

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

SEPTEMBRE 2019

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION

DE LA POPULATION FRANÇAISE

PAR LES ÉTHERS DE GLYCOL

Programme national de biosurveillance,
Esteban 2014-2016

Résumé

Les éthers de glycol constituent un groupe de solvants oxygénés comprenant plus de quatre-vingts composés et dont une trentaine est couramment présent sur le marché mondial. Ces solvants sont utilisés depuis de nombreuses années en raison de leurs propriétés physico-chimiques. A la fois hydrophiles et lipophiles, les éthers de glycol entrent dans la composition d'une très large gamme de produits à usage industriel et domestique dont notamment les produits dits « à l'eau » : peintures, encres, vernis, colles, produits d'entretien ménagers, cosmétiques, fluides de coupes, produits phytosanitaires... de telle sorte qu'une grande fraction de la population générale est exposée à ces composés.

Les éthers de glycol sont suspectés d'entraîner des effets toxiques sur la reproduction et le développement chez l'homme (diminution de la fertilité masculine, augmentation du risque d'avortements spontanés, malformations fœtales), et une hémato-toxicité.

En France et à l'étranger, les données concernant les niveaux d'imprégnation aux éthers de glycol en population générale, font défaut. Les études disponibles concernent des adultes en situation d'exposition professionnelle ou non, dans des régions localisées (Bretagne, Nord Pas de Calais). L'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par les éthers de glycol de la population française continentale à partir d'un sous-échantillon de 500 adultes et 200 enfants, inclus entre avril 2014 et mars 2016. Les résultats ont montré que l'ensemble de la population (adulte et enfant) était exposé à au moins un des 8 métabolites recherchés (MAA, MEAA, EAA, EEAA, BAA, PAA, PhAA et 2-MPA). La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation aux éthers de glycol a mis en évidence des associations avec l'utilisation de produits de consommation courante comme les cosmétiques et les produits ménagers notamment. Le PhAA et le MAA étaient les deux métabolites les plus quantifiés et pour lesquels les concentrations moyennes étaient les plus élevées. Certaines dépassaient des valeurs seuils sanitaires établies à l'étranger, dans la population des adultes. Il serait donc nécessaire de réduire les expositions et poursuivre la surveillance des niveaux de concentrations en éthers de glycol de la population française afin de suivre l'évolution de l'imprégnation de la population à ces composés au fil des années.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; ENVIRONNEMENT, POPULATION GÉNÉRALE ; ÉTHERS DE GLYCOL, DÉTERMINANTS ; ENFANTS ; ACIDE MÉTHOXYACÉTIQUE ; ACIDE MÉTHOXYÉTHOXYACÉTIQUE ; ACIDE ÉTHOXYACÉTIQUE ; ACIDE BUTOXYACÉTIQUE ; ACIDE PROPOXYACÉTIQUE ; ACIDE PHÉNOXYACÉTIQUE ; ACIDE MÉTHOXYPROPIONIQUE

Citation suggérée : Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 45 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET 979-10-289-0573-6 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : SEPTEMBRE 2019

Abstract

Impregnation of the French population by glycol ethers. National Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Glycol ethers are a group of oxygenated solvents comprising more than eighty compounds and of which about thirty are commonly present on the world market. These solvents have been used for many years because of their physicochemical properties. Both hydrophilic and lipophilic, glycol ethers are part of a very wide range of products for industrial and domestic use including "water products": paints, inks, varnishes, glues, products housekeeping, cosmetics, cutting fluids, phytosanitary products ... so that a large fraction of the general population is exposed to these compounds.

Glycol ethers are suspected of causing toxic effects on reproduction and development in humans (decreased male fertility, increased risk of spontaneous abortions, fetal malformations), and hematotoxicity.

In France and abroad, data concerning the levels of impregnation of glycol ethers in the general population are lacking. The studies available concern adult in occupational exposure or not, in localized regions (Brittany, Nord Pas de Calais). The Esteban cross-sectional study (Health Study on the Environment, Biomonitoring, Physical Activity and Nutrition) has made it possible to measure for the first time the levels of impregnation by glycol ethers of the French mainland population from a sample of 500 adults and 200 children, recruited between April 2014 and March 2016.

The results showed that the whole population (adults and children) was exposed to at least one of the 8 studied metabolites (MAA, MEAA, EAA, EEAA, BAA, PAA, PhAA and 2-MPA). Research into the determinants of glycol ether impregnation levels has revealed associations with the use of consumer products such as cosmetics and household products in particular. PhAA and MAA were the two most highly quantified metabolites with the highest average concentrations. Some exceeded internationally established health thresholds in the adult population. It is necessary to reduce the exposures and continue monitoring the levels of glycol ether concentrations in the French population in order to follow the evolution of the population's impregnation with these compounds over the years.

KEY WORDS: BIOMONITORING; ESTEBAN; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICALS ; ENVIRONMENT, GENERAL POPULATION; GLYCOL ETHERS, DETERMINANTS; CHILDREN; METHOXYACETIC ACID; METHOXYETHOXYACETIC ACID; ETHOXYACETIC ACID; BUTOXYACETIC ACID; PROPOXYACETIC ACID; PHENOXYACETIC ACID; METHOXYPROPIONIC ACID

Auteurs

Sara Bahnini, Alexis Balicco, Marie-Laure Bidondo, Clémence Fillol, Jessica Gane, Amivi Oleko, Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun

Santé publique France, Direction santé environnement travail

L'étude a été réalisée avec la participation des ministères des Solidarités et de la Santé et de la Transition écologique et solidaire, des centres d'examens de Santé de l'Assurance Maladie et du Cetaf.

Sommaire

Introduction	5
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES ÉTHERS DE GLYCOL.....	6
1.1 Utilisations et réglementations	6
1.2 Exposition de la population	8
1.3 Devenir dans l'organisme.....	10
Absorption et distribution	10
Métabolisme	10
Élimination	10
1.4 Effets sanitaires	11
Effets hématologiques	11
Effets sur la reproduction et le développement du fœtus.....	11
Effets cancérogènes	11
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des éthers de glycol	12
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	14
2.1 Contexte et objectif	14
2.2 Population.....	14
2.3 Recueil des données	15
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine	15
2.5 Dosage des éthers de glycol	15
2.6 Analyse statistique	16
Plan de sondage et pondérations	16
Traitement des données censurées à gauche	17
Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....	17
Logiciels utilisés.....	18
3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES	19
3.1 Résultats des analyses descriptives chez les enfants et les adultes	19
3.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales	22
Niveaux mesurés en France.....	22
Niveaux mesurés à l'étranger	23
4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION AUX ÉTHERS DE GLYCOL CHEZ LES ADULTES.....	26
MAA.....	26
2-MPA.....	26
PhAA.....	26
EEAA.....	27
5. DISCUSSION	31
6. CONCLUSION	34
Bibliographie.....	35
Annexe 1 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes	37
Annexe 2 / Distributions des niveaux d'imprégnation par les métabolites des éthers de glycol chez les enfants et les adultes de l'étude Esteban	38

Introduction

Les éthers de glycol constituent un groupe de solvants oxygénés comprenant plus de quatre-vingts composés et dont une trentaine est couramment présent sur le marché mondial. Ces solvants sont utilisés depuis de nombreuses années en raison de leurs propriétés physico-chimiques. A la fois hydrophiles et lipophiles, les éthers de glycol entrent dans la composition d'une très large gamme de produits à usage industriel et domestique dont notamment « les produits dits à l'eau » : peintures, encres, vernis, colles, produits d'entretien ménagers, cosmétiques, fluides de coupes, produits phytosanitaires... de telle sorte qu'une grande fraction de la population générale est exposée à ces composés (1). Le profil chimique des éthers de glycol présents sur le marché français a très largement évolué au fil des années. La publication de travaux en toxicologie et en épidémiologie a mis en lumière la toxicité de certains éthers de glycol, les plus anciennement utilisés, aboutissant à la mise en place d'une série de dispositions réglementaires à l'échelle européenne et française visant à interdire et/ou restreindre l'utilisation de ces composés (classification en substances cancérogènes et/ou mutagènes et/ou reprotoxiques (classification CMR), restriction d'usage en milieu industriel et interdiction dans les produits à usage domestique de certains de ces dérivés (2).

Les éthers de glycol sont notamment suspectés d'entraîner des effets toxiques sur la reproduction et le développement chez l'homme (diminution de la fertilité masculine, augmentation du risque d'avortements spontanés, malformations fœtales), et une hémato-toxicité. Pour autant, les données de toxicité chez l'homme demeurent insuffisantes (2, 3).

En France, les données concernant les niveaux d'imprégnation par les éthers de glycol en population générale, font défaut. Les études disponibles concernent des adultes hommes et femmes en situation d'exposition professionnelle ou non, dans des régions localisées (Bretagne, Nord Pas de Calais). L'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par les éthers de glycol de la population française (adultes et enfants) continentale. Ces analyses ont été réalisées à partir d'un sous-échantillon de 500 adultes et 200 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Après un rappel des généralités sur les éthers de glycol, en termes de sources d'exposition et d'effets sur la santé (1), ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse (2), puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation observés dans le cadre de l'étude Esteban (3) et l'analyse des déterminants de l'exposition uniquement chez les adultes (4).

1. GÉNÉRALITÉS SUR LES ÉTHERS DE GLYCOL

1.1 Utilisations et réglementations

Les éthers de glycol se répartissent en deux séries : les dérivés de l'éthylène-glycol dits dérivés de la série E et les dérivés du propylène-glycol dits dérivés de la série P. Chaque série comporte deux types de composés : des éthers et des éthers-esters. L'emploi des dérivés de l'éthylène-glycol a débuté dans les années trente avant de se répandre considérablement au début des années soixante et ce jusque dans les années quatre-vingts afin de se substituer aux solvants aromatiques inflammables et neurotoxiques. De nombreuses publications ont mis en lumière la toxicité de certains dérivés éthyléniques amenant la substitution progressive des dérivés éthyléniques par les dérivés propyléniques ; réputés moins toxiques (1).

Les sources d'éthers de glycol sont exclusivement anthropiques. Un nombre important de secteurs d'activité est concerné par leur utilisation. Parmi les principaux, on retrouve l'industrie automobile, ferroviaire, aéronautique et navale, l'industrie du bâtiment, l'industrie chimique, pharmaceutique, cosmétique, et phytopharmaceutique, l'industrie des métaux, l'industrie du papier, du carton, et des matières plastiques, la pisciculture et les activités de service (salons de coiffure, garages, entreprises de nettoyage...). D'après les données de la base SEPIA¹ de l'INRS, les produits les plus concernés par l'emploi des éthers de glycol sont les peintures, les vernis, les encres, les produits d'entretien domestiques et industriels, et les produits à usage métallurgique et mécanique (4). Les principales applications et les types de produits susceptibles de contenir des éthers de glycol sont synthétisés dans le tableau 1.

1. La base de données SEPIA de l'INRS regroupe des informations sur plusieurs dizaines de milliers de produits industriels.

I TABLEAU 1 I

Éthers de glycol, principaux usages et produits correspondants

Ethers de glycol	Principaux types d'usages et produits
<ul style="list-style-type: none"> • EGME* (2-méthoxyéthanol) et EGMEA* (acétate de 2-méthoxyéthyle) • EGDME* (1,2-diméthoxyéthane) et DEGDME* (oxyde de bis (2-méthoxyéthyle)) • TEGDME* (1,2-bis(2 méthoxyéthoxy)éthane) 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation industrielle (contrôle strict) • Utilisation industrielle : solvant ou intermédiaire de synthèse • Industrie des revêtements, vernis, diluants, décapants, fluides hydrauliques, lubrifiants, cires, produits de lustrage...
<ul style="list-style-type: none"> • DEGME* ((2-méthoxyéthoxy) éthanol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation industrielle et/ou professionnelle : peintures, vernis, encres, solvants, décapants, additifs, fluides hydrauliques...
<ul style="list-style-type: none"> • EGEE (2-éthoxyéthanol) et EGEEA (Acétate de 2-éthoxyéthyl) • DEGEE (2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol) • 1PG2ME (2-méthoxypropanol) et 1PG2MEA (Acétate de 2-méthoxypropyle) 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation industrielle stricte : intermédiaire de synthèse • Peintures, encres, produits ménagers, biocides... • Non commercialisé, impureté de synthèse du 2PG1ME utilisé dans les peintures, vernis, encre, agents de nettoyage, phytosanitaires
<ul style="list-style-type: none"> • EGBE (2-butoxyéthanol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Industrie des revêtements, peintures, vernis, laques, encres d'imprimerie, produits phytosanitaires, produits de nettoyage industriel et domestique...
<ul style="list-style-type: none"> • EGPhE (2-phénoxyéthanol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cosmétiques, peintures, vernis, encres, lubrifiants, phytosanitaires, agents de nettoyage...

*Ethers de glycol classés reprotoxiques

En 2006, le marché français des éthers de glycol était estimé à environ 30 000 tonnes (40 % appartenaient à des dérivés de la série E et 60 % à des dérivés de la série P), dont une faible proportion (130 tonnes) correspondait à des éthers de glycol classés reprotoxiques et réservés à un usage strictement professionnel. En 2006, le 2PG1ME et l' EGBE étaient parmi les éthers de glycol les plus commercialisés sur le marché français (5).

