faisant la somme des ratios de l'exposition de chaque contaminant du mélange comparée à la VTR du mélange de référence *ad hoc* [calculée à partir de la BMDL du mélange de référence divisé par des UF] (approche SMRI/HI),
- soit en faisant le ratio de la somme des expositions pondérées des RPF sur la VTR du contaminant index du mélange considéré (approche SMRI/RPF).

Marshall *et al.* (2013) illustrent cette méthode par un exemple utilisant des données de la « *first national environmental health survey of child care centers* », où sont mesurés les niveaux de pesticides dans 168 crèches en 2001 (représentativité nationale, US). Seules les données de contamination de poussières déposées pour 15 pyréthriinoïdes ont été considérées (5 pyréthriinoïdes représentaient la majorité des proportions : cyperméthrine, deltaméthrine, esfenvalérate, perméthrine et cyfluthrine). Les profils de pyréthriinoïdes différaient pour les 168 lieux (un mélange particulier pour chaque prélèvement) et 126 lieux ont été étudiés (exclusion des lieux où toutes les données étaient < LD).

Dans un premier cas, les auteurs ont utilisé les données dose-réponse de deux mélanges connus (e.g. pour lesquels des données expérimentales existent) : l'un de 11 pyréthriinoïdes avec les proportions déterminées à partir des BMD<sub>20</sub> (Wolansky *et al.*, 2005), et l'autre de 5 pyréthriinoïdes avec les proportions déterminées selon l'étude dans les crèches. Dans un second cas, les auteurs ont utilisé les proportions des 126 lieux pour les 15 pyréthriinoïdes analysés. Les données de relations dose-réponse étaient disponibles uniquement pour le mélange de 5 pyréthriinoïdes pris en référence mais pas pour les 15 pyréthriinoïdes. Les BMD ont donc été estimées à partir d'une

---

équation pour compléter les relations doses-réponses. Les auteurs concluent à une similitude des mélanges dans 90 % des 126 lieux étudiés, considérant au moins un contaminant parmi les 15 pyréthrinoïdes similaire au mélange de référence. Le calcul du SMRI ne mettait pas en évidence de risque dans ce cas (SMRI = 0,20 <1).

### 3.4.2 Données issues des études sur l'exposome

Cinq études épidémiologiques s'intéressant aux effets de mélanges de polluants ont été identifiées dans la revue de la littérature réalisée dans le cadre de cette expertise. Il s'agit de :

- Trois études portant sur l'exposition professionnelle dans lesquelles l'évaluation de l'exposition repose sur la reconstruction de l'exposition par le biais de matrices emploi-exposition (Seeber *et al.*, 1996 ; Olsson *et al.*, 2010 ; Moehner *et al.*, 2013). Différents indices ou scores sont utilisés. Seeber *et al.* (1996) font référence à l'*hygienic effect* (HE) fondé sur l'hypothèse d'additivité des effets. Celui-ci prend en compte les valeurs limites d'exposition professionnelle de chaque contaminant.
- Deux études sur l'exposition environnementale ont intégré l'analyse classique considérant un modèle à un polluant et des modèles combinant les expositions (Winquist *et al.*, 2014 ; Christensen *et al.*, 2011).

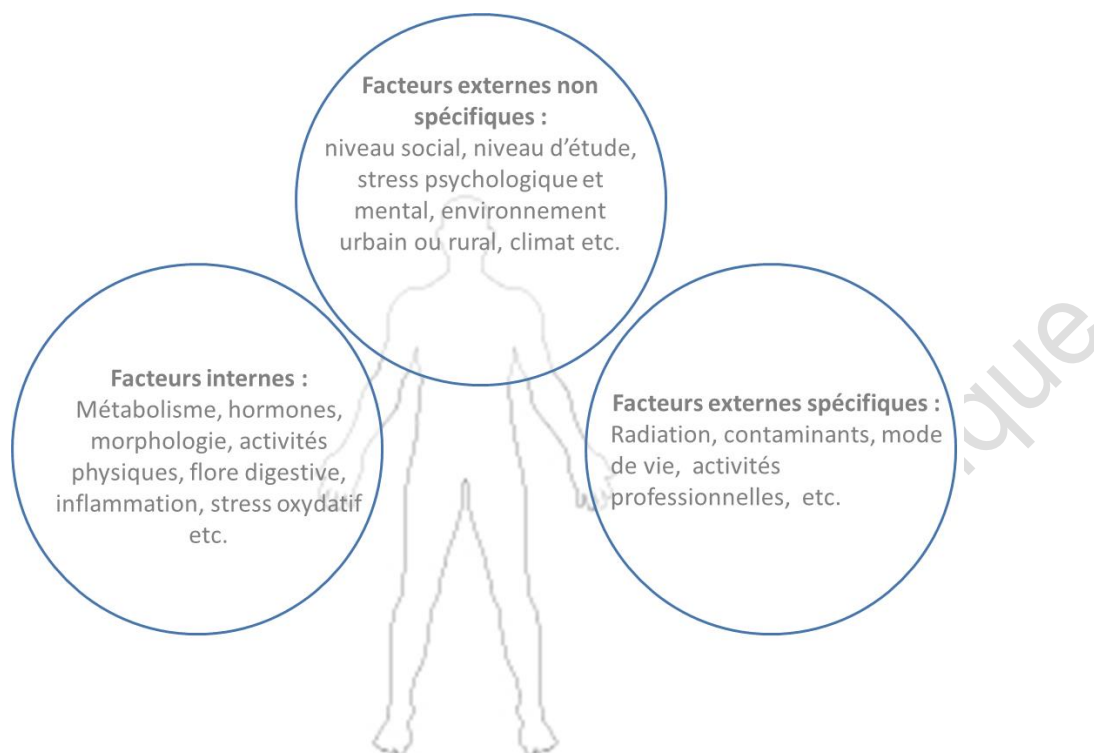
Winquist *et al.* (2014) ont étudié les corrélations entre les différents polluants atmosphériques et mettent en évidence une surestimation de la relation dans les modèles classiques à un polluant ainsi que l'importance de l'interaction entre certains contaminants représentant des facteurs de confusion à prendre en compte.

Christensen *et al.* (2011) ont étudié la non-linéarité et la non-monotonie de la relation entre l'hypertension artérielle et l'exposition aux PCB. L'analyse de la corrélation et de la colinéarité entre les différents congénères de PCB sanguins suivie d'une analyse par cluster fait ressortir les congénères qui sont les plus informatifs concernant le risque d'hypertension.

Les 3 tomes du rapport de recherche 183 de l'institut américain de santé publique (HEI) présentent une synthèse de 3 études commanditées investiguant des méthodes épidémiologiques pour prendre en compte l'effet de l'exposition à de multiples polluants de l'air (HEI, 2015 ; 2016). Les méthodes statistiques bayésiennes ont été utilisées afin d'intégrer les données antérieures et les nouvelles dans une même analyse telles que les covariables comme le statut socio-économique.

De très nombreux facteurs environnementaux agissent en tant que mélanges et en interaction avec d'autres facteurs (socio-économiques, comportementaux) pour induire des changements dans les phénotypes étudiés ou augmenter le risque de développer des pathologies.

Les expositions réelles à prendre en compte dans les études épidémiologiques sont désignées sous le concept d'exposome, décrit pour la première fois par Wild en 2005. Il repose sur une vision large de l'exposition et prend en compte la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) (Figure 7) en intégrant la composante temporelle de la conception à la mort. Des périodes d'exposition clefs à documenter sont proposées en lien avec la susceptibilité d'organes cibles : grossesse, enfance, puberté et années de procréation (Wild, 2012 ; Shaffer, 2017). Le concept d'exposome intègre également les facteurs sociaux, comportementaux, géographiques et démographiques qui caractérisent le milieu de vie (Wild, 2012). Une approche pluridisciplinaire est nécessaire associant les sciences humaines et sociales notamment sur les questions d'inégalités de santé (Juarez *et al.*, 2014 et 2020) et de justice sociale (Senier, 2017) ainsi que la toxicologie pour mieux comprendre l'impact sur les réponses biologiques (Miller, 2014).



**Figure 8 : Concept d'exposome avec ses trois principaux facteurs d'exposition (Wild, 2012)**

Une analyse linguistique des publications sur l'exposome (261 articles) met en évidence l'impulsion des travaux de recherches à partir de 2011 et les principaux termes associés au concept. Il ressort en tête le domaine de la caractérisation de l'exposition environnementale (Kiossoglou et al., 2017). Une autre analyse des publications sur l'exposome met en avant les avancées dans le domaine de la santé humaine issues notamment des projets de recherche cités à la suite de ce paragraphe (Haddad et al., 2019). Les indicateurs de santé étudiés sont : symptômes respiratoires et allergiques, diabète, cancer, maladie cérébro-cardiovasculaires, sarcoïdose, maladie de Crohn, syndrome des ovaires polykystiques, la qualité du sperme, le stress oxydant et l'incidence de maladies professionnelles. L'inclusion des 3 domaines est faite dans 48% des études analysées contre 42% se limitant aux domaines des facteurs externes spécifiques et internes.

Les projets de recherche sur l'exposome lancés en particulier dans l'Union européenne sont :

- le projet HELIX ([www.projecthelix.eu/fr](http://www.projecthelix.eu/fr)) combinant les risques environnementaux auxquels les mères et les enfants sont exposés et l'étude des associations avec la croissance, le développement et la santé des enfants (Vrijhied *et al.*, 2014). 234 variables d'exposition ont été évaluées couvrant des périodes d'exposition différentes (prénatale et postnatale) (Cadiou *et al.*, 2020) permettant d'étudier leur corrélation, profil et variabilité au sein et entre les 6 cohortes (Tamayo-Uria *et al.*, 2019). Les prélèvements biologiques réalisés constituent une biobanque importante pour la recherche de biomarqueurs, notamment de contaminants environnementaux tels que des composés organochlorés, polybromés, fluorés, phtalates, phénols etc. (Haug *et al.*, 2018) et des analyses « omics » (Maitre *et al.*, 2018) ;
- le projet EXPOsOMICS ([www.exposomicsproject.eu/](http://www.exposomicsproject.eu/)) développant une nouvelle approche pour évaluer les expositions environnementales avec un focus sur la pollution de l'air et les contaminants de l'eau, en étudiant les associations avec de nombreux profils « omics » (Vineis *et al.*, 2017) ;

- 
- le projet Heals ([www.heals-eu.eu/](http://www.heals-eu.eu/)) proposant « l'intégration fonctionnelle de données « omics » et de biosurveillance biochimique pour créer l'exposome interne au niveau individuel ». Les biomarqueurs d'exposition disponibles et d'intérêt par rapport aux expositions du projet HEALS ont été étudiés spécifiquement en lien avec les niveaux de références<sup>14</sup> (Steckling *et al.*, 2018) Près de 30 facteurs de risques dont le niveau de métaux et éléments trace dans le sang au cordon ont été pris en compte (Calamandrei *et al.*, 2020).
  - Le projet ATHLETE entend mettre au point une boîte à outils de nouvelle génération pour étudier l'exposome et une cohorte prospective sur l'exposome afin de quantifier de manière systématique les effets d'un vaste éventail de facteurs de risque environnemental sur la santé respiratoire, cardiométabolique et mentale, et les voies biologiques connexes, pendant les 20 premières années de vie. Les réalisations du projet permettront de mettre en place des interventions faisables et acceptables sur l'exposome. Elles pourront également éclairer les recommandations politiques et les stratégies de prévention.

Aux États-Unis, le projet Hercules (<http://emoryhercules.com/>) et le projet NexGen développés en 2011 par l'US EPA visent à fournir une structure et une expertise clés pour développer et perfectionner de nouveaux outils et technologies pour la découverte, l'évaluation et l'application de l'exposome (DeBord, 2016 ; Pose-Juan *et al.*, 2016 ; Jones *et al.*, 2016). Le programme *Children's health exposure analysis resource* - CHEAR (<https://chearprogram.org>) fournit d'une part l'accès aux chercheurs à des laboratoires et d'autre part la capacité d'analyse de données nécessaires à l'évaluation de l'exposition dans le cadre d'études sur la santé des enfants afin notamment d'appliquer le concept d'exposome (Johnson, 2017).

Le concept d'exposome implique de nouveaux développements et outils pour caractériser l'exposition d'origine environnementale. L'évolution des méthodes biologiques (biomarqueurs, génétique et « omics ») représente un domaine important pour comprendre les modes d'action (extrapolation inter-espèces mais également d'étude aiguë à chronique) ainsi que la signature biologique ou moléculaire de l'exposition avec la recherche de contaminants parents et métabolites (Fox *et al.*, 2017 ; Go, 2015, Walker *et al.*, 2019 ; Thakur *et al.*, 2020 ; Vineis *et al.*, 2020) ou d'une période clef. Par exemple, la mesure dans le cordon ombilical ou les dents de lait est utilisé en biosurveillance pour caractériser l'exposition prénatale (Andra, 2015) alors que la mesure à partir de cheveux (Appenzeller *et al.*, 2020) ou encore d'ongles (Bocato *et al.*, 2019) est utilisé pour approcher l'exposition chronique mais ces 2 dernières matrices restent débattus dans la communauté scientifique. Il s'agit également de coupler des approches classiques de caractérisation des expositions (dose externe d'un individu ou d'une population) à ces nouvelles approches (Peters, 2012).

L'analyse de la littérature sur l'exposome fait ressortir la proposition de méthodes analytiques qui permettent d'étendre l'identification des substances, notamment par des techniques de spectrométrie de masse associant des spectrométries à mobilité ionique (Metz *et al.*, 2017) ou faisant appel à des techniques à haute résolution (Go, 2015 ; Jones, 2016 ; Andra, 2017, Getzinger *et al.*, 2020) avec la combinaison des chromatographies en phase liquide et gazeuse ou encore la chromatographie gazeuse bidimensionnelle (Wegglar *et al.*, 2020) pour élargir l'identification. Sont

---

<sup>14</sup> human biomonitoring (HBM) / Biomonitoring equivalent (BE) : concentration of a chemical or metabolite in a biological matrix (blood, urine, human milk, etc.), consistent with defined exposure guidance values or toxicity criteria.

distinguées les recherches ciblées de celles non ciblées dites sans *a priori* telles que les « omics ». Le suivi de différentes étapes pour l'analyse des données appuyée par des outils informatiques ainsi que des banques de données sont nécessaires pour la standardisation des mesures (Xue *et al.*, 2019). L'Institut américain de normalisation et de référence (NIST) propose un matériau de référence (SRM 1950) et une base de données spectrales en ligne pour l'analyse des substances chimiques. L'identification des substances chimiques notamment au niveau structural est un enjeu majeur pour l'étude de l'exposome (Johnson, 2017).

Des projets scientifiques et initiatives citoyennes ont été engagés récemment avec l'utilisation de micro-capteurs ou capteurs portatifs pour le suivi de la qualité de l'air extérieur et intérieur (Jiang *et al.* 2018) ou d'application sur smartphone sur les activités pratiquées et les repas consommées (Bocato *et al.*, 2019 ; Martin-Sanchez *et al.*, 2020). Elles peuvent contribuer à mieux connaître l'exposition individuelle (Bean, 2018). Par exemple, deux études de panel conduites chez des femmes enceintes et des enfants dans le cadre du projet HELIX ont caractérisé l'exposition des participants avec le port d'un kit comprenant ce type de technologies (Figure 8) sur 2 période de mesures de 2 semaines (Donaire-Gonzalez *et al.* 2019).



**Figure 9 : Kit de mesure utilisé dans le cadre du projet HELIX pour caractériser l'exposition individuelle (Donaire-Gonzalez *et al.* 2019)**

La génération de données pluridisciplinaires, leur compilation et leur analyse soulèvent des enjeux méthodologiques et informatiques importants (Juarez, 2014 ; Sarigiannis, 2017).

Des bases de données sont proposées pour mettre à disposition les informations nécessaires à l'étude de l'exposome, telles que :

- la base Toxin-Toxin-Target Database (T3DB ; [www.t3db.ca](http://www.t3db.ca)) portant sur environ 2900 substances auxquelles l'Homme peut être exposé, créée en 2010 et mise à jour régulièrement depuis (Wishart, 2015).
- la base Comparative Toxicogenomics Database (CTD ; <http://ctdbase.org>) créé en 2004 et orientée initialement sur les données toxicologiques d'interaction entre les substances et les gènes en lien avec les maladies. Les mises à jour récentes, notamment celles de 2017, ouvrent un module spécifique compilant les données d'expositions environnementales pour faire le lien avec les données toxicologiques de laboratoire (Davis, 2017).
- la base ToxCast de l'US EPA (<https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data-downloadable-data>) : mise à jour régulièrement avec les données d'essais *in vitro* sur plus de 3000 substances chimiques (Bessonneau *et al.*, 2019)
- la base Exposome-Explorer (<http://exposome-explorer.iarc.fr>) dédiée aux biomarqueurs d'exposition de facteurs de risque environnemental fournissant des informations détaillées sur la nature, la concentration des biomarqueurs ainsi que la population d'étude, les méthodes de mesures et les corrélations avec les autres expositions (Agache *et al.*, 2019). Cette base lancée en 2012 a été mise en ligne en 2017. La deuxième version Exposome-Explorer 2.0 a été enrichie pour les biomarqueurs d'intérêt pour l'exposition alimentaire et le risque de cancer (Neveu *et al.*, 2020)

- 
- la base Blood Exposome Database (<http://bloodexposome.org>) compilant les données de la littérature (Pubmed, PMC) et de bases de données comme Human Metabolome Database (HMDB) ([www.hmdb.ca/](http://www.hmdb.ca/)) sur les substances endogènes et exogènes dans le sang (Barupal et al., 2019)
  - la base de données CIL-EXPOSOME fournissant une plateforme analytique pour identifier les biomarqueurs urinaires à partir d'isotopes ([https://drive.google.com/drive/folders/1i1UNhfwMh\\_ry97TH6-FKGE\\_m\\_A-i-oleU?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1i1UNhfwMh_ry97TH6-FKGE_m_A-i-oleU?usp=sharing)) (Jia et al., 2019)

Le choix de la méthode statistique est aussi important lorsque des centaines voire des milliers d'hypothèses sont en jeu.

