

RAPPORT

03/04/2019

INERIS-DRC-19-162508-02963A

CARTOEXPO

**Construction d'une méthodologie
intégrative de caractérisation de
l'exposition spatialisée : application aux
pesticides**

Vers l'exposome spatialisé

INERIS

maîtriser le risque |
pour un développement durable |

CartoExpo

**Construction d'une méthodologie intégrative de caractérisation de
l'exposition spatialisée : application aux pesticides**

Vers l'exposome spatialisé

Rapport Final

**Projet financé dans le cadre du Plan d'Action National
ECOPHYTO II - Axe : 3 Action : 11**

Période concernée : Novembre 2016- Novembre 2018

Commission des interventions en date du 19 septembre 2016

PRÉAMBULE

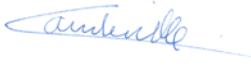


Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Julien Caudeville	Nathalie Velly Florence Zeman	Martine RAMEL
Qualité	Ingénieur de l'unité Impact Sanitaire et Expositions	Responsable de l'unité Impact Sanitaire et Expositions Ingénieur de l'unité Unité Modèles pour l'Ecotoxicologie et la Toxicologie	Responsable du Pôle Risque et Technologies Durables
Visa			

Contributeurs

Julien Caudeville, Florence Zeman, Karen Chardon, Véronique Bach, Céline Brochot, Laurent Létinois, Frédéric Tognet, Laure Malherbe, Roseline Bonnard, Corentin Regrain

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	7
2. OBJECTIFS.....	10
3. TRAVAUX ET RESULTATS.....	11
3.1 Données et méthodes	11
3.1.1 Périmètre de l'étude.....	11
3.1.2 Généralités sur les substances étudiées	12
3.1.3 Approche de modélisation mise en œuvre.....	19
3.1.4 Données et sources de données	20
3.1.5 Utilisation, adaptation et développement des modèles.....	22
3.1.6 Comparaison des données biologiques issues des cohortes MEcoExpo et Hypomeco avec les différents prédictions.....	32
3.2 Résultats significatifs de l'étude.....	33
3.2.1 Estimation des flux d'émission.....	33
3.2.2 Cartographie des concentrations et des dépôts atmosphériques	34
3.2.3 Traitement des données alimentaires.....	36
3.2.4 Scénarisation des comportements alimentaires.....	38
3.2.5 Estimation des doses externes spatialisées	39
3.2.6 Evaluation des modèles PBPK	42
3.2.7 Analyse des déterminants de l'exposition au niveau populationnel	44
3.2.8 Comparaison du 3-PBA prédits avec les données de biosurveillance ELFE51	
3.2.9 Analyse des résultats de mesure d'imprégnation dans les méconiums de la cohorte MecoExpo.....	52
3.2.10 Comparaisons des dosages biologiques et des valeurs prédites par le modèle.....	52
4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	53
4.1 Conclusions.....	53
4.2 Perspectives.....	56
5. LIVRABLES ET VALORISATION	57

1. INTRODUCTION

Les expositions aux pesticides se caractérisent par la multiplicité des voies d'exposition¹ liée à leur présence dans l'ensemble des milieux environnementaux (alimentation²; eau³; sol⁴, air).

La contamination du compartiment atmosphérique par les phytosanitaires est bien moins connue que celle de l'eau et du sol. La plupart des études épidémiologiques partent de l'hypothèse que les niveaux de concentrations dans l'air des phytosanitaires sont les plus élevés à proximité de zones d'épandage et décroissent avec la distance⁵. L'estimation des émissions atmosphériques des phytosanitaires est longtemps restée un élément bloquant pour la mise en œuvre des modèles de dispersion, du fait de la diversité des modes d'application, de la dépendance aux conditions météorologiques et de la méconnaissance des processus complexes de microphysique, de déposition et de remobilisation des substances. Ainsi, très peu d'études utilisent une modélisation spatiale de la diffusion aérienne des phytosanitaires⁶. Les avancées dans ce domaine⁷ et les possibilités de décrire les quantités de phytosanitaires sur des résolutions fines permettent aujourd'hui l'utilisation de modèles atmosphériques à l'échelle locale.

1 ANSES, *Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France : Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides*, ORP. Rapport scientifique, 2010.

2 ANSES. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 2* (2011).

3 Davezac H, Grandguillot G, Robin A, et al. *L'eau potable en France 2005-2006*, Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, Paris 2008.

4 Villanneau E, Saby NPA, Arrouays D, Jolivet CC, Boulonne L, Caria G, et al. *Spatial distribution of lindane in topsoil of Northern France*. *Chemosphere* 2009;77: 1249–55.

5 Babina K., Dollard M., Pilotto L., Edwards J., 2012, « Environmental exposure to organophosphorus and pyrethroid pesticides in South Australian preschool children : a cross sectional study », *Environment international*, vol.48, 109-120.

6 Aschan-Leygonie, Christina, et al. "Comment évaluer l'exposition aux pesticides de l'air en population générale? Enseignements d'une revue bibliographique." *Cybergeog: European Journal of Geography* (2015).

7 Fantke, P.; Jolliet, O. Life cycle human health impacts of 875 pesticides. *Int. J. Life Cycle Assess.* 2015, DOI: 10.1007/s11367-015- 0910-y.

En France, différentes cohortes humaines (Elfe, Esteban,...) permettent de surveiller à l'échelle nationale l'exposition des populations à certaines substances chimiques dont les produits phytosanitaires. Elles ont pu montrer que pour certaines familles (notamment les pyréthriinoïdes), les niveaux d'exposition de la population française sont notablement plus élevés que ceux observés aux Etats-Unis et en Allemagne⁸. De telles enquêtes périodiques sur des échantillons représentatifs sont lourdes, coûteuses et techniquement difficiles pour caractériser l'exposition à des résolutions spatiales fines et à l'échelle de larges territoires. La recherche d'outils permettant la prédiction de métriques d'exposition, par l'estimation de la dose à l'organe allant au plus proche de l'effet sanitaire, représentatif des populations au niveau local et sur de larges territoires, constitue un enjeu en santé publique. Les modèles pharmacocinétiques à fondement physiologique (appelés aussi PBPK pour physiologically-based pharmacokinetic) sont des outils utilisés pour comprendre et simuler l'évolution de la concentration d'une substance dans les différents organes et fluides de l'organisme tout en se basant sur une description réaliste (i.e., anatomique, physiologique et biochimique) des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion. De tels modèles permettent d'intégrer les expositions provenant de diverses sources (ingestion, inhalation ou contact cutané) et ainsi de prédire les expositions internes agrégées.

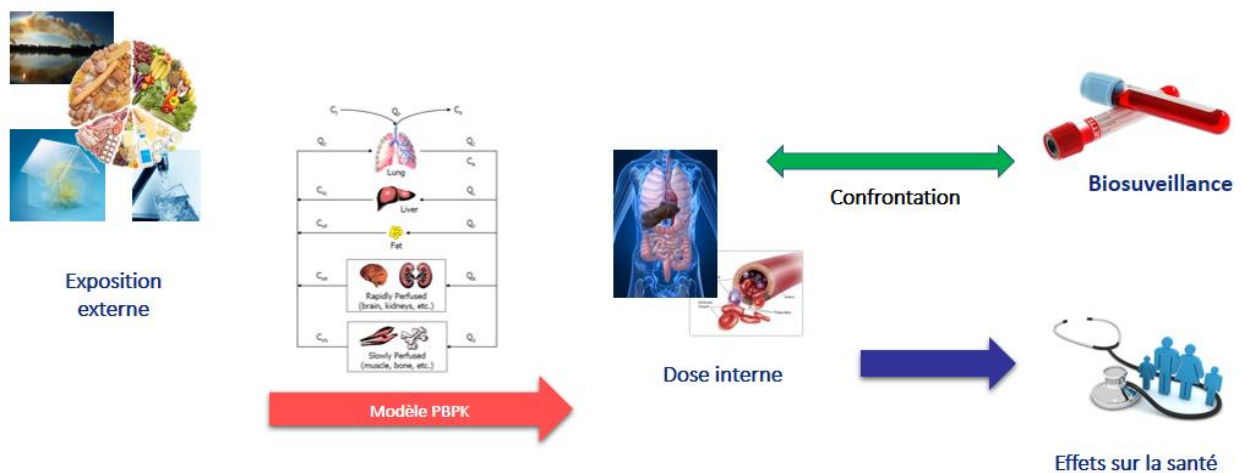


Figure 1 : démarche intégrée de l'évaluation de la dose interne

⁸ InVS, 2013. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2: Polychlorobiphényles et Pesticides. Institut de Veille Sanitaire, p. 178.

La construction d'une démarche d'évaluation intégrée de l'exposition (figure 1) dans une logique d'exposome nécessite la complémentarité des démarches et de contourner les difficultés liées aux fortes variabilités spatio-temporelles des contaminants dans l'environnement, à la complexité des phénomènes de transfert des contaminants jusqu'aux organes cibles, et à la transformation chimique des substances en produits de dégradation et métabolites⁹. Cela nécessite d'être capable de disposer d'outils permettant de produire ou de traiter des données variées et hétérogènes de façon rigoureuse, pour (1) caractériser l'ensemble du continuum source-environnement-homme au sein d'un même système d'information, (2) prédire le transport et le transfert des contaminants dans les milieux environnementaux (eau, air, sol) à partir des sources principales de contamination et, (3) estimer les expositions internes par l'estimation de la dose à l'organe ou dans les matrices classiquement utilisées dans les campagnes de biosurveillance classique.