Au fil des années, une série de réglementations successives visant à interdire et à limiter l'usage des dérivés d'éthers de glycol jugés les plus nocifs a été mise en place. Bien que les éthers de glycol partagent certaines caractéristiques communes, chaque composé possède des propriétés toxicologiques qui lui sont propres. En 2015, onze éthers de glycol (EGDEE, EGME, EGMEA, EGDME, EGEE, EGEEA, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME, 1PG2MEA, DEGME) étaient classés reprotoxiques d'après les critères de la réglementation sur la classification, l'étiquetage et l'emballage dit « CLP » (Règlement (CE) n°1272/2008) et leur utilisation était interdite dans les cosmétiques (Règlement (CE) n°1223/2009). Les onze éthers de glycols concernés appartiennent aux substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Parmi eux, dix appartiennent aux catégories 1A² et 1B³ et sont concernés par des restrictions de mise sur le marché et d'emploi lorsque leur concentration dans des préparations dépasse certaines limites. A la réglementation européenne s'ajoute au niveau français (5) :

2. Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré.

3. Substances dont le potentiel cancérigène est supposé.

- trois décisions (décision du 5 mai 2003, décision du 17 septembre 2004 et décision du 23 novembre 2005) visant à interdire la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement et la mise sur le marché et l'utilisation de produits cosmétiques contenant certains éthers de glycol (EGDEE, EGME, EGMEA, EGDME, EGEE, EGEEA, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME, 1PG2MEA) ;
- une décision (décision du 24 août 1999) visant à interdire la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché de certains médicaments contenant certains éthers de glycol ;
- un arrêté (arrêté du 7 août 2003) sur l'interdiction de la fabrication et l'administration à des animaux des mélanges vétérinaires contenant certains éthers de glycol (EGDME, DEGDME, TEGDME).

Aussi, en France, une réglementation vise à protéger les travailleurs susceptibles d'être exposés à des substances CMR (articles R4412-17 à R4412-93 du Code du travail) par l'adoption de mesures de prévention, de mesures d'information et de formation, et une surveillance médicale renforcée. Par ailleurs, la réglementation REACH limite les usages du DEGME et du DEGBE en raison de leur toxicité cutanée et par voie inhalée, et le règlement (Règlement (CE) n°1223/2009) mentionne l'EGPhE dans la liste des agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques avec une concentration maximale de 1% dans les mélanges prêts à l'emploi (5).

1.2 Exposition de la population

Les données métrologiques concernant l'exposition des travailleurs et de la population générale aux éthers de glycol sont issues majoritairement de mesures d'exposition externe et des concentrations atmosphériques des composés étudiés. Toutefois, l'évaluation de l'exposition globale de la population aux éthers de glycol par des mesurages atmosphériques n'est pertinente que lorsqu'ils sont chauffés ou issus de l'emploi d'aérosols. Dans la mesure où ces composés sont peu volatils et bien absorbés par voie percutanée, il est recommandé d'avoir recours à la biométrie pour l'évaluation de l'exposition. Les métabolites urinaires des éthers de glycol sont considérés comme des indicateurs d'exposition pertinents d'autant plus qu'ils sont responsables de la toxicité de ces composés (4). Le tableau 2 présente les métabolites urinaires étudiés et les éthers de glycol correspondant (2).

I TABLEAU 2 I

Métabolites urinaires étudiés dans l'étude Esteban et éthers de glycol correspondant

Métabolites	Ethers de glycol
MAA (Acide méthoxyacétique)	EGME*, EGDME*, DEGME*, DEGDME*, TEGME, TEGDME*
MEAA (Acide méthoxyéthoxyacétique)	DEGME, TEGME
EAA (Acide éthoxyacétique)	EGEE, EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
BAA (Acide butoxyacétique)	EGBE, DEGBE, TEGBE
PAA (Acide propoxyacétique)	EGnPE
PhAA (Acide phénoxyacétique)	EGPhE
2-MPA (Acide méthoxypropionique)	1PG2ME

* Éthers de glycol classés reprotoxiques

L'exposition de la population aux éthers de glycol a lieu principalement par voie cutanée (sous forme de liquide ou de vapeurs) et par inhalation (sous forme de vapeurs). Les données actuelles indiquent que la voie cutanée apparaît prédominante en cas d'exposition aux éthers de glycol par contact et que la voie respiratoire est privilégiée en cas d'exposition aux éthers de glycol sans contact direct (sous forme de vapeurs), même si la voie cutanée demeure non négligeable. L'exposition de la population aux éthers de glycol par voie orale est considérée comme négligeable (4).

Si l'on retrouve la présence des éthers de glycol dans de nombreux produits de consommation (peintures, vernis, produits ménagers, cosmétiques...), on ne connaît pas, pour autant, le pourcentage global de ces produits qui en contiennent effectivement. Les données relatives à la présence d'éthers de glycol dans les produits de consommation proviennent notamment des organismes professionnels tels que le Conseil Européen des Fédérations des Industries Chimiques (CEFIC), le Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse (SICOS), la Fédération des Industries de la Parfumerie (FIP) et la Chambre Syndicale des Fabricants de Produits d'entretien et Désinfectants (ADEPHY) (6).

Cosmétiques

D'après la FIP, le DEGEE, l'EGPhE, l'EGBE et le DEGBE sont les quatre uniques éthers de glycol employés dans les produits cosmétiques fabriqués en France. Le DEGEE est un solvant solubilisant utilisé dans 1 à 10 % des préparations cosmétiques et dont la consommation est estimée à 160 tonnes par an en France. L'EGPhE est employé en tant que conservateur dans 50 % des produits cosmétiques (à l'exception des préparations alcooliques), dont 255 tonnes par l'industrie de la parfumerie française. L'EGBE et le DEGBE sont employés en tant que solvants dans les colorations capillaires ; les industries françaises en utilisent respectivement 5 et 100 tonnes (6).

Peintures, encres et vernis

Les éthers de glycol de la série E entrent dans la composition des peintures destinées au grand public, dans les préparations présentées en phase aqueuse, en tant qu'agents de tension, agents de coalescence, agent de compatibilité ou de véhicules additifs. Les concentrations maximales mesurées dans les peintures décoratives sont comprises entre 2 % (mats vinyliques) et 4,4 % (brillants acryliques) (6).

Produits de nettoyage

Dans les produits ménagers, l'EGBE, la DEGEE, le DEGBE, le 2PG1ME et le DPGME sont les éthers de glycol majoritairement retrouvés (3).

Alimentation

Concernant une exposition de la population aux éthers de glycol *via* les aliments et les eaux de boisson, les données actuelles révèlent qu'elle peut être considérée comme négligeable (4).

Peu de données sont disponibles sur la fraction de la population française réellement exposée aux éthers de glycol, et sur les niveaux d'imprégnation de la population à ces composés. Une étude INRS conduite chez des femmes de ménage utilisant des produits contenant de l'EGBE a mesuré de faibles concentrations en métabolites urinaires et a conclu à une exposition modérée (3). Une étude transversale de Nisse *et al.* a été réalisée à partir d'un échantillon de 120 participants issus de l'enquête IMEPOGE dans le Nord-Pas-de-Calais entre 2008 et 2010

afin de visualiser « le profil d'exposition de la population » aux éthers de glycol par la mesure des métabolites urinaires (7). Les résultats de l'étude ont montré la présence des métabolites recherchés (MAA, PAA, BAA, MEAA, EAA, PhAA et EEAA) dans plus de 90 % des échantillons à l'exception du 2-MPA (70 % des échantillons) dans des concentrations faibles. Des métabolites (MAA, 2-MPA, EAA et MEAA) issus d'éthers de glycols dont certains classés toxiques pour la reproduction ont été détectés dans une faible proportion de la population étudiée bien que des restrictions d'usage légales aient été établies.

1.3 Devenir dans l'organisme

Absorption et distribution

Pour la plupart des éthers de glycol, l'absorption percutanée est très importante, d'autant plus que leur poids moléculaire est faible et qu'ils sont présents en solution aqueuse. L'absorption par voie respiratoire est non négligeable dans certaines conditions de température et d'hygrométrie. Quelques minutes après l'absorption, les éthers de glycol se distribuent dans tous les compartiments et des concentrations importantes sont retrouvées dans le foie, les reins et la graisse (2). Néanmoins, le profil de distribution de ces composés demeure insuffisamment exploré.

Métabolisme

La métabolisation des éthers de glycols est très rapide et dépend de la position du groupement alcool sur la chaîne alkyle. Les dérivés de la série éthylénique possèdent une fonction alcool primaire qui subissent l'action de déshydrogénases pour aboutir à la formation d'acides alkoxyacétiques éliminés dans les urines. Certains des acides produits sont reprotoxiques, notamment l'acide méthoxyacétique (MAA) et l'acide éthoxyacétique (EAA). Le MAA et l'EAA sont considérés comme possédant la toxicité la plus importante parmi l'ensemble des métabolites. L'acide 2-butoxyacétique (2-BAA) issu du métabolisme de l'EGBE est décrit comme le plus puissant composé pour ses propriétés hémolytiques (2, 3). Une voie alternative impliquant l'action de monooxygénases à cytochrome P450 peut être mise en œuvre en cas de saturation de la première voie. Les isomères α de la série propylénique sont majoritaires et ne possèdent pas de fonction alcool primaire. Ils subissent une désalkylation par les cytochromes P450 à l'origine de la formation de CO₂, d'où leur moindre toxicité. Les isomères β minoritaires sont métabolisés en acides alkoxypropioniques potentiellement toxique, comme par exemple l'acide méthoxypropionique (MPA), et entraînent donc des effets toxiques semblables aux dérivés de la série éthylénique. Bien que les isomères β ne soient pas commercialisés, ils peuvent se retrouver en tant qu'impuretés de synthèse dans les isomères α (8).

Élimination

Les données disponibles indiquent que les éthers de glycol sont rapidement métabolisés, le temps de demi-vie plasmatique étant de l'ordre de 20 à 30 min. 80 % sont éliminés par voie urinaire sous forme libre ou conjuguée et il n'y a pas d'accumulation à long terme. Toutefois l'élimination est variable en fonction de l'éther de glycol considéré et du mode d'absorption. Les métabolites urinaires peuvent avoir des cinétiques d'éliminations plus lente. Pour les dérivés éthyléniques, la vitesse d'élimination augmente avec la longueur de la chaîne alkyl (butyl>éthyl>méthyl) ; les demi-vies du BAA, de l'EAA et du MAA, sont respectivement d'environ 6, 40 et 80 heures chez l'homme. Par ailleurs, il existe un facteur de variabilité

interindividuelle de formation des métabolites dû aux polymorphismes génétiques décrits pour les enzymes déshydrogénases et à l'absence ou la sous-représentation de diverses isoenzymes. Tous ces éléments pourraient favoriser l'apparition de manifestations plus toxiques dans des groupes ciblés de la population (2, 3).

1.4 Effets sanitaires

Les effets toxiques sont liés à la formation d'acides alcoxycarboxyliques : les acides alcoxyacétiques, métabolites des éthers de glycol de la série E et les acides alcoxypropioniques, métabolites des isomères β des éthers de glycol de la série P. Le fait que la métabolisation ne soit pas identique suivant l'éther de glycol considéré explique les différences de toxicité observées au sein de ce groupe de composés (6). Les données disponibles sur la toxicité de ces composés demeurent incomplètes. Les effets communs concernent le pouvoir irritant sur la peau et les muqueuses en cas de contact prolongé ou répété et les troubles neurologiques (sommolence, ébriété, céphalée, vertige, coma...) en cas d'exposition à des concentrations élevées ou répétées avec, dans ce cas, une atteinte neurologique progressive (1). Deux effets toxiques semblent particulièrement préoccupants : la toxicité hématologique et les troubles de la reproduction et du développement du fœtus.

Effets hématologiques

Les expérimentations animales ont mis en évidence le caractère hémolysant de certains dérivés éthyléniques dont notamment l'EGBE (9, 10). Chez l'homme, il n'a pas été rapporté de cas d'hémolyse chez les salariés exposés aux éthers de glycol mais certains éthers de glycol pourraient induire une neutropénie (baisse de globules blancs) dans des groupes de professionnels exposés (11).

Effets sur la reproduction et le développement du fœtus

Des études épidémiologiques ont suggéré l'existence d'un lien entre l'infertilité masculine (diminution de la concentration du sperme, oligospermie, difficulté à concevoir un enfant) et l'exposition professionnelle à certains éthers de glycol tels que l'EGEE, l'EGME et leurs acétates (12, 13). Les données relatives à l'existence d'un lien entre l'exposition aux éthers de glycol et l'infertilité féminine sont moins nombreuses (14). Il est à noter, cependant, que la qualité des études demeure inégale et que l'exposition simultanée à différents types de solvant rend la causalité difficile à établir. Deux études américaines prospectives menées dans l'industrie des semi-conducteurs ont montré un lien entre l'exposition aux éthers de glycol dans l'industrie et le risque d'avortement spontané (15). Des travaux ont suggéré un excès de risque de malformation (défaut de fermeture du tube neural, de fente palatine ou malformations multiples) chez les enfants exposés in utero aux éthers de glycol (16-18). Plus récemment, une étude française a mis en évidence une association entre une diminution des performances neurocognitives chez des enfants de 6 ans et des concentrations urinaires prénatales élevées de leur mère en acide éthoxyacétique (EAA) et acide phénoxyacétique (PhAA) (19).

Effets cancérogènes

L'expertise collective INSERM de 1999 a conclu que les données épidémiologiques disponibles sur la relation entre l'exposition aux éthers de glycol et la formation de cancers chez l'homme n'apportent pas un niveau de preuve suffisant sur le potentiel cancérogène de ces solvants (3), même si des études conduites chez l'animal vont dans le sens de cette relation (20).

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des éthers de glycol

Les métabolites urinaires des éthers de glycol reflètent une exposition interne récente ; 80 % sont éliminés par voie urinaire et il n'y a pas d'accumulation de ces composés à long terme dans l'organisme. Les concentrations des métabolites acides dans les urines sont bien corrélées au risque pour la santé chez l'homme et constituent donc des indicateurs biologiques pertinents dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires au sein de la population (8). L'interprétation des résultats de surveillance biologique de l'exposition aux éthers de glycol doit tenir compte des co-expositions éventuelles et des variations de l'équipement enzymatique dont dispose les personnes exposées (en alcool et aldéhydes déshydrogénases).