De plus, l'hypothèse étudiée en épidémiologie sur les effets d'une exposition à plusieurs polluants est différente de celle étudiée en toxicologie (additivité, synergie, antagoniste) et qui repose sur des courbes dose-réponse pouvant être différentes (Howard and Webster, 2013).

Le nombre d'expositions possibles à étudier dans les associations exposition-phénotype relève d'un défi analytique (Johnson, 2017). L'analyse des corrélations des expositions est nécessaire dans chaque étude portant sur l'exposome qui peut varier au cas par cas et avoir des répercussions sur les analyses d'association avec des indicateurs sanitaires et leur interprétation (Santos et al., 2020). Des représentations graphiques (carte, réseau) permettent de visualiser les corrélations.

Aussi, il peut s'agir de se concentrer sur les co-expositions les plus fréquentes dans la population en estimant la corrélation entre chaque variable d'expositions et en "groupant" les expositions fortement corrélées à l'aide de techniques "d'apprentissage automatique non supervisé" (Patel et al., 2015). Par exemple, une analyse des corrélations de 81 expositions environnementales chez 728 femmes enceintes espagnoles a été réalisée par une analyse en composantes principales. Elle identifie 9 expositions hautement corrélées ( $r > 0,5$ ) et 26 avec une corrélation élevée ( $r \geq 0,4$ ). La 1<sup>ère</sup> composante principale intègre la pollution extérieure (pollution de l'air, densité urbaine, bruit, température de surface et espaces verts). La 2<sup>ème</sup> des familles de polluants chimiques (PFAS, PBDE, phtalates, métaux). Cette étude a fourni une première image de la structure de l'exposome pendant la période *in utero* (Robinson et al., 2015). Un autre exemple, par analyse non supervisée réalisée à partir d'une base d'environ 12 000 données environnementales, sociales et de santé recueillies de 1990 à 2010, une étude (Juarez, 2014) a identifié les prédicteurs sociaux et environnementaux de l'obésité dans 3106 comtés américains de plus de 100 000 personnes (Gittner et al., 2017).

Des méthodes de réduction de dimension non supervisées sont également proposées comme l'analyse en composantes principales, l'analyse factorielle et la factorisation matricielle non négative (Kalia et al., 2020) ainsi que les approches par cluster identifiant des groupes d'individus partageant des caractéristiques similaires (Santos et al., 2020). La construction d'un score d'exposome à partir de 2 bases de données indépendantes a été réalisée pour évaluer l'association entre l'exposition aux facteurs environnementaux avec la schizophrénie (Pries et al., 2019).

Trois types de méthodes d'analyses statistiques existent pour étudier l'association entre l'exposome et la santé telle que : (1) considérant une exposition unique - l'étude d'association sur tout l'environnement (EWAS) et notamment sa version en deux étapes (EWAS<sub>2</sub>) et l'étude spécifique de l'exposome (ExWAS), l'étude de l'exposome et métabolome (EMWAS), l'étude des interactions gène-environnement (GEWIS), (2) les techniques de sélection des variables - *Elastic net* (ENET) GUESS (*Graphical Unit Evolutionary Stochastic Search*), la suppression/substitution/addition (DSA), la régression pénalisée (LASSO), et (3) la technique de réduction des dimensions - la régression

---

des moindres carrés partiels épars (sPLS) (Santos *et al.*, 2020). Agier *et al.* (2016) ont montré dans une étude de simulation les limites de ces méthodes pour sélectionner les expositions d'intérêt lorsque les expositions sont corrélées, bien que GUESS et DSA fournissent un meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité que les autres méthodes. Le projet HELIX regroupant 6 cohortes de naissances européennes a permis l'application de la méthode DSA pour étudier simultanément de nombreuses variables d'exposition prénatale et dans l'enfance ainsi que l'application de la méthode ExWAS pour étudier l'ensemble de ces variables de façon indépendante (Agier *et al.*, 2019 ; Nieuwenhuijsen *et al.*, 2018 ; Vrijheid *et al.*, 2020).

En considérant des scénarios avec interactions entre les facteurs d'expositions, et en supposant la linéarité des effets, ils ont montré que les méthodes Group-Lasso INTERaction-NET (GLINTERNET) et DSA<sub>2</sub> sont deux techniques qui peuvent être utilisées (Barrerra-Gomez *et al.*, 2017). Bien que prometteuses, ces méthodes sont encore sous-performantes dès lors que le nombre d'expositions corrélées augmente et influence donc l'identification des mélanges (Siroux *et al.*, 2016 ; Patel *et al.*, 2017).

Les applications de ces méthodes en épidémiologie environnementale ont été mises en pratique ces dernières années ; la méthode EWAS étant la plus utilisée. Il est décrit succinctement ci-dessous les objectifs des études identifiées dans la revue de la littérature :

1. Rôle des facteurs de risque environnementaux avant la conception et durant la période encadrant la grossesse appartenant à 10 domaines (personnalités des parents, santé, développement, éducation, variables socioéconomiques, style de vie, environnement familial et social, événements de la vie et expositions chimiques) en lien avec les difficultés de communication chez les enfants à l'âge de 9 ans dans l'étude ALSPAC (Steer *et al.*, 2015). Dans la même étude, l'influence de facteurs d'exposition transgénérationnelles remontant aux environnements et expériences des grands-parents (éducation, tabagisme etc.) a été étudiée en lien avec la masse grasse du corps à l'âge adulte (Golding *et al.*, 2019). Cette étude souligne l'importance de caractériser l'exposome avant la conception,
2. Influence de diverses sources d'exposition aux métaux (pollution de l'air, port de bijoux, couronnes dentaires, habitudes alimentaires, tabac) et de facteurs socio-économiques sur les niveaux de métaux dans le sang chez 453 adolescents italiens âgés de 13 à 15 ans (Pino *et al.*, 2017),
3. Contribution de la contamination environnementale due à la gestion des déchets dans l'environnement urbain et périurbain sur le développement neurologique de 350 enfants âgés de 3 à 8 ans de la cohorte HERACLES (Sarigiannis, 2017 ; Sarigiannis & Karakitsios, 2018).
4. Association entre l'exposition à un mélange de 128 perturbateurs endocriniens mesurés dans l'urine ou sérum et 7 indicateurs de la qualité du sperme du partenaire masculin de 501 couples américains dans l'étude LIFE (Chung *et al.* 2018)
5. Identification des signatures métaboliques urinaires associées à l'exposition à de multiples polluants environnementaux chez 750 femmes enceintes dans l'étude l'INMA (Maitre *et al.*, 2018)
6. Etude de l'exposition de l'enfant (prénatale et enfance) par l'analyse épigénétique par le concept de méthylome (méthylation de l'ADN) en lien avec l'indice de masse corporelle (IMC) de 1 173 d'enfants du projet HELIX (Cadiou *et al.*, 2020)
7. Etude des facteurs externes d'exposition pendant la grossesse sur le risque d'hypertension chez 819 399 femmes en Floride. 5784 facteurs issus de 10 bases de données ont été considérés (Hu *et al.*, 2020)
8. Lien entre l'exposition prénatale à 37 pesticides et 161 métabolites recherchés dans le sang maternel et le poids à la naissance et la durée de la gestation du nourrisson chez 102 femmes enceintes suivies en milieu hospitalier en Chine (Yang *et al.*, 2020)

---

En France, le réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), créé en 2001 dans un but de surveillance des associations pathologies-expositions professionnelles, a réalisé des analyses des données observationnelles avec la construction de l'exposome associant plusieurs facteurs d'exposition et la structure de groupes d'exposition. Rieutort *et al.* (2012) illustrent ce travail avec l'analyse des données concernant les lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui permet de traiter la multi-exposition apportant de nouveaux éléments sur l'hypothèse d'association du LNH avec les solvants et diluants organiques, les produits agricoles et les radiations ionisantes ainsi qu'avec d'autres groupes d'exposition.

Fox *et al.* (2017) soulignent l'intérêt des données épidémiologiques pour étudier des contaminants non chimiques. Par exemple, l'utilisation de systèmes d'information géographique (SIG) contribue à l'étude des variations spatiales des indicateurs de santé et des facteurs d'expositions environnementales afin notamment de comprendre des facteurs associés aux inégalités de santé.

Ces données sont utiles pour l'évaluation des risques cumulés, notamment afin d'approfondir l'approche par indépendance d'action par rapport à l'additivité des concentrations (Fox, 2017 ; Wishart, 2015).

En conclusion, de nouvelles méthodes statistiques doivent encore être proposées, et de plus grands ensembles de données basées sur la connaissance de l'exposome doivent être construits pour aider à l'interprétation des résultats et traiter la complexité et le grand nombre de mélanges potentiels qui pourraient expliquer la variabilité phénotypique (Siroux *et al.*, 2016 ; Patel *et al.*, 2017 ; Kim *et al.*, 2017).



---

## 4 Conclusions et recommandations

L'Anses élabore différentes valeurs de référence utiles, d'une part, pour l'évaluation des risques sur la santé, et, d'autre part, aux pouvoirs publics en vue de fixer des concentrations réglementaires de substances chimiques qu'il convient de ne pas dépasser pour préserver notre santé. Jusqu'à présent, il n'était proposé que des valeurs pour une substance individuelle s'affranchissant de l'exposition complexe de la population. Ce rapport constitue une première phase de l'analyse des mélanges décrivant les concepts existants.

Compte tenu de cet état de l'art, la question des mélanges, si elle reste complexe, peut aujourd'hui être traitée dans les démarches d'expertise, compte tenu de l'existence d'un savoir-faire et de développement de modèles simplifiés faisant consensus.

En évaluation des risques pour la santé, quelques exemples de dispositions réglementaires ressortent notamment pour l'exposition *via* l'alimentation (résidus de pesticides et eaux destinées à la consommation humaine) et l'étude de l'impact d'installations industrielles sur l'environnement et le voisinage. Des recommandations d'organismes institutionnels (US-EPA, ATSDR, EFSA, SCHER) soulignent l'importance de leur mise en application et formalisent des approches méthodologiques prenant en compte l'interaction ou non des contaminants. L'hypothèse la plus recommandée repose sur le concept d'additivité des doses ou des réponses. De nombreuses études ont testé le modèle d'additivité des doses (ou concentrations) pour différents mélanges et ont montré que globalement ce modèle prédit raisonnablement la toxicité des mélanges de contaminants ayant des propriétés toxicologiques semblables sur un organe ou système cible, aux faibles doses/concentrations. L'exploration du concept d'interaction nécessite des modèles intégrant les notions d'antagonisme et de synergie pour mieux comprendre et prendre en compte les bases mécanistiques des interactions, ainsi que les expositions à des doses/concentrations relativement élevées. Cependant aux faibles doses, les interactions restent peu susceptibles de générer un résultat très différent au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques.

Ce travail a permis d'émettre des recommandations d'élaboration de valeur de référence pour un mélange d'une part sur le choix des contaminants, et d'autre part sur les méthodes à employer pour la construction de valeurs de référence pour un mélange.

### 4.1 Choix des substances

L'analyse d'un mélange présuppose une bonne connaissance de l'exposition réelle de la population concernée aux différentes substances chimiques, ainsi que l'identification des familles de substances ayant des effets semblables.

Il est recommandé de :

1. Identifier les substances : se baser sur les campagnes de mesures nationales les plus récentes pour connaître les expositions de la population;
2. Sélectionner les substances :
  - o Utiliser le schéma conceptuel de Fournier *et al.* 2014 (cf. § 3.1.4.) pour regrouper les contaminants sur la base de leurs effets aux différents niveaux hiérarchiques du vivant : effets cliniques, effets cellulaires, mécanismes d'action ;

- Utiliser l'arbre décisionnel de Jonker *et al.* 2004 (cf. §3.1.4.) pour choisir, si nécessaire, les substances les plus pertinentes à prendre en compte ;
- Identifier les co-expositions les plus fréquentes.

## 4.2 Sélection d'un modèle de construction

Dans la plupart des cas, l'exposition environnementale à différentes substances correspond à des niveaux de faible concentration et ne conduit pas à des interactions chimiques ou métaboliques entre les constituants du mélange. Dans ces cas, l'additivité des doses peut conduire à des résultats acceptables au regard de l'incertitude inhérente à la démarche d'évaluation des risques, dont le modèle sert de base à la proposition de valeurs guides.

S'il existe aujourd'hui des modèles prenant en compte les interactions lors de l'analyse de risque, ceux-ci sont complexes et requièrent la connaissance d'un certain nombre de paramètres, lesquels ne sont souvent pas connus. Il est donc difficile de les généraliser.

Aussi, il est recommandé de :

1. Réaliser des profils toxicologiques intégrant les données sur les interactions potentielles pour les co-expositions les plus fréquentes ;
2. Utiliser l'hypothèse d'additivité, si les données recueillies dans les profils ne la remettent pas en cause (donc en approche par défaut) :
  - selon une approche simplifiée d'additivité (à la façon du HI) pour les substances dont le mécanisme n'est pas suffisamment connu, tel que proposé dans le schéma conceptuel de Meek *et al.* (2011) (Figure 2). Il est intéressant de compléter cette approche par l'identification du ou des contaminants déterminants du risque. Ceci permet de limiter de manière significative le risque lié à l'exposition à des mélanges en se focalisant sur cette ou ces quelques substances déterminantes.
  - selon une approche d'additivité des doses telle que déjà développée pour les dioxines (à la façon du RPF ou du TEF), pour toutes les substances ayant des mécanismes ou des conséquences cellulaires communes, par exemple pour certains pesticides, certaines familles de congénères (PBDE, PFC) ou pour les substances ayant une action anti-androgène (recommandation NRC même si pas de mécanisme commun) ;

Par ailleurs, il serait nécessaire d'analyser les facteurs d'équivalence toxique (TEF), généralisée sous l'appellation « *relative potency factor* » (RPF) s'intéressant aux mélanges déjà disponibles dans la littérature. Une analyse critique par l'Anses permettrait une reconnaissance institutionnelle, et faciliterait la déclinaison en valeurs de référence.

Ces travaux ont donné lieu à une 2<sup>ème</sup> phase d'analyse consistant à mettre en application ces recommandations en vue de l'élaboration de VGAI pour un mélange d'aldéhydes élargi à d'autres substances irritantes présentes dans l'air intérieur.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par les comités d'experts spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » et « Valeurs sanitaires de référence », respectivement : 8 et 22 octobre 2020**

---

## 5 Bibliographie

- **Sources** : Scopus et Pubmed
- **Date de début** : 24/05/2016
- **Date de fin** : 03/09/2020

Afssa (2007) Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Juin 2004 à avril 2007 – Tome 1. 250 pages.

Agache, I., R. Miller, J. E. Gern, P. W. Hellings, M. Jutel, A. Muraro, W. Phipatanakul, S. Quirce, and D. Peden. 2019. "Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 74 (3):449-463. doi: 10.1111/all.13690.

Agier, L., X. Basagaña, L. Maitre, B. Granum, P. K. Bird, M. Casas, B. Oftedal, J. Wright, S. Andrusaityte, M. de Castro, E. Cequier, L. Chatzi, D. Donaïre-Gonzalez, R. Grazuleviciene, L. S. Haug, A. K. Sakhi, V. Leventakou, R. McEachan, M. Nieuwenhuijsen, I. Petraviciene, O. Robinson, T. Roumeliotaki, J. Sunyer, I. Tamayo-Uria, C. Thomsen, J. Urquiza, A. Valentin, R. Slama, M. Vrijheid, and V. Siroux. 2019. "Early-life exposome and lung function in children in Europe: an analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort." *The Lancet Planetary Health* 3 (2):e81-e92. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30010-5.

Agier, L., L. Portengen, M. Chadeau-Hyam, X. Basagana, L. Giorgis-Allemand, V. Siroux, O. Robinson, J. Vlaanderen, J. R. Gonzalez, M. J. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, M. Vrijheid, R. Slama, and R. Vermeulen. 2016. "A Systematic Comparison of Linear Regression-Based Statistical Methods to Assess Exposome-Health Associations." *Environ Health Perspect* 124 (12):1848-1856. doi: 10.1289/ehp172.

Ahlborg, U. G., G. C. Becking, L. S. Birnbaum, A. Brouwer, H. J. M. Derks, M. Feeley, G. Golor, A. Hanberg, J. C. Larsen, A. K. D. Liem, S. H. Safe, C. Schlatter, F. Waern, M. Younes, and E. Yrjänheikki. (1994) Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere* 28 (6):1049-1067. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0045-6535\(94\)90324-7](http://dx.doi.org/10.1016/0045-6535(94)90324-7).

Andersen, M. E., and J. E. Dennison. (2004) Mechanistic approaches for mixture risk assessments - Present capabilities with simple mixtures and future directions. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 16 (1-2):1-11. doi: 10.1016/j.etap.2003.10.004.

Andra, S. S., C. Austin, D. Patel, G. Dolios, M. Awawda, and M. Arora. (2017) Trends in the application of high-resolution mass spectrometry for human biomonitoring: An analytical primer to studying the environmental chemical space of the human exposome. *Environment International* 100:32-61. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.026.

Andra, S. S., C. Austin, R. O. Wright, and M. Arora. (2015) Reconstructing pre-natal and early childhood exposure to multi-class organic chemicals using teeth: Towards a retrospective temporal exposome. *Environ Int* 83:137-45. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.010.

Anses (2017a) Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses. Agence nationale de sécurité sanitaire. Rapport d'expertise collective. Juin 2017 186 pages.

Anses (2017b) Faisabilité de l'établissement d'une limite maximale globale de pesticides dans les aliments visant à protéger le consommateur de l'effet cumulé de ces substances. Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à la Novembre 2017 13 pages.

Antonini, J. M., V. Kodali, M. Shoeb, M. Kashon, K. A. Roach, G. Boyce, T. Meighan, S. Stone, W. McKinney, T. Boots, J. R. Roberts, P. C. Zeidler-Erdely, and A. Erdely. 2020. "Effect of a High-Fat Diet and Occupational Exposure in Different Rat Strains on Lung and Systemic Responses: Examination of the Exposome in an Animal Model." *Toxicological Sciences* 174 (1):100-111. doi: 10.1093/toxsci/kfz247.