Dans ce contexte le projet CartoExpo, réalisé par l'Ineris, vise à tester la faisabilité de cartographies d'indicateurs d'exposition interne sur des résolutions spatiales et temporelles fines intégrant le mode de vie des populations et la contamination locale des milieux environnementaux sur un territoire étendu, la Picardie.

⁹ Wild CP. Future research perspectives on environment and health: the requirement for a more expansive concept of translational cancer research. *Environ Health* 2011; 10(Suppl 1):S15.

2. OBJECTIFS

Le projet exploratoire CartoExpo a pour finalité de cartographier les expositions des populations à différents pesticides, en fonction du lieu de résidence des personnes, et d'analyser les déterminants d'exposition. Pour ce faire, des outils innovants pour caractériser les transferts de contaminants entre les compartiments environnementaux et biologiques ont été mis en œuvre en Picardie sur la base des cohortes MecoExpo et Hypomeco pour l'année 2013.

Cet objectif passe par le croisement des approches classiques d'évaluation de l'exposition (à partir de la contamination des milieux environnementaux) et des données d'imprégnation des populations.

En articulant un ensemble de développements et d'expertises pré-existant à l'INERIS, le projet vise à de construire des passerelles entre les différentes équipes travaillant sur les pesticides pour construire une démarche d'évaluation intégrée de l'exposition des substances chimiques.

Cette démarche est construite pour quelques substances à partir des données disponibles et de développements supplémentaires réalisés par les différentes équipes impliquées pour la caractérisation du continuum source-vecteur-cible de l'exposition :

- un Système d'Informations Géographiques (SIG) associé aux méthodes d'analyse spatiale développé dans le cadre de l'outil PLAINE¹⁰ (Plateforme d'Analyse Intégrée des Inégalités Environnementales) pour fournir une base informatique capable de relier l'ensemble des informations sur des supports géographiques communs,
- un modèle atmosphérique couplé à des approches statistiques pour décrire les concentrations et dépôts atmosphériques des phytosanitaires à usage agricole à petite échelle géographique, mais sur de vastes territoires,
- des modèle d'exposition multimédia permettant l'évaluation des transferts environnementaux intégrés notamment dans l'outil développé par l'INERIS depuis plusieurs années pour évaluer l'exposition agrégée issue de différents milieux environnementaux¹¹ (Modul'ERS).
- Le paramétrage des modèles pharmacocinétiques physiologiques PBPK (toutes substances¹² ou spécifique pour les pyréthriinoïdes¹³) utilisé pour prédire l'imprégnation biologique dans une population à partir des contaminations environnementales.

¹⁰ Caudeville J, Bonnard R., Boudet C., Denys S., Govaert G., Cicoella A. Development of a spatial stochastic multimedia model to assess population exposure at a regional scale. *Journal of Total Environment* 2012 Volume 432, Pages 297–308.

¹¹ INERIS, 2010, Sets of equations for modelling exposure associated with soil contamination or emissions from an industrial facility, DRC-14-141968-04378A

¹² Beaudoin R., Micallef S., Brochot C. 2010. A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 57: 103-116.

¹³ Willemin, ME, et al. "PBPK modeling of the cis-and trans-permethrin isomers and their major urinary metabolites in rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* (2016).

Le rapport illustre des exemples de résultats qu'une telle démarche permet d'obtenir.

3. TRAVAUX ET RESULTATS

3.1 DONNEES ET METHODES

3.1.1 PERIMETRE DE L'ETUDE

L'étude a été réalisée sur la région Picardie pour l'année 2013 (année pour laquelle le plus de données sont disponibles) pour deux classes d'âge, enfants (0 à 3 ans) et adultes (17 à 70 ans) sur l'ensemble des mailles de 2 km de côté de la région (soit 5 183 mailles sur l'ensemble du territoire d'étude). Les voies d'inhalation et d'ingestion sont uniquement considérées.

Une liste de 3 produits phytosanitaires d'intérêt en Picardie a été établie en fonction de plusieurs critères :

- Leur inclusion dans les bases de données de surveillance environnementale et humaine,
- L'existence de valeurs des paramètres physico-chimiques pour ces substances,
- La cohérence des pratiques agricoles (épandage des substances actives sur les parcelles agricoles sur l'année de référence),
- Leur utilisation agricole sur l'année de référence et la région mais n'excluant pas le caractère également biocide de ces substances (pesticides aux usages frontières entre les réglementations phytosanitaires et biocides). Seules les sources provenant d'usages phytosanitaires et de provenance commerciale (excluant ainsi les usages domestiques) ont été considérées.

Les trois substances sélectionnées sont les suivantes :

- la deltaméthrine et la cyperméthrine correspondant à plus de 53 % des ventes de pyréthriinoïdes en 2013 sur les 17 pyréthriinoïdes vendus et utilisés (chiffre estimé à partir des données de la Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les Distributeurs agréés (BNV-D).
- le chlorpyrifos-éthyl pour lequel les données d'imprégnation dans les cohortes étaient plus précises.

Deux autres substances (isoproturon et MCPA) ont été étudiées pour analyser les relations des résultats de modélisation avec les analyses d'imprégnation des cohortes MecoExpo et Hypomeco. Pour ces deux substances, la modélisation n'a été réalisée que pour l'estimation des doses externes excluant l'estimation des concentrations internes.

3.1.2 GENERALITES SUR LES SUBSTANCES ETUDIEES

3.1.2.1 LES PYRETHRINOÏDES

Les pesticides sont utilisés majoritairement en agriculture pour la protection des cultures. A cela s'ajoutent également des utilisations domestiques, industrielles en zone non agricole et en santé humaine et animale. La France est le 3ème consommateur mondial de pesticides (à plus de 90% pour l'agriculture) et le 1er utilisateur en Europe en volume total. Parmi les différentes familles de pesticides, la famille des pyréthri-noïdes, utilisée comme insecticide, a vu sa consommation augmenter ces dernières années suite aux restrictions d'utilisation des organochlorés et des organophosphorés¹⁴ (UIPP, 2012). Les pyréthri-noïdes sont des analogues synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturelles présentes dans certaines espèces de chrysanthème ayant un rôle d'insecticide biologique. Ils font partie des insecticides considérés comme les moins toxiques mais ne demeurent pas sans conséquence sur la population. Des études toxicologiques ou épidémiologiques ont montré que les pyréthri-noïdes peuvent provoquer des irritations ou des perturbations au niveau du système nerveux central ou endocrinien¹⁵. En effet, Le mécanisme d'action toxique principal connu des pyréthri-noïdes et expliquant leur action insecticide est une interaction avec les canaux sodiques (Na⁺) membranaires voltages dépendant (Na_v)¹⁶. Les pyréthri-noïdes sont aussi suspectés d'avoir un impact sur le système reproducteur mâle. Des études chez l'animal ont montré une diminution des concentrations circulantes de testostérone, des altérations de la qualité du sperme et de la fertilité après exposition par voie orale à la perméthrine (Jin et al., 2012; Saito et al., 2017; Zhang et al., 2008).

¹⁴ UIPP (2012). Archives: campagne 2011-2012. Union des Industries de la Protection des Plantes, 13 août 2014. (UIPP).

¹⁵ Viel, J.-F., Rouget, F., Warembourg, C., Monfort, C., Limon, G., Cordier, S., and Chevrier, C. (2017). Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Env. Med* oemed-2016

¹⁶ Soderlund DM (2012) Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch Toxicol* 86:165-181.

L'association entre l'exposition aux pyréthriinoïdes durant la grossesse et la survenue de troubles du neurodéveloppement a été évaluée dans différentes études^{17,18,19,20}. Seule l'étude de (Shelton et al., 2014) a montré une association positive. Plusieurs études d'imprégnation des populations ont montré une exposition environnementale importante de la population de tout âge, par la présence de métabolites dans les urines ou de la molécule parente dans le méconium de nouveau-nés²¹.

3.1.2.1.1 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Généralement, les pyréthriinoïdes synthétiques sont distingués en deux groupes : les pyréthriinoïdes de type I sans fonction cyanure, tels que la perméthrine ou l'étofenprox, et ceux de type II possédant une fonction cyanure, comme la cyfluthrine, la cyperméthrine, la cyhalothrine, la deltaméthrine, le fenproprathine et le phénothrine. Les pyréthriinoïdes sont des molécules liposolubles qui, une fois absorbées dans l'organisme, sont hydrolysées rapidement. Les métabolites sont formés par l'hydrolyse de la liaison ester des pyréthriinoïdes. Les estérases sont ubiquitaires (sang, tube digestif et autres tissus), ce qui explique un métabolisme rapide des pyréthriinoïdes parents. Les métabolites sont beaucoup moins lipophiles que les molécules parentes et sont mesurés en concentration élevée au niveau du foie et des reins. Le temps d'élimination des pyréthriinoïdes dépend de la voie d'exposition et du composé parent. Les demi-vies d'élimination urinaire de la plupart des pyréthriinoïdes (substances mères et métabolites) varient entre 6 et 17 heures, cette durée dépendant du composé et de la voie d'exposition, mais la plus grande partie de l'insecticide absorbé est éliminée en moins de 48 heures et l'élimination est, en général, complète en 4 à 12 jours²². Il n'y a ainsi pas d'accumulation à long terme de ces insecticides dans l'organisme humain. La présence de métabolites de pyréthriinoïdes dans l'urine reflète donc une exposition récente à cette famille d'insecticides.

¹⁷ Horton, M.K., Rundle, A., Camann, D.E., Boyd Barr, D., Rauh, V.A., and Whyatt, R.M. (2011). Impact of Prenatal Exposure to Piperonyl Butoxide and Permethrin on 36-Month Neurodevelopment. *PEDIATRICS* 127, e699–e706.