Récemment, des organismes ont développé plusieurs valeurs seuils afin d'interpréter les niveaux de concentration biologiques en métabolites des éthers de glycol mesurés, en termes d'effets sanitaires. La Commission allemande de biosurveillance a proposé deux valeurs seuil (HBM-I ET HBM-II) appliquées à la biosurveillance, pour le MAA basée sur des effets teratogènes chez le lapin et une valeur seuil (HBM-I) pour l'EAA urinaire issue d'effets foetoxiques chez le rat et le lapin (21). L'HBM-I (Human biomonitoring value), représente la concentration biologique en métabolite en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles, de l'avis de la Commission allemande de biosurveillance), il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. La valeur **HBM-I** doit être considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire. Elle est égale à **0,4 mg/g de créatinine pour le MAA** et à **5 mg L⁻¹ pour l'EAA**. L'HBM-II représente la concentration biologique en métabolite au-dessus de laquelle (d'après les données scientifiques actuelles, de l'avis de la Commission allemande de biosurveillance), il existe un risque d'augmentation des effets sur la santé et, par conséquent, des mesures d'action sont nécessaires afin de réduire les expositions. La valeur **HBM-II est égale à 1,6 mg/g de créatinine pour le MAA**. Actuellement, il n'existe aucune valeur HBM-I pour le PAA, BAA, PhAA, MEAA et EEAA et aucune valeur HBM-II pour l'EAA, le PAA, BAA, PhAA, MEAA et EEAA.

Les « Biomonitoring equivalents (BEs) » développées par Hayes *et al*, forment un deuxième type de valeurs d'interprétation basées sur des effets sanitaires. Ces valeurs sont définies comme la concentration de l'indicateur biologique d'exposition correspondant à une valeur guide sanitaire concernant la substance chimique ; ces valeurs guides pouvant être une dose journalière tolérable ou encore une concentration sans effet (*Derived non effect level* [DNEL]). Les DNEL correspondant aux éthers de glycol ont été dérivés des valeurs limites figurant dans les dossiers de la réglementation Reach. Les valeurs BEs ont été élaborées pour être utilisées comme des valeurs de gestion à un niveau populationnel et ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif (22, 23). Les valeurs proposées par la Commission allemande de biosurveillance et Hays *et al* pour les BEs (24) sont consignées dans le tableau 3.

I TABLEAU 3 I

Valeurs seuils appliquées à la biosurveillance disponibles pour les éthers de glycol en population générale étudiés dans Esteban dans les urines

Biomarqueur urinaire	Ether de Glycol concerné	BE (µg/L)	HBM-I	HBM-II
MAA			400 µg/g de créatinine	1600 µg/g de créatinine
EAA			5000 µg/L	
PAA	EGnPE	21 000		
BAA	EGBE	153 000		
	EGBEA	207 000		
PhAA	EGPhE	6 000		
MEAA	DEGME	205 000		
EEAA	DEGEE	264 000		

Les concentrations urinaires des métabolites des éthers de glycol présentent une variabilité intra-individuelle, liées au métabolisme des éthers de glycol, à la dilution urinaire et aux éventuelles expositions récentes. Cette variabilité rend donc difficile l'interprétation individuelle d'un niveau d'imprégnation observé lors d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel. L'ajustement des teneurs en éthers de glycol sur la concentration de créatinine urinaire permet *a minima* de considérer l'impact de la dilution urinaire sur les concentrations mesurées (25).

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Contexte et objectif

L'action 43 du PNSE2 prévoit la mise en place d'un programme pluriannuel de biosurveillance de la population française. Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France⁴, repose dans l'immédiat sur la mise en œuvre de deux études :

- un volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe dont les derniers résultats ont été publiés en décembre 2017 ;
- une étude nationale transversale nommée Esteban (Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) qui concerne la population générale française âgée de 6 à 74 ans.

Les objectifs du volet environnemental de l'étude Esteban concernant les éthers de glycol étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'imprégnation par les éthers de glycol de la population française continentale, mesurés à partir de prélèvements urinaires recueillis et établir des valeurs de référence (ces valeurs ne sont pas présentées ici et seront présentées ultérieurement pour l'ensemble des biomarqueurs caractérisés dans Esteban) ;
- comparer les niveaux d'imprégnation par les éthers de glycol avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population adulte.

2.2 Population

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin).

Le dosage des éthers de glycol dans les urines a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de 500 adultes et 200 enfants chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour le dosage des éthers de glycol.

4. Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

2.3 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papiers ou *via* internet selon le choix des participants).

Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article spécifique décrivant le protocole de l'étude (26).

Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang, urines, mèche de cheveux) ont été effectués dans le cadre d'un examen de santé. Pour se faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de Santé de l'Assurance Maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine

Le jour de l'examen de santé, le recueil urinaire était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations pouvant impacter les dosages des biomarqueurs, notamment celui des bisphénols.

L'ensemble des échantillons en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservé dans des congélateurs à -80°C. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de l'enquête.

2.5 Dosage des éthers de glycol

Le laboratoire Labocea disposait d'un volume de 2 mL d'urine pour réaliser l'analyse. Les échantillons étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP) de 1, 2 ou 3 mL. Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de ces composés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-

MS/MS) en mode MRM (Multiple Reaction Monitoring). L'analyse nécessitait 1 mL d'urine, additionné d'une solution de tampon TBHAS (sulfate de tetrabutylammonium hydrogéné), d'acétone et, puis d'une dérivation avec du bromure de pentafluorobenzyl dans du dichlorométhane.

La limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ) ont été déterminées par le laboratoire avec une probabilité donnée. La LOD et la LOQ calculées pour toutes les molécules sont présentées dans le tableau 4.

Une LOQ maximale définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en conditions standards a été déterminée à 1000 µg L⁻¹ pour chaque analyte.

I TABLEAU 4 I

Limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) atteintes pour les dosages des éthers de glycol (en µg L⁻¹)

Congénères	LOD (µg L ⁻¹)	LOQ (µg L ⁻¹)
MAA	3	10
EAA	3	10
BAA	3	10
PhAA	3	10
PAA	3	10
MPA	3	10
MEAA	3	10
EEAA	3	10

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 5 points de concentration et vérifiée tous les 100 échantillons. De même, l'étalonnage proche de la LOQ a été vérifié tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique. Des contrôles de qualité internes (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Les calculs de fidélité intermédiaire et d'incertitude (k=2) ont été réalisés sur plusieurs niveaux de concentration (proche LOQ, moyen et élevé).

2.6 Analyse statistique

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique (MG), avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95 (P95). Les résultats sont présentés pour la population totale, par sexe et par tranche d'âge. Les résultats pour l'échantillon des enfants sont non pondérés en raison notamment du faible effectif.

Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est modélisé par un plan de sondage stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou

regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000 - 100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article du protocole de l'étude (26).

Le dosage des éthers de glycol urinaires a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de sujets parmi les individus qui avaient accepté de participer au volet biologique de l'étude et disposaient d'une quantité d'urine suffisante en biothèque pour permettre l'analyse.

Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores, méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et les non-répondants. Enfin, un calage a été effectué en utilisant les marges issues du recensement permettant à la population d'étude d'être comparable avec la population source selon certains critères (âge, sexe, niveau de diplôme...).

Traitement des données censurées à gauche

Pour chaque biomarqueur mesuré, la LOD et la LOQ étaient constantes pour l'ensemble des échantillons analysés. Certaines concentrations pouvaient être à des niveaux non détectés (inférieurs à la LOD), ou détectés mais non quantifiés (compris entre la LOD et la LOQ).

Pour traiter ce type de données, la méthode d'imputation multiple par équations chaînées (Multiple Imputation by Chained Equations, MICE), sous STATA (ICE) a été utilisée.

Cette méthode a l'avantage de prendre en compte l'incertitude liée au processus d'estimation des données censurées. Elle consiste à générer M bases de données complètes (ici M=10), en utilisant un modèle d'imputation. Chaque base de données complète est analysée séparément par des méthodes standards et fournit M estimateurs du paramètre d'intérêt (moyenne géométrique, percentiles, etc.), qui sont ensuite combinés pour tenir compte de l'incertitude résultant de la méthode d'imputation multiple (27). L'estimateur combiné du paramètre d'intérêt est obtenu par la moyenne des M estimateurs. La variance combinée de cet estimateur est calculée en prenant en compte les variances inter- et intra-imputation.

Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Aucune recherche de déterminants n'a été faite pour l'échantillon des enfants en raison du faible effectif (n = 200).

Chez les adultes, les déterminants de l'imprégnation par les éthers de glycol ont été identifiés par une analyse de régression multi-variables. Un modèle linéaire généralisé (Generalized linear Model) a été utilisé. Les concentrations en éthers de glycol ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle. Certains facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés a priori au vu de la littérature. Par ailleurs d'autres facteurs de confusion et d'exposition ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur des critères statistiques tels que le critère d'information d'Akaike (AIC). La forme de la relation des facteurs de risque et d'ajustement de type continu a été ajustée en utilisant des fonctions splines cubique naturelle.

La construction du modèle (choix du nombre de degré de liberté des fonctions splines) et la validation du modèle (vérification de la normalité et de l'homoscédacité des résidus) ont été effectuées sur un seul jeu de données imputées. Toutes les analyses réalisées ont pris en compte le plan d'échantillonnage de l'étude.

L'estimation des paramètres du modèle final ont été réalisés sur 10 jeux de données imputées. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations en métabolites urinaires des éthers de glycol :

- associé à une augmentation interquartile des facteurs de risque quantitatifs ;
- par rapport à une référence pour les facteurs d'exposition qualitatifs.

Quatre modèles ont été construits pour les métabolites quantifiés à plus de 60 % chez les adultes : MAA, 2-MPA, PhAA et EEAA.

Les variables testées chez les adultes pour les éthers de glycol sont listées en annexe 1.

Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA et la version R 3.5.2 (R Development Core Team, 2008) qui, *via* le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES

3.1 Résultats des analyses descriptives chez les enfants et les adultes

Le dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol a été réalisé chez 200 enfants âgés de 6 à 17 ans et 500 adultes âgés de 18 à 74 ans. Les taux de quantification et la distribution (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires des métabolites des éthers de glycol sont présentés dans les tableaux 5 à 8. Les distributions pour chaque métabolite, détaillées pour les adultes et les enfants (non pondérées du fait du faible effectif), par sexe et tranches d'âge, sont présentées en annexe 2.

Dans l'étude Esteban, 100 % des enfants présentaient un niveau quantifiable pour au moins un des 8 métabolites d'éthers de glycol. Le MAA et le PhAA ont été quantifiés dans 100 % des échantillons, le BAA, le 2-MPA et l'EEAA dans 70 à 85 % des échantillons (72, 84 et 85 % respectivement). Le MEAA et l'EAA ont été quantifiés dans un peu plus de la moitié des échantillons (54,5 et 58 % respectivement). Le PAA a été très peu quantifié (5 %). La concentration moyenne urinaire la plus élevée a été observée pour le PhAA (**464,7 µg/L** soit 493,6 µg/g de créatinine), métabolite de l'EGPhE. Le 95^e percentile de la distribution était égal à 2355,5 µg/L (soit 3878,2 µg/g de créatinine). Les moyennes géométriques des concentrations urinaires du MAA, BAA, 2-MPA et EEAA étaient respectivement égales à **97 µg/L** (soit 103 µg/g de créatinine), **14,7 µg/L** (soit 15,6 µg/g de créatinine), **20,2 µg/L** (soit 21,4 µg/g de créatinine) et **86,3 µg/L** (soit 91,5 µg/g de créatinine). Les 95^e percentiles des distributions étaient respectivement égaux à **332,3 µg/L** (soit 345,7 µg/g de créatinine), **51,5 µg/L** (soit 74 µg/g de créatinine), **90,3 µg/L** (soit 98,3 µg/g de créatinine) et **1014,6 µg/L** (soit 1049,5 µg/g de créatinine). Les concentrations urinaires moyennes n'ont pas pu être calculées pour l'EAA, le PAA et le MEAA, du fait du taux de censure élevé pour ces métabolites.

Les résultats d'imprégnation par les éthers de glycol chez les enfants, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux 5 et 6 (résultats non pondérés).