---

Apel, P. Kortenkamp, A. Koch, H.M.Vogel, V. R  ther, R. Kasper-Sonnenberg, M. Conrad, A. Br  ning T. Kolossa-Gehring, M. (2020). Time course of phthalate cumulative risks to male developmental health over a 27-year period: Biomonitoring samples of the German Environmental Specimen Bank. *Environment International*. 137, 105467.

Appenzeller, B. M. R., M. Chadeau-Hyam, and L. Aguilar. 2020. "Skin exposome science in practice : current evidence on hair biomonitoring and future perspectives." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (S4):26-30. doi: 10.1111/jdv.16640.

ATSDR. (2001) *Guidance for the Preparation of an Interaction Profile*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Public Health Service. Division of Toxicology. Atlanta:

ATSDR (2004) *Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures*. . Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Audebert, M., F. Zeman, R. Beaudoin, A. Pery, and J. P. Cravedi. (2012) Comparative potency approach based on H2AX assay for estimating the genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Appl Pharmacol* 260 (1):58-64. doi: 10.1016/j.taap.2012.01.022.

Barrera-Gomez, J., L. Agier, L. Portengen, M. Chadeau-Hyam, L. Giorgis-Allemand, V. Siroux, O. Robinson, J. Vlaanderen, J. R. Gonzalez, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, M. Vrijheid, R. Vermeulen, R. Slama, and X. Basagana (2017) A systematic comparison of statistical methods to detect interactions in exposome-health associations. *Environ Health* 16 (1):74. doi: 10.1186/s12940-017-0277-6.

Beans, C. 2018. "News Feature: Exposing the exposome to elucidate disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* 115 (47):11859-11862. doi: 10.1073/pnas.1817771115.

Bechaux, Camille, Melanie Zetlaoui, Jessica Tressou, Jean-Charles Leblanc, Fanny Heraud, and Amelie Crepet (2013) Identification of pesticide mixtures and connection between combined exposure and diet. *Food and Chemical Toxicology* 59:191-198. doi: 10.1016/j.fct.2013.06.006.

Benson, R.( 2009) Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters—dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53 (2):90-101. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.11.005>.

Bennett, B., T. Workman, M. N. Smith, W. C. Griffith, B. Thompson, and E. M. Faustman. 2020. "Characterizing the neurodevelopmental pesticide exposome in a children's agricultural cohort." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (5). doi: 10.3390/ijerph17051479.

Bessonneau, V., and R. A. Rudel. 2019. "Mapping the Human Exposome to Uncover the Causes of Breast Cancer." *Int J Environ Res Public Health* 17 (1). doi: 10.3390/ijerph17010189.

Bocato, M. Z., J. P. Bianchi Ximenez, C. Hoffmann, and F. Barbosa. 2019. "An overview of the current progress, challenges, and prospects of human biomonitoring and exposome studies." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews* 22 (5-6):131-156. doi: 10.1080/10937404.2019.1661588.

Boobis, A., R. Budinsky, S. Collie, K. Crofton, M. Embry, S. Felter, R. Hertzberg, D. Kopp, G. Mihlan, M. Mumtaz, P. Price, K. Solomon, L. Teuschler, R. Yang, and R. Zaleski. (2011) Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 41 (5):369-83. doi: 10.3109/10408444.2010.543655.

Boon, P. E., H. Van der Voet, M. T. M. Van Raaij, and J. D. Van Klaveren. (2008) Cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus and carbamate insecticides in the Dutch diet. *Food and Chemical Toxicology* 46 (9):3090-3098. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2008.06.083>.

Bopp, S. K., A. Kienzler, A. N. Richarz, S. C. van der Linden, A. Paini, N. Parissis, and A. P. Worth. 2019. "Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward." *Crit Rev Toxicol* 49 (2):174-189. doi: 10.1080/10408444.2019.1579169

---

Borg, Daniel, Bert-Ove Lund, Nils-Gunnar Lindquist, and Helen Håkansson. (2013) Cumulative health risk assessment of 17 perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) in the Swedish population. *Environment International* 59:112-123. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.05.009>.

Borgert, C. J., J. S. LaKind, and R. J. Witorsch. (2003) A critical review of methods for comparing estrogenic activity of endogenous and exogenous chemicals in human milk and infant formula. *Environmental Health Perspectives* 111 (8):1020-1036. doi: 10.1289/ehp.6023.

Bornehag, Carl-Gustaf, Efthymia Kitraki, Antonios Stamatakis, Emily Panagiotidou, Christina Rudén, Huan Shu, Christian Lindh, Joelle Ruegg, and Chris Gennings. 2019. "A Novel Approach to Chemical Mixture Risk Assessment—Linking Data from Population-Based Epidemiology and Experimental Animal Tests." *Risk Analysis* 39 (10):2259-2271. doi: 10.1111/risa.13323.

Braun, Joseph M., Chris Gennings, Russ Hauser, and Thomas F. Webster. (2016). What Can Epidemiological Studies Tell Us about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health? *Environmental Health Perspectives* 124 (1):A6-A9. doi: 10.1289/ehp.1510569.

Cadiou, S., M. Bustamante, L. Agier, S. Andrusaityte, X. Basagaña, A. Carracedo, L. Chatzi, R. Grazuleviciene, J. R. Gonzalez, K. B. Gutzkow, L. Maitre, D. Mason, F. Millot, M. Nieuwenhuijsen, E. Papadopoulou, G. Santorelli, P. J. Saulnier, M. Vives, J. Wright, M. Vrijheid, and R. Slama. 2020. "Using methylome data to inform exposome-health association studies: An application to the identification of environmental drivers of child body mass index." *Environment International* 138. doi: 10.1016/j.envint.2020.105622

Calamandrei, G., L. Ricceri, E. Meccia, A. M. Tartaglione, M. Horvat, J. S. Tratnik, D. Mazej, Z. Špirić, I. Prpić, I. Vlašić-Cicvarić, D. Neubauer, J. Kodrič, S. Stropnik, B. Janasik, R. Kuraš, F. Mirabella, K. Polańska, and F. Chiarotti. 2020. "Pregnancy exposome and child psychomotor development in three European birth cohorts." *Environmental Research* 181. doi: 10.1016/j.envres.2019.108856.

Castorina, R., A. Bradman, T. E. McKone, D. B. Barr, M. E. Harnly, and B. Eskenazi. (2003) Cumulative organophosphate pesticide exposure and risk assessment among pregnant women living in an agricultural community: A case study from the CHAMACOS cohort. *Environmental Health Perspectives* 111 (13):1640-1648. doi: 10.1289/ehp.5887.

Chang, J. W., B. R. Yan, M. H. Chang, S. H. Tseng, Y. M. Kao, J. C. Chen, and C. C. Lee. (2014) Cumulative risk assessment for plasticizer-contaminated food using the hazard index approach. *Environmental Pollution* 189:77-84. doi: 10.1016/j.envpol.2014.02.005.

Chen, W. C., and T. E. McKone (2001) Chronic health risks from aggregate exposures to ionizing radiation and chemicals: scientific basis for an assessment framework. *Risk Anal* 21 (1):25-42.

Chou, W. C., C. Y. Hsu, C. C. Ho, J. H. Hsieh, H. C. Chiang, T. C. Tsou, Y. C. Chen, and P. Lin. 2017. "Development of an in Vitro-Based Risk Assessment Framework for Predicting Ambient Particulate Matter-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Activated Toxicity Pathways." *Environmental Science and Technology* 51 (24):14262-14272. doi: 10.1021/acs.est.7b02002.

Christiansen S., Scholze M, Dalgaard M., Vinggaard, A-M. *et al.* (2009) Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens. *EHP*. 117 (12)

Christensen, K. L. Y., S. L. Makris, and M. Lorber (2014) Generation of hazard indices for cumulative exposure to phthalates for use in cumulative risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 69 (3):380-389. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.04.019.

Christensen, Krista L. Yorita, and Paul White (2011) A Methodological Approach to Assessing the Health Impact of Environmental Chemical Mixtures: PCBs and Hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8 (11):4220-4237. doi: 10.3390/ijerph8114220.

Christiansen, S., A. Kortenkamp, M. Axelstad, J. Boberg, M. Scholze, P. R. Jacobsen, M. Faust, W. Lichtensteiger, M. Schlumpf, A. Burdorf, and U. Hass (2012) Mixtures of endocrine disrupting contaminants modelled on human high end exposures: an exploratory study in rats. *Int J Androl* 35 (3):303-16. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01242.x.

---

Christiansen, S. Axelstad, M. Scholze, M. Johansson, A.K.L. Hass, U. Mandrup, K. Frandsen, H.L. Frederiksen, H. Krag Isling, L. Boberg, J. (2020). Grouping of endocrine disrupting chemicals for mixture risk assessment – Evidence from a rat study. *Environment International*. (142), 105870.

Chu & Chen (1984) Evaluation and estimation of potential carcinogenic risks of polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/D-89/049 (NTIS PB89221329).

Chung, M. K., G. M. Buck Louis, K. Kannan, and C. J. Patel. 2019. "Exposome-wide association study of semen quality: Systematic discovery of endocrine disrupting chemical biomarkers in fertility require large sample sizes." *Environment International* 125:505-514. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.037.

Crepet, A., F. Heraud, C. Bechaux, M. E. Gouze, S. Pierlot, A. Fastier, J. Ch Leblanc, L. Le Hegarat, N. Takakura, V. Fessard, J. Tressou, R. Maximilien, G. de Sousa, A. Nawaz, N. Zucchini-Pascal, R. Rahmani, M. Audebert, V. Graillot, and J. P. Cravedi. (2013a). The PERICLES research program: An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. *Toxicology* 313 (2-3):83-93. doi: 10.1016/j.tox.2013.04.005.

Crepet, A., J. Tressou, V. Graillot, C. Bechaux, S. Pierlot, F. Heraud, and J. Ch Leblanc. (2013b). Identification of the main pesticide residue mixtures to which the French population is exposed. *Environmental Research* 126:125-133. doi: 10.1016/j.envres.2013.03.008.

Crepet ... (soumis)...

Darde, T. A., O. Sallou, E. Becker, B. Evrard, C. Monjeaud, Y. Le Bras, B. Jegou, O. Collin, A. D. Rolland, and F. Chalmel (2015) The ReproGenomics Viewer: an integrative cross-species toolbox for the reproductive science community. *Nucleic Acids Res* 43 (W1):W109-16. doi: 10.1093/nar/gkv345.

Darde TA, Gaudriault P, Beranger R, Lancien C, Caillarec-Joly A, Sallou O, Bonvallot N, Chevrier C, Mazaud-Guittot S, Jégou B, Collin O, Becker E, Rolland AD, Chalmel F. (2018) TOXslgN: a cross-species repository for toxicogenomic signatures. *Bioinformatics*; doi: 10.1093/bioinformatics/bty040.

Davis, A. P., C. J. Grondin, R. J. Johnson, D. Sciaky, B. L. King, R. McMorran, J. Wieggers, T. C. Wieggers, and C. J. Mattingly. (2017) The Comparative Toxicogenomics Database: update 2017. *Nucleic Acids Res* 45 (D1):D972-d978. doi: 10.1093/nar/gkw838.

DeBord, D. Gayle, Tania Carreón, Thomas J. Lentz, Paul J. Middendorf, Mark D. Hoover, and Paul A. Schulte (2016) Use of the "Exposome" in the Practice of Epidemiology: A Primer on - Omic Technologies. *American Journal of Epidemiology* 184 (4):302-314. doi: 10.1093/aje/kwv325.

De Brouwere, K, C. Cornelis, A. Arvanitis, T. Brown, D. Crump, P. Harrison, M. Jantunen, P. Price, and R. Torfs (2014) Application of the maximum cumulative ratio (MCR) as a screening tool for the evaluation of mixtures in residential indoor air. *Science of the Total Environment* 479-480 (1):267-276. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.01.083.

De Zwart, D., and L. Posthuma (2013) Handling Fish Mixture Exposures in Risk Assessment. *Fish Physiology* 33:481-524. doi: 10.1016/B978-0-12-398254-4.00010-8.

Dewalque, L., C. Pirard, S. Vandepaer, and C. Charlier (2015) Temporal variability of urinary concentrations of phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in a Belgian adult population. *Environmental Research* 142:414-423. doi: 10.1016/j.envres.2015.07.015.

Diamond, J., R. Altenburger, A. Coors, S. D. Dyer, M. Focazio, K. Kidd, A. A. Koelmans, K. M. Y. Leung, M. R. Servos, J. Snape, J. Tolls, and X. Zhang. 2018. "Use of prospective and retrospective risk assessment methods that simplify chemical mixtures associated with treated domestic wastewater discharges." *Environmental Toxicology and Chemistry* 37 (3):690-702. doi: 10.1002/etc.4013.

Donaire-Gonzalez, D., A. Curto, A. Valentín, S. Andrusaityte, X. Basagaña, M. Casas, L. Chatzi, J. de Bont, M. de Castro, A. Dedele, B. Granum, R. Grazuleviciene, M. Kampouri, S. Lyon-Caen, C. B. Manzano-Salgado, G. M. Aasvang, R. McEachan, C. H. Meinhard-Kjellstad, E. Michalaki, P. Pañella, I. Petraviciene, P. E. Schwarze, R. Slama, O. Robinson, I. Tamayo-Uria, M. Vafeiadi, D. Waiblinger, J. Wright, M. Vrijheid, and M. J. Nieuwenhuijsen. 2019. "Personal assessment of the external exposome during pregnancy and childhood in Europe." *Environmental Research* 174:95-104. doi: 10.1016/j.envres.2019.04.015.

Dong, T., Y. Zhang, S. Jia, H. Shang, W. Fang, D. Chen, and M. Fang. 2019. "Human Indoor Exposome of Chemicals in Dust and Risk Prioritization Using EPA's ToxCast Database." *Environmental Science and Technology* 53 (12):7045-7054. doi: 10.1021/acs.est.9b00280.

Duboudin C. (2010) Pollution à l'intérieur des logements : analyse descriptive (partie II). *Environnement, risques et santé*. 9 (1) : 27-38. doi : [10.1684/ers.2009.0318](https://doi.org/10.1684/ers.2009.0318)

Eadon, George, Laurence Kaminsky, Jay Silkworth, Kenneth Aldous, David Hilker, Patrick O'Keefe, Robert Smith, John Gierthy, John Hawley, Nancy Kim, and Anthony DeCaprio. (1986) Calculation of 2,3,7,8-TCDD equivalent concentrations of complex environmental contaminant mixtures. *Environmental Health Perspectives* 70:221-227.

EFSA (2004a) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to para hydroxybenzoates (E 214–219)." *EFSA Journal* 2 (9):83-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2004.83.EFSA (2004b) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] to assess the health risks to consumers associated with exposure to organotins in foodstuffs. *EFSA Journal* 2 (10):102-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2004.102.

EFSA. (2008) Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. *EFSA Journal* 704:1-84.

EFSA (2009) Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health. *EFSA Journal* 7 (9):1167 (1-187).

EFSA (2012) Scientific Opinion on the presence of dioxins (PCDD/Fs) and dioxin-like PCBs (DL-PCBs) in commercially available foods for infants and young children. Efsa Panel on Contaminants in the Food. *EFSSA* 10 (12):2983-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2983.

EFSA (2013) Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA Journal* 11 (7):3293.

EFSA (2013) Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. *EFSA Journal* 11 (12):3472-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3472.

EFSA (2019a) Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal* 2019;17(3):5634. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5634

EFSA 2019b. Establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the nervous system. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5800.

EFSA 2019c. Establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the thyroid. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5801

Escher, B. I., J. Hackermüller, T. Polte, S. Scholz, A. Aigner, R. Altenburger, A. Böhme, S. K. Bopp, W. Brack, W. Busch, M. Chadeau-Hyam, A. Covaci, A. Eisenträger, J. J. Galligan, N. Garcia-Reyero, T. Hartung, M. Hein, G. Herberth, A. Jahnke, J. Kleinjans, N. Klüver, M. Krauss, M. Lamoree, I. Lehmann, T. Luckenbach, G. W. Miller, A. Müller, D. H. Phillips, T. Reemtsma, U. Rolle-Kampczyk, G. Schüürmann, B. Schwikowski, Y. M. Tan, S. Trump, S. Walter-Rohde, and J. F. Wambaugh. 2017. "From the exposome to mechanistic understanding of chemical-

---

induced adverse effects." *Environment International* 99:97-106. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.029.

Esposito, F., A. Nardone, E. Fasano, G. Scognamiglio, D. Esposito, D. Agreli, L. Ottaiano, M. Fagnano, P. Adamo, E. Beccaloni, F. Vanni, and T. Cirillo. 2018. "A systematic risk characterization related to the dietary exposure of the population to potentially toxic elements through the ingestion of fruit and vegetables from a potentially contaminated area. A case study: The issue of the "Land of Fires" area in Campania region, Italy." *Environmental Pollution* 243:1781-1790. doi: 10.1016/j.envpol.2018.09.058.

Evans, A. M., G. E. Rice, J. M. Wright, and L. K. Teuschler (2014) Exploratory Cumulative Risk Assessment (CRA) Approaches Using Secondary Data. *Human and Ecological Risk Assessment* 20 (3):704-723. doi: 10.1080/10807039.2013.764771.

Evans, Richard M., Olwenn V. Martin, Michael Faust, and Andreas Kortenkamp (2016) Should the scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals? *Science of The Total Environment* 543:757-764. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.162>.

Fischer, B.C, Rotter, S. Schubert, J. Marx-Stoelting, P. Solecki, R. (2020). Recommendations for international harmonisation, implementation and further development of suitable scientific approaches regarding the assessment of mixture effects. *Food and Chemical Toxicology*. (141), 111388.

Fournier, K., P. Glorennec, and N. Bonvallot (2014a) Derivation of toxicological reference values for taking mixtures into account in health risk assessment: Existing methods and recent applications. *Environnement, Risques et Sante* 13 (3):203-221. doi: 10.1684/ers.2014.0696.