¹⁸ Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B., Hansen, R.L., and Hertz-Picciotto, I. (2014). Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. *Environ. Health Perspect.*

¹⁹ Viel, J.-F., Warembourg, C., Le Maner-Idrissi, G., Lacroix, A., Limon, G., Rouget, F., Monfort, C., Durand, G., Cordier, S., and Chevrier, C. (2015). Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother–child cohort. *Environ. Int.* 82, 69–75.

²⁰ Viel, J.-F., Rouget, F., Warembourg, C., Monfort, C., Limon, G., Cordier, S., and Chevrier, C. (2017). Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother–child cohort. *Occup. Environ. Med.* 2016

²¹ Barr, D. B., Ananth, C. V., Yan, X. Y., Lashley, S., Smulian, J. C., Ledoux, T. A., et al. Robson, M. G. (2010). Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Science of the Total Environment*, 408(4), 790-795. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.10.007

²² Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 178 p. Disponible à partir de l'URL :<http://www.invs.sante.fr>

Ainsi, la présence des métabolites dans les prélèvements urinaires est le reflet d'une exposition récente aux pesticides pyréthrinoïdes. Certains métabolites urinaires servent de biomarqueurs d'exposition dans les prélèvements urinaires des femmes enceintes. Parmi les métabolites les plus couramment étudiés, certains sont communs à plusieurs parents (Figure 2).

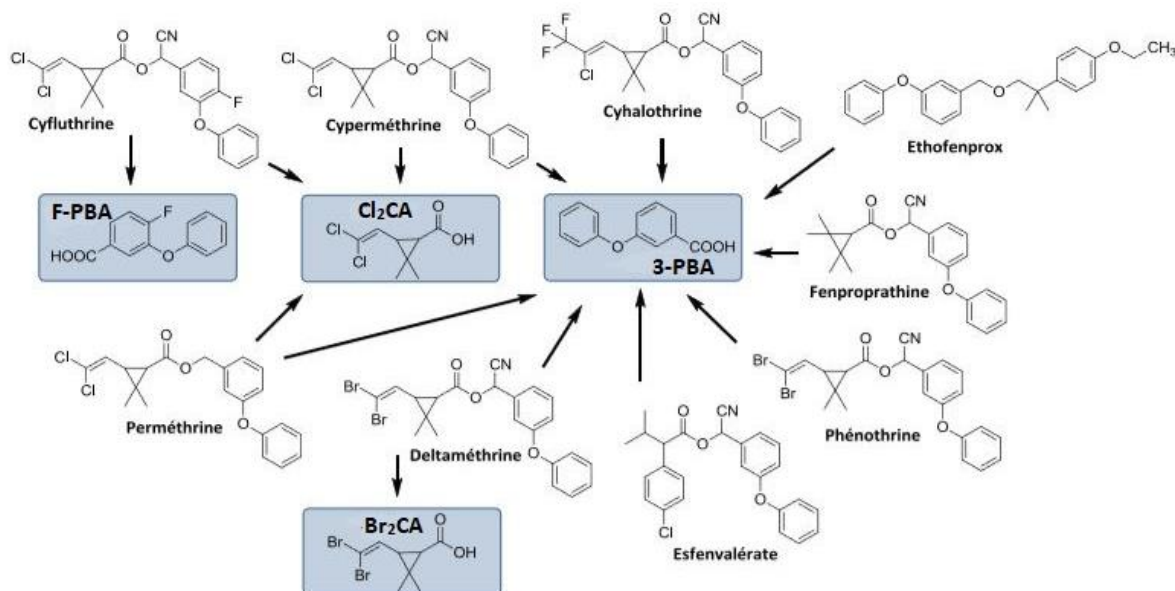


Figure 2 : Les pyréthrinoïdes et leurs métabolites, encadrés en bleu. Abréviations : 3-PBA pour acide 3-phénoxybenzoïque, F-PBA pour acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque, Br₂CA pour acide cis-3-(2,2 dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique, Cl₂CA pour acide 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique^{23,24}.

3.1.2.1.2 SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

La contamination aux pesticides pyréthrinoïdes se fait selon trois voies d'exposition : la voie orale, la voie respiratoire et la voie cutanée. La voie orale est la voie d'exposition majoritaire de la population générale et concerne principalement l'alimentation via la consommation de fruits et légumes contaminés par des résidus de pesticides²⁵. La voie respiratoire est aussi supposée non négligeable dans le cadre de l'exposition de la population générale aux pyréthrinoïdes.

²³ Willemin, M.-E. (2014). Modélisation de la toxicocinétique des isomères cis et trans de la perméthrine et de ses métabolites chez le rat et de leur métabolisme sur hépatocytes humains.

²⁴ Ueyama, J., Saito, I., & Kamijima, M. (2010). Analysis and evaluation of pyrethroid exposure in human population based on biological monitoring of urinary pyrethroid metabolites. *Journal of Pesticide Science*, 35(2), 87-98. doi: 10.1584/jpestics.R10-01

²⁵ Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H., and Angerer, J. (2002). Pyrethroid exposure of the general population—is this due to diet. *Toxicol. Lett.* 134, 141–145.

La dernière voie d'exposition possible est la voie cutanée *via* un contact direct avec des surfaces traitées (pelouses, tapis, sols) ou lors de l'application d'antiparasitaires pour animaux domestiques ou de shampoings antipoux²⁶. Selon le rapport d'expertise collective de l'Inserm en 2013²⁷, plusieurs études antérieures ont confirmé l'importance de l'exposition cutanée aux organophosphorés et aux pyréthriinoïdes.

Les pyréthriinoïdes sont retrouvés sur les fruits et légumes ainsi que dans les poussières sédimentées. Ils sont aussi les insecticides les plus fréquemment retrouvés dans les logements français, présents dans 88,5% des logements étudiés²⁸. Une exposition moyenne de 5,8 ng/kg/J, 1,1 ng/kg/J et 0.014 ng/kg/J a été estimée respectivement par contact cutané, par ingestion et par inhalation d'air intérieur et extérieur²⁹.

3.1.2.1.3 DONNEES DE BIOSURVEILLANCE

Les résultats de l'étude ENNS²⁵ ainsi que les premiers résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance)³⁰ montrent une imprégnation de la population générale française par les pyréthriinoïdes³¹, ainsi que chez les femmes enceintes³². Les pyréthriinoïdes et leurs métabolites traversent la barrière placentaire. L'exposition des femmes enceintes aux pesticides semble entraîner des troubles néonataux et perturber le développement fœtal³³. Certains composés seraient aussi impliqués dans la baisse de l'indice de masse corporelle, ainsi que la baisse de poids pour l'âge et de poids pour la taille des nouveaux nés³⁴.

²⁶ Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Meins, J., Bastian, B., Ihrig, M., Wachall, B., Jetter, A., Tantcheva-Poór, I., Mahrle, G., and Fuhr, U. (2005). Dermal absorption of permethrin following topical administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61, 399–404.

²⁷ INSERM. (2013). *Expertise Collective Inserm*.

²⁸ Bouvier, G. (2005). Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides. University Paris Descartes, France.

²⁹ M. Hermant. Exposition aux pyréthriinoïdes en population générale adulte : mise en place d'une méthode d'évaluation des expositions externes en vue de la caractérisation des risques. Promotion 2013–2014. Soutenance : Octobre 2014, mémoire d'Ingénieur du Génie Sanitaire (2014).

³⁰ Dereumeaux et al. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. 2018. *Environment International*. Volume 119, October 2018, Pages 89-99.

³¹ Fréry, N. (2014). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement, tome 2. Saint Maurice Institut de Veille sanitaire.

³² Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Guldner, L. (2016). Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*, 97, 56-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>.

³³ Saillenfait, A. M., & al., e. (2015). Pyrethroids: Exposure and health effects - An update. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(3), 281-292. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.002.

³⁴ Coker, E., & al., e. (2018). Association between prenatal exposure to multiple insecticides and child body weight and body composition in the VHEMBE South African birth cohort. *Environment International*, 113, 122-132. doi: 10.1016/j.envint.2018.01.016.

La cohorte ELFE est consacrée au suivi des enfants, de la naissance à l'âge adulte, et aborde les différents aspects de la vie de l'enfant sous l'angle des sciences sociales, de la santé et de la santé-environnement³⁵. Des biomarqueurs ont été dosés dans des échantillons biologiques (urine, cheveux, sang, sang du cordon ombilical), afin d'estimer l'imprégnation des femmes enceintes à certains polluants environnementaux. Différentes substances chimiques ont ainsi été recherchées dans les urines maternelles prélevées à la naissance dont certains pyréthriinoïdes²⁴.

3.1.2.2 LE CHLORPYRIFOS

Le chlorpyrifos est une substance insecticide organophosphorée utilisée dans des produits phytosanitaires, en agriculture, en usage non agricole (bois, gazonnières, parcours de golf, ...) ou en usage domestique bien que cette dernière utilisation ait été progressivement réduite dans plusieurs pays.

Le mécanisme d'action toxique principal du chlorpyrifos-oxon est l'inhibition des cholinestérases (acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase), enzymes qui interviennent dans le fonctionnement du système nerveux³⁶. D'autres études toxicologiques ont montré que le chlorpyrifos interfère avec l'activité de l'adénylate cyclase qui intervient dans le développement et la différenciation des cellules³⁷. Des études chez les rats ont montré qu'une exposition au chlorpyrifos par voie orale conduit à une diminution de l'activité motrice, des spasmes, de l'hyperventilation et une prise de poids ralentie³⁸.