I TABLEAU 5 I

Pourcentage de quantification et distribution des concentrations urinaires des métabolites des éthers de glycol (µg/L) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)*

	n	% LOQ	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95
MAA	200	100	97	[87,8 ; 107,1]	40,8	59,0	87,6	160,3	270,5	332,3
EAA	200	58	NC	NC	<LOQ	<LOQ	14,6	29,4	57,4	83,6
BAA	200	72	14,7	[13,1 ; 16,4]	<LOQ	<LOQ	14,6	23,9	42,1	51,5
PhAA	200	100	464,7	[409,3 ; 529,4]	159,7	243,2	445,3	844,8	1626,6	2355,5
PAA	200	5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2-MPA	200	84	20,2	[17,6 ; 23]	<LOQ	12,2	19,6	36,1	61,4	90,3
MEAA	200	54,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	11,7	20,3	32,3	49,3
EEAA	200	85	86,3	[68,9 ; 106,7]	<LOQ	29,5	124,3	234,6	498,7	1014,6

NC = non calculé du fait du taux important de censure >40%, * résultats non pondérés

I TABLEAU 6 I

Pourcentage de quantification et distribution des concentrations urinaires des métabolites des éthers de glycol ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016) *

	n	% LOQ	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95
MAA	200	100	103	[92,4 ; 115]	36,0	59,9	105,6	165,3	273,7	345,7
EAA	200	58	NC	NC	<LOQ	<LOQ	14,7	34,0	66,6	94,9
BAA	200	72	15,6	[13,6 ; 17,9]	<LOQ	<LOQ	20,5	28,9	52,6	74,0
PhAA	200	100	493,6	[423,2 ; 576,9]	134,7	228,0	503,3	1030,2	1945,2	3878,2
PAA	200	5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2-MPA	200	84	21,4	[18,6 ; 24,5]	<LOQ	10,7	22,4	36,9	70,6	98,9
MEAA	200	54,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	10,4	23,7	42,0	71,1
EEAA	200	85	91,5	[72,3 ; 113,7]	<LOQ	31,9	126,0	274,3	540,7	1049,5

NC = non calculé du fait du taux important de censure >40%. * résultats non pondérés

Parmi les cinq métabolites dosés pour lesquels on disposait d'une valeur BE (PAA, BAA, PhAA, MEAA et EEAA), aucun des enfants ne présentait de concentrations urinaires supérieures aux BEs. Les résultats ont révélé qu'aucun des enfants ne présentait de concentration urinaire en MAA supérieure à la valeur seuil HBM-II (niveau d'action) fixée à 1600 $\mu\text{g/g}$ de créatinine mais que dix d'entre eux présentaient une concentration urinaire en MAA supérieure à la valeur seuil HBM-I (niveau de contrôle) ce qui représentait 5 % de l'effectif total. Concernant l'EAA, aucun des échantillons dosés ne présentait de valeur supérieure à la valeur seuil HBM-I fixé à 400 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.

Dans l'étude Esteban, 99,8 % des adultes présentaient un niveau quantifiable pour au moins un des 8 métabolites d'éthers de glycol. Le PhAA, le MAA et l'EEAA ont été quantifiés dans la quasi-totalité des échantillons (99,8, 98,4 et 93,8 % respectivement), et l'EAA et le 2-MPA dans 50 à 60 % des échantillons (51,4 et 59,2 % respectivement). Le BAA et le MEAA ont été quantifiés de manière plus faible (37 et 28,2 % respectivement). Le PAA a été très peu quantifié (2,2 %). La concentration moyenne urinaire la plus élevée a été observée pour le PhAA (**254 $\mu\text{g/L}$** soit 328 $\mu\text{g/g}$ de créatinine), métabolite de l'EGPhE. Le 95^e percentile de la distribution était égal à **3721,2 $\mu\text{g/L}$** (soit 5207,7 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Les moyennes géométriques des concentrations urinaires du MAA, 2-MPA et EEAA étaient respectivement égales à **72 $\mu\text{g/L}$** (soit 93 $\mu\text{g/g}$ de créatinine), **14 $\mu\text{g/L}$** (soit 18 $\mu\text{g/g}$ de créatinine), **61,3 $\mu\text{g/L}$** (soit 79,1 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Les 95^e percentiles des distributions étaient respectivement égaux à **316,3 $\mu\text{g/L}$** (soit 507,4 $\mu\text{g/g}$ de créatinine), **112,7 $\mu\text{g/L}$** (soit 147,2 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et **727,8 $\mu\text{g/L}$** (soit 944,8 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Les concentrations urinaires moyennes n'ont pas pu être calculées pour l'EAA, le BAA, le PAA et le MEAA, du fait de taux de censure élevé.

Les résultats d'imprégnation aux éthers de glycol chez les adultes, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

I TABLEAU 7 I

Pourcentage de quantification et distribution des concentrations urinaires des métabolites des éthers de glycol ($\mu\text{g/L}$) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)*

	n	% LOQ	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
MAA	500	98,4	72,0	[64,2 ; 80,8]	25,3	42,1	70,7	122,1	204,2	316,3	[234,0 ; 483,8]
EAA	500	51,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	10,1	20,3	38,3	58,1	[45,1 ; 71,7]
BAA	500	37,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	15,5	33,7	45,8	[37,7 ; 55,8]
PhAA	500	99,8	254,0	[214,5 ; 300,8]	42,8	83,7	222,0	708,0	1732,8	3721,2	[2087,1 ; 6952,9]
PAA	500	2,20	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
2-MPA	500	59,2	14,0	[11,8 ; 16,5]	3,5	<LOQ	13,0	29,3	60,7	112,7	[71,2 ; 222,0]
MEAA	500	28,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	11,1	20,3	26,1	[23,1 ; 28,0]
EEAA	500	93,8	61,3	[50,4 ; 74,5]	12,4	25,0	56,3	126,0	334,6	727,8	[436,8 ; 1110,1]

NC = non calculé du fait du taux important de censure >40%. * résultats pondérés

I TABLEAU 8 I

Pourcentage de quantification et distribution des concentrations urinaires des métabolites des éthers de glycol ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016) *

	n	% LOQ	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
MAA	500	98,4	93,0	[82,4 ; 104,9]	29,8	46,4	85,8	168,9	330,2	507,4	[374,1 ; 627,6]
EAA	500	51,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	12,3	28,7	67,8	119,8	[85,0 ; 154,2]
BAA	500	37,0	NC	[13,6 ; 17,9]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	22,2	48,3	78,2	[59,1 ; 114,7]
PhAA	500	99,8	328,0	[274,5 ; 391,8]	46,4	96,3	290,8	958,4	3224,4	5207,7	[3939,4 ; 6577,7]
PAA	500	2,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
2-MPA	500	59,2	18,0	[15,5 ; 21,0]	<LOQ	7,8	16,2	38,3	88,3	147,2	[104,9 ; 187,8]
MEAA	500	28,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	13,3	27,3	48,8	[34,6 ; 58,2]
EEAA	500	93,8	79,1	[66,1 ; 94,8]	17,9	30,7	62,6	164,2	455,6	944,8	[567,1 ; 1476,7]

NC = non calculé du fait du taux de censure beaucoup trop important >40%. * résultats pondérés

Parmi les cinq métabolites dosés pour lesquels on disposait d'une valeur BE (PAA, BAA, PhAA, MEAA et EEAA), tous les niveaux de concentrations observés étaient inférieurs aux BEs proposés sauf pour le PhAA, pour lesquels 17 adultes présentaient des niveaux de concentration en PhAA supérieurs à la BE proposé de 6000 $\mu\text{g/L}$. Le dosage urinaire du MAA pour lequel on dispose de deux valeurs HBM a révélé que 37 adultes dépassaient la valeur seuil HBM-I (niveau de contrôle) fixée à 400 $\mu\text{g/g}$ de créatinine et qu'ils étaient 5 adultes à dépasser la valeur seuil HBM-II (niveau d'action) fixée à 1600 $\mu\text{g/g}$ de créatinine (concentrations mesurées égales à 1668,7 ; 2429,3 ; 3109,5 et 2025,3 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Concernant l'EAA, aucune des concentrations mesurées n'était supérieure à l'unique valeur seuil disponible HBM-I fixé à 5000 $\mu\text{g/L}$.

3.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales

Niveaux mesurés en France

En France, Esteban est la première et unique étude à mesurer l'imprégnation par les éthers de glycol chez les enfants. Les études françaises et étrangères disponibles se sont concentrées sur la population adulte. Les résultats issus du dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol chez les enfants ne pourront donc pas faire l'objet de comparaisons.

À l'heure actuelle, les données disponibles relatives à l'imprégnation aux éthers de glycol au sein de la population générale adulte non professionnellement exposée restent encore limitées. En France, en population générale, il n'existe pas d'étude antérieure permettant de faire une comparaison temporelle. Les études françaises disponibles sont notamment issues de la cohorte PELAGIE. L'étude PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens- Etude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) est une enquête de cohorte mères-enfants qui a inclus 3421 femmes en début de grossesse en Bretagne entre 2002 et 2005. Cette enquête a pour objectif d'étudier les conséquences à long terme des expositions prénatales et pendant l'enfance à divers contaminants environnementaux et professionnels sur la grossesse et le développement de l'enfant. Plusieurs études ont analysé l'exposition maternelle aux éthers de glycol à partir d'un échantillon de la cohorte PELAGIE (entre 200 et 580 femmes enceintes incluses) (17 ; 19 ; 28, 29, 30) .

Les études de Cordier *et al.* (17), Garlantézec *et al.* (2013) (30), et Béranger *et al.* (19) ont analysé respectivement un échantillon de 451, 580 et 519 femmes enceintes de la cohorte PELAGIE entre 2002 et 2005. La LOD des métabolites des éthers de glycol dans ces études était égale à 0,05 mg/L sauf dans l'étude de Béranger (LOD = 0,003 mg/L). Par comparaison, la LOD dans l'étude Esteban était égale à 0,003 mg/L. Dans les trois études issues de la cohorte PELAGIE, les niveaux moyens de concentration les plus élevés étaient observés pour le PhAA (médianes respectivement égales à 0,60, 0,48 et 0,39 mg/L) et ils étaient proches de celui observé dans Esteban chez les femmes (médiane = 0,44 mg/L). Le MAA était le second métabolite dont le niveau de concentration mesuré était le plus élevé et ce niveau était de même ordre de grandeur dans les études de Cordier *et al.*, Garlantézec *et al.* (2013), Béranger *et al.*, et l'étude Esteban (médianes comprises entre 0,05 et 0,07 mg/L). Concernant l'EEAA, le 2-MPA et l'EAA, les valeurs moyennes (médianes) étaient supérieures dans l'étude de Garlantézec *et al.* (2013) à celles observées dans les études de Cordier *et al.* (2012), Béranger *et al.* (2017) et l'étude Esteban qui étaient proches entre-elles. Concernant le BAA, le PAA et le MEAA, les médianes n'ont pas été calculées dans notre étude, en raison du taux de censure important.

Une autre étude disponible de Nisse *et al* a été réalisée dans le Nord-Pas-De-Calais à partir de la cohorte IMEPOGE entre 2008 et 2010 (7). Dans cette étude transversale, un échantillon de 120 adultes âgés de 20 à 59 ans a été constitué afin d'évaluer le niveau d'imprégnation à 8 métabolites d'éthers de glycol (MAA, PhAA, EEAA, 2-MPA, EAA, BAA, PAA et MEAA) avec une limite de détection égale à 0,01 mg/L (LOD = 0,003 mg/L dans l'étude Esteban) et une limite de quantification égale à 0,05 mg/L (LOQ = 0,01 mg/L dans l'étude Esteban). La concentration moyenne⁵ en MAA dans l'étude Nisse *et al* était similaire à celle mesurée dans Esteban mais les concentrations moyennes en PhAA et en EEAA étaient supérieures dans Nisse *et al.* comparées à celles d'Esteban.

5. Moyenne géométrique calculée en prenant compte uniquement les valeurs supérieures à la LOQ.

Niveaux mesurés à l'étranger

Il existe également très peu d'études étrangères d'imprégnation par les éthers de glycol au sein de la population générale. Une étude allemande de Fromme *et al.* publiée en 2013 a analysé un échantillon de 44 adultes de 19 à 52 ans issus de la Bavière. Un dosage sur les urines de 24 heures a été effectué afin d'étudier la présence de métabolites d'éthers de glycol avec une limite de quantification égale à 0,01 mg/L. La médiane du MAA dans cette étude (0,11 mg/L) était proche de celle retrouvée dans Esteban (0,07 mg/L) tandis que la médiane du PhAA (0,8 mg/L) était supérieure à celle retrouvée dans l'étude Esteban (0,22 mg/L). Les médianes des autres métabolites de l'étude allemande dont l'EAA, le BAA et le 2-MPA étaient inférieures à 0,01 mg/L.

D'autres études étrangères réalisées en Asie (Taiwan, Chine, Japon) ont été écartées de l'analyse bibliographique car la taille des échantillons analysés étaient trop faibles, réalisées sur des populations spécifiques de travailleurs et/ou les données recueillies étaient trop anciennes.