Fournier, K., P. Glorennec, and N. Bonvallot (2014b) An exposure-based framework for grouping pollutants for a cumulative risk assessment approach: Case study of indoor semi-volatile organic compounds. *Environmental Research* 130:20-28. doi: 10.1016/j.envres.2014.01.007.

Fournier, K., C. Tebby, F. Zeman, P. Glorennec, D. Zmirou-Navier, and N. Bonvallot. (2016) Multiple exposures to indoor contaminants: Derivation of benchmark doses and relative potency factors based on male reprotoxic effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74:23-30. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.11.017.

Foster, J.R. Semino-Beninel, G. Melching-Kollmuss, S. (2020). The Cumulative Risk Assessment of Hepatotoxic Chemicals: A Hepatic Histopathology Perspective. *Toxicol Pathol.* 48(3):397-410.

Fox, M. A., L. E. Brewer, and L. Martin (2017) An Overview of Literature Topics Related to Current Concepts, Methods, Tools, and Applications for Cumulative Risk Assessment (2007-2016). *Int J Environ Res Public Health* 14 (4). doi: 10.3390/ijerph14040389.

Fox, M. A., N. L. Tran, J. D. Groopman, and T. A. Burke (2004) Toxicological resources for cumulative risk: an example with hazardous air pollutants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 40 (3):305-311. doi: 10.1016/j.yrtph.2004.07.008.

Gallagher, Sarah S., Glenn E. Rice, Louis J. Scarano, Linda K. Teuschler, George Bollweg, and Lawrence Martin (2015) Cumulative risk assessment lessons learned: A review of case studies and issue papers. *Chemosphere* 120:697-705. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.10.030.

Garner, E., N. Zhu, L. Strom, M. Edwards, and A. Pruden. 2016. "A human exposome framework for guiding risk management and holistic assessment of recycled water quality." *Environmental Science: Water Research and Technology* 2 (4):580-598. doi: 10.1039/c6ew00031b.

Gao, Chong-Jing, Li-Yan Liu, Wan-Li Ma, Nan-Qi Ren, Ying Guo, Ning-Zheng Zhu, Ling Jiang, Yi-Fan Li, and Kurunthachalam Kannan. (2016) Phthalate metabolites in urine of Chinese young adults: Concentration, profile, exposure and cumulative risk assessment. *Science of The Total Environment* 543, Part A:19-27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.005>.



---

Getzinger, G. J., and P. L. Ferguson. 2020. "Illuminating the exposome with high-resolution accurate-mass mass spectrometry and nontargeted analysis." *Current Opinion in Environmental Science and Health* 15:49-56. doi: 10.1016/j.coesh.2020.05.005.

Gittner, L. S., B. J. Kilbourne, R. Vadapalli, H. M. K. Khan, and M. A. Langston (2017) A multifactorial obesity model developed from nationwide public health exposome data and modern computational analyses. *Obesity Research and Clinical Practice* 11 (5):522-533. doi: 10.1016/j.orcp.2017.05.001.

Go, Y., Walker D., Liang Y., Uppal K., Soltow Q., Tran V., Strobel F., Quyyumi A., Ziegler T., Pennell K., Miller G., and Jones D. (2015) Reference Standardization for Mass Spectrometry and High-resolution Metabolomics Applications to Exposome Research. *Toxicological Sciences* 148 (2):531-543. doi: 10.1093/toxsci/kfv198.

Golding, J., S. Gregory, K. Northstone, Y. Iles-Caven, G. Ellis, and M. Pembrey. 2019. "Investigating possible trans/intergenerational associations with obesity in young adults using an exposome approach." *Frontiers in Genetics* 10 (APR). doi: 10.3389/fgene.2019.00314.

Guloksuz, S., B. P. F. Rutten, L. K. Pries, M. Ten Have, R. De Graaf, S. Van Dorsselaer, B. Klingenberg, J. Van Os, and J. P. A. Ioannidis. 2018. "The complexities of evaluating the exposome in psychiatry: A data-driven illustration of challenges and some propositions for amendments." *Schizophrenia Bulletin* 44 (6):1175-1179. doi: 10.1093/schbul/sby118.

Gustavsson, M., J. Kreuger, M. Bundschuh, and T. Backhaus. 2017. "Pesticide mixtures in the Swedish streams: Environmental risks, contributions of individual compounds and consequences of single-substance oriented risk mitigation." *Sci Total Environ* 598:973-983. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.122.

Haddad, S., R. Tardif, C. Viau, and K. Krishnan (1999) A modeling approach to account for toxicokinetic interactions in the calculation of biological hazard index for chemical mixtures. *Toxicology Letters* 108 (2-3):303-308. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4274(99)00102-2.

Haddad, N., X. D. Andrianou, and K. C. Makris. 2019. "A Scoping Review on the Characteristics of Human Exposome Studies." *Current Pollution Reports* 5 (4):378-393. doi: 10.1007/s40726-019-00130-7.

Han, X., and P. S. Price (2011) Determining the maximum cumulative ratios for mixtures observed in ground water wells used as drinking water supplies in the United States. *Int J Environ Res Public Health* 8 (12):4729-45. doi: 10.3390/ijerph8124729.

Hass, U., S. Christiansen, M. Axelstad, M. Scholze, and J. Boberg. 2017. "Combined exposure to low doses of pesticides causes decreased birth weights in rats." *Reproductive Toxicology* 72:97-105. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.05.004.

Haug, L. S., A. K. Sakhi, E. Cequier, M. Casas, L. Maitre, X. Basagana, S. Andrusaityte, G. Chalkiadaki, L. Chatzi, M. Coen, J. de Bont, A. Dedele, J. Ferrand, R. Grazuleviciene, J. R. Gonzalez, K. B. Gutzkow, H. Keun, R. McEachan, H. M. Meltzer, I. Petraviciene, O. Robinson, P. J. Saulnier, R. Slama, J. Sunyer, J. Urquiza, M. Vafeiadi, J. Wright, M. Vrijheid, and C. Thomsen. 2018. "In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts." *Environment International* 121:751-763. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.056.

Haws L., Su S., Harris M., DeVito M., Walker N., Farland W., Finley B., Birnbaum L. (2006). Development of a Refined Database of Mammalian Relative Potency Estimates for Dioxin-like Compounds. *Toxicological Sciences* 89 (1):4-30. doi: 10.1093/toxsci/kfi294.

Health Council of the Netherlands (2002) Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. The Hague.

HEI (2015) New Statistical Methods for Analyzing Multiple Pollutants, Sources, and Health Outcomes. In S T A T E M E N T, Synopsis of Research Report 183, Parts 1 & 2. Boston: Health Effects Institute.

---

HEI (2016) Development of Statistical Methods for Multipollutant Research. Modeling of Multipollutant Profiles and Spatially Varying Health Effects with Applications to Indicators of Adverse Birth Outcomes, Research Report 183, Parts 3. Boston: Health Effects Institute.

Hernandez, A. F., and A. M. Tsatsakis (2017) Human exposure to chemical mixtures: Challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk assessment. *Food Chem Toxicol* 103:188-193. doi: 10.1016/j.fct.2017.03.012.

Hornung, R. W., Deddens, J. A., & Roscoe, R. J. (1998). Modifiers of lung cancer risk in uranium miners from the Colorado Plateau. *Health Physics*, 74, 12–21.

Howard, G.J., and T.F. Webster (2013) Contrasting Theories of Interaction in Epidemiology and Toxicology. *Environ Health Perspect* 121 (1):1-6. doi: DOI:10.1289/ehp.1205889.

Hu, H., J. Zhao, D. A. Savitz, M. Prosperi, Y. Zheng, and T. A. Pearson. 2020. "An external exposome-wide association study of hypertensive disorders of pregnancy." *Environment International* 141. doi: 10.1016/j.envint.2020.105797.

IGHRC (2009) Chemical Mixtures: A framework for assessing risks to human health (cr14). UK: Institute of Environment and Health, Cranfield University. The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals.

ILSI (1999) A Framework for Estimating Pesticide Concentrations in Drinking Water for Aggregate Exposure Assessments. International Life Sciences Institute, Risk Science Institute Working Group, ILSI Research Foundation.

INERIS (2006) Evaluation des risques sanitaires liés aux mélanges de nature chimique. Perspectives dans le cadre des études d'impact sanitaire des dossiers de demande d'autorisation d'exploiter des installations classées. Rapport d'étude n°DRC-06-45960/27-ERSA/CMa-LDe.

IPCS/WHO (2009) Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. . Geneva: World Health Organization/International Programme on Chemical Safety.

IRSST (2005) Impact des interactions toxicologiques sur la gestion des situations d'exposition à des contaminants multiples. Adolf Vyskocil, Claude Viau, Robert Tardif, Denis Bégin, Michel Gérin, France Gagnon, Daniel Drolet, François Lemay, Ginette Truchon, Marc Baril, Gilles Lapointe, Normand Gagnon. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Etude et recherche. Rapport R-425. 59 pages.

Jensen B., Petersen A. , Christiansen S., Boberg J., Axelstad M., Herrmann S, Poulsen M., Hass U. (2013) Probabilistic assessment of the cumulative dietary exposure of the population of Denmark to endocrine disrupting pesticides. *Food and Chemical Toxicology* 55:113-120. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.002>.

Jensen B., Petersen A. , Nielsen E., Christensen T., Poulsen M., and Andersen J. (2015) Cumulative dietary exposure of the population of Denmark to pesticides. *Food and Chemical Toxicology* 83:300-307. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.07.002>.

Jia, S., T. Xu, T. Huan, M. Chong, M. Liu, W. Fang, and M. Fang. 2019. "Chemical Isotope Labeling Exposome (CIL-EXPOSOME): One High-Throughput Platform for Human Urinary Global Exposome Characterization." *Environmental Science and Technology* 53 (9):5445-5453. doi: 10.1021/acs.est.9b00285.

Jiang, C., X. Wang, X. Li, J. Inlora, T. Wang, Q. Liu, and M. Snyder. 2018. "Dynamic Human Environmental Exposome Revealed by Longitudinal Personal Monitoring." *Cell* 175 (1):277-291.e31. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.060.

Johnson, C. H., T. J. Athersuch, G. W. Collman, S. Dhungana, D. F. Grant, D. P. Jones, C. J. Patel, and V. Vasiliou (2017) Yale school of public health symposium on lifetime exposures and human health: the exposome; summary and future reflections. *Hum Genomics* 11 (1):32. doi: 10.1186/s40246-017-0128-0.

---

Jones D. P. (2016) Sequencing the exposome: A call to action. *Toxicol Rep* 3:29-45. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.11.009.

Jonker, D., A. P. Freidig, J. P. Groten, A. E. de Hollander, R. H. Stierum, R. A. Woutersen, and V. J. Feron (2004) Safety evaluation of chemical mixtures and combinations of chemical and non-chemical stressors. *Rev Environ Health* 19 (2):83-139.

Juarez, P. D., P. Matthews-Juarez, D. B. Hood, W. Im, R. S. Levine, B. J. Kilbourne, M. A. Langston, M. Z. Al-Hamdan, W. L. Crosson, M. G. Estes, S. M. Estes, V. K. Agboto, P. Robinson, S. Wilson, and M. Y. Lichtveld (2014) The public health exposome: a population-based, exposure science approach to health disparities research. *Int J Environ Res Public Health* 11 (12):12866-95. doi: 10.3390/ijerph111212866.

Juarez, P. D., and P. Matthews-Juarez. 2018. "Applying an exposome-wide (ExWAS) approach to cancer research." *Frontiers in Oncology* 8 (AUG). doi: 10.3389/fonc.2018.00313.

Juarez, P. D., D. B. Hood, M. A. Song, and A. Ramesh. 2020. "Use of an Exposome Approach to Understand the Effects of Exposures From the Natural, Built, and Social Environments on Cardio-Vascular Disease Onset, Progression, and Outcomes." *Frontiers in Public Health* 8. doi: 10.3389/fpubh.2020.00379.

Kalantari F., Bergkvist C., Berglund M., Fattore E., Glynn A., Håkansson H., and Sand S. (2013) Establishment of the cumulative margin of exposure for a group of polychlorinated biphenyl (PCB) congeners using an improved approach that accounts for both variability and uncertainty. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 65 (3):325-333. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.01.005.

Kalia, V., D. I. Walker, K. M. Krasnodemski, D. P. Jones, G. W. Miller, and M. A. Kioumourtzoglou. 2020. "Unsupervised dimensionality reduction for exposome research." *Current Opinion in Environmental Science and Health* 15:32-38. doi: 10.1016/j.coesh.2020.05.001.

Kapraun, D.F., J.F. Wambaugh, C. L. Ring, R. Tornero-Velez, and R. Woodrow Setzer (2017) A Method for Identifying Prevalent Chemical Combinations in the U.S. Population. *Environ Health Perspect* 125 (8):087017-1 - 087017-16 doi: DOI:10.1289/EHP1265.

Kennedy, M. C., D. G. Garthwaite, W. J. de Boer, and J. W. Kruisselbrink. 2019. "Modelling aggregate exposure to pesticides from dietary and crop spray sources in UK residents." *Environmental Science and Pollution Research* 26 (10):9892-9907. doi: 10.1007/s11356-019-04440-7.

Kennedy, M.C. Hart, ADM. Kruisselbrink, J.W. van Lenthe, M. Boer, W.J. van der Voet, H. Rorije, E. Sprong, C. van Klaveren, J. (2020). A retain and refine approach to cumulative risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2020; 138:111223.

Kim, K. N., and Y. C. Hong (2017) The exposome and the future of epidemiology: a vision and prospect. *Environ Health Toxicol* 32:e2017009. doi: 10.5620/eh.t.e2017009.

Kiosoglou, P., A. Borda, K. Gray, F. Martin-Sanchez, K. Verspoor, and G. Lopez-Campos (2017) Characterising the scope of exposome research: A generalisable approach. edited by Z. Dongsheng, A. V. Gundlapalli and J. Marie-Christine: IOS Press.

Koch, H. M., M. Wittassek, T. Brüning, J. Angerer, and U. Heudorf (2011) Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany-A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214 (3):188-195. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.01.009.

Kongsbak, K., A. M. Vinggaard, N. Hadrup, and K. Audouze.(2014) A computational approach to mechanistic and predictive toxicology of pesticides. *Altex* 31 (1):11-22. doi: 10.14573/altex.1304241.

Kortenkamp, A., T. Backhaus, and M. Faust (2009) State of the art report on mixture toxicity. European Commission.

---

Kortenkamp, A., and M. Faust (2010) Combined exposures to anti-androgenic chemicals: steps towards cumulative risk assessment. *Int J Androl* 33 (2):463-74. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01047.x.

Kortenkamp, A., M. Faust, T. Backhaus, R. Altenburger, M. Scholze, C. Müller, S. Ermler, L. Posthuma, and W. Brack. 2019. "Mixture risks threaten water quality: the European Collaborative Project SOLUTIONS recommends changes to the WFD and better coordination across all pieces of European chemicals legislation to improve protection from exposure of the aquatic environment to multiple pollutants." *Environmental Sciences Europe* 31 (1). doi: 10.1186/s12302-019-0245-6.

Kranich, S. K., H. Frederiksen, A. M. Andersson, and N. Jørgensen (2014) Estimated daily intake and hazard quotients and indices of phthalate diesters for young Danish men. *Environmental Science and Technology* 48 (1):706-712. doi: 10.1021/es402569k.

Lemieux C., Lambert A., Lundstedt S., Tysklind M., White P. (2008) Mutagenic hazards of complex polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in contaminated soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27 (4):978-990. doi: 10.1897/07-157.1.

Levy, J. (2008) Is Epidemiology the Key to Cumulative Risk Assessment? *Risk Analysis* 28 (6):1507-1513. doi: 10.1111/j.1539-6924.2008.01121.x.

Li, Z., J. Nie, Z. Lu, H. Xie, L. Kang, Q. Chen, A. Li, X. Zhao, G. Xu, and Z. Yan. 2016. "Cumulative risk assessment of the exposure to pyrethroids through fruits consumption in China – Based on a 3-year investigation." *Food and Chemical Toxicology* 96:234-243. doi: 10.1016/j.fct.2016.08.012.

Lipscomb, J. C., J. C. Lambert, and L. K. Teuschler (2010) Chemical Mixtures and Cumulative Risk Assessment." In Principles and Practice of Mixtures. *Toxicology*, 253-281. Wiley-VCH.

MacDonell, M. M., R. C. Hertzberg, G. E. Rice, J. M. Wright, and L. K. Teuschler. 2018. "Characterizing Risk for Cumulative Risk Assessments." *Risk Analysis* 38 (6):1183-1201. doi: 10.1111/risa.12933.

Marshall, S., C. Gennings, L. K. Teuschler, L. G. Stork, R. Tornero-Velez, K. M. Crofton, and G. E. Rice (2013) An empirical approach to sufficient similarity: Combining exposure data and mixtures toxicology data. *Risk Analysis* 33 (9):1582-1595. doi: 10.1111/risa.12015.

Martin, M. T., R. J. Brennan, W. Hu, E. Ayanoglu, C. Lau, H. Ren, C. R. Wood, J. C. Corton, R. J. Kavlock, and D. J. Dix (2007) Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicol Sci* 97 (2):595-613. doi: 10.1093/toxsci/kfm065.

Maitre, L., J. De Bont, M. Casas, O. Robinson, G. M. Aasvang, L. Agier, S. Andrušaitytė, F. Ballester, X. Basagaña, E. Borràs, C. Brochet, M. Bustamante, A. Carracedo, M. De Castro, A. Dedele, D. Donaire-Gonzalez, X. Estivill, J. Evandt, S. Fossati, L. Giorgis-Allemand, J. R. Gonzalez, B. Granum, R. Grazuleviciene, K. B. Gützkow, L. S. Haug, C. Hernandez-Ferrer, B. Heude, J. Ibarluzea, J. Julvez, M. Karachaliou, H. C. Keun, N. H. Krog, C. H. E. Lau, V. Leventakou, S. Lyon-Caen, C. Manzano, D. Mason, R. McEachan, H. M. Meltzer, I. Petraviciene, J. Quentin, T. Roumeliotaki, E. Sabido, P. J. Saulnier, A. P. Siskos, V. Siroux, J. Sunyer, I. Tamayo, J. Urquiza, M. Vafeiadi, D. Van Gent, M. Vives-Usano, D. Waiblinger, C. Warembourg, L. Chatzi, M. Coen, P. Van Den Hazel, M. J. Nieuwenhuijsen, R. Slama, C. Thomsen, J. Wright, and M. Vrijheid. 2018. "Human Early Life Exposome (HELIX) study: A European population-based exposome cohort." *BMJ Open* 8 (9). doi: 10.1136/bmjopen-2017-021311.