³⁵ INED-INSERM. (2018). ELFE. from <https://www.elfe-france.fr/>

³⁶ Smith J.N., Hinderliter P.M., Timchalk C. et al. 2014. A human life-stage physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for chlorpyrifos: Development and validation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 69 (3): 580-597.

³⁷ Song X., Seidler F.J., Saleh J.L., Zhang J., Padilla S., Slotkin T.A.. 1997. Cellular mechanisms for developmental toxicity of chlorpyrifos: targeting the adenylyl cyclase signaling cascade. *Toxicology and Applied Pharmacology* 145:158-174.

³⁸ Hoberman A.M. 1998a, b. Developmental Neurotoxicity Study of Chlorpyrifos Administered Orally via Gavage to CrI:CD(R)BR VAF/Plus(R) Presumed Pregnant Rats. Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, Pennsylvania (1998) (Laboratory Study No. 304-001).

En ce qui concerne l'exposition prénatale au chlorpyrifos, plusieurs études chez les rats ont montré des perturbations dans le développement du fœtus (baisse du poids à la naissance et de la longueur crânio-caudale) et le développement du cerveau (connexions synaptiques, synthèse de l'ADN, inhibition des fuseaux mitotiques)^{39,40,41,42,43,44}.

Chez l'homme, les études ont relevé une réduction de l'activité des cholinestérases même si aucun symptôme clinique n'a été observé⁴⁵.

3.1.2.2.1 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le chlorpyrifos est une substance peu volatile et lipophile, soluble dans la plupart des solvants organiques comme l'acétone, le xylène et le dichlorométhane. Une fois absorbé par l'organisme, le cytochrome P450 métabolise le chlorpyrifos soit en chlorpyrifos-oxon par désulfuration (substitution de l'atome de soufre par un atome d'oxygène) soit en trichloropyridinol (TCPy) et diéthylthiophosphate (DETP) par déarylation (scission de la molécule). Le chlorpyrifos-oxon est métabolisé par hydrolyse dans le foie et dans le sang par la paraoxonase 1 (PON1) et la carboxylestérase (CaE) en TCPy et diéthylphosphate (DEP) (Figure 3).

³⁹ Campbell, C.G., Seidler, F.J., and Slotkin, T.A. 1997. Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions Brain Research Bulletin. 43(2):179-189.

⁴⁰ Dam K., Garcia S.J., Seidler F.J., Slotkin T.A. 1999. Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. Developmental Brain Research 116:9-20.

⁴¹ Das K.P., Barone S. 1999. Neuronal differentiation in PC 12 cells is inhibited by chlorpyrifos and its metabolites: Is acetylcholinesterase inhibition the site of action? Toxicology and Applied Pharmacology. 160:217-230.

⁴² Johnson, D.E., Seidler F.J., and Slotkin, T.A. 1998. Early Biochemical Detection of Delayed Neurotoxicity Resulting from Developmental Exposure to Chlorpyrifos. Brain Research Bulletin. 45(2):143-147.

⁴³ Roy T.S., Andrews J.E., Seidler F.J., Slotkin T.A. 1998. Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. Teratology 58:6268.

⁴⁴ Whitney, K.D., Seidler, F.J., Slotkin, T.A. 1995. Developmental Neurotoxicity of Chlorpyrifos Cellular Mechanism. Toxicology And Pharmacology. 134:53-62.

⁴⁵ Nolan R.J., Rick D.L., Freshour N.L. et al. 1984. Chlorpyrifos: Pharmacokinetics in Human Volunteers. Toxicology and Applied Pharmacology. 73 (1): 8-15.

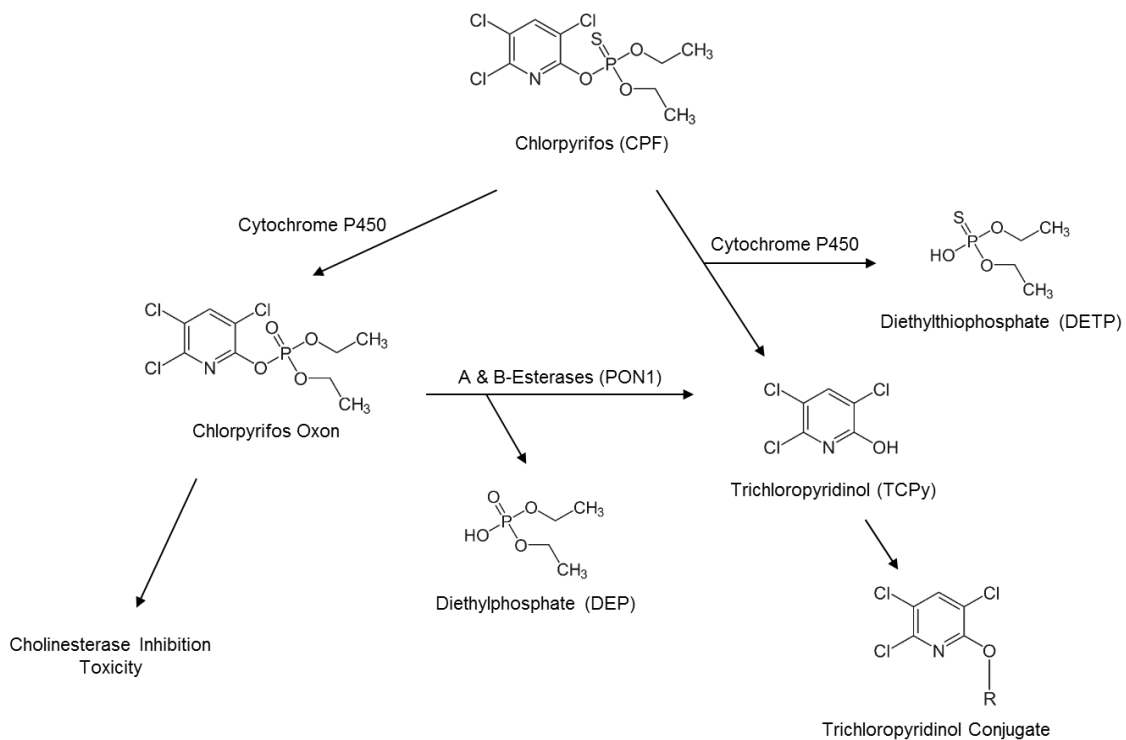


Figure 3 : Toxicocinétique du chlorpyrifos et de ses métabolites.

Le chlorpyrifos est métabolisé rapidement dans l'organisme et des concentrations urinaires en TCP sont retrouvées quelques heures après administration. Cependant, l'étude de Nolan et al. (1984)⁴⁵ montre une variation de la cinétique du chlorpyrifos en fonction de la voie d'exposition. Pour l'ingestion, un pic de concentrations en TCP est atteint 6 heures après administration alors qu'en contact cutané, le pic est atteint 24 heures après.

3.1.2.2.2 VOIES D'EXPOSITION

La contamination au chlorpyrifos se fait par ingestion, inhalation et contact cutané. Plusieurs études d'évaluation de l'exposition ont estimé que l'ingestion, par la consommation d'aliments, et l'inhalation, en air intérieur, étaient les voies d'exposition principales^{46,47,48}. L'étude de Nolan et al. (1984) estime que 70 % de la dose ingérée est absorbée par l'organisme alors que cette proportion tombe à moins de 3 % pour une dose en contact cutané⁴⁵.

⁴⁶ Byrne S.L., Shurdut B.A. et Saunders D.G. 1998. Potential Chlorpyrifos Exposure to Residents Following Standard Crack and Crevice Treatment. *Environmental Health Perspectives*. 106 (11): 725-731.

⁴⁷ Clayton C.A., Pellizzari E.D., Whitmore R.W. et al. 2003. Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 13 (2): 100-111.

⁴⁸ Pang Y., MacIntosh D.L., Camann D.E. et al. 2002. Analysis of Aggregate Exposure to Chlorpyrifos in the NHEXAS-Maryland Investigation. *Environmental Health Perspectives*. 110 (3): 235-240.

3.1.2.2.3 DONNEES DE BIOSURVEILLANCE

Tout comme pour les pyréthriinoïdes, les résultats de l'étude ENNS et de la cohorte ELFE montrent une imprégnation de la population française⁴⁹Erreur ! Signet non défini. et des femmes enceintes⁵⁰. Des biomarqueurs ont été recherchés dans l'urine des populations étudiées et pour deux métabolites : le DETP et le DEP.

3.1.3 APPROCHE DE MODELISATION MISE EN ŒUVRE

Le projet vise à étudier l'exposition jusqu'à l'organe d'individus aux phytosanitaires par le biais de la modélisation. Une approche intégrant des modèles atmosphériques, d'exposition multimédia ainsi que des modèles humains a été développée et appliquée à l'étude. Notamment, un modèle évalue la dispersion dans l'air ambiant des substances assimilées suivant les conditions d'émission considérées soit sous forme gazeuse soit sous forme particulaire. Le modèle multimédia permet de modéliser le transfert des substances entre les différents compartiments environnementaux (eau, air, sol) pour prédire l'exposition locale des populations sous la forme de concentration dans l'air (en g.m^{-3}) ou de doses ingérées quotidiennement pour les denrées alimentaires produites localement (en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). A cette exposition locale, s'ajoutent d'autres expositions telles que celle induite par les aliments non locaux. Ces expositions dites externes sont ensuite intégrées dans un modèle d'exposition multi-milieu couplé à un modèle PBPK⁵¹ pour estimer l'exposition interne humaine aux substances considérées (concentration interne dans les matrices biologiques, en $\mu\text{g.l}^{-1}$ par exemple).