Afin de comparer les résultats avec d'autres études, il est important de tenir compte, dans la mesure où les informations sont disponibles, des différences méthodologiques qui existent : le type d'échantillon, le mode de recueil urinaire (1^e urines du matin pour la quasi-totalité des études consignées dans le tableau sauf l'étude allemande qui a analysé les urines de 24 heures) et les méthodes analytiques de dosage (notamment les limites de détection et de quantification). Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

I TABLEAU 9 I

Comparaison des concentrations urinaires non ajustées en métabolites urinaires des éthers de glycol chez les adultes en France et à l'étranger

Pays/ étude	Année	Population	N	MG (mg/L)	P50 (mg/L)	P95 (mg/L)	LOD LOQ (mg/L)	%>LOD ou LOQ
MAA								
France, Estéban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	0,07	0,07	0,32	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	100>LOD 98,4>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	<0,05	-	LOD = 0,05	28,8>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	0,11	0,09	-	LOD = 0,05	28>LOD
France, PELAGIE Béranger et al 2017	2002-2005	Femmes adultes enceintes	204	-	0,06	-	LOD = 0,003	97>LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	0,08	-	-	LOQ = 0,05	54,4>LOQ
Allemagne, Fromme et al 2013	2015	Adultes 19-52 ans	44	-	0,11	0,30	LOQ = 0,01	100>LOD
PhAA								
France, Estéban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	0,25	0,22	3,72	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	100>LOD 99,8>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	0,36	-	LOD = 0,05	93>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	0,49	0,48	-	LOD = 0,05	93>LOD
France, PELAGIE Béranger et al 2017	2002-2005	Femmes adultes enceintes	204	-	0,39	-	LOD = 0,003	100>LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	1,38	-	-	LOQ = 0,05	85,7>LOQ
Allemagne, Fromme et al 2013	2015	Adultes 19-52 ans	44	-	0,80	23,6	LOQ = 0,01	100>LOD
EEAA								
France, Estéban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	0,06	0,05	0,72	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	99,6>LOD 93,8>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	< 0,05	-	LOD = 0,05	18>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	-	0,09	-	LOD = 0,05	17- 19>LOD
France, PELAGIE Béranger et al 2017	2002-2005	Femmes adultes enceintes	204	-	0,03	-	LOD = 0,003	91>LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	0,16	-	-	LOQ = 0,05	46,1>LOQ
2-MPA								
France, Estéban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	0,01	0,01	0,11	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	91,6>LOD 59,2>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	<0,05	-	LOD = 0,05	5>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	0,15	0,13	-	LOD = 0,05	6-7>LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	-	<0,05	-	LOQ = 0,05	0>LOQ 70,2>LOD
Allemagne, Fromme et al 2013	2015	Adultes 19-52 ans	44	-	<0,01	0,02	LOQ = 0,01	34>LOD

France, Esteban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	NC	0,01	0,06	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	83>LOD 51,4>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	<0,05	-	LOD = 0,05	4>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	0,07	0,06	-	LOD = 0,05	4-5>LOD
France, PELAGIE Béranger et al 2017	2002-2005	Femmes adultes enceintes	204	-	0,02	-	LOD = 0,003	94>LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	NC			LOQ = 0,05	3,6>LOQ
Allemagne, Fromme et al 2013	2015	Adultes 19-52 ans	44	-	<0,01	0,09	LOQ = 0,01	45>LOD
BAA								
France, Esteban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	NC	NC	0,05	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	84>LOD 37>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	0,10	-	LOD = 0,05	92>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	0,13	0,13	-	LOD = 0,05	93-96 >LOD
France, PELAGIE Béranger et al 2017	2002-2005	Femmes adultes enceintes	204	-	0,04	-	LOD = 0,003	100>LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	-	< 0,05		LOQ = 0,05	13,6>LDQ
Allemagne, Fromme et al 2013	2015	Adultes 19-52 ans	44	-	0,01	0,12	LOQ = 0,01	52>LOD
MEAA								
France, Esteban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	NC	NC	NC	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	10,8>LOD 2,2>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	< 0,05	-	LOD = 0,05	11>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	519	0,09	0,07	-	LOD = 0,05	12-14 >LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	-	< 0,05		LOQ = 0,05	0>LDQ
Allemagne, Fromme et al 2013	2015	Adultes 19-52 ans	44	-	NC	NC	LOQ = 0,01	0>LOD
MEAA								
France, Esteban	2014-2016	Adultes 18-74 ans	500	NC	NC	0,03	LOD = 0,003 LOQ = 0,01	61,4>LOD 28,2>LOQ
France, PELAGIE Cordier et al. 2012	2002-2005	Femmes adultes enceintes	580	-	<0,05	-	LOD = 0,05	55>LOD
France, PELAGIE Garlantézec et al. 2012, 2013	2002-2005	Femmes adultes enceintes	451 puis 519	0,25	0,23	-	LOD = 0,05	56-70 >LOD
France, IMEPOGE	2008	Adultes 20-59 ans	120	-	<0,05		LOQ = 0,05	1,9>LDQ

4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LES ÉTHERS DE GLYCOL CHEZ LES ADULTES

Compte tenu des taux importants de résultats censurés pour les métabolites EAA, BAA, PAA et MEAA, seuls les déterminants de l'exposition aux métabolites MAA, PhAA, 2-MPA et EAAA ont été étudiés chez les adultes.

MAA

La recherche des déterminants de l'exposition chez les adultes âgés de 18 à 74 ans a permis d'observer une influence des déterminants suivants sur l'imprégnation par le **MAA** : **le statut de fumeur, le fait d'utiliser des produits de soin pour les cheveux et le fait d'utiliser du vernis et du dissolvant à ongles**. L'imprégnation par le MAA était augmentée de 36,1 % [7,8 ; 71,9] chez les adultes fumeurs par rapport aux non-fumeurs, de 29,3 % [0,02 ; 67,1] chez les personnes utilisant des produits de soin pour les cheveux moins d'une fois par mois par rapport à celles n'en utilisant pas et de 41,5 % [9,14 ; 83,6] chez celles utilisant du vernis et du dissolvant par rapport à celles n'en utilisant pas. La concentration moyenne urinaire en MAA avait tendance à augmenter chez les personnes étant en contact ou utilisant des **produits de toilette pour animaux domestiques** (30,4 % [-0,7 ; 71,1]) par rapport aux personnes n'en utilisant pas, et chez les personnes réalisant des **travaux dans l'habitat ancien** (ponçage, décapage vieilles peintures,...) (29,4 % [-0,7 ; 71,1]) par rapport à celles qui n'en réalisent pas. Par contre, des associations inverses ont été observées dans cette étude entre l'imprégnation et certains facteurs d'exposition (**contact ou utilisation de cire, liquide vaisselle et parfum et eau de Cologne**).

2-MPA

L'imprégnation par le **2-MPA** était influencée par **l'exposition récente aux produits ménagers, l'exposition aux produits de toilette pour animaux domestiques et la réalisation de travaux récents dans l'habitat**. Par rapport aux non exposés, l'imprégnation des individus qui déclaraient utiliser des produits ménagers 24 heures avant le prélèvement urinaire était augmentée de 69,7 % [20,3 ; 139,26]. Elle était augmentée de 53,4 % [4,52 ; 125,04] chez les individus qui déclaraient utiliser des produits ménagers entre 24 à 48 heures avant le prélèvement urinaire. L'imprégnation était augmentée de 89 % [24,5 ; 186,9] chez les personnes utilisant des produits de toilette pour animaux domestiques par rapport aux non exposées et de 46,9 % [7,26 ; 101,2] chez les personnes ayant réalisé des travaux dans l'habitat au cours des 2 derniers mois par rapport à celles qui déclarent ne pas en avoir réalisés. La concentration moyenne urinaire en 2-MPA avait tendance à augmenter avec **l'exposition aux colles** : hausse de 34,1 % [-0,4 ; 80,5] chez les individus déclarant utiliser de la colle (ex. modélisme, collage de bois, de plastique, de textile, de métal...) pendant les activités de loisirs ou de bricolage par rapport aux non exposés.

PhAA

Les concentrations moyennes en **PhAA** étaient associées à **l'utilisation de déodorants et de cosmétiques (produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles)** : l'imprégnation des individus qui déclaraient utiliser du déodorant chaque jour ou presque était augmentée de 55,7 % [0,4 ; 141,6] par rapport aux personnes déclarant ne pas en utiliser, et elle était augmentée de 147,1 % [59 ; 284,7] chez les personnes utilisant des produits de maquillage

(fond de teint, rouge à lèvres, démaquillant, fard...) ou du vernis et dissolvant à ongles par rapport à celles n'en utilisant pas. Ces concentrations montraient une tendance à augmenter avec l'utilisation de **produits de soins (crèmes, huiles, lotions, lait...)** « chaque jour ou presque » : augmentation de 55 % [-1,02 ; 142,76] par rapport aux personnes n'en utilisant pas.

EEAA

Chez les adultes, aucune association significative ni tendance n'ont été observées dans cette étude entre l'augmentation de la concentration en EEAA et les variables d'exposition disponibles dans cette étude.

Les résultats sont détaillés dans les tableaux 10 et 11 pour l'ensemble des facteurs du modèle final.

I TABLEAU 10 I

Variables associées aux concentrations urinaires en métabolites des éthers de glycol chez les adultes (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)†	MAA		2-MPA		PhAA		EEAA	
		% Variation	IC 95 %						
Présence d'enfant dans le foyer									
Pas d'enfant de moins de 18 ans	338 (65,8)	Référence		Référence		Référence		Référence	
Au moins un enfant de moins de 18 ans	162 (34,3)	-15,7	[-29,6 ; -0,9]	-11,2	[-35 ; 21,3]	-16,8	[-26,6 ; -5,6]	-17,6	[-29,4 ; -2,9]
Diplôme du participant									
Aucun diplôme, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, brevet de compagnon	147 (46,7)	Référence		Référence	-	Référence		Référence	
BAC Techno, général	97 (21,1)	7,4	[-17,9 ; 40,6]	-1,5	[-31,6 ; 41,9]	18,2	[-24,8 ; 85,9]	35,8	[-16,7 ; 122]
1 ^{er} cycle	129 (15,3)	2,9	[-18,1 ; 30]	3,1	[-29,4 ; 50,7]	4,5	[-33,5 ; 64,2]	2,3	[-38,4 ; 69,8]
2 ^{ème} cycle	127 (16,9)	9,4	[-11,8 ; 35,7]	50,8	[1,9 ; 123,2]	7,7	[-27,9 ; 60,9]	30,5	[-16,5 ; 103,8]
Sexe									
Homme	224 (50,2)	-	-	-	-	-	-	Référence	-
Femme	276 (49,8)	-	-	-	-	-	-	30,41	[-7,42 ; 83,71]
Statut tabagique									
Fumeur	116 (25,1)	36,1	[7,8 ; 71,9]	-	-	Référence		Référence	
Ex-fumeur	130 (23,0)	-5,7	[-23,8 ; 16,6]	-	-	-5,5	[-17,3 ; 8,0]	-3,8	[-21,0 ; 17,3]
Non-fumeur	254 (51,9)	Référence		-	-	-	-	-	-
Exposition produits toiletteage pour animaux domestique (shampooing...)									
Non	410 (81)	Référence		Référence		-	-	-	-
Oui	74 (19)	30,4	[-0,7 ; 71,1]	89	[24,5 ; 186,9]	-	-	-	-
Exposition récente aux produits ménagers									
Non	106 (19,7)	-	-	Référence		Référence		-	-
<24 heures	193 (39,8)	-	-	69,7	[20,3 ; 139,3]	41,3	[-6,5 ; 113,6]	-	-
24 – 48 heures	77 (15,2)	-	-	53,4	[4,5 ; 125]	-5,5	[-39,9 ; 48,7]	-	-
3 à 7 jours	117 (25,2)	-	-	17,8	[-17,4 ; 67,9]	-4	[-38 ; 48,7]	-	-
Exposition travaux dans habitat ancien									
Non	412 (83)	Référence		-	-	-	-	-	-
Oui	85 (17)	29,4	[-0,2 ; 67,7]	-	-	-	-	-	-

Exposition récente travaux habitat dans les 2 derniers mois							
Non	388 (78,3)			Référence			
Exposé	106 (21,7)			46,9	[7,3 ; 101,2]		
Exposition colle pendant les activités de loisirs et bricolage							
Non	398 (79,5)			Référence			
Oui	99 (20,6)			34,1	[-0,4 ; 80,5]		
Fréquence d'utilisation de produits de soins pour cheveux (gel, mousse, spray, laque...)							
Chaque jour ou presque	124 (28,3)	23,5	[-1,1; 54,1]				
De quelques fois par semaine à moins d'une fois par mois	141 (24,3)	29,3	[0 ; 67,1]				
Jamais	217 (47,4)		Référence				
Fréquence d'utilisation de vernis et dissolvant à ongles							
Chaque jour ou presque	92 (20,3)	41,5	[9,1 ; 83,6]	30,2	[-12,2; 92,9]		
De quelques fois par semaine à moins d'une fois par mois	115 (19,3)	-3,3	[-24,1; 23,2]	-19,1	[-50,6; 32,5]		
Jamais	287 (60,5)		Référence	Référence	-		
Fréquence d'utilisation de produits de soins pour le corps (crème, huile, lotion, lait...)							
Chaque jour ou presque	167 (34)				55	[-1 ; 142,8]	
De quelques fois par semaine à moins d'une fois par mois	174 (33)				11,9	[-28,3 ; 74,8]	
Jamais	138 (33)					Référence	
Fréquence d'utilisation de déodorant							
Chaque jour ou presque					55,7	[0,4; 141,6]	
De quelques fois par semaine à moins d'une fois par mois					-2,6	[-37,9 ; 52,9]	
Jamais						Référence	
Exposition aux produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles							
Non	247 (53,9)					Référence	
Oui	247 (46,1)				147,1	[58,8 ; 284,7]	
Traitement capillaire depuis 3 mois							
Non	327 (73,8)				Référence		
Oui	159 (26,2)			36,3	[-8,6 ; 103,4]		

† n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population

I TABLEAU 11 I

Variables associées aux concentrations urinaires en métabolites des éthers de glycol chez les adultes (variables quantitatives)

Variables quantitatives	P50 [P25 – P75]	MAA		2-MPA		PhAA		EEAA	
		%	IC 95 %	%	IC 95 %	%	IC 95 %	%	IC 95 %
Âge du participant (années)	48 [36 ; 59]	-2,3	[-18,0 ; 16,5]	-1,9	[-24,6 ; 27,6]	20,5	[-7,6 ; 57,1]	-15,9	[-20,6 ; 3,3]
Indice de masse corporel (kg/m ²)	-	-	-	-	-	-21,6	[-34,1 ; -6,6]	-	-
Créatinine (g L ⁻¹)	-0,2 [-0,8 ; 0,3]	37,3	[19,3 ; 58,0]	61,6	[-24,6 ; 27,6]	33,4	[0,8 ; 76,6]	74,1	[35,2 ; 124,2]

5. DISCUSSION

Les résultats de l'étude Esteban ont révélé qu'entre 2014 et 2016, 100 % des enfants et 99,8 % des adultes présentaient des concentrations urinaires quantifiées pour au moins un des 8 métabolites des éthers de glycol recherchés. Le PhAA et le MAA étaient les deux métabolites les plus fréquemment détectés aussi bien chez les adultes que chez les enfants dans l'intégralité des échantillons analysés (100 % des échantillons). Ces niveaux de détection élevés sont notamment en adéquation avec ceux observés dans l'étude Béranger *et al.* réalisée à partir des données de la cohorte de femmes enceintes PELAGIE entre 2002-2005, l'étude Nisse *et al.* à partir de la cohorte d'adultes d'IMEPOGE dans le Nord-Pas-De-Calais entre 2008-2010 et l'étude Fromme *et al.* en Allemagne à partir d'un échantillon d'adultes de la Bavière. Ces niveaux de détection démontrent que la population est très largement exposée aux molécules mères correspondantes dont beaucoup sont reprotoxiques : l'EGPhE dans le cas du PhAA et l'EGME, l'EGDME, le DEGME, le DEGDME, le TEGME ou encore le TEGDME dans le cas du MAA.