Maitre, L., O. Robinson, D. Martinez, M. B. Toledano, J. Ibarluzea, L. S. Marina, J. Sunyer, C. M. Villanueva, H. C. Keun, M. Vrijheid, and M. Coen. 2018. "Urine Metabolic Signatures of Multiple Environmental Pollutants in Pregnant Women: An Exposome Approach." *Environmental Science and Technology* 52 (22):13469-13480. doi: 10.1021/acs.est.8b02215.

- Martin, O. V., R. M. Evans, M. Faust, and A. Kortenkamp (2017) A Human Mixture Risk Assessment for Neurodevelopmental Toxicity Associated with Polybrominated Diphenyl Ethers Used as Flame Retardants. *Environ Health Perspect* 125 (8):087016. doi: 10.1289/ehp826.
- Martin-Sanchez, F., R. Bellazzi, V. Casella, W. Dixon, G. Lopez-Campos, and N. Peek. 2020. "Progress in Characterizing the Human Exposome: a Key Step for Precision Medicine." *Yearbook of medical informatics* 29 (1):115-120. doi: 10.1055/s-0040-1701975.
- Meek M. E., A. R. Boobis, K. M. Crofton, G. Heinemeyer, M. V. Raaij, and C. Vickers. (2011). Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol*. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.03.010.
- Metz, T. O., E. S. Baker, E. L. Schymanski, R. S. Renslow, D. G. Thomas, T. J. Causon, I. K. Webb, S. Hann, R. D. Smith, and J. G. Teeguarden (2017) Integrating ion mobility spectrometry into mass spectrometry-based exposome measurements: what can it add and how far can it go? *Bioanalysis* 9 (1):81-98. doi: 10.4155/bio-2016-0244.
- Miller, Gary W., and Dean P. Jones (2014) The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome. *Toxicological Sciences* 137 (1):1-2. doi: 10.1093/toxsci/kft251.
- Mishra N., Ayoko G., Salthammer T., Morawska L. (2015) Evaluating the risk of mixtures in the indoor air of primary school classrooms. *Environmental Science and Pollution Research* 22 (19):15080-15088. doi: 10.1007/s11356-015-4619-z.
- Moehner M., Kersten N., and Gellissen J. (2013) Diesel motor exhaust and lung cancer mortality: reanalysis of a cohort study in potash miners. *European Journal of Epidemiology* 28 (2):159-168. doi: 10.1007/s10654-013-9784-0.
- Mumtaz, M. M., and P. R. Durkin (1992) A weight-of-evidence approach for assessing interactions in chemical mixture." *Toxicol Ind Health* 8: 377-406. (PMID:7570620).
- Mumtaz, M. M., C.T. De Rosa, J. Groten, V. J. Feron, H. Hansen, and R. R. Durkin (1998) Estimation of Toxicity of Chemical Mixtures through Modeling of Chemical Interactions. *Environ Health Perspect* 106: 1353-1360.
- Neveu, V., G. Nicolas, R. M. Salek, D. S. Wishart, and A. Scalbert. 2020. "Exposome-Explorer 2.0: An update incorporating candidate dietary biomarkers and dietary associations with cancer risk." *Nucleic Acids Research* 48 (D1):D908-D912. doi: 10.1093/nar/gkz1009.
- Nieuwenhuijsen, M. J., L. Agier, X. Basagaña, J. Urquiza, I. Tamayo-Uria, L. Giorgis-Allemand, O. Robinson, V. Siroux, L. Maitre, M. de Castro, A. Valentin, D. Donaïre, P. Dadvand, G. M. Aasvang, N. H. Krog, P. E. Schwarze, L. Chatzi, R. Grazuleviciene, S. Andrusaityte, A. Dedele, R. McEachan, J. Wright, J. West, J. Ibarluzea, F. Ballester, M. Vrijheid, and R. Slama. 2019. "Influence of the urban exposome on birth weight." *Environmental Health Perspectives* 127 (4). doi: 10.1289/EHP3971.
- Nisbet, I. C., and P. K. LaGoy. 1992. "Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)." *Regul Toxicol Pharmacol* 16 (3):290-300.
- NRC (2008). Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead. National Research Council Committee on the Health Risks of, Phthalates Washington (DC): National Academies Press (US)
- Ogbeide, O., I. Tongo, A. Enuneku, E. Ogbomida, and L. Ezemonye. 2016. "Human Health Risk Associated with Dietary and Non-Dietary Intake of Organochlorine Pesticide Residues from Rice Fields in Edo State Nigeria." *Exposure and Health* 8 (1):53-66. doi: 10.1007/s12403-015-0182-6
- Olsson A., Fevotte J., Fletcher T., Cassidy A., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P., Lissowska J., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Brennan P., and Boffetta P (2010) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occupational and Environmental Medicine* 67 (2):98-103. doi: 10.1136/oem.2009.046680.

---

OMS (2017) Drinking Water Parameter Cooperation Project. Support to the revision of Annex I Council Directive 98/83/EC on the Quality of Water Intended for Human Consumption (Drinking Water Directive) Recommendations. World Health Organization. Regional office for Europe. Bonn. September 2017. 240 pages.

Orton F, Ermler S, Kugathas S, Rosivatz E, Scholze M, and Kortenkamp A.(2014) Mixture effects at very low doses with combinations of anti-androgenic pesticides, antioxidants, industrial pollutant and chemicals used in personal care products. *Toxicology and Applied Pharmacology* 278 (3):201-208. doi: 10.1016/j.taap.2013.09.008.

OSHA. 1971. Occupational safety and health act. Standards: Permissible exposure limits for air contaminants. Occupational Safety and Health Administration.

Pan, G., T. Hanaoka, L. Yu, J. Na, Y. Yamano, K. Hara, M. Ichiba, T. Nakadate, R. Kishi, P. Wang, H. Yin, S. Zhang, and Y. Feng (2011) Associations between hazard indices of di-n-butylphthalate and di-2-ethylhexylphthalate exposure and serum reproductive hormone levels among occupationally exposed and unexposed Chinese men. *Int J Androl* 34 (5 Pt 2):e397-406. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01201.x.

Patel, C. J. (2017) Analytic Complexity and Challenges in Identifying Mixtures of Exposures Associated with Phenotypes in the Exposome Era. *Curr Epidemiol Rep* 4 (1):22-30. doi: 10.1007/s40471-017-0100-5.

Patel, C. J., and A. K. Manrai (2015) Development of exposome correlation globes to map out environment-wide associations. *Pac Symp Biocomput.*231-42.

Patel, C. J. 2017. "Analytic Complexity and Challenges in Identifying Mixtures of Exposures Associated with Phenotypes in the Exposome Era." *Curr Epidemiol Rep* 4 (1):22-30. doi: 10.1007/s40471-017-0100-5.

Payne-Sturges D., Cohen J., Castorina R., Axelrad D., and Woodruff T. (2009) Evaluating Cumulative Organophosphorus Pesticide Body Burden of Children: A National Case Study. *Environmental Science & Technology* 43 (20):7924-7930. doi: 10.1021/es900713s.

Pelletier, M., N. Bonvallot, and P. Glorennec (2017) Aggregating exposures & cumulating risk for semivolatile organic compounds: A review. *Environ Res* 158:649-659. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.022.

Pelletier, M., P. Glorennec, C. Mandin, B. Le Bot, O. Ramalho, F. Mercier, and N. Bonvallot. 2018. "Chemical-by-chemical and cumulative risk assessment of residential indoor exposure to semivolatile organic compounds in France." *Environment International* 117:22-32. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.024.

Pène, P., and Y. Lévi (2011) Les eaux de consommation humaine et la santé publique en France métropolitaine. Paris (France): Académie Nationale de Médecine, Rapport au nom de la Commission XIV (Santé et Environnement).

Peters, A., G. Hoek, and K. Katsouyanni (2012) Understanding the link between environmental exposures and health: Does the exposome promise too much? *Journal of Epidemiology and Community Health* 66 (2):103-105. doi: 10.1136/jech-2011-200643.

Pierson, T. K., R. G. Hetes, and D. F. Naugle (1991) Risk characterization framework for noncancer end points. *Environmental health perspectives* 95:121-9. doi: 10.2307/3431118.

Pino, A., F. Chiarotti, G. Calamandrei, A. Gotti, S. Karakitsios, E. Handakas, B. Bocca, D. Sarigiannis, and A. Alimonti. (2017) Human biomonitoring data analysis for metals in an Italian adolescents cohort: An exposome approach. *Environmental Research* 159:344-354. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.012.

Pino, A., F. Chiarotti, G. Calamandrei, A. Gotti, S. Karakitsios, E. Handakas, B. Bocca, D. Sarigiannis, and A. Alimonti. 2017. "Human biomonitoring data analysis for metals in an Italian adolescents cohort: An exposome approach." *Environmental Research* 159:344-354. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.012.

Price, Paul S., and Xianglu Han (2011) Maximum Cumulative Ratio (MCR) as a Tool for Assessing the Value of Performing a Cumulative Risk Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8 (6):2212-2225. doi: 10.3390/ijerph8062212.

Pose-Juan, E., T. Fernandez-Cruz, and J. Simal-Gandara. 2016. "State of the art on public risk assessment of combined human exposure to multiple chemical contaminants." *Trends in Food Science & Technology* 55:11-28. doi: 10.1016/j.tifs.2016.06.011.

Pries, L. K., A. Lage-Castellanos, P. Delespaul, G. Kenis, J. J. Luykx, B. D. Lin, A. L. Richards, B. Akdede, T. Binbay, V. Altinyazar, B. Yalinçetin, G. Gümüş-Akay, B. Cihan, H. Soygür, H. Ulaş, E. Cankurtaran, S. U. Kaymak, M. M. Mihaljevic, S. A. Petrovic, T. Mirjanic, M. Bernardo, B. Cabrera, J. Bobes, P. A. Saiz, M. P. García-Portilla, J. Sanjuan, E. J. Aguilar, J. L. Santos, E. Jiménez-López, M. Arrojo, A. Carracedo, G. López, J. González-Peñas, M. Parellada, N. P. Maric, C. Atbaşoğlu, A. Uçok, K. Alptekin, M. C. Saka, B. Z. Alizadeh, T. Van Amelsvoort, R. Bruggeman, W. Cahn, L. De Haan, J. J. Luykx, R. Van Winkel, B. P. F. Rutten, J. Van Os, C. Arango, M. O'Donovan, B. P. F. Rutten, J. Van Os, and S. Guloksuz. 2019. "Estimating Exposome Score for Schizophrenia Using Predictive Modeling Approach in Two Independent Samples: The Results from the EUGEI Study." *Schizophrenia Bulletin* 45 (5):960-965. doi: 10.1093/schbul/sbz054.

Reffstrup, T. K., J. C. Larsen, and O. Meyer (2010) Risk assessment of mixtures of pesticides. Current approaches and future strategies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 56 (2):174-192. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.09.013.

Renz, H., P. G. Holt, M. Inouye, A. C. Logan, S. L. Prescott, and P. D. Sly. 2017. "An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140 (1):24-40. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.015.

Reyes, J. M., and P. S. Price. 2018. "An analysis of cumulative risks based on biomonitoring data for six phthalates using the Maximum Cumulative Ratio." *Environment International* 112:77-84. doi: 10.1016/j.envint.2017.12.008.

Rice G., MacDonell M., Hertzberg R., Teuschler L., Picel K., Butler J., Chang Y-S., and Hartmann H. (2008) An approach for assessing human exposures to chemical mixtures in the environment. *Toxicology and Applied Pharmacology* 233 (1):126-136. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.05.004>.

Rider C. and LeBlanc G. (2005) An Integrated Addition and Interaction Model for Assessing Toxicity of Chemical Mixtures. *Toxicol Sci* 87: 520-528. doi:10.1093/toxsci/kfi247.

Rider C., Furr J., Wilson V., and L. Earl Gray Jr. (2010) Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Reproductive Toxicants that Disrupt Common Target Tissues via Diverse Mechanisms of Toxicity. 33: 443-462. doi:10.1111/j.1365-2605.2009.01049.x.

Rieutort, D., R. De Gaudemaris, and D. J. Bicout (2012) Observational surveillance : Exposome approach. *Epidemiologie et Sante Animale* 61:127-140.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025. National Institute for Public Health and the Environment. A.J. Baars, R.M.C Theelen, et al.,

RIVM (2009) Re-evaluation of some humantoxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001 Report 711701092/2009. B. Tiesjema | A.J. Baars

RIVM (2016) Addressing combined effects of chemicals in environmental safety assessment under REACH - A thought starter. RIVM Letter report 2016-0162 F.A. van Broekhuizen | L. Posthuma | T.P. Traas

Robinson P., and MacDonell M. (2004) Priorities for mixtures health effects research. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 18 (3):201-213. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2004.01.014>.

Robinson, O., X. Basagaña, L. Agier, M. De Castro, C. Hernandez-Ferrer, J. R. Gonzalez, J. O. Grimalt, M. Nieuwenhuijsen, J. Sunyer, R. Slama, and M. Vrijheid (2015) The Pregnancy

---

Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environmental Science and Technology* 49 (17):10632-10641. doi: 10.1021/acs.est.5b01782.

Roden, N. M., E. V. Sargent, G. T. DiFerdinando Jr, J. Y. Hong, and M. G. Robson (2014) The Cumulative Risk to Human Health of Pharmaceuticals in New Jersey Surface Water. *Human and Ecological Risk Assessment*. doi: 10.1080/10807039.2014.913439.

Rotter, S., A. Beronius, A. R. Boobis, A. Hanberg, J. van Klaveren, M. Luijten, K. Machera, D. Nikolopoulou, H. van der Voet, J. Zilliacus, and R. Solecki. 2018. "Overview on legislation and scientific approaches for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: the potential EuroMix contribution." *Crit Rev Toxicol* 48 (9):796-814. doi: 10.1080/10408444.2018.1541964.

Safe S. (1984) Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): biochemistry, toxicology, and mechanism of action. *Crit Rev Toxicol* 13 (4):319-95. doi: 10.3109/10408448409023762.

Safe S., S. Bandiera, T. Sawyer, L. Robertson, L. Safe, A. Parkinson, P. E. Thomas, D. E. Ryan, L. M. Reik, W. Levin, and *et al.* (1985) PCBs: structure-function relationships and mechanism of action. *Environ Health Perspect* 60:47-56.

Santé Canada (1987). Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences. Ottawa (Ontario): Rapport du Comité consultatif fédéral-provincial de l'hygiène du milieu et du travail.

Santos, S., L. Maitre, C. Warembourg, L. Agier, L. Richiardi, X. Basagaña, and M. Vrijheid. 2020. "Applying the exposome concept in birth cohort research: a review of statistical approaches." *European Journal of Epidemiology* 35 (3):193-204. doi: 10.1007/s10654-020-00625-4.

Sarigiannis D., and Hansen. (2012) Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals - A challenge for policy makers. *Environmental Health* 11. doi: 10.1186/1476-069X-11-S1-S18.

Sarigiannis D. A. (2017) Assessing the impact of hazardous waste on children's health: The exposome paradigm. *Environmental Research* 158:531-541. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.031.

Sarigiannis, D. A., and S. P. Karakitsios. 2018. "Addressing complexity of health impact assessment in industrially contaminated sites via the exposome paradigm." *Epidemiologia e Prevenzione* 42 (5-6):37-48. doi: 10.19191/EP18.5-6.S1.P037.086.

Sasso A., Isukapalli S., and Georgopoulos P. (2010) A generalized physiologically-based toxicokinetic modeling system for chemical mixtures containing metals. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 7. doi: 10.1186/1742-4682-7-17.

SCHER, SCEBIHR, SCCS (2011) Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Brussels: Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety.

Scholze, M., E. Silva, and A. Kortenkamp (2014) Extending the applicability of the dose addition model to the assessment of chemical mixtures of partial agonists by using a novel toxic unit extrapolation method. *PLoS One* 9 (2):e88808. doi: 10.1371/journal.pone.0088808.

Seeber, A., B. Sietmann, and M. Zupanic (1996) In search of dose-response relationships of solvent mixtures to neurobehavioural effects in paint manufacturing and painters. *Food and Chemical Toxicology* 34 (11-12):1113-1120. doi: 10.1016/S0278-6915(97)00082-3.

Senier, L., P. Brown, S. Shostak, and B. Hanna (2017) The Socio-Exposome: Advancing Exposure Science and Environmental Justice in a Post-Genomic Era. *Environ Sociol* 3 (2):107-121. doi: 10.1080/23251042.2016.1220848.

Sexton K., and Hattis D. (2007) Assessing Cumulative Health Risks from Exposure to Environmental Mixtures—Three Fundamental Questions. *Environmental Health Perspectives* 115 (5):825-832. doi: 10.1289/ehp.9333.



---

SFSE (2013) Société française de santé environnement. Recommandation de la SFSE sur la prise en compte des mélanges en évaluation des risques sanitaires. 5 pages. Disponible en ligne : [www.sfse.org](http://www.sfse.org)

Shaffer, R. M., M. N. Smith, and E. M. Faustman (2017) Developing the regulatory utility of the exposome: Mapping exposures for risk assessment through lifestage exposome snapshots (LEnS). *Environmental Health Perspectives* 125 (8). doi: 10.1289/EHP1250.

Sillé, F. C. M., S. Karakitsios, A. Kleensang, K. Koehler, A. Maertens, G. W. Miller, C. Prasse, L. Quiros-Alcala, G. Ramachandran, S. M. Rappaport, A. M. Rule, D. Sarigiannis, L. Smirnova, and T. Hartung. 2020. "The exposome - a new approach for risk assessment." *ALTEX* 37 (1):3-23. doi: 10.14573/altex.2001051.