Les modèles utilisés ont été adaptés ou développés pour permettre l'intégration des données de sortie d'un modèle amont comme données d'entrée du modèle aval. Ce couplage permet de rassembler les informations sur les sources de contamination, la qualité des milieux environnementaux et sur les populations résidentes sur un même support d'analyse, à savoir la maille de référence (2 km de côté).

⁴⁹ Fréry, N. (2014). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement, tome 2. Saint Maurice Institut de Veille sanitaire.

⁵⁰ Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Guldner, L. (2016). Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*, 97, 56-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>.

⁵¹ Les modèles pharmacocinétiques à fondement physiologique (appelés aussi PBPK pour physiologically-based pharmacokinetic) sont des outils utilisés pour comprendre et simuler l'évolution de la concentration d'une substance dans les différents organes et fluides de l'organisme tout en se basant sur une description réaliste (i.e., anatomique, physiologique et biochimique) des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion.

3.1.4 DONNEES ET SOURCES DE DONNEES

La modélisation des transferts des contaminants dans les différents compartiments environnementaux, les compartiments d'exposition et les matrices biologiques (organes, tissus et fluides) nécessite l'intégration d'un ensemble de bases de données permettant la caractérisation des sources (épandages agricoles) et des concentrations environnementales (eau, air, alimentation) des phytosanitaires étudiés. Différentes techniques sont adoptées pour traiter spécifiquement les bases de données environnementales, comportementales ou populationnelles de manière à augmenter leur représentativité par rapport aux objectifs de caractérisation de l'exposition : les méthodes statistiques et la modélisation déterministe.

Des méthodes statistiques ou de géotraitement interfacées dans un SIG sont notamment utilisées pour contourner les problèmes de données manquantes des bases de données disponibles exploitées dans le cadre de ce projet (Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) : alimentation ; Système d'information sur l'eau (Sise-Eaux) : eau ; ...) et estimer les variables sur les zones d'intérêt (localisation des individus participant aux cohortes des projets MecoExpo (projet 2010-2014, financement régional, ayant étudié l'exposition des nouveau-nés picards aux pesticides au travers de la recherche de ces substances dans le méconium), HypoMeco (projet 2014-2018, ayant étudié l'influence de certains pesticides mesurés dans le méconium sur l'apparition de la malformation congénitale de type hypospade par étude cas-témoin), population résidant sur le maillage de la Picardie). La figure 4 présente les différentes données mobilisées pour caractériser les différentes voies d'exposition de l'étude.

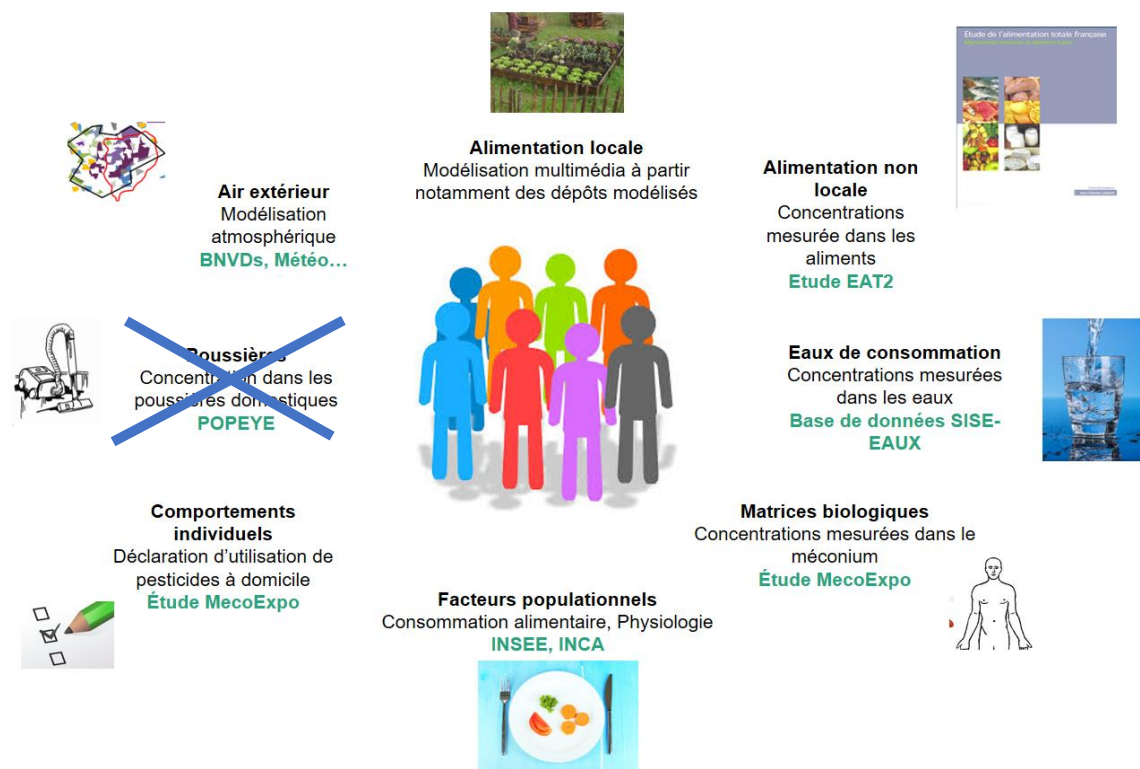


Figure 4 : Données mobilisées pour caractériser les différents compartiments de l'étude

3.1.4.1 DONNEES HUMAINES

L'Unité Mixte Ineris-PériTox a constitué deux cohortes depuis 2013 l'une dénommée « MecoExpo » afin d'estimer l'exposition *in utero* aux pesticides des nouveau-nés (1000 couples mère-enfant) et l'autre « Hypoméco » afin d'étudier l'influence de la présence de pesticides dans le méconium sur la survenue de malformation de type hypospade chez le petit garçon (219 nouveau-nés garçons). Les variables d'intérêt disponibles ont été collectées à travers des questionnaires ainsi que des mesures de biomarqueurs (dosage dans le méconium), géolocalisées aux adresses d'habitation. Les dosages dans le méconium de ces nouveau-nés ont été réalisés pour 18 pesticides dans 462 méconiums pour « Méco Expo » et 219 pour « HypoMeco », dont les 5 substances étudiées dans le cadre de ce projet.

Par ailleurs, des gammes de mesure de biomarqueurs issues d'études de biosurveillance, française (ELFE)⁵² et américaine⁵³ sont également disponibles. L'ensemble de ces données ont été utilisées pour comparer les prédictions et les observations expérimentales.

3.1.4.2 SOURCES AGRICOLES

Pour estimer les quantités annuelles épandues sur les parcelles agricoles, les données de la BNV-D, la Banque nationale des ventes réalisées par les distributeurs de produits phytopharmaceutiques, sont utilisées. Les achats de produits extraits de cette base sont répartis spatialement en fonction de l'occupation des sols, selon une méthodologie définie par l'INRA dans le cadre d'un projet de recherche.

Les périodes d'épandage de 2013 pour les phytosanitaires ciblés ont été recueillies auprès des chambres d'agriculture. Un exemple est donné dans le tableau 1 pour la cyperméthrine sur le département de l'Oise.

Tableau 1 : Période d'épandage agrégée pour la cyperméthrine pour le département de l'Oise. Source : Chambre d'agriculture de l'Oise.

CULTURES			2013	JAN			FEV			MARS			AVRIL			MAI		JUN			JUIL		AOU			
code	catégorie	détail	Total	dec1	dec2	dec3	dec4	dec5	dec6	dec7	dec8	dec9	dec10	dec11	dec12	dec13	dec14	dec15	dec16	dec17	dec18	dec19	dec20	dec21	dec22	dec23
gc38	blé tendre	blé tendre d'hiver	100%																							
gc42	orge	orge d'hiver	100%																							
gc42	orge	orge de printemps	100%							11%	28%	61%														
gc52	autres céréales	seigle	0%																							
gc52	autres céréales	avoine	0%																							
gc50	colza	colza d'hiver	100%								3%	37%						10%								
gc33	tournesol	tournesol	0%																							
gc34	autres oléagineux	lin oléagineux	100%								50%	50%														
gc34	autres oléagineux	soja	0%																							
gc47	protéagineux	pois de printemps	100%							50%																
gc47	protéagineux	féveroles	100%																							
gc49	maïs grain et ensilage	maïs grain et ensilage	0%																							
gc44	plantes à fibres	lin textile	100%								50%	50%														
gc57	autres cultures industrielles	betteraves sucrières	100%																		7%	10%	20%	40%	23%	
gc57	autres cultures industrielles	pomme de terre	0%																							
gc43	prairies permanentes	prairies permanentes	0%																							
gc31	prairies temporaires	prairies temporaires	0%																							

⁵² Dereumeaux C., Saoudi A., Pecheux M. et al. 2016. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*. 97: 56-67.

⁵³ Whyatt R.M., Garfinkel R., Hoepner L.A. et al. 2009. A Biomarker Validation Study of Prenatal Chlorpyrifos Exposure within an Inner-City Cohort during Pregnancy. *Environmental Health Perspectives*. 117 (4): 559-567.

3.1.4.3 AIR EXTERIEUR

Les paramètres de vent, température, précipitation, humidité et nébulosité disponibles à une fréquence trihoraire sur l'année 2013 ont été extraits pour les stations de Dieppe, Lille, Caen, Rouen et Orly, celles-ci encadrant la région cible et décrivant un climat plutôt représentatif du nord de la France. Plus particulièrement pour l'apprentissage des modèles statistiques de dispersion atmosphérique, la base de données météorologiques du réseau Synop Essentielles des stations de surface de l'Organisation Météorologique Mondiale (OMM) a été utilisée.