Les résultats d'Esteban montrent des niveaux d'imprégnation par le PhAA, MAA, EEAA, 2-MPA et EAA chez les adultes proches des niveaux observés dans les études de Cordier *et al.* et Béranger *et al.* issus de la cohorte PELAGIE chez les femmes enceintes entre 2002 et 2005. En revanche, les niveaux d'imprégnation par le PhAA chez les adultes dans Esteban étaient inférieurs aux niveaux mesurés dans l'étude de Nisse en 2008 au Nord-Pas-De-Calais et l'étude de Fromme *et al.* en Allemagne. Néanmoins, les dernières données disponibles ont un écart de 6 à 9 ans avec celles d'Esteban et incitent à être prudent sur les comparaisons, d'autant plus qu'il faut prendre en compte les différences méthodologiques existantes entre les études (limites de détection, mode de recueil des urines...).

Les résultats d'imprégnation aux éthers de glycol de notre étude ont montré que les concentrations moyennes en métabolites dont les moyennes géométriques avaient pu être calculées (MAA, PhAA, 2-MPA et EEAA) étaient supérieures chez les enfants de 6 à 17 ans comparées aux adultes de 18 à 74 ans. Néanmoins, la valeur du 99^e percentile de la distribution (P99) de chaque métabolite, excepté le PAA et le MEAA, était plus élevée chez les adultes que chez les enfants ; les concentrations maximales en métabolites mesurées chez les adultes étaient toutes supérieures aux concentrations maximales mesurées chez les enfants. Les niveaux de concentrations en métabolites plus élevés mesurés chez les adultes s'expliquent, très probablement, par le fait qu'ils disposent d'une plus grande probabilité d'être exposés à différents types de produits susceptibles de contenir des éthers de glycol tels que les peintures, les vernis, les cires à meubles ou encore les cosmétiques, que les enfants.

Dans notre étude, chez les enfants, aucune des concentrations urinaires mesurées ne dépassaient les valeurs BEs proposées pour le PAA, le BAA, le PhAA, le MEAA et l'EEAA, et les valeurs HBM-II (niveau d'action) de la Commission nationale de biosurveillance en Allemagne proposées pour le MAA et l'EAA. Chez les adultes, 3,4 % des concentrations urinaires en PhAA étaient supérieures à la valeur BE proposé de 6000 $\mu\text{g L}^{-1}$. Et ils étaient respectivement 37 et 5 adultes dont les concentrations urinaires en MAA dépassaient les valeurs HBM-I (niveau de contrôle) et HBM-II (niveau d'action).

Ces résultats démontrent que, malgré les dispositifs de restriction d'usage des éthers de glycol classés reprotoxiques et la limitation de la concentration en EGPhE dans les cosmétiques, il persiste une exposition non négligeable de la population adulte à ces molécules mères dont témoignent les niveaux élevés de concentrations en MAA et PhAA mesurés. La population des enfants y est également exposée.

Concernant la recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par les métabolites des éthers de glycol, celle-ci n'a pu être effectuée que chez les adultes en raison du faible effectif de

l'échantillon des enfants. Le choix a été fait de construire un modèle pour les éthers de glycol à partir des 4 métabolites les plus quantifiés soit le PhAA, le MAA, le 2-MPA et l'EEAA.

La recherche des déterminants a montré une association entre l'imprégnation par le MAA avec le statut de fumeur, l'utilisation de produits de soins pour le corps et de vernis et dissolvant à ongles. Le MAA est issu de métabolisme d'éthers de glycol jugés reprotoxiques pour la majorité d'entre eux (voir tableau 2). Concernant l'association retrouvée avec les cosmétiques, ces observations sont surprenantes compte tenu de l'interdiction d'usage de ces éthers de glycol classés reprotoxiques dans les cosmétiques et les médicaments ; leur usage est uniquement industriel/professionnel. L'association avec le tabac pourrait s'expliquer par l'emploi d'éthers de glycol, et en l'occurrence du TEGME en tant que solvants dans la formulation des liquides retrouvés dans les cartouches ou les flacons recharges des cigarettes électroniques (31). Ces résultats témoignent de la persistance de l'exposition extra-professionnelle de la population.

L'analyse multi-variables a montré une association entre l'imprégnation en PhAA et l'utilisation de cosmétiques (produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles) et de déodorants, et une tendance avec l'utilisation de produits de soin (crèmes, lotions, lait...). Ces résultats sont en adéquation avec la présence d'EGPhE, seul précurseur du PhAA, jusque dans 90 % des produits cosmétiques (4). L'EGPhE est employée en tant que conservateur ou fixateur dans de nombreux produits cosmétiques dans la limite maximale de 1 % de concentration dans ces produits. L'imprégnation élevée en PhAA observée dans la population s'explique très probablement par l'application répandue de cosmétiques et produits de soin au sein de la population et notamment féminine pour laquelle les concentrations en PhAA étaient plus élevées que chez les hommes. Nos résultats concordent avec ceux retrouvés dans l'étude de Nisse *et al.* qui a mis en évidence des niveaux de concentration en PhAA plus élevés chez les femmes et chez les utilisateurs de crèmes et soins pour le visage et les mains.

Le 2-MPA était le quatrième métabolite le plus quantifié dans notre étude (58,4 %). Les résultats ont mis en lumière des associations entre l'imprégnation en 2-MPA et l'exposition récente aux produits ménagers, aux produits de toilette pour animaux et la réalisation de travaux récents au sein de l'habitat. Le 2-MPA est le produit du métabolisme du 1PG2ME et de son acétate classés reprotoxiques et non commercialisés à ce titre. Toutefois, le 1PG2ME et son acétate peuvent se retrouver en tant qu'impuretés de synthèse du 2PG1ME employé dans les peintures, les encres, les vernis, les produits ménagers et nettoyeurs ou encore les phytosanitaires. L'association mise en évidence avec l'exposition aux produits ménagers et aux produits de toilette pour animaux est sûrement liée avec l'emploi du 2PG1ME dans les agents de nettoyage ; le 1PG2ME se retrouvant en tant que contaminant mineur au sein de ces préparations. La réalisation de travaux récents au sein de l'habitat peut être considérée comme un indicateur proxy d'exposition à des peintures, vernis ou encore des agents de nettoyage dans lesquels le 1PG2ME est potentiellement présent en tant que contaminant. Une tendance a également été mise en évidence avec l'utilisation de colles au cours des activités de loisirs et de bricolage. D'après les informations disponibles concernant l'usage du 2PG1ME, il semblerait qu'il n'entre pas dans la formulation des colles.

L'EEAA a été quantifié dans plus de 90 % des échantillons adultes (93,8 %) derrière le MAA et le PhAA. Ce métabolite est formé à partir de la métabolisation du DEGEE et du TEGEE qui entrent dans la formulation de peintures, de vernis, d'encres ou encore de produits ménagers. Le DEGEE est soumis à une restriction d'usage de sa concentration dans les cosmétiques avec une limite maximale fixée à 1,5 %. L'analyse multi-variables n'a pas mis en évidence d'association significative ni de tendance entre l'imprégnation en EEAA et les variables d'exposition disponibles dans notre étude. Pourtant d'autres études ont observé un lien entre l'imprégnation en EEAA avec l'utilisation de produits de soin pour le visage (7), l'exposition professionnelle occasionnelle ou régulière à des produits cosmétiques, et l'exposition professionnelle aux peintures, décapants, colorants et des produits ménagers (28).

Les associations mises en évidence dans l'étude Esteban doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les

sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie relativement courte, tels que les métabolites acides des éthers de glycol, dosés à partir d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel. Par exemple, les demi-vies du BAA, de l'EAA et du MAA sont estimées de 6 à environ 80 heures. Les variables qualitatives étudiées dans cette étude concernaient la fréquence d'utilisation de produits présumés contenir des éthers de glycol ou d'activités susceptibles de mettre en jeu la présence de ce type de produits, ou bien l'utilisation récente de ces produits (dans les 24 h ou 48 h précédent le recueil urinaire) chez les adultes. Compte tenu des demi-vies relativement courtes des métabolites étudiés, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et les niveaux d'imprégnation, ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par les métabolites des éthers de glycol suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette voie d'exposition.

6. CONCLUSION

L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les éthers de glycol des enfants et des adultes de la population française continentale, âgée de 6 à 74 ans. Jusqu'ici, nous disposions de très peu d'études de biosurveillance sur cette famille de solvants ; les travaux disponibles portaient majoritairement sur des catégories de population ciblées telles que les femmes enceintes ou la population des travailleurs. Depuis une vingtaine d'années, une série de réglementation successive a été mise en place en France afin de limiter l'usage des éthers de glycol jugés les plus toxiques. Malgré les restrictions d'usage de certains éthers de glycol, nos résultats ont montré que l'ensemble de la population adulte et enfant était exposé à au moins un des 8 métabolites recherchés (MAA, MEAA, EAA, EEAA, BAA, PAA, PhAA et 2-MPA) à un niveau de concentration urinaire quantifiable. Ainsi, ces résultats témoignent de la présence des molécules mères au sein de l'environnement domestique et l'exposition constante qui en découle. La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation aux éthers de glycol a mis en évidence des associations avec l'utilisation de produits de consommation courante comme les cosmétiques et les produits ménagers notamment. Le PhAA et le MAA étaient les deux métabolites dont les concentrations moyennes étaient les plus élevées et dont certaines dépassaient des valeurs seuils chez les adultes. Il serait nécessaire de réduire les expositions et de poursuivre la surveillance des niveaux de concentrations en éthers de glycol de la population française afin de suivre l'évolution de l'imprégnation de la population à ces composés au fil des années.

Bibliographie

1. INRS. Les éthers de glycol. Fiche solvants ED 4222 2011. Disponible : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204220>.
2. INSERM. Ethers de glycol : nouvelles données toxicologiques. Expertise collective. 2006.
3. INSERM. Ethers de glycol. Quels risques pour la santé? Expertise collective. 1999.
4. AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail relatif aux éthers de glycol. Saisine Afsset n°2003/016. Les éthers de glycol : synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France. 2008.
5. INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : DRC-15-136881-10158A. 2015.
6. Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé. Groupe d'experts du Conseil Supérieur d'Hygiène publique en France. Section des milieux de vie, 2001.
7. Nisse C, Labat L, Thomas J, Leroyer A. Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol d'un échantillon de population générale du Nord-Pas-de-Calais par biométrie urinaire. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017;29(4):418-40.
8. Labat L, Humbert L, Dehon B, Multigner L, Garlantezec R, Nisse C, et al. Dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. *Ann Toxicol Anal*. 2008;20(4):227-32.
9. Nyska A, Moomaw CR, Ezov N, Shabat S, Levin-Harrus T, Nyska M, et al. Ocular expression of vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) in 2-butoxyethanol-induced hemolysis and thrombosis in female rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2003;55(4):231-6.
10. Redlich M, Maly A, Aframian D, Shabat S, Ezov N, Levin-Harrus T, et al. Histopathologic changes in dental and oral soft tissues in 2-butoxyethanol-induced hemolysis and thrombosis in rats*. *J Oral Pathol Med*. 2004;33(7):424-9.
11. Luo JC, Hsieh LL, Chang MJ, Hsu KH. Decreased white blood cell counts in semiconductor manufacturing workers in Taiwan. *Occup Environ Med*. 2002;59(1):44-8.
12. Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*. 2007;64(7):467-73.
13. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med*. 2008;65(10):708-14.
14. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, et al. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. Epidemiology*. 1997;8(4):355-63.
15. Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ. Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology*. 2002;13(2):191-6.
16. Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med (Lond)*. 2006;56(8):532-43.
17. Cordier S, Garlantezec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallot N, et al. Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2012;23(6):806-12.
18. Garlantezec R, Warembourg C, Monfort C, Labat L, Pulkkinen J, Bonvallot N, et al. Urinary glycol ether metabolites in women and time to pregnancy: the PELAGIE cohort. *Environ Health Perspect*. 2013;121(10):1167-73.
19. Beranger R, Garlantezec R, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Trowbridge J, et al. Prenatal Exposure to Glycol Ethers and Neurocognitive Abilities in 6-Year-Old Children: The PELAGIE Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2017;125(4):684-90.
20. Spencer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieslak FS, Schumann AM, et al. Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol*. 2002;30(5):570-9.

21. Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt A):152-66.
22. Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;47(1):96-109.
23. Hays SM, Aylward LL. Using Biomonitoring Equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Appl Toxicol*. 2009;29(4):275-88.
24. Poet T, Ball N, Hays SM. Deriving Biomonitoring Equivalents for selected E- and P-series glycol ethers for public health risk assessment. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(1):88-100.
25. O'Brien KM, Upson K, Cook NR, Weinberg CR. Environmental Chemicals in Urine and Blood: Improving Methods for Creatinine and Lipid Adjustment. *Environ Health Perspect*. 2016;124(2):220-7.
26. Balicco A OA, Szego E, Bosch L, Deschamps V, Saoudi A, Zeghnoun A, Fillol C. Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014—2016). *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017;29:517-37.
27. Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. Wiley Series in Probability and Statistics. Second Edition. New York 2002 2002.
28. Garlantezec R, Multigner L, Labat L, Bonvallot N, Pulkkinen J, Dananche B, et al. Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup Environ Med*. 2012;69(1):62-70.
29. Garlantézec R, Monfort C, Labat L, Multigner L, Cordier S. Exposure to Glycol Ethers During Pregnancy in the General Population: A Biomonitoring Pilot Study 2006.
30. Cordier S, Garlantezec R, Bonvallot N, Multigner L. Glycol ethers and congenital malformations. *Epidemiology*. 2013;24(6):940.
31. Cigarettes électroniques- Etude rétrospective des expositions accidentelles par les centres antipoison et de toxicovigilance. Comité de coordination de toxicologie, 2017.

Annexe 1 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes

Variables

Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle
Age
Sexe
Nombre d'enfants dans le foyer
Statut tabagique
Diplôme (adultes)
Créatinine

Déterminants

Exposition à la cire (meuble, parquet, pour entretien voiture, moto...)
Exposition au liquide vaisselle
Exposition aux produits de toilettage pour animaux domestique (shampoing...)
Exposition récente aux produits ménagers
Exposition à des travaux dans l'habitat ancien
Exposition récente aux travaux de l'habitat dans les 2 derniers mois
Exposition à la colle pendant les activités de loisirs et de bricolage
Fréquence d'utilisation de produits de soins pour cheveux (gel, mousse, spray, laque...)
Fréquence d'utilisation de parfum et eau de Cologne
Fréquence d'utilisation de vernis et dissolvant à ongles
Fréquence d'utilisation de produits de soins pour le corps (crème, huile, lotion, lait...)
Fréquence d'utilisation de déodorant
Exposition aux produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles
Traitement capillaire depuis 3 mois

Annexe 2 / Distributions des niveaux d'imprégnation par les métabolites des éthers de glycol chez les enfants et les adultes de l'étude Esteban

I TABLEAU A1 I

Distribution des concentrations urinaires en métabolites des éthers de glycol ($\mu\text{g L}^{-1}$) des enfants par tranche d'âge et sexe, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95
MAA									
Total	200	97,0	[87,8 ; 107,1]	40,8	59,0	87,6	160,3	270,5	332,3
Age (ans)									
6-10	94	99,1	[86 ; 113,9]	49,0	64,1	93,3	151,6	255,5	311,3
11-14	68	89,5	[74,4 ; 107,1]	32,9	48,0	79,4	170,5	272,4	321,7
15-17	38	108,6	[87,9 ; 134,3]	50,7	76,1	96,1	163,1	244,0	348,0
Sexe									
Garçon	102	98,8	[86,6 ; 112,6]	43,5	62,5	91,4	168,3	277,9	326,4
Fille	98	95,2	[81,7 ; 111,2]	40	55,4	86,2	147,6	268,3	365,6
EAA									
Total	200	NC	NC	<LOQ	<LOQ	14,6	29,3	57,4	83,6
Age (ans)									
6-10	94	NC	NC	<LOQ	<LOQ	17,4	30,9	52,1	75,3
11-14	68	NC	NC	<LOQ	<LOQ	13,8	33,5	63,7	95,2
15-17	38	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	19,5	29,3	39,6
Sexe									
Garçon	102	NC	NC	<LOQ	<LOQ	12,8	32,5	52,5	70,3
Fille	98	NC	NC	<LOQ	<LOQ	15,9	27,8	57,8	83,7
BAA									
Total	200	14,7	[13,1 ; 16,4]	<LOQ	<LOQ	14,6	23,9	42,1	51,5
Age (ans)									
6-10	94	14,8	[12,4 ; 17,4]	<LOQ	<LOQ	14,8	25,3	43,1	56,2
11-14	68	13,9	[11,7 ; 16,7]	<LOQ	<LOQ	15,3	22,4	36,9	44,7
15-17	38	15,2	[11,4 ; 20,2]	<LOQ	10,6	14,2	25,6	44,7	85,4
Sexe									
Garçon	102	14,4	[12,2 ; 16,8]	<LOQ	<LOQ	15,9	24,8	41,3	44,8
Fille	98	14,7	[12,3 ; 17,3]	<LOQ	<LOQ	14,0	23,1	46,4	64,6
PhAA									
Total	200	464,7	[409,3 ; 529,4]	159,7	243,2	445,3	844,8	1626,5	2355,5
Age (ans)									
6-10	94	448,6	[374,1 ; 534,6]	153,0	244,4	441,8	720,9	1450,0	2063,5
11-14	68	486,5	[389,8 ; 598,4]	158,0	253,2	502,4	882,5	1539,0	2228,0
15-17	38	491,9	[346,6 ; 674,9]	188,0	227,6	417,7	1009,6	2185,7	2757,2
Sexe									
Garçon	102	435,7	[361,3 ; 525,6]	163,9	229,15	384,1	823,3	1630,7	2487,5
Fille	98	500,1	[412,52 ; 596,6]	150,7	245,1	504,5	848,4	1575,9	2078,8

PAA										
Total	200	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Age (ans)										
6-10	94	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
11-14	68	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
15-17	38	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sexe										
Garçon	102	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	10,4
Fille	98	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2-MPA										
Total	200	20,2	[17,6 ; 23,0]	<LOQ	12,2	19,6	36,1	61,4	90,3	
Age (ans)										
6-10	94	19,1	[15,4 ; 23,5]	<LOQ	12,1	20,9	35,9	60,8	78,2	
11-14	68	19,8	[15,9 ; 24,0]	<LOQ	12,2	19,4	30,8	51,7	66,3	
15-17	38	24,3	[19; 31,8]	10,8	12,7	18,3	44,1	81,4	99,0	
Sexe										
Garçon	102	20,1	[16,6 ; 24,0]	<LOQ	12,0	20,0	37,7	62,5	89,0	
Fille	98	20,7	[17,0 ; 25,0]	<LOQ	12,4	19,15	34,1	61,1	92,5	
MEAA										
Total	200	NC	NC	<LOQ	<LOQ	11,7	20,3	32,3	49,3	
Age (ans)										
6-10	94	NC	NC	<LOQ	<LOQ	12,1	21,2	31,6	49,6	
11-14	68	NC	NC	<LOQ	<LOQ	11,3	20,4	28,7	40,5	
15-17	38	NC	NC	<LOQ	<LOQ	10,9	14,1	27,7	50,1	
Sexe										
Garçon	102	NC	NC	<LOQ	<LOQ	11,9	20,5	28,9	44,1	
Fille	98	NC	NC	<LOQ	<LOQ	11,2	20,1	32,8	51,2	
EEAA										
Total	200	86,3	[68,9 ; 106,7]	<LOQ	29,5	124,3	234,6	498,7	1014,6	
Age (ans)										
6-10	94	90,5	[64,8 ; 124,1]	<LOQ	37,5	131,8	252,3	495,0	943,6	
11-14	68	104,9	[68,6 ; 145,3]	<LOQ	44,7	137,1	228	646,4	1092,5	
15-17	38	53,6	[33,0 ; 82,4]	<LOQ	13,8	56,6	209,2	342,5	469,0	
Sexe										
Garçon	102	90,4	[65,2 ; 121,3]	<LOQ	31,9	123,8	254,3	494,9	1001,4	
Fille	98	82,7	[59,1 ; 112,0]	<LOQ	28,8	124,3	221,4	497,1	888,7	

I TABLEAU A2 I

Distribution des concentrations urinaires en métabolites des éthers de glycol ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants par tranche d'âge et sexe, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95
MAA									
Total	200	103,0	[92,4 ; 115,0]	36,0	59,9	105,6	165,3	273,7	345,7
Age (ans)									
6-10	94	123,3	[105,6 ; 142,0]	48,2	80,2	125,0	203,5	295,9	430,1
11-14	68	90,5	[75,0 ; 110,0]	31,1	48,7	99,4	145,7	236,9	279,5
15-17	38	84,3	[68,0 ; 103,5]	34,8	57,4	80,9	122,4	235,9	263,1
Sexe									
Garçon	102	100,4	[85,6 ; 116,0]	32,4	59,4	105,9	180,7	272,8	298,8
Fille	98	105,9	[91,5 ; 123,0]	37,4	60,7	103,6	158,1	265,0	446,6
EAA									
Total	200	NC	NC	<LOQ	<LOQ	14,7	34,0	66,6	94,9
Age (ans)									
6-10	94	NC	NC	<LOQ	<LOQ	20,0	42,5	83,3	104,0
11-14	68	NC	NC	<LOQ	<LOQ	13,5	37,0	68,1	115,3
15-17	38	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	15,8	30,9	50,8
Sexe									
Garçon	102	NC	NC	<LOQ	<LOQ	13,6	31,3	71,0	102,6
Fille	98	NC	NC	<LOQ	<LOQ	16,3	34,2	60,3	92,6
BAA									
Total	200	15,6	[13,6 ; 17,9]	<LOQ	<LOQ	15,6	28,9	52,6	74,0
Age (ans)									
6-10	94	18,4	[15,0 ; 22,3]	<LOQ	<LOQ	20,5	35,4	63,5	74,6
11-14	68	14,1	[11,2 ; 17,6]	<LOQ	<LOQ	14,4	26,2	39,3	69,2
15-17	38	11,6	[9,0 ; 15,9]	<LOQ	6,3	12,5	22,1	40,7	64,2
Sexe									
Garçon	102	14,5	[12,1 ; 17,3]	<LOQ	<LOQ	16,1	26,5	47,7	64,0
Fille	98	16,4	[13,2 ; 19,8]	<LOQ	<LOQ	15,4	30,5	66,9	78,0
PhAA									
Total	200	493,6	[423,2 ; 576,9]	134,7	228,0	503,3	1030,2	1945,2	3878,2
Age (ans)									
6-10	94	559,0	[450,6 ; 691,3]	159,4	240,3	544,3	1095,6	2080,7	4173,5
11-14	68	493,4	[375,3 ; 633,4]	134,2	209,7	468,2	1090,1	1974,3	3943,3
15-17	38	382,4	[263,9 ; 530,2]	110,3	180,3	341,6	750,6	1384,5	2024,3
Sexe									
Garçon	102	443,6	[352,2 ; 555,1]	126,7	201,4	413,3	995,7	2003,1	3065,8
Fille	98	556,7	[452,8 ; 670,3]	146,3	250,5	615,1	1095,6	1764,3	3916,4

PAA										
Total	200	NC	NC		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Age (ans)										
6-10	94	NC	NC		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
11-14	68	NC	NC		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
15-17	38	NC	NC		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sexe										
Garçon	102	NC	NC		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	14,0
Fille	98	NC	NC		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2-MPA										
Total	200	21,4	[18,6 ; 24,5]		<LOQ	10,7	22,4	36,9	70,6	98,9
Age (ans)										
6-10	94	23,9	[19,3 ; 29,4]		<LOQ	12,6	23,1	49,8	95,0	120,6
11-14	68	20,0	[16,2 ; 24,6]		<LOQ	9,5	22,3	33,8	52,2	67,2
15-17	38	19,1	[14,8 ; 24,6]		7,3	9,3	19,4	35,7	60,3	68,5
Sexe										
Garçon	102	20,3	[16,9 ; 24,5]		<LOQ	9,4	22,82	34,0	71,2	83,9
Fille	98	23,1	[18,8 ; 28,5]		<LOQ	11,4	21,6	42,9	66,8	114,7
MEAA										
Total	200	NC	NC		<LOQ	<LOQ	10,4	23,7	42,0	71,1
Age (ans)										
6-10	94	NC	NC		<LOQ	<LOQ	12,3	27,2	47,5	87,7
11-14	68	NC	NC		<LOQ	<LOQ	10,7	18,5	33,6	47,3
15-17	38	NC	NC		<LOQ	<LOQ	6,8	14,4	30,1	48,0
Sexe										
Garçon	102	NC	NC		<LOQ	<LOQ	9,7	22,6	33,2	49,4
Fille	98	NC	NC		<LOQ	<LOQ	10,9	23,9	46,5	76,4
EEAA										
Total	200	91,5	[72,3 ; 113,7]		<LOQ	31,9	126,0	274,3	540,7	1049,5
Age (ans)										
6-10	94	112,8	[81,1 ; 153,4]		<LOQ	48,1	154,2	306,2	638,3	1169,0
11-14	68	106,0	[68,6 ; 150,9]		<LOQ	48,7	145,6	340,1	617,8	974,3
15-17	38	42,1	[25,7 ; 64,8]		<LOQ	10,0	56,1	144,4	225,3	288,1
Sexe										
Garçon	102	91,4	[65,6 ; 123,7]		<LOQ	31,4	133,2	269,4	502,3	813,3
Fille	98	92,0	[62,6 ; 127,1]		<LOQ	34,3	121,6	289,1	622,4	1064,0