Siroux, V., L. Agier, and R. Slama (2016) The exposome concept: A challenge and a potential driver for environmental health research. *European Respiratory Review* 25 (140):124-129. doi: 10.1183/16000617.0034-2016.

Soeborg, T., H. Frederiksen, and A. M. Andersson (2012) Cumulative risk assessment of phthalate exposure of Danish children and adolescents using the hazard index approach. *Int J Androl* 35 (3):245-52. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01240.x.

Solomon, K. R., M. F. Wilks, A. Bachman, A. Boobis, A. Moretto, T. P. Pastoor, R. Phillips, and M. R. Embry. 2016. "Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans." *Critical Reviews in Toxicology* 46 (10):835-844. doi: 10.1080/10408444.2016.1211617

Sprague, J. B. (1970) Measurement of pollutant toxicity to fish. II. Utilizing and applying bioassay results. *Water Research* 4 (1):3-32. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0043-1354\(70\)90018-7](http://dx.doi.org/10.1016/0043-1354(70)90018-7).

Sprong, C. Crépet, A. Metruccio, F. Blaznike, U. Anagnostopoulos, C. Christodoulou, D.L. Hamborg Jensen, B. Kennedy, M. González, N. Rehurkova, I. Ruprich, J. Dirk te Biesebeek, J. Vanacker, M. Moretto, A. van Klaveren, J. (2020). Cumulative dietary risk assessment overarching different regulatory silos using a margin of exposure approach: A case study with three chemical silos. *Food and Chemical Toxicology* 142 (2020) 111416.

Steckling, N., A. Gotti, S. Bose-O'Reilly, D. Chapizanis, D. Costopoulou, F. De Vocht, M. Garí, J. O. Grimalt, E. Heath, R. Hiscock, M. Jagodic, S. P. Karakitsios, K. Kedikoglou, T. Kosjek, L. Leondiadis, T. Maggos, D. Mazej, K. Polańska, A. Povey, J. Rovira, J. Schoierer, M. Schuhmacher, Z. Špirić, A. Stajniko, R. Stierum, J. S. Tratnik, I. Vassiliadou, I. Annesi-Maesano, M. Horvat, and D. A. Sarigiannis. 2018. "Biomarkers of exposure in environment-wide association studies – Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data." *Environmental Research* 164:597-624. doi: 10.1016/j.envres.2018.02.041.

Steer, C. D., P. Bolton, and J. Golding (2015) Preconception and prenatal environmental factors associated with communication impairments in 9 year old children using an exposome-wide approach. *PLoS One* 10 (3):e0118701. doi: 10.1371/journal.pone.0118701.

Stewart A., and J. Carter. (2009) Towards the development of a multidisciplinary understanding of the effects of toxic chemical mixtures on health. *Environmental Geochemistry and Health* 31 (2):239-251. doi: 10.1007/s10653-008-9210-9.

Su, F. C., B. Mukherjee, and S. Batterman (2014) Modeling and analysis of personal exposures to VOC mixtures using copulas. *Environment International* 63:236-245. doi: 10.1016/j.envint.2013.11.004.

Swartjes, F. A. (1999) Risk-based assessment of soil and groundwater quality in The Netherlands: standards and remediation urgency. *Risk Anal* 19 (6):1235-49.

Syberg, K., T. Backhaus, G. Banta, P. Bruce, M. Gustavsson, W. R. Munns, Jr., R. Rämö, H. Selck, and J. S. Gunnarsson. 2017. "Toward a conceptual approach for assessing risks from chemical mixtures and other stressors to coastal ecosystem services." *Integrated Environmental Assessment and Management* 13 (2):376-386. doi: 10.1002/ieam.1849.

---

Tamayo-Uria, I., L. Maitre, C. Thomsen, M. J. Nieuwenhuijsen, L. Chatzi, V. Siroux, G. M. Aasvang, L. Agier, S. Andrusaityte, M. Casas, M. de Castro, A. Dedele, L. S. Haug, B. Heude, R. Grazuleviciene, K. B. Gutzkow, N. H. Krog, D. Mason, R. R. C. McEachan, H. M. Meltzer, I. Petraviciene, O. Robinson, T. Roumeliotaki, A. K. Sakhi, J. Urquiza, M. Vafeiadi, D. Waiblinger, C. Warembourg, J. Wright, R. Slama, M. Vrijheid, and X. Basagaña. 2019. "The early-life exposome: Description and patterns in six European countries." *Environment International* 123:189-200. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.067.

Tan, Y. M., H. Clewell, J. Campbell, and M. Andersen (2011) Evaluating pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with computational models in supporting cumulative risk assessment. *Int J Environ Res Public Health* 8 (5):1613-30. doi: 10.3390/ijerph8051613

Teuschler, L. K., G. E. Rice, C. R. Wilkes, J. C. Lipscomb, and F. W. Power (2004) Feasibility study of cumulative risk assessment methods for drinking water disinfection by-product mixtures. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues* 67 (8-10):755-777. doi: 10.1080/15287390490428224.

Thakur, I. S., and D. Roy. 2020. "Environmental DNA and RNA as records of human exposome, including biotic/abiotic exposures and its implications in the assessment of the role of environment in chronic diseases." *International Journal of Molecular Sciences* 21 (14):1-15. doi: 10.3390/ijms21144879.

Traoré T, Béchaux C, Sirot V., Crépet A. (2016) To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology* (98), 179–188

Turner, M. C., M. Nieuwenhuijsen, K. Anderson, D. Balshaw, Y. Cui, G. Dunton, J. A. Hoppin, P. Koutrakis, and M. Jerrett. 2017. Assessing the Exposome with External Measures: Commentary on the State of the Science and Research Recommendations. In *Annual Review of Public Health: Annual Reviews Inc.*

US EPA (1986) Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. . Washington (DC): US Environmental Protection Agency.

US EPA (2000) Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. August 1, 2000. EPA/630/R-00/002. Washington, DC:

US EPA (2002) Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs.

USEPA (2003) Framework for Cumulative Risk Assessment. EPA/630/P-02/001F. Risk Assessment Forum, Washington, DC, USA

US EPA (2006) Considerations for developing alternative health risk assessment approaches for addressing multiple chemicals, exposures and effects (External Review Draft). Washington (DC): US Environmental Protection Agency.

US EPA (2006b) Organophosphorus Cumulative Risk Assessment 2006 Update. U.S. Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs

US EPA (2011) Pyrethrins/Pyrethroid Cumulative Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. Office of Pesticide Programs

US EPA (2016) Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention.

US FDA (2012). Draft: Guidance for Industry: Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, Washington, DC, USA

van den Berg, M., L. Birnbaum, A. T. Bosveld, B. Brunstrom, P. Cook, M. Feeley, J. P. Giesy, A. Hanberg, R. Hasegawa, S. W. Kennedy, T. Kubiak, J. C. Larsen, F. X. van Leeuwen, A. K.

Liem, C. Nolt, R. E. Peterson, L. Poellinger, S. Safe, D. Schrenk, D. Tillitt, M. Tysklind, M. Younes, F. Waern, and T. Zacharewski (1998) Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 106 (12):775-92.

Van den Berg, M., L. S. Birnbaum, M. Denison, M. De Vito, W. Farland, M. Feeley, H. Fiedler, H. Hakansson, A. Hanberg, L. Haws, M. Rose, S. Safe, D. Schrenk, C. Tohyama, A. Tritscher, J. Tuomisto, M. Tysklind, N. Walker, and R. E. Peterson (2006) The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 93 (2):223-41. doi: 10.1093/toxsci/kfl055.

Van der Voet, H. Kruisselbrink, J.W. de Boer, W.J. van Lenthe, M.S. van den Heuvel, J.J.B. (Hans). Crépet, A. Kennedy, M.C. Zilliacus, J. Beronius, A. Tebby, C. Brochot, C. Luckert, C. Lampen, A. Rorije, E. Sprong, C. Van Klaveren, J.D. (2020). The MCRA toolbox of models and data to support chemical mixture risk assessment. *Food and Chemical Toxicology* 138 (2020) 111185.

Vejdovszky, K., D. Mihats, A. Griesbacher, J. Wolf, J. Steinwider, J. Lueckl, B. Jank, I. Kopacka, and E. Rauscher-Gabernig. 2019. "Modified Reference Point Index (mRPI) and a decision tree for deriving uncertainty factors: A practical approach to cumulative risk assessment of food contaminant mixtures." *Food and Chemical Toxicology* 134. doi: 10.1016/j.fct.2019.110812.

Vincent, R., and F. Clerc (2012) Expositions combinées aux agents chimiques en milieux professionnel : évaluation de la situation en France." Les risques liés aux multi-expositions, conférences INRS sur la recherche en santé au travail Nancy, France.

Vineis, P., M. Chadeau-Hyam, H. Gmuender, J. Gulliver, Z. Herceg, J. Kleinjans, M. Kogevinas, S. Kyrtopoulos, M. Nieuwenhuijsen, D. H. Phillips, N. Probst-Hensch, A. Scalbert, R. Vermeulen, and C. P. Wild. (2017) The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2):142-151. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.08.001.

Vineis, P., M. Chadeau-Hyam, H. Gmuender, J. Gulliver, Z. Herceg, J. Kleinjans, M. Kogevinas, S. Kyrtopoulos, M. Nieuwenhuijsen, D. H. Phillips, N. Probst-Hensch, A. Scalbert, R. Vermeulen, and C. P. Wild. 2017. "The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2):142-151. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.08.001.

Vrijheid M., Slama R., Robinson O., Chatzi L, Coen M., van den Hazel P., Thomsen C., Wright J., Athersuch T., Avellana N., Basagaña X., Brochot C., Bucchini L., Bustamante M., Carracedo A., Casas M., Estivill X., Fairley L., van Gent D., Gonzalez J., Granum B., Gražulevičienė R., Gutzkow

Walker, D. I., D. Valvi, N. Rothman, Q. Lan, G. W. Miller, and D. P. Jones. 2019. "The metabolome: A key measure for exposome research in epidemiology." *Curr Epidemiol Rep* 6:93-103.

K., Julvez J., *et al.* (2014) The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environmental health perspectives* 122 (6):535-544. doi: 10.1289/ehp.1307204.

Weggler, B. A., B. Gruber, and J. F. Focant. 2020. "Comprehensive two-dimensional gas-chromatography to study the human exposome: Current trends and perspectives." *Current Opinion in Environmental Science and Health* 15:16-25. doi: 10.1016/j.coesh.2020.02.011.

Weisel, C.P. (2005) Relationship of Indoor, Outdoor and Personal Air (RIOPA) study: study design, methods and quality assurance/control results. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2005 Mar;15(2):123-37.

Wild, C. P. (2005) Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 14 (8):1847-1850. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.

Wild, C. P.(2012) The exposome: From concept to utility.*International Journal of Epidemiology* 41 (1):24-32. doi: 10.1093/ije/dyr236.

---

Wilkinson, C. F., G. R. Christoph, E. Julien, J. M. Kelley, J. Kronenberg, J. McCarthy, and R. Reiss. (2000) Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: How to cumulate? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 31 (1):30-43. doi: 10.1006/rtp.1999.1361.

Williams, A., J. K. Buick, I. Moffat, C. D. Swartz, L. Recio, D. R. Hyduke, H. H. Li, A. J. Fornace, Jr., J. Aubrecht, and C. L. Yauk. (2015) A predictive toxicogenomics signature to classify genotoxic versus non-genotoxic chemicals in human TK6 cells. *Data Brief* 5:77-83. doi: 10.1016/j.dib.2015.08.013.

Winqvist A., Kirrane E., Klein M., Strickland M., Darrow L., Sarnat S., Gass K., Mulholland J., Russell A., and Tolbert P. (2014) Joint Effects of Ambient Air Pollutants on Pediatric Asthma Emergency Department Visits in Atlanta, 1998-2004. *Epidemiology* 25 (5):666-673. doi: 10.1097/EDE.000000000000146.

Wishart, D., D. Arndt, A. Pon, T. Sajed, A. C. Guo, Y. Djoumbou, C. Knox, M. Wilson, Y. Liang, J. Grant, Y. Liu, S. A. Goldansaz, and S. M. Rappaport (2015) T3DB: the toxic exposome database. *Nucleic Acids Res* 43 (Database issue):D928-34. doi: 10.1093/nar/gku1004.

Wolansky, M. J., C. Gennings, and K. M. Crofton. (2005) Relative potencies for acute effects of pyrethroids on motor function in rats. *Toxicol Sci* 89 (1):271-7. doi: 10.1093/toxsci/kfj020.

Xue, J., Y. Lai, C. W. Liu, and H. Ru. 2019. "Towards mass spectrometry-based chemical exposome: Current approaches, challenges, and future directions." *Toxics* 7 (3). doi: 10.3390/toxics7030041.

Yang, X., M. Zhang, T. Lu, S. Chen, X. Sun, Y. Guan, Y. Zhang, T. Zhang, R. Sun, B. Hang, X. Wang, M. Chen, Y. Chen, and Y. Xia. 2020. "Metabolomics study and meta-analysis on the association between maternal pesticide exposome and birth outcomes." *Environmental Research* 182. doi: 10.1016/j.envres.2019.109087.

Yu, Q. J., Q. Cao, and D. W. Connell. (2011) An overall risk probability-based method for quantification of synergistic and antagonistic effects in health risk assessment for mixtures: theoretical concepts. *Environ Sci Pollut Res Int* 19 (7):2627-33. doi: 10.1007/s11356-012-0878-0.

Zoupa, M. Zwart, E. P. Gremmer, E.R. Nugraha, A. Compeer, S. Slob, W. van der Ven, L.T.M. (2020). Dose addition in chemical mixtures inducing craniofacial malformations in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Food and Chemical Toxicology*. (137), 111117.

---

Version pour consultation publique

---

---

# ANNEXES

---

*(encadré à supprimer avant finalisation du document)*

*Procédure pour créer une annexe qui sera numérotée automatiquement et apparaîtra dans le sommaire*

a) Méthode simple

Copier-coller une ligne de titre d'annexe existante (par exemple « Annexe 1 : Lettre de saisine ») puis changer le titre (+ MAJ du numéro d'annexe en tapant sur F9 ou clic droit sur le numéro et « Mettre à jour les champs »

ou b) Méthode expert

- 1) Dans « Références » cliquer sur « Insérer une légende »
- 2) Dans « étiquette » sélectionner le type « Annexe » puis cliquer sur OK
- 3) Taper le nom de l'annexe
- 4) Placer le curseur n'importe où sur le titre de l'annexe puis dans « Accueil » sélectionner le style « Style\_Annexe »

**Citer l'annexe dans le texte : même méthode que pour citer une figure ou un tableau : dans « Références » puis « Renvoi »**

---

## Annexe 1 : Applications réglementaires de l'évaluation du risque cumulé

- **Annexe 1.1 Produits phytopharmaceutiques**

Les réglementations relatives à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) N°1107/2009) et aux limites maximales de résidus de pesticides (règlement (CE) N°396/2005) précisent que les effets cumulés et/ou les effets en synergie de pesticides devront être pris en compte pour l'évaluation du risque alimentaire lorsque les méthodes le permettront.

Depuis, la modélisation de l'évaluation du risque cumulé pour les consommateurs est devenue une des priorités de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), de la Commission Européenne et de plusieurs Etats Membres de l'Union Européenne. Le développement de ces méthodes a progressé et s'oriente vers le regroupement de substances ayant des effets sur les mêmes organes et/ou partageant des mécanismes d'action qui s'appuient sur l'identification de groupes de substances actives phytopharmaceutiques présentant des effets sur les mêmes organes et/ou avec des mécanismes d'action communs.

En 2009, un projet pilote a été initié par l'EFSA sur un groupe de pesticides de la famille des triazoles pour évaluer différentes méthodologies d'évaluation des effets cumulés de ces pesticides *via* l'alimentation. Cet exercice a permis d'affiner l'approche progressive d'évaluation des risques cumulés sur les étapes de caractérisation des dangers, d'évaluation des expositions et de caractérisation des risques (EFSA, 2009). Depuis, de nombreux avis de l'EFSA ont été publiés pour préciser la méthodologie à appliquer.

En 2013, l'EFSA a développé une approche de regroupement des pesticides qui ouvre la voie à la mise en œuvre de l'évaluation des risques cumulés (EFSA, 2013a) décrite précédemment dans la partie 3.2.2. La méthodologie générale utilisée pour classer des pesticides dans ce qu'on appelle des « groupes d'évaluation cumulative » (Cumulative assessment group CAG) repose sur l'identification de composés présentant des propriétés toxicologiques similaires pour un organe ou un système spécifique. Dans une première étape, le groupe scientifique de l'EFSA sur les produits phytopharmaceutiques et leurs résidus (PPR) a appliqué cette méthodologie pour définir des groupes de pesticides toxiques pour la thyroïde et le système nerveux central.

Un des avis de l'EFSA concerne spécifiquement la différence de mode d'action pour des pesticides dont l'effet est commun sur le même organe cible (EFSA, 2013b). En l'absence de méthode d'évaluation du risque cumulé pour l'indépendance de l'action, l'EFSA recommande l'additivité des doses comme approche pragmatique et conservatrice dans ce cas qui supporte l'approche d'effet commun (Fox, 2017).

En parallèle, le projet européen Acropolis a abouti au développement d'un logiciel permettant d'évaluer l'exposition cumulée à un groupe de pesticides. Ce logiciel permet de répondre à la majorité des contraintes identifiées par l'EFSA.

- **Annexe 1.1 bis : Produits biocides**

Le règlement biocide indique explicitement qu'il faut tenir compte de l'ensemble des substances actives et des substances dites « préoccupantes » quand on réalise l'évaluation des risques pour un produit.

À cet effet, une évaluation des risques est effectuée afin de déterminer l'acceptabilité ou la non-acceptabilité de tous les risques mis en évidence. Cette évaluation porte sur les risques liés aux

---

différents composants pertinents du produit biocide et tient dûment compte de tous les effets cumulés et synergiques.

Version pour consultation publique



---

- **Annexe 1.2 : Eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)**

Dans la réglementation des EDCH introduite dans la partie 2.1, les familles de polluants considérés sont les HAP, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène, pesticides et trihalométhanes totaux.