3.1.4.4 ALIMENTATION NON LOCALE

Les teneurs en polluants dans les aliments de la part non locale qui ont été utilisées sont issues de l'EAT 2 (Etude de l'Alimentation Totale Française 2⁵⁴) et de la compilation des mesures européennes réalisée par l'EFSA⁵⁵, et correspondent aux niveaux moyens observés de contamination des aliments de provenance commerciale.

3.1.5 UTILISATION, ADAPTATION ET DEVELOPPEMENT DES MODELES

Une étape importante du travail de modélisation a consisté à estimer les flux de phytosanitaires émis dans l'air à partir des surfaces traitées après application des produits, afin de fournir un terme d'entrée pour modéliser le transport atmosphérique des substances des zones d'épandage. Les contributions locales sont alors estimées hors champ pour caractériser l'exposition des populations riveraines. Le diagramme conceptuel présentant la chaîne de modélisation de transport et de transfert des contaminants dans les voies d'exposition locales est présenté figure 6.

⁵⁴ <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-l%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse>

⁵⁵ Reporting data on pesticide residues in food and feed according to Regulation (EC) No 396/2005 (2014 data collection). EFSA Journal 2015;13(7):4195, 61 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4195

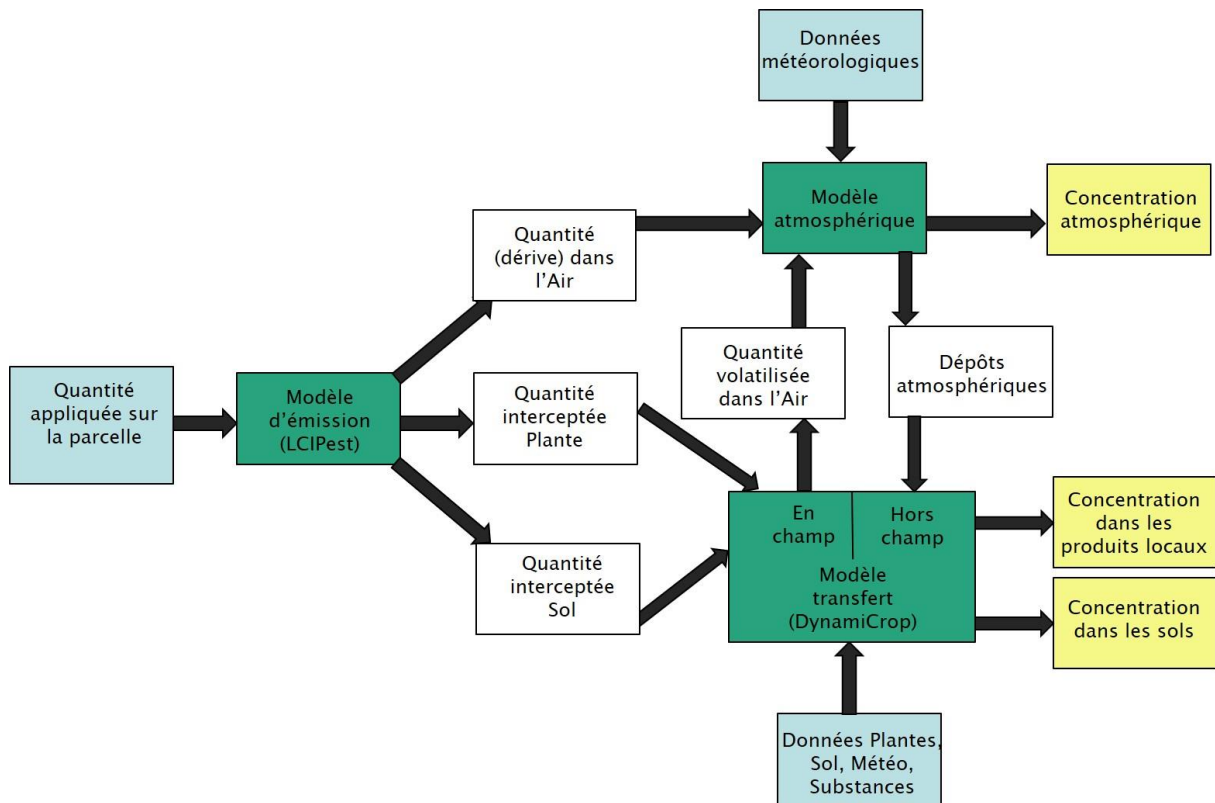


Figure 6 : Diagramme conceptuel présentant la chaîne de modélisation du transfert des contaminants dans les voies d'expositions environnementales locales

3.1.5.1 CONSTRUCTION DES FLUX D'EMISSIONS

A partir des données fournies par les chambres d'agriculture et des quantités estimées sur chacune des parcelles, nous avons développé un algorithme pour prédire les quantités épandues à un pas de temps tri-horaire (en gramme sur le temps d'épandage considéré, ici 30 minutes). Les distributions sur le sol, la plante et dans l'air (dérive) dans les premières minutes après épandage ont été estimées pour chacune des parcelles à partir du modèle Pest-LCI (USEtox™).

Les flux d'émission issus de la volatilisation du sol et des plantes (en $g \cdot h^{-1}$) ont été estimés à partir du modèle dynamiCROP pour fournir le flux émis dans l'air à partir des parcelles traitées, à l'échelle de la région Picardie, pendant une année, pour chaque pas de temps de 3h. Les flux d'émission issus des dérives (comportement gaz) et des volatilisations sol et plante (comportement particule) alimentent le modèle atmosphérique de prédiction des concentrations et des dépôts atmosphériques.

3.1.5.2 MODELISATION DES CONCENTRATIONS ET DEPOTS ATMOSPHERIQUES

Le nombre important de parcelles, leurs délimitations géométriques très hétérogènes ainsi que la forte variabilité temporelle des émissions ont orienté la démarche de modélisation de la dispersion atmosphérique vers le développement d'un métamodèle statistique plutôt que vers une modélisation directe à l'aide d'un outil déterministe, trop lourde à mettre en œuvre étant donné le nombre de simulations requis.

Une base de données de résultats de calcul du modèle ADMS a donc été constituée à partir de l'émission d'une parcelle élémentaire suivant les paramètres météorologiques observés en 2013 sur 5 stations météorologiques proches des Hauts de France à une fréquence trihoraire. Cette base de données de modélisation a ensuite été utilisée comme base d'apprentissage d'un modèle statistique. Une fois ce modèle validé, il a été appliqué pour l'ensemble des émissions des parcelles pour les substances concernées pour fournir des concentrations (g.m^{-3}) et dépôts ($\text{g.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$) atmosphériques sur des résolutions kilométriques et à des pas de temps tri-horaire. La nature de la substance (gaz ou particule) est supposée ne pas évoluer une fois émise, et est considérée comme un traceur passif.

a) CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES D'APPRENTISSAGE AVEC LE MODELE ADMS

Le modèle ADMS version 5.2 a été utilisé pour construire une base de données de résultats de concentrations et de dépôts atmosphériques. Une parcelle élémentaire de $100\text{m} \times 100\text{m}$ avec une émission unitaire pour chacune des substances a été prise en compte comme unique source surfacique d'émission à 1m du sol. La base de données météorologiques créée à partir des stations de surface Synop Essentielles de l'OMM (cf 3.1.3.3) a été utilisée pour réaliser les modélisations sur l'ensemble des observations météorologiques disponibles pour l'année cible. Les paramètres météorologiques complémentaires comme la longueur de Monin Obukhov et la hauteur de couche limite ont été calculés et accompagnent la description de chaque résultat de calcul de manière à être utilisés à des fins de variables explicatives pour l'apprentissage du modèle statistique. En fonction des conditions météorologiques et de l'historique de l'émission (directe ou relargage), les pesticides étudiés sont assimilés soit à des gaz soit à des particules dans le modèle d'émission. Il est donc possible de connaître la dispersion de la phase gazeuse et particulaire, et pour chacun d'entre eux de modéliser les dépôts secs et humides ainsi que la concentration atmosphérique. La taille des aérosols pris en compte pour la modélisation de la dérive en phase liquide a été fixée à la plus faible valeur trouvée dans la littérature (Arnold, 1990) soit une taille de particule minimale de $50 \mu\text{m}$ afin de privilégier une approche majorante du transport atmosphérique. La grille de calcul utilisée est une grille de 10 km par 5 km (soit 1481 points) raffinée dans l'axe de propagation du panache.

b) APPRENTISSAGE ET APPLICATION DES MODELES STATISTIQUES SUR LA PICARDIE

Afin de modéliser les concentrations et dépôts atmosphériques des différentes espèces, des modèles statistiques décrivant la dispersion atmosphérique en se basant sur des variables météorologiques ont été construits puis appliqués. Différents types de modèles statistiques ont été évalués notamment des régressions multilinéaires, des modèles additifs généralisés, des « random forest » et enfin des « gradient boosting ».

Pour les régressions multilinéaires et les modèles additifs généralisés, deux modèles ont été construits : l'un décrivait la source d'émission et l'autre la dispersion. L'avantage de la régression multilinéaire réside dans son faible temps de calcul. Cependant, les performances des modèles étaient trop peu satisfaisantes pour bien décrire la dispersion. Concernant les modèles additifs généralisés, le modèle représentant l'émission à la source était relativement performant mais les modèles peinaient à bien reproduire la dispersion. De plus, l'utilisation de ce type de modèle est nettement plus coûteuse (mémoire et temps de calcul).