I TABLEAU A3 I

Distribution des concentrations urinaires en métabolites des éthers de glycol ($\mu\text{g L}^{-1}$) des adultes par tranche d'âge et sexe, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % MG
MAA										
Total	500	72,0	[64,2 ; 80,8]	25,3	42,1	70,7	122,1	204,2	316,3	[234 ; 483,8]
Age (ans)										
18-29	32	95,0	[66,6 ; 135,4]	33,6	48,9	74,6	161,6	374	476,2	[202,4 ; 571,9]
30-44	125	80,6	[67,4 ; 96,3]	27,8	47,5	74,8	130,6	215,8	331,7	[213,8 ; 507,3]
45-59	183	66,2	[57,6 ; 76,2]	23,3	40,7	74,2	114,1	160,9	200,7	[166,9 ; 229,9]
60-74	160	58,7	[48,1 ; 71,7]	20,0	32,7	56,5	96,1	188,8	266,7	[195,2 ; 469,3]
Sexe										
Homme	224	70,8	[62,1 ; 80,7]	26,8	40,5	69,4	120,1	187,4	263,8	[209,4 ; 353,8]
Femme	276	73,3	[61,8 ; 87,1]	24,2	43,7	71,7	122	217,4	414,8	[214 ; 590,8]
EAA										
Total	500	NC	NC	NC	NC	10,1	20,3	38,3	58,1	[45,1 ; 71,7]
Age (ans)										
18-29	32	NC	NC	NC	NC	13,8	31,1	57,3	73,7	[41,7 ; 108,1]
30-44	125	NC	NC	NC	NC	11,4	20,2	33,2	40,9	[33,2 ; 54,5]
45-59	183	NC	NC	NC	NC	8,7	18,7	38,9	55,8	[38,2 ; 73,4]
60-74	160	NC	NC	NC	NC	8,6	18,2	31,4	45,6	[33,4 ; 73,7]
Sexe										
Homme	224	NC	NC	NC	NC	9,2	17,8	29,8	44,2	[31,3 ; 62,7]
Femme	276	NC	NC	NC	NC	11,4	25,3	46,0	64,4	[46,3 ; 72,3]
BAA										
Total	500	NC	NC	NC	NC	NC	15,5	33,7	46,0	[37,7 ; 55,8]
Age (ans)										
18-29	32	NC	NC	NC	NC	NC	25,1	42,1	55,1	[29,4 ; 88,8]
30-44	125	NC	NC	NC	NC	NC	22,4	44,2	66,1	[41 ; 117,5]
45-59	183	NC	NC	NC	NC	NC	12,7	21,0	29,6	[22,6 ; 34,1]
60-74	160	NC	NC	NC	NC	NC	9,9	18,4	28,4	[19,4 ; 36,7]
Sexe										
Homme	224	NC	NC	NC	NC	NC	15,5	30,4	46,7	[31 ; 76,7]
Femme	276	NC	NC	NC	NC	NC	15,7	34,9	45,3	[37,3 ; 55,7]
PhAA										
Total	500	254,0	[214,5 ; 300,8]	42,8	83,7	222,0	707,8	1732,8	3721,2	[2087,1 ; 6952,9]
Age (ans)										
18-29	32	292,2	[189,2 ; 451,3]	44,1	123,5	349,7	681,5	1120,8	1313,9	[862,1 ; 1474,1]
30-44	125	321,5	[241 ; 428,8]	60,8	126,5	287,9	848,5	1762,1	2102,4	[1802,2 ; 2865,8]
45-59	183	244,5	[179,1 ; 333,9]	34,9	73,6	159,1	726,6	3697,9	7399,4	[2991,8 ; 13285]
60-74	160	181,9	[136,9 ; 241,7]	34,2	54,8	159,4	465,1	1465,1	3304,3	[1143,3 ; 6127,7]
Sexe										
Homme	224	135,8	[109,2 ; 168,8]	32,0	56,9	114,1	318,3	680,3	1173,1	[745,1 ; 2071,8]
Femme	276	478,1	[379 ; 603,1]	78,4	181,6	446,1	1172,5	3418,1	6989,2	[3239,2 ; 11224,4]

PAA											
Total	500	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Age (ans)											
18-29	32	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
30-44	125	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
45-59	183	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
60-74	160	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Sexe											
Homme	224	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Femme	276	NC	NC		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
2-MPA											
Total	500	14	[11,8 ; 16,5]	3,5	6,3	13	29,3	60,7	112,7	[71,2 ; 222,0]	
Age (ans)											
18-29	32	18,5	[10,7 ; 32,2]	3,4	6,9	17,5	38,5	101,5	186,7	[47,3 ; 388,3]	
30-44	125	15,4	[11,8 ; 20,1]	3,7	6,7	14,9	35,5	62,7	82,5	[58,9 ; 124,6]	
45-59	183	13,9	[10,7 ; 17,9]	3,3	6,5	13,7	24	66,1	147,4	[53,4 ; 254,8]	
60-74	160	10,3	[8,5 ; 12,6]	3,4	5,4	10,1	17,7	35,0	52,7	[36,2 ; 76,6]	
Sexe											
Homme	224	13,6	[10,9 ; 16,9]	3,7	6,3	12,7	26,4	53,6	100,9	[56 ; 278,4]	
Femme	276	14,4	[11,3 ; 18,4]	3,2	6,4	13,3	32,1	70,7	128,8	[72,3 ; 204,8]	
MEAA											
Total	500	NC	NC		NC	NC	NC	11,1	20,3	26,1	[23,1 ; 28,0]
Age (ans)											
18-29	32	NC	NC		NC	NC	NC	12,3	17,5	21,5	[15,0 ; 26,7]
30-44	125	NC	NC		NC	NC	NC	13,7	24,9	34,5	[26,0 ; 56,0]
45-59	183	NC	NC		NC	NC	NC	8,6	18,1	23,9	[18,5 ; 28,0]
60-74	160	NC	NC		NC	NC	NC	7,1	15,2	19,9	[15,7 ; 27,4]
Sexe											
Homme	224	NC	NC		NC	NC	NC	9,2	16,6	25,6	[18,7 ; 28,4]
Femme	276	NC	NC		NC	NC	NC	13,5	21,4	25,8	[22,8 ; 28,2]
EEAA											
Total	500	61,3	[50,4 ; 74,5]	12,4	25,0	56,3	126,0	334,6	727,8	[436,8 ; 1110,1]	
Age (ans)											
18-29	32	61,6	[37,1 ; 102,1]	10,9	20,7	56,3	143,9	332,6	576,9	[196,5 ; 1093,9]	
30-44	125	92,7	[67,6 ; 127,2]	19,0	48,2	80,7	183,8	439,1	825,5	[356,9 ; 1872,7]	
45-59	183	50,9	[38,9 ; 66,5]	10,8	21,2	46,8	93,5	266,8	662,6	[223,5 ; 1134,2]	
60-74	160	47,2	[35,6 ; 62,6]	10,8	21,8	40,7	89,6	276,7	500,0	[196,4 ; 1464,5]	
Sexe											
Homme	224	58,4	[47,4 ; 71,9]	12,9	26,7	55,8	115,6	294,0	434,5	[302,7 ; 473]	
Femme	276	64,5	[47,2 ; 88,0]	11,9	23,1	55,9	140,6	524,1	1165,8	[555,9 ; 2722,4]	

I TABLEAU A4 I

Distribution des concentrations urinaires des métabolites en éthers de glycol ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes par tranche d'âge et sexe, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % MG
MAA										
Total	500	93,0	[82,4 ; 104,9]	29,8	46,4	85,8	168,9	330,2	507,4	[374,1 ; 627,6]
Age (ans)										
18-29	32	123,0	[76,4 ; 197,8]	32,2	45,8	103,3	271,2	494,8	685,3	[343,1 ; 1248,1]
30-44	125	81,7	[68,4 ; 97,7]	30,6	41,9	74,3	122,5	288,5	401,2	[275,0 ; 495,2]
45-59	183	85,4	[73,1 ; 99,9]	30,1	46,4	84,1	155,9	235,1	323,3	[241,2 ; 367,2]
60-74	160	102,8	[81,2 ; 130,1]	24,3	52,7	96,7	174,5	411,0	833,0	[332,8 ; 1140,6]
Sexe										
Homme	224	77,2	[67,0 ; 89,1]	26,5	38,2	77,8	136,7	228,2	317,4	[235,2 ; 463,6]
Femme	276	112,2	[93,8 ; 134,3]	35,9	54,5	93,6	212,0	442,8	709,9	[471,3 ; 1304,7]
EAA										
Total	500	NC	NC	NC	NC	12,3	28,7	67,8	119,8	[85,0 ; 154,2]
Age (ans)										
18-29	32	NC	NC	NC	NC	13,5	65,2	140,2	167,6	[121,8 ; 200,1]
30-44	125	NC	NC	NC	NC	11,3	23,2	45,9	62,3	[43,9 ; 81,1]
45-59	183	NC	NC	NC	NC	11,4	25,8	55,1	89,4	[55,4 ; 124,4]
60-74	160	NC	NC	NC	NC	14,6	30,4	66,4	111,4	[65,3 ; 226,4]
Sexe										
Homme	224	NC	NC	NC	NC	10,0	20,2	45,7	69,6	[47,9 ; 86,5]
Femme	276	NC	NC	NC	NC	16,6	39,7	106,1	146,6	[116 ; 196,7]
BAA										
Total	500	NC	NC	NC	NC	NC	22,2	48,3	78,2	[59,1 ; 114,7]
Age (ans)										
18-29	32	NC	NC	NC	NC	NC	28,9	68,6	102,9	[38,1 ; 172,0]
30-44	125	NC	NC	NC	NC	NC	24,0	58,2	94,2	[51,3 ; 159,5]
45-59	183	NC	NC	NC	NC	NC	18,3	36,4	50,0	[36,8 ; 62,0]
60-74	160	NC	NC	NC	NC	NC	20,9	41,5	66,0	[43,8 ; 97,2]
Sexe										
Homme	224	NC	NC	NC	NC	NC	16,5	34,6	61,5	[35,8 ; 129,1]
Femme	276	NC	NC	NC	NC	NC	29,4	60,6	89,7	[66,0 ; 124,7]
PhAA										
Total	500	328,0	[274,5 ; 391,8]	46,4	96,3	290,8	958,4	3224,4	5207,7	[3939,4 ; 6577,7]
Age (ans)										
18-29	32	378,0	[263,9 ; 541,4]	85,0	141,8	338,5	794,3	1647,8	2636,3	[1154,7 ; 4821,9]
30-44	125	326,1	[234,5 ; 453,4]	52,0	110,0	323,1	818,4	2252,7	3240,3	[1957,9 ; 3893,0]
45-59	183	315,4	[226,9 ; 438,4]	43,1	73,0	224,9	1474,6	4094,3	5733,5	[4306,0 ; 6750,6]
60-74	160	318,3	[221,5 ; 457,5]	35,9	78,8	249,5	911,5	4528,9	8743,1	[3943,1 ; 15294,9]
Sexe										
Homme	224	148,2	[118,8 ; 184,8]	35,8	59,6	121,1	330,5	841,0	1836,9	[921,8 ; 2447,4]
Femme	276	731,7	[577,1 ; 927,6]	109,7	256,9	629,9	2210,5	5006,7	7629,8	[5570,2 ; 12177,7]

PAA										
Total	500	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Age (ans)										
18-29	32	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
30-44	125	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
45-59	183	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
60-74	160	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Sexe										
Homme	224	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Femme	276	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
2-MPA										
Total	500	18,0	[15,5 ; 21,0]	4,0	7,8	16,2	38,3	88,3	147,2	[104,9 ; 187,8]
Age (ans)										
18-29	32	24,0	[13,8 ; 41,8]	2,9	8,3	25,8	65,1	165,5	210,1	[102,2 ; 280,0]
30-44	125	15,6	[11,7 ; 20,8]	3,2	6,8	14,1	36,7	81,5	102,2	[85,0 ; 118,2]
45-59	183	17,9	[14,3 ; 22,3]	4,4	7,9	15,6	37,6	80,3	123,5	[74,0 ; 170,7]
60-74	160	18,1	[14,6 ; 22,4]	5,6	8,5	17,0	33,3	61,9	98,1	[63,5 ; 181,5]
Sexe										
Homme	224	14,8	[12,1 ; 18,0]	3,8	7,4	14,3	30,0	62,5	99,3	[65,0 ; 182,1]
Femme	276	22,1	[17,2 ; 28,3]	4,3	8,8	21,3	52,0	120,0	174,3	[128,8 ; 210,7]
MEAA										
Total	500	NC	NC	NC	NC	NC	13,3	27,3	48,8	[34,6 ; 58,2]
Age (ans)										
18-29	32	NC	NC	NC	NC	NC	14,9	29,6	49,6	[20,0 ; 114,5]
30-44	125	NC	NC	NC	NC	NC	13,4	24,4	49,5	[26,4 ; 66,0]
45-59	183	NC	NC	NC	NC	NC	11,7	26,3	42,9	[26 ; 56,4]
60-74	160	NC	NC	NC	NC	NC	13,9	27,8	46,0	[28,9 ; 76]
Sexe										
Homme	224	NC	NC	NC	NC	NC	10,2	20,0	31,9	[21,5 ; 42,9]
Femme	276	NC	NC	NC	NC	NC	16,9	36,0	61,6	[40,4 ; 81,9]
EEAA										
Total	500	79,1	[66,1 ; 94,8]	17,9	30,7	62,6	164,2	455,6	944,8	[567,1 ; 1476,7]
Age (ans)										
18-29	32	79,6	[44,1 ; 143,8]	16,1	22,6	49,9	230,2	686,6	1186,0	[385,7 ; 2633,2]
30-44	125	94,1	[67,9 ; 130,4]	23,2	38,8	77,5	184,5	451,2	1081,1	[389,0 ; 3473,0]
45-59	183	65,6	[51,2 ; 84,1]	15,3	25,5	53,1	126,2	370,8	622,5	[378,8 ; 1295,6]
60-74	160	82,6	[63,8 ; 107,0]	18,5	35,4	71,1	161,9	488,8	874,7	[337,8 ; 1221,5]
Sexe										
Homme	224	63,7	[53,2 ; 76,3]	18,0	29,2	54,5	119,2	297,6	476,9	[325,0 ; 861,2]
Femme	276	98,7	[72,1 ; 135,2]	17,6	33,1	79,0	226,8	718,2	2397,1	[639,9 ; 5665,0]