L'évaluation des risques sanitaires à la présence de micro-organismes ou de substances chimiques dans les ressources en eau et l'EDCH dans le cas de situation de dépassement des teneurs maximales est réalisée par l'Anses. Le travail réalisé par l'Anses revient à déterminer pour certains paramètres physico-chimiques une concentration dans l'eau supérieure à la valeur réglementaire et qui ne présenterait aucun risque pour la santé d'une personne qui consommerait cette eau pendant une durée limitée. La démarche générale proposée repose sur le recueil et l'analyse des données toxicologiques et d'exposition de la population afin d'aboutir à des recommandations pour établir des seuils de gestion en cas de dépassement (Afssa, 2007).

Plusieurs mélanges ont été considérés dans ces évaluations. De façon générale comme préconisé par l'OMS dans ses directives, pour les substances ayant un mécanisme ou mode d'action similaires, il est approprié de considérer les effets comme additif. Sur l'exemple des composés organiques, les travaux de l'Anses ont reposé sur les approches suivantes :

- Pour les HAP, l'évaluation selon l'approche par équivalent toxique a été retenue en considérant un mélange de 15 HAP visés par la norme NF EN 17993 pour le dosage des HAP dans l'eau et l'utilisation des facteurs d'équivalence toxique (TEF). Les HAP les plus fréquemment détectés étaient le fluoranthène, le phénanthrène et le fluorène qui ne sont pas les plus toxiques (Afssa, 2007).
- Pour le trichloroéthylène et tétrachloroéthylène, l'évaluation des risques a été réalisée pour chaque composé seul et pour le mélange avec en première approche l'addition des quotient de danger représentant une démarche conservatrice et identique à la valeur limite mais non fondés sur les données expérimentales qui sont peu nombreuses (Afssa, 2007 ; Anses, 2016a).
- Pour les pesticides, l'évaluation a été faite en se basant sur des valeurs sanitaires maximales (VMAX) déterminées par l'Anses pour des substances actives et métabolites pour évaluer les risques sur la santé liés à leur présence (Anses, 2019). En cas de présence simultanée de différents pesticides et métabolites, l'évaluation des risques était menée en considérant un effet additif (Afssa, 2007).
- Les trihalométhanes : l'évaluation a porté sur les données toxicologiques du NTP et des données épidémiologiques relevant des associations entre l'excès de risque de cancer de la vessie chez l'homme et l'exposition à une eau contaminée en THM dès 50 µg.L<sup>-1</sup>. Il est souligné le besoin d'études complémentaires notamment sur le mécanisme d'action (Afssa, 2010).

L'Anses évalue également les risques liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH à partir d'une démarche méthodologique générale proposée (Anses, 2013). Il est pris en compte les métabolites formés chez l'Homme ou l'animal ainsi que les produits de transformations formés dans l'environnement. Dans le cas d'application à la carbamazépine utilisé en médecine humaine, il a été considéré que le métabolite principale, la 10,11-époxy-carbamazépine présente la même activité pharmacologique et donc la VTR a été déterminé pour la somme des 2 molécules (mère + métabolite).

- **Annexe 1.3 : Alimentation**

Dans la réglementation sur le domaine de l'alimentation introduite dans la partie 2.2, les familles de polluants considérés appartiennent principalement à des familles chimiques comme les exemples données sur les doses de référence pour des parabènes, des organo-étains et des dioxines.

Les Etudes de l'Alimentation Totale (EAT) lancées en France dès 2000 permettent de surveiller l'exposition des populations via l'alimentation à des substances d'intérêt en termes de santé publique en estimant la composition/contamination des aliments « tels que consommés ». Deux premières études ont porté sur la population française de plus de 3 ans et l'étude la plus récente a ciblé de manière spécifique les enfants de moins de 3 ans.

L'évaluation des risques sur la santé associée à l'exposition *via* l'alimentation est réalisée dans le cadre de ces études par l'Anses. Plusieurs mélanges ont été considérés dans ces évaluations (Anses, 2016b). Sur l'exemple des composés organiques, les travaux de l'Anses ont reposé sur les approches suivantes :

- Dioxines et furanes (PCDD/F) : Regroupant de nombreux congénères, l'évaluation selon l'approche par équivalent toxique a été retenue en considérant la dose de référence de 0,7 pg TEQ<sub>OMS</sub>.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> issue de la réévaluation de l'US EPA de 2012. Cette famille a été prise en compte seul.
- Polychlorobiphényles (PCB) : parmi les différents congénères, 12 sont considérés comme « dioxin-like » (DL) d'un point de vue toxicologique en se liant au récepteur cellulaire Ah. L'évaluation des risques pour l'ensemble des PCB a été réalisé sur 6 congénères « indicateurs »: PCB-28, 52, 101, 138, 153 et 180 avec une dose de référence de 10 ng.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. → le mélange « PCDD/F-PCB-DL » a fait l'objet de recommandations soulignant les incertitudes de cette approche. En effet, cette approche ne devrait pas se restreindre aux seuls PCDD/F et PCB-DL du fait de l'existence non négligeable d'autres contaminants alimentaires ayant un effet DL.
- PBDE : 7 principaux congénères (BDE-28, -47, -99, -100, -153, -154 et -183) ont été considérés en mélange et rapprochés des PCB-NDL avec un seuil de 10 ng.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> d'une part et le BDE-209 seul d'autre part.
- HBCDD : constitué d'un mélange de 3 stéréoisomères a été évalué en appliquant l'approche de marge d'exposition par rapport à la dose de référence de 3000 ng.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour la somme des doses d'exposition.
- PBB : Regroupant aussi de nombreux congénères, les données toxicologiques sont limitées. Une dose de référence de 0.15 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été appliquée à la somme des expositions des 3 congénères analysés (PBB-52, 101 et 153).
- HAP : Famille de plusieurs centaines de molécules, la toxicité d'un nombre restreint est connue. L'évaluation du risque a été réalisée selon 2 approches recoupant avec les exemples précédents :
  - o HAP4 : Application d'une dose de référence de 0,34 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> à la somme de 4 HAP marqueur d'exposition et d'effet des HAP dans l'alimentation : benzo(a)anthracène (BaA), Benzo[a]Pyrène (B[a]P), Benzo[b]Fluoranthène (BbF) et chrysène (CHR)
  - o HAP 11 : Utilisation de facteurs d'équivalence toxiques (TEF) basés sur le pouvoir cancérigène relatif des 11 HAP les plus toxiques et les plus représentatifs de la contamination alimentaire : HAP4 + Benzo[g,h,i]perylène (BghiP), Benzo[k]fluoranthène (BkF), DiBenzo[a,h]anthracène (DBahA), Indeno[1,2,3-cd]pyrène (IP), Anthracène (AN), Benzo[j]fluoranthène (BjF) et Fluoranthène (FA). Cette approche repose sur le calcul d'une dose de référence de 5 ng TEQ. kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.
- Stéroïdes naturels : 4 stéroïdes ont été analysés dans le cadre de cette étude. L'absence de repère toxicologiques n'a pas permis de réaliser une évaluation des risques. Néanmoins, il a été souligné la nécessité de recourir à une approche mélange / activité sur la base de mesure biologique (ex. récepteur assays).

---

- **Annexe 1.4 : Installations classées pour l'environnement (ICPE)**

La réglementation définit le contenu de l'étude d'impact demandé pour une installation industrielle soumise à autorisation (Article R 122-5 et R. 512-8 du code de l'environnement). Les conséquences du projet d'installations classées sur la santé des populations sont notamment évaluées.

Depuis 2000, une analyse des effets sur la santé réalisée dans les études d'impact est développée selon la méthodologie d'évaluation des risques sanitaires (ERS) et s'appuie, notamment, sur la base de guides développés par Santé publique France (SPF, ex-InVS) et l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS).

En 2013, cette démarche a évolué et s'articule autour de deux outils, l'ERS et l'IEM (interprétation de l'état des milieux). La circulaire du 9 août 2013 décrit cette nouvelle méthodologie et un nouveau guide, proposé par l'INERIS, l'accompagne.

Dans le cas d'exposition simultanée à plusieurs substances toxiques, le guide INERIS décrit la règle générale qui consiste à additionner les quotients de danger des substances provoquant le même effet sur le même organe, par le même mécanisme biologique. En pratique, il est décrit l'addition des HQ pour lesquels les effets associés aux VTR portent sur les mêmes organes cibles.

Par simplification, il est aussi pratiqué d'additionner l'ensemble des HQ, à titre indicatif, si la somme reste inférieure à 1 (ce qui permet de justifier de l'absence de risque préoccupant).

Pour les effets sans seuil, la pratique est de sommer tous les excès de risque individuel pour calculer un excès de risque pour tout effet sans seuil confondu.

- **Annexe 1.5 : Sites et sols pollués**

Il n'y a pas de cadre juridique spécifique en matière de sites et sols pollués. Cependant, la gestion s'appuie principalement sur la législation des ICPE décrites précédemment et notamment sur les dispositions relatives à la prévention des pollutions, des risques et des nuisances du code de l'environnement.

Une méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués a été mise en place il y a 10 ans et actualisée en 2017<sup>15</sup>. Elle considère l'usage des milieux et engage à définir les modalités de suppression des pollutions au cas par cas, compte tenu des techniques disponibles et de leurs coûts économiques. Le maintien de pollution résiduelle sur un site est lié à sa compatibilité avec l'usage retenu (industriel, résidentiel, ...) et, si nécessaire, assorti de conditions de maîtrise de leur impact sanitaire ou environnemental.

L'évaluation quantitative des risques sanitaires est dénommée « analyse des risques résiduels » (ARR) car elle est réalisée dans le cadre de la validation des mesures de gestion permettant de dépolluer, d'éliminer les sources de pollution ou de supprimer les vecteurs.

Il est retenu l'additivité des risques liés aux différents polluants et/ou différentes voies d'exposition en conduisant pour les effets à seuil à l'addition des quotients de danger uniquement pour les substances ayant le même mécanisme d'action toxique sur le même organe cible alors que pour les effets sans seuils tous les excès de risque de cancer sont additionnés. Il n'est pas tenu compte des autres apports environnementaux.

---

<sup>15</sup> INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DGS/EA1/DGPR/DGAL/2017/145 du 27 avril 2017 relative à la gestion des sites pollués et de leurs impacts nécessitant la mise en œuvre de mesures de gestion sanitaire et d'études de santé et/ou de mesures de gestion sanitaire des productions animales et végétales

---

## BIBLIOGRAPHIE :

---

Afssa (2007) Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Juin 2004 à avril 2007 – Tome 1. 250 pages.

Afssa (2010). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité du paramètre « trihalométhanes totaux » dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2004-SA-0070. 27 pages

Anses (2013) Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) Saisine « 2009-SA-0210 – Médicaments et EDCH » RAPPORT d'expertise collective Février 2013

Anses (2016a) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène Actualisation de l'avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 28 décembre 2006. Saisine 2013-SA-0205. 49 pages

Anses (2016b) Etude de l'alimentation totale infantile. Tome 2 – Partie 3 Composés organiques. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Saisine « 2010-SA-0317 ». Septembre 2016

Version pour consultation publique

## Annexe 2 : Exemples d'utilisation de l'approche « *hazard index* » (HI)

Référence	Pays, contexte	Contaminants (n)	Organe cible ou toxicité considéré	VTR utilisée	Résultats (HI > ou < 1)
Pierson <i>et al.</i> (1991)	USA, plaintes sanitaires d'employés dans un bâtiment rénové	COV (n=9) mais restriction ensuite aux substances dont la VTR est fondée sur un organe cible commun : n=3 : cumène, toluène, xylène	Système nerveux central	RfC, US EPA	Dépassement du seuil
Evans <i>et al.</i> (2014)	USA (San Francisco), mesures personnelles de l'exposition sur 851 personnes (NHANES)	COV (n=10) : benzène, toluène, éthylbenzène, <i>m,p</i> -xylène, <i>o</i> -xylène, 1,4-dichlorobenzène, chloroforme, trichloroéthylène, methyl- <i>tert</i> -butyléther + le bruit	Audition	RfC, US EPA + valeur limite OMS pour le bruit (HQ pour le bruit = intensité sonore divisé par valeur limite OMS de 70 dB)	Dépassement du seuil. Bruit = contributeur principal
Mishra <i>et al.</i> (2015)	Australie, campagne de mesure de COV dans 23 classes à Brisbane	COV (n=49)	Tous types	CLI, AgBB et Anses	Dépassement du seuil pour 2 classes sur 23. Phénol principal contributeur (mise en évidence par MCR)
Nie <i>et al.</i> (2018)	Chine, mesures réalisées sur un centre de compostage des déchets solides	COV (n=44)	Tous types	RfC, US EPA IUR	HI < 1 Total risk > 10 <sup>-4</sup>
Pack <i>et al.</i> (2018)	Corée du Sud, Fumée de cigarette des 5 principales marques vendues	composés volatils, non volatils et semi-volatils (n=38)	Tous types	RfC, US EPA IUR (inhalation unit risk value)	HI compris entre 367 et 1225
Pelletier <i>et al.</i> (2019)	France, données de contamination dans les environnements intérieurs	COSV (n=32)	Neurotoxicité, reprotoxicité et génotoxicité	RfD, US EPA	HI > 1 pour 95 % des enfants exposés au mélange de 11 composés reprotoxiques
Benson <i>et al.</i> (2009)	USA, présence ubiquitaire de 6 phtalates (données NHANES)	Phtalates (n=6)	Reproduction	DJT, EFSA ; DNEL, Danish EPA ; ad hoc pour DEHP	Dépassement du seuil en fonction des tranches d'âges ou de la valeur de l'exposition utilisée (médiane, P95)
Christensen <i>et al.</i> (2014)	USA, population générale, mesures urinaires NHANES (même que Benson 2009)	Phtalates (n=5) : DEHP, DnBP, DiBP, DiNP, BBP	Reproduction	DJT, EFSA ; DNEL, Danish EPA ; ad hoc pour DEHP	Dépassement du seuil en fonction des tranches d'âges ou de la valeur de l'exposition utilisée (médiane, P95). DEHP et DBP = contributeurs principaux
Koch <i>et al.</i> (2011)	Allemagne, mesures urinaires de phtalates chez des enfants scolarisés	Phtalates (n=3) : DEHP, DnBP, DiBP	Reproduction	DJT, EFSA + ad hoc pour DiBP	Dépassement du seuil pour 28 enfants sur 108
Pan <i>et al.</i> (2011)	Chine, travailleurs exposés aux phtalates	Phtalates (n=2) : DEHP, DnBP	Reproduction	RfD, US EPA	Dépassement du seuil pour 90 % des travailleurs exposés et 2 % des non exposés
Soeborg <i>et al.</i> (2012)	Danemark, mesures urinaires chez 129 enfants et adolescents	Phtalates (n=5) : DiBP, DnBP, DEHP, BBP, DiNP	Reproduction	TDI, EFSA ; RfD-AA (Reference Doses for Anti-Androgenicity), Kortenkamp	Dépassement du seuil pour le 95 <sup>ème</sup> percentile

Référence	Pays, contexte	Contaminants (n)	Organe cible ou toxicité considéré	VTR utilisée	Résultats (HI> ou <1)
Chang <i>et al.</i> (2014)	Taiwan, suite à un épisode de contamination de nourriture avec du DEHP	Phtalates (n=7) : BBP, DEP, DEHP, DiBP, DiDP, DiNP, DnBP	Foie, reproduction	DJT, EFSA ; RfD, US EPA ; TDI, OMS	Dépassement du seuil en fonction des effets et des tranches d'âge pour les percentiles élevés (95 ou 99 %)
Dewalque <i>et al.</i> (2015)	Belgique, mesures urinaires chez 138 femmes et 123 hommes dans la région de Liège	Phtalates (n=5) : DEP, DnBP, DiBP, BBP, DEHP	Reproduction	DJT, EFSA ; RfDAA, Kortenkamp	Dépassement du seuil à partir du 95ème percentile d'exposition
Kranich <i>et al.</i> (2014)	Danemark, mesures urinaires chez 33 jeunes hommes	Phtalates (n=5) : DnBP, DiBP, DEHP, BBP, DiNP	Reproduction	DJT, EFSA ; RfDAA, Kortenkamp	HI > 1 pour 2 hommes
Gao <i>et al.</i> (2016)	Chine, mesures urinaires chez 108 jeunes hommes	Phtalates (n=3) : DnBP, DiBP, DEHP	Reproduction	DJT, EFSA ; RfDAA, Kortenkamp	Dépassement du seuil pour les percentiles les plus élevés
Reyes & Price (2018)	USA, biosurveillance de la population générale (NHANES)	Phtalates (n=6 + métabolites)	Pas précisé	TDI, Efsa.	HI > 1 pour 0,8% de la population d'étude.
Ashworth <i>et al.</i> (2018)	Nouvelle-Zélande (contamination de jouets)	Phtalates	Toxicité développementale (DiBP, DBP, BBP, DEHP) Toxicité hépatique (DNOP, DiNP, DiDP)	TDI, Efsa	Pour les effet développementaux : l'exposition cumulée aux phtalates montrent un HI>1. Pour les effets hépatotoxique l'exposition cumulée montre un HI<1.
Appel <i>et al.</i> , 2020	Allemagne, données humaines de biomonitoring de 1988 à 2015	Phtalates : DBP, DiBP, BBP, DEHP Et DiNP	Effets antiandrogéniques	RfD from Kortenkamp and Koch (2010, 2020) TDI, Efsa	HI>1 entre 1988 et 1996 HI<1 entre 1997et 2015
Borg <i>et al.</i> (2013)	Suède, émergence des PFAS comme contaminants environnementaux présents partout	acides perfluorocarboxyliques et perfluorosulfoniques (n=17)	Foie, reproduction	<i>Ad hoc</i>	HI<1
Jensen <i>et al.</i> (2015)	Danemark, programme de surveillance des denrées alimentaires	Pesticides (n=157)	Tous types (pas de regroupement)	DJA, CE ; ADI, JMPR, ad hoc. Exclusion de 10 pesticides sans ADI	HI < 1. L'utilisation de produits danois permet de diviser le HI par 2. 9 plus gros contributeurs sur le HI (dont diazinon, ométhoate, méthyl-pyrimiphos)
Nascimento <i>et al.</i> (2015)	Brésil, données de composition en PM2,5	Pesticides (n=12)	Regroupement en fonction du mode d'action Effets non cancérogènes	AOEL, Efsa	HI < 1
Li <i>et al.</i> (2016)	Chine, données de contamination des fruits par des pesticides.	Pyréthrinoides	Toxicité court et long terme	ADI, ARfD	Les risques cumulatifs pour les enfants étaient supérieurs à la population générale. Les HI de sept pyréthroides étaient tous inférieurs à 1, même en consommant quatre fruits en même temps selon la moyenne quotidienne de consommation