Des méthodes de type « random forest » ou forêts aléatoires ont donc été retenues. Elles reposent sur des agrégats de modèle de type arbre décisionnel. Afin de réduire la variance et donc l'erreur de prévision, le résultat de chaque modèle indépendant (i.e. chaque arbre) est moyenné : c'est le principe du « bagging » (i.e. bootstrap aggregating). Les échantillons de valeurs sur lesquels sont entraînés les arbres peuplant la forêt sont sélectionnés selon la technique du « bootstrap » (tirages aléatoires avec remise). De plus, la construction de chaque nœud de l'arbre est réalisée sur un échantillonnage aléatoire de variables explicatives (aléa des variables). L'approche par échantillonnage a été motivée par la contrainte sur le temps d'apprentissage qui peut être très long pour les grands ensembles de données. Nous avons donc séparé nos données par points de grille afin de réaliser une « random forest » en chaque point du maillage. Les résultats étaient satisfaisants mais l'application du modèle trop complexe (nombreux modèles, trop de mémoire consommée).

Finalement, afin de reproduire au mieux la dispersion des polluants et d'offrir les meilleures performances en termes de calcul, un unique modèle décrivant à la fois l'émission et la dispersion a été retenu en utilisant une technique de type « gradient boosting »⁵⁶. Ce type de modèle est aussi constitué d'un agrégat d'arbres décisionnels, on parle aussi d'ensemble. Chaque arbre composant ce que l'on appelle la forêt, prédit une valeur et la moyenne de tous les arbres est la prédiction finale. Il diffère cependant de la « random forest ». En effet, lors de la construction du modèle, chaque individu est pondéré en fonction de la performance de sa prédiction. Les individus dont la prédiction est mauvaise feront l'objet d'une optimisation renforcée à l'étape suivante, pour ce faire on leur attribue un poids plus important lors du calcul du modèle suivant. On s'attache ainsi toujours à mieux décrire le comportement de l'ensemble des valeurs, c'est le principe du « boosting ». Le terme « gradient » vient du fait que les poids sont calculés selon le gradient de la fonction de perte.

3.1.5.3 DEVELOPPEMENT DU MODELE D'EXPOSITION MULTIMEDIA

Dans le cadre des présents travaux, les expositions environnementales incluent :

- les expositions attribuables à l'air respiré localement ;
- les expositions attribuables à l'ingestion de produits d'origine locale d'aliments autoproduits (jardins potagers) par les consommateurs. Les concentrations dans ces aliments sont modélisées à partir de la contamination des compartiments environnementaux ;
- les expositions attribuables à l'ingestion d'aliments produits en dehors de la zone riveraine.

⁵⁶ Chen and C. Guestrin. XGBoost: A scalable tree boosting system. In Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, pages 785–794, New York, 2016. ACM.

Le modèle d'exposition multimédia est nécessaire pour 1) estimer les flux d'émission liés aux phénomènes de volatilisation du sol et des plantes au niveau des parcelles agricoles, 2) quantifier la contamination des produits alimentaires locaux (hors champ : jardin potager) liée à la proximité des parcelles agricoles et 3) combiner l'exposition externe (en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). L'évaluation de l'exposition par ingestion nécessite la description du facteur d'autoconsommation pour chaque type d'aliment. Le facteur d'autoconsommation caractérise la part d'aliments consommés supposée provenir de la zone locale. La part restante constitue la consommation dite non locale.

a) MODELISATION DES ECHANGES PLANTES-SOL-AIR

Deux approches ont été étudiées et mises en œuvre pour mener à bien ce travail. La première est basée sur le modèle dynamiCROP (version 3.05) développé par l'Université du Danemark. La seconde repose sur la construction de nouveaux modules implémentés dans le modèle d'exposition Modul'ERS (développé par l'INERIS) pour représenter les échanges entre différents types de plantes, l'air et le sol. Dans ces deux approches de modélisation, l'environnement est représenté par un ensemble de compartiments homogènes. Les transferts de diffusion, de convection entre les différents compartiments et les phénomènes de dégradation sont représentés par un système d'équations différentielles donnant l'évolution de la quantité de polluants dans ces compartiments.

Une synthèse des modèles d'exposition multi-milieux Modul'ERS et dynamiCROP a été réalisée pour intégrer les spécificités de la famille des phytosanitaires et permettre le calcul de doses externes d'exposition issues des différents compartiments environnementaux et des voies d'exposition (eau, air, sol, alimentation).

Les échanges des végétaux avec les milieux sol et air sont estimés à partir des équations de bilans massiques. Plusieurs modèles de végétaux ont été considérés pour intégrer les spécificités des transferts associés aux différents types de végétaux cultivés (légume-feuille, légume-fruit, légume-racine et tubercule). Par exemple, la concentration dans des légumes-racines est calculée à partir de la contamination du sol et la concentration dans les feuilles à partir de celle du sol et de l'air.

b) MODELISATION DE L'EXPOSITION PAR L'ALIMENTATION PRODUITE A L'ECHELLE LOCALE

La contamination de l'alimentation locale est estimée à partir des dépôts atmosphériques et du transfert racinaire à partir de la contamination des sols pour 4 catégories de végétaux prises en compte (pomme-de-terre, tomate, pomme, laitue) correspondant aux principaux aliments autoconsommés au niveau national.

c) MODELISATION DE L'EXPOSITION PAR L'ALIMENTATION DE PROVENANCE COMMERCIALE

L'ingestion d'aliments non produits localement est estimée en utilisant les concentrations des substances d'intérêt mesurées pour différentes catégories d'aliments collectés sur le marché français (étude EAT 2, ANSES, 2011) ou Européen⁵⁷ (EFSA, 2015) et la consommation moyenne d'aliments et de boissons de la population française (étude INCA 2). Les fréquences de détection des substances d'intérêt dans les aliments sont très faibles (tableau 2). Selon les substances, les valeurs estimées correspondant aux hypothèses basses et hautes, soit de l'ANSES soit de l'EFSA, sont utilisées pour encadrer les expositions aux produits d'origine commerciale. Les 2 pesticides les plus retrouvés dans l'ensemble des aliments mesurés et pour l'ensemble des pays européen sont le chlorpyrifos-éthyl et la cyperméthrine.

Selon les pratiques couramment retenues par l'EFSA⁵⁸, l'hypothèse basse, ou lowerbound (LB), correspond à un scénario pour lequel les valeurs non détectées sont estimées égales à 0 et les valeurs détectées mais non quantifiées sont estimées égales à la limite de détection. L'hypothèse haute, ou upperbound (UB), correspond à un scénario pour lequel les valeurs non détectées sont estimées égales à la limite de détection et les valeurs détectées mais non quantifiées sont estimées égales à la limite de quantification. Le scénario LB est donc minimaliste, le scénario UB maximaliste.

Tableau 2 : Taux de quantification obtenus dans les différents aliments par l'ANSES et l'EFSA

	Cyperméthrine	Chlorpyrifos-éthyl	Deltaméthrine
Valeur > LOQ (%) EAT 2 (France)	0 %	1,1 %	0 %
Valeur > LOQ (%) EFSA (Europe)	5,3 %	7,3 %	1,1 %

Dans les cas des substances pour lesquelles les données de la base SISE'EAUX n'ont pas permis la construction de valeurs satisfaisantes au vu des faibles fréquences de mesure et de quantification, des concentrations moyennes dans les eaux de distribution ont été estimées à partir du rapport d'évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution⁵⁸ et du bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides (DGS, 2014).

⁵⁷ Reporting data on pesticide residues in food and feed according to Regulation (EC) No 396/2005 (2014 data collection). EFSA Journal 2015;13(7):4195, 61 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4195

⁵⁸ Évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution - Contribution à l'exposition alimentaire totale. ANSES, 2013, France Bron.

d) MODELISATION DE L'INGESTION ET DE L'INHALATION AGREGÉES

La description de la voie d'ingestion nécessite la définition du poids corporel, des quantités d'aliments, d'eau, de sol ingérées et du facteur d'autoconsommation des populations considérées. Deux sous-groupes (de 0 à 3 ans et de 17 à 70 ans) sont considérés pour décrire des scénarios d'exposition et caractériser la population générale. Les expositions liées au bruit de fond d'aliments produits en dehors des zones d'études sont également intégrées dans la modélisation. Ces sources sont prises en compte par la spatialisation du facteur d'autoconsommation caractérisant la part d'aliments consommés supposés provenir de la zone d'exposition retenue (jardin potager).

Pour l'inhalation, un débit respiratoire moyen par classe d'âge est utilisé pour estimer les doses externes à partir des concentrations atmosphériques.

La Dose Journalière d'Exposition (DJE) correspond à l'ensemble des expositions pour chaque milieu d'exposition (eau, sol, aliments) de la voie d'exposition par ingestion. La DJE est ainsi calculée par sommation de chacune des voies (figure 7).