Référence	Pays, contexte	Contaminants (n)	Organe cible ou toxicité considéré	VTR utilisée	Résultats (HI> ou <1)
					tant pour la population générale que pour les enfants sur le long terme. Les HI pour la cyperméthrine, la l-cyhalothrine et la bifenthrine pour la population générale exèdent 1 pour le court terme.
Iturburu <i>et al.</i> (2019)	Argentine, contamination des écosystèmes dans la province de La Pampa	Pesticides (n=44)	Effets écotoxicologiques	PNEC	Risque très élevé (HI>10) pour 22 sites, élevé (HI>1) pour 5 sites
Zng <i>et al.</i> (2018)	Chine, contamination des eaux de surface dans le réservoir de Qungshitan	Pesticides organo-chlorés	Effets écotoxicologiques	PNEC	HI>1 dans presque toutes les situations de mélange
Taghizadeh <i>et al.</i> (2019)	Iran, contamination de pistaches	Résidus de pesticides (n=18)	6 groupes en fonction de la toxicité : Effets neurologiques Effets sur le développement et la reproduction Effets systémique Effets hématologique Effets thyroïdiens	ADI (OPenFoodTox), EFSA	Contribution de la consommation de pistache faible / risque lié à l'alimentation. HI >1 pour 5 groupes, le plus élevé étant pour les effets neurologiques
Roden <i>et al.</i> (2014)	USA, New Jersey. Campagne de mesure de 18 résidus pharmaceutiques dans l'eau de surface (30 locations)	Médicaments (n=1 à 11 en fonction des endroits)	potentiellement, tous types (POD non précisé dans l'article)	<i>Ad hoc</i> (méthode classique POD/UF)	HI < 1
Pérez-Vázquez <i>et al.</i> (2015)	Mexique, contamination des sols à San Luis Potosi	Métaux (n=4)	Effets non cancérogènes	RfD, US EPA	HI >1 pour les expositions les plus élevées (P90 et maximum) dans les 4 zones étudiées
Minigalieva <i>et al.</i> (2017)	Russie	Mélanges binaires et tertiaires en métaux (n=6)	Histologie organes et dosages sanguins	TLVs, ACGIH	HI<1ou >1 (Classes A et B,) HI=1 (Class C).
Omrane <i>et al.</i> (2018)	Tunisie, 2 <sup>ème</sup> ville la plus grande et capitale économique avec de nombreuses activités industrielles	Métaux lourds (n=6)	Tous types (pas de regroupement)	VTR VLEP (outil MIXIE)	Pas de HI calculé
Martin <i>et al.</i> (2017)	Europe, données de contamination des denrées alimentaires (EFSA) et poussières (différentes études)	PBDE (n=8 à 16 en fonction des tranches d'âge ou des sources)	Développement neurologique et neurotoxicité	<i>Ad hoc</i> pour 4 PBDE : BDE-47, 99, 153, 209 (méthode classique POD/UF) et	HI > 1 chez les enfants allaités, les enfants en bas âge (→ 3 ans) et les adultes gros consommateurs de poissons



Référence	Pays, contexte	Contaminants (n)	Organe cible ou toxicité considéré	VTR utilisée	Résultats (HI> ou <1)
	dans les logements) + charge corporelle estimée à partir de biomonitoring (plusieurs études)			approche « read-across » (utilisation de la VTR du congénère le plus proche)	
Syberg <i>et al.</i> (2017)	Suède, impacts sur les eaux côtières	PCB, HAP, PBDE	Effets généraux	Concentration limite autorisée <sup>16</sup>	Somme des HQ divisés par la concentration limite autorisée
Genisoglu <i>et al.</i> (2019)	Turquie, contamination de l'eau de boisson (eau potable + eau embouteillée) dans 100 logements	THM (n=4)	Effets cancérogènes	RfD, US EPA Slope factor (SF)	Par inhalation et ingestion, risque compris entre 10 <sup>-8</sup> et 10 <sup>-4</sup> : le plus élevé lors des douches par inhalation et par consommation d'eau potable par ingestion
Riva <i>et al.</i> (2019)	Italie, contamination des eaux de surface dans le bassin de Milan	Polluants émergents marqueurs d'activités anthropiques (n=47)	Effets écotoxicologiques	PNEC, European Union	HI>1 dans presque toutes les situations de mélange

<sup>16</sup> Les quantités de contaminants présents dans les poissons et autres fruits de mer destinés à la consommation humaine ne dépassent pas les seuils fixés par la législation communautaire ou autres normes applicables (Directive 2008/56/CE)

### Annexe 3 : Exemples d'utilisation de l'approche « point of departure index » (PODI)

Référence	Pays, contexte	Contaminants et nb de contaminants	Effets retenus	POD retenu	Résultats
Fox <i>et al.</i> (2004)	USA	Polluants de l'air (n=41)	Nombreuses catégories d'effets : effets sur le poids, irritations oculaire et cutanée, effets sur le développement, endocrinien, gastro-intestinal/hépatiques, cardiovasculaires, hématologiques, immunologiques, mortalité, musculosquelettique, neurologiques, pancréatiques, rénaux, reprotoxiques, respiratoires et dentaires	NOAEC, BMC, LOAEC de la base METDB : 290 doses critiques identifiées  Douze catégories d'effets sont documentées par la base METDB dont 10 spécifiquement par rapport aux RfC.	Risque cumulé pour les effets respiratoires et neurologiques, ainsi que les effets gastro-intestinal/hépatiques, rénaux et immunologiques
Christiansen <i>et al.</i> (2012)	Etude CONTAMED (financement UE – 7th FP + Danish EPA)	13 substances chimiques : phtalates (DBP, DEHP), pesticides (vinclozolin, prochloraz, procymidone, linuron, epoxiconazole, p,p'-DDE), filtre UV (OMC, 4-MBC), BPA, parabène (BP) et paracétamol	Effet perturbateur endocrinien (PE) - action œstrogénique et anti-androgénique  Différentiation sexuelle chez le rat mâle	NOAEL/LOAEL – distance anogénitale ou rétention du mamelon  Rats Wistar (56 jeunes adultes) à GD3  Exposition par gavage oral (GD7 à GD 21 PND1-22)	PODI < 1
Vejdowszky <i>et al.</i> (2019)	Autriche, contamination de l'alimentation	métaux, mycotoxines; composés organiques et inorganiques dont HAP(n=12)	Effets rénaux et neurologiques (CAG de l'EFSA)	BMDL NOAEL LOEL/NOEL	mRPI>1  Risques liés à l'exposition de la population autrichienne <i>via</i> l'alimentation :  Pour tous les scénarios pour les effets rénaux  Chez l'enfant et les adultes les plus exposés pour les effets neurologiques
Sprong <i>et al.</i> , 2020	Union européenne	144 pesticides, 49 polluants organiques persistants, 7 additifs alimentaires	Stéatose hépatique (CAG de l'EFSA)	NOAEL/LOAEL	MOE + contributeurs principaux  Risque cumulé pour la stéatose hépatique en fonction des scénario d'exposition.
Crépet <i>et al.</i> soumis	France	32 substances considérées et	Effets neurologiques et effets thyroïdiens	VTR, LOAEL, NOAEL	mRPI>1 + contributeurs principaux

Référence	Pays, contexte	Contaminants et nb de contaminants	Effets retenus	POD retenu	Résultats
		regroupé selon l'exposition en 3 mélange			Risque cumulé pour les effets thyroïdiens 3 fois plus élevés que pour les effets neurologiques pour Contribution de 4 substances du mélange au risque total pour les 2 effets

## Annexe 4 : Exemples d'utilisation de l'approche « toxic equivalency factors » (TEF) ou « relative potency factors » (RPF)

### 4.1 Proposition de TEF

Référence	Contaminants et nb de contaminants [paramètre]	Voie biochimique concernée/ effets retenus	POD retenu	Type de données pour le POD
Eadon <i>et al.</i> (1986)	dioxines et furanes, 13 PCDD-PCDF / 2,3,7,8 TCDD [TEF]	Liaison au AhR / mortalité	DL <sub>50</sub>	Etudes expérimentales aiguës chez le cochon d'inde
Nisbet <i>et al.</i> (1992)	17 HAP [TEF]	Liaison au AhR / Cancer (différents types)	relation dose-réponse issue de modélisation mathématique (model two-stage low-dose-linear case)	Etudes expérimentales <i>in vivo</i> (souris, rats) et <i>in vitro</i> Evaluation des TEF et comparaison avec ceux par l'US EPA <sup>17</sup> à partir de études initiales
Ahlborg <i>et al.</i> (1994)	13 PCB [TEF]	Liaison au AhR / Différents effets, modèles multiples	relation dose-réponse issue de modélisation mathématique (model two-stage low-dose-linear case) ED <sub>50</sub> , LD <sub>50</sub> , ED <sub>25</sub> , ED <sub>12</sub> NOEL, LOEL, Kd	Etudes expérimentales <i>in vivo</i> (rongeurs, ...) Structure-activité + études <i>in vitro</i> (activation AhR, induction de CYP1A1) Synthèse de la littérature et compilation des données
van den Berg <i>et al.</i> (1998)	7 PCDD, 10 PCDF, 12 PCB [WHO <sub>98</sub> TEF]	Liaison au AhR / Différents effets	relation dose-réponse issue de modélisation mathématique (model two-stage low-dose-linear case) ED <sub>50</sub> , LD <sub>50</sub> , Kd	Evaluation des TEF – consensus OMS à partir de nouvelles données expérimentales ou des données existantes études subchroniques chez le vison
Haws <i>et al.</i> (2006)	6 PCDD, 10 PCDF, 12 PCB [REP <sub>2004</sub> ]	Liaison au AhR / Différents effets	EC <sub>50</sub> , LD <sub>50</sub> , Kd	Mise à jour des données expérimentales de base pour établir les TEF complémentaires à celles utilisées par Van den Berg 1998

<sup>17</sup> Chu & Chen (1984) EVALUATION AND ESTIMATION OF POTENTIAL CARCINOGENIC RISKS OF POLYNUCLEAR AROMATIC HYDROCARBONS (PAH). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/D-89/049 (NTIS PB89221329).

Clement (1988) COMPARATIVE POTENCY APPROACH FOR ESTIMATING THE CANCER RISK ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO MIXTURES OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/R-95/108.

Référence	Contaminants et nb de contaminants [paramètre]	Voie biochimique concernée/ effets retenus	POD retenu	Type de données pour le POD
Borgert <i>et al.</i> (2003)	Nombreuses substances avec une activité hormonale [RPF]	activité œstrogénique	LOEC, IC <sub>50</sub> , EC <sub>20</sub> , EC <sub>50</sub> (ER- $\alpha/\beta$ )	Revue des RPF
Castorina <i>et al.</i> (2003)	11 pesticides organo-phosphorés [RPF]	Inhibition d'AChE / effet neurotoxique	BMD <sub>10</sub> par voie orale	Données de l'US EPA
van den Berg <i>et al.</i> (2006)	7 PCDD, 10 PCDF, 12 PCB [WHO <sub>2005</sub> TEF]	Liaison au AhR / Différents effets,	Différents types d'études sur la dose-réponse (in vivo, in vitro, aigue, chronique, etc.)	Ré-évaluation des TEF à partir de la base de données de Haws (2006) avec de nouveaux critères de pondération/sélection des REP
Audebert <i>et al.</i> (2012)	13 HAP [TEF (nommé Genotoxic equivalent factor (GEF))]	Génotoxicité (test $\gamma$ H2AX)	Fonction de Hill, EC <sub>50</sub>	<i>in vitro</i> (HepG2, LS-174T)
Fournier <i>et al.</i> (2016)	6 COSV (BBP, BPA, B[a]P, DEP, DEHP, cyperméthrine) [RPF]	Inhibition de la stéroïdogenèse / Effet reprotoxique avec réduction de testostérone	Fonction de Hill, BMD <sub>i</sub>	Etudes toxicologiques par voie orale - Rats mâles adultes
Liu <i>et al.</i> (2019)	HAP	Génotoxicité (53), Liaison AhR-, stress oxydant (NF- $\kappa$ B)	AC <sub>50</sub>	Données de la base ToxCast <i>in vitro</i>

Version pour consultation publique

## 4.2 Application de l'approche TEF

Référence	Pays	Contaminants et nb de contaminants [paramètre]	Voie biochimique concernée/ effets retenus	POD retenu	Type de données pour le POD	Résultats
Boon <i>et al.</i> (2008)	Pays-Bas	25 pesticides organo-phosphorés, 8 carbamates [RPF]	Inhibition d'AChE / Effet neurotoxique	NOAEL <sub>aigue</sub> /BMD10 Toxicité relative à l'acéphate pour les contaminants organo-phosphorés BMD <sub>10</sub> Toxicité relative à l'oxamyl pour les carbamates	JMPR/EPA Etudes chez le rat (cerveau) et chien ainsi que des études humaines	Exposition cumulée - P99,9 % Risque pour les OP pour les enfants uniquement
Lemieux <i>et al.</i> (2008)	Canada, Suède, contamination de sols	24 HAP [RPF]	Génotoxicité (test d'Ames)	Pente de la droite de la relation. Toxicité relative au benzo[a]pyrène]	<i>In vitro</i> ( <i>S. typhimurium</i> )	Risque mutagénique mis en évidence avec 2 méthodes sur l'hypothèse d'additivité
Jensen <i>et al.</i> (2013)	Danemark	4 pesticides (epoxiconazole, prochloraz, procymidone et tebuconazole) [RPF]	Reprotoxicité (PE)	BMD Toxicité relative au prochloraz	Rats	Exposition cumulée - consommateurs danois pas de dépassement du seuil pour les 4 contaminants pour les effets endocriniens
Kalantari <i>et al.</i> (2013)	Suède, Italie	6 PCB	Liaison au AhR / Réduction des rétinoïdes hépatiques	BMD, ED <sub>50</sub> , NOEL	Rats	Exposition cumulée distinguant les données suédoises pour les femmes et hommes. Risque pour les femmes inférieur à celui des hommes (MOE de 20 et 69 respectivement (P0,1%)
Payne Sturges <i>et al.</i> (2009)	USA	Contaminants organo-phosphorés	inhibition des cholinestérases / effet neurotoxique	BMD <sub>10</sub> Toxicité relative au chlorpyrifos	Rats femelles	Risque pour la population nationale et 2 niveaux de zones américaines (Etat de Californie et Comté de Monterey) distinguant différentes classes d'âge (<6 ans, 6-11 ans, 12-19 ans, ≥20

Référence	Pays	Contaminants et nb de contaminants [paramètre]	Voie biochimique concernée/ effets retenus	POD retenu	Type de données pour le POD	Résultats
						Risque le plus élevé pour les enfants de 6-11 ans dans le comté de Monterey (62% - MOE≤1000)
Chou <i>et al.</i> (2017)	USA	Particulate ambiantes et HAP	Réponse médiée par AhR, Nrf2 et p53	EC <sub>50</sub>	<i>In vitro</i> (HTS tox 21 program)	Parmi trois voies de signalisation, celle de AhR est la plus sensible qui soit activée par le HAP. Les enfants sont la population la plus sensible aux risques liés à l'activation de AhR par rapport aux adultes.
Pelletier <i>et al.</i> (2019)	France	HAP PCB-DL Phtalates Divers COSV	cancer gastro-intestinal Liaison de l'AhR Activité anti-androgénique Effet reprotoxique avec réduction de testostérone et destruction de neurones	RPF ou TEF		Risque d'effet reprotoxique associé à une diminution de la testostérone pour les enfants et adultes les plus exposés au mélange B[a]P, DEHP, DEP, BBP ; Risque d'effet liés à la liaison d'AhR pour les enfants les plus exposés au mélange PCB-105, PCB-118 Risque d'effet immunotoxique pour l'exposition des enfants aux mélanges Chlorpyrifos, P[a]P, DEHP, PCB-52, PCB-153, dieldrin, lindane, BDE 47, BDE 99
Genisoglu <i>et al.</i> (2019)	Turquie	THM (n=4)	Effets cancérogènes	RPF convertis en Index chemical equivalent dose (ICED) Maximum likelihood estimate (MLE) of cancer slope factor of the index chemical (BDCM)		Par inhalation et ingestion, risque compris entre 10 <sup>-9</sup> et 10 <sup>-5</sup> : estimation plus faible que par l'approche HI

Référence	Pays	Contaminants et nb de contaminants [paramètre]	Voie biochimique concernée/ effets retenus	POD retenu	Type de données pour le POD	Résultats
Mitra <i>et al.</i> (2019)	Inde	HAP	Effets cancérogènes	TEF (Tian <i>et al.</i> , 2013)		Risque écologique évalué
Dong et al., 2020	Mondial	355 substances organiques et inorganiques présentes dans les poussières intérieures	Agonistes aux récepteurs AhR, AR, Era, PPAR $\gamma$ , NF $\kappa$ B1 Antagonistes aux récepteurs AR, Era, PPAR $\gamma$ ,	AC <sub>50</sub>	Toxcast database	Les résultats montrent que les polluants organiques comme les phthalates (e.g., DEHP et DINP), plastifiants (e.g., BADGE et TOCP), retardeurs de flamme (e.g., TBOEP), organoétains (DBTC, et les phénols (e.g., nitro-phénols) contribuent de manière significative aux effets observés dans les tests <i>in vitro</i> sur l'activité du système endocrinien.

Version pour consultation publique



## Notes

---

Version pour consultation publique