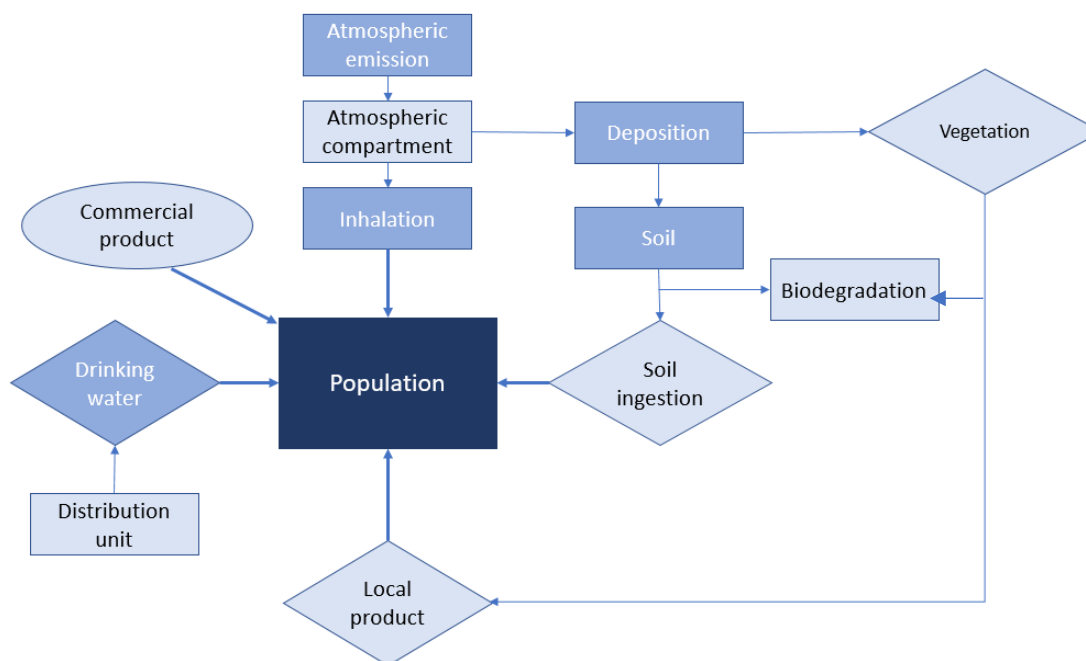


Figure 7 : Diagramme conceptuel présentant la chaîne de modélisation pour l'estimation de l'exposition externe

3.1.5.4 MODELISATION TOXICOCINETIQUE

La modélisation toxicocinétique permet d'établir différents liens entre les données relatives à l'exposition externe, les mesures réalisées dans différentes matrices biologiques chez un individu (biomarqueur d'exposition) et la dose au niveau de l'organe et/ou du tissu cible. Les modèles toxicocinétiques à fondement physiologique (appelés aussi PBPK pour physiologically based pharmacokinetic) permettent de décrire le cheminement de molécules dans l'organisme et ainsi, de simuler l'évolution des concentrations dans différents organes et fluides de l'organisme. Ces modèles se basent sur une description réaliste (anatomique, physiologique et biochimique) des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion et intègrent aussi des caractéristiques individuelles qui influencent la cinétique des composés (telles que le poids, l'âge).

Les trois substances subissent de nombreuses transformations métaboliques qui aboutissent à la formation de plusieurs espèces chimiques. Les métabolites ainsi formés se distribuent dans les différentes matrices biologiques. Les modèles PBPK utilisés dans cette étude permettent non seulement de prendre en compte la cinétique des composés parents mais aussi ceux des différents métabolites formés.

a) MODELE PYRETHRINOÏDES

Il existe de nombreux métabolites urinaires pour les pyréthriinoïdes. Parmi ceux-ci certains sont spécifiques de certaines substances actives comme par exemple la DBCA spécifique à la deltaméthrine. D'autres tel que le cis- et le trans-DCCA peuvent être formés respectivement à partir des isomères cis et trans de la cyperméthrine et de la cyfluthrine. Le métabolite 3-PBA, quant à lui, est commun aux deux pyréthriinoïdes et à leurs isomères et peut également être généré à partir d'autres pyréthriinoïdes (lambda-cyhalothrine, tau-fluvalinate, zétacyperméthrine, esfenvalérate, étofenprox, et perméthrine).

L'Ineris a développé un modèle PBPK générique (toutes substances⁵⁹ ou spécifique pour les pyréthriinoïdes)⁶⁰ et des modèles à un compartiment pour leurs métabolites urinaires (Figure 8). Les modèles pour l'ensemble des substances ont été paramétrés à partir d'expérimentations in vivo chez l'animal, in vitro sur des cellules humaines, et in silico (modèles QSAR)⁶¹. Des études expérimentales sur volontaires humains pour calibrer l'élimination urinaire des métabolites ont été utilisées.

Pour la deltaméthrine et la cyperméthrine, les deux classes d'âges et l'ensemble des mailles de la région, les concentrations internes ont été évaluées :

- dans les tissus adipeux, glandes surrénales, os, cerveau, seins, cœur, moelle, muscle, organes génitaux, pancréas, peau, rate, thyroïde, appareil urinaire, rein, poumon, intestin, estomac, foie, lumière de l'intestin, lumière de l'estomac, alvéoles pulmonaires, sang (artériel et veineux) pour les substances mères ;
- dans l'urine pour les métabolites.

⁵⁹ Beaudoin R., Micallef S., Brochot C. 2010. A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 57: 103-116.

⁶⁰ Willemin, ME, et al. "PBPK modeling of the cis-and trans-permethrin isomers and their major urinary metabolites in rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* (2016).

⁶¹ Paul Quindroit, Céline Brochot. Development of a toxicokinetic modeling approach to estimate the cumulative exposure to pyrethroids. ISES 2017 Annual Meeting "Integrating exposure science across diverse communities", Oct 2017, Research Triangle Park, United States. ISES 2017 Abstract Book, pp.159, 2017.

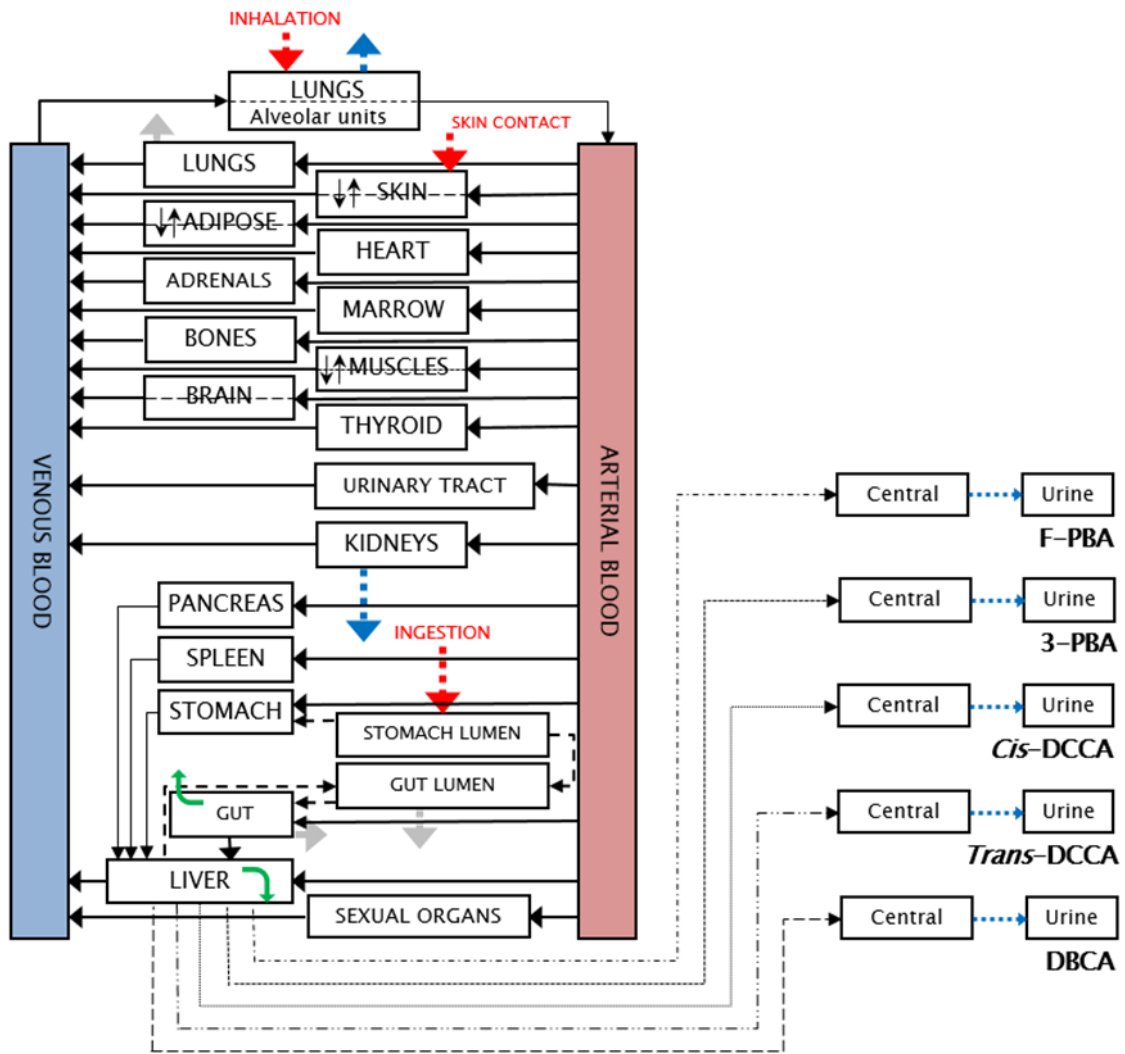


Figure 8 : Représentation graphique du modèle PBPK humain pour les pyréthriinoïdes et leurs métabolites urinaires.

b) MODELE CHLORPYRIFOS-ETHYL

Les concentrations internes du chlorpyrifos ont été estimées à partir d'un modèle PBPK spécifique développé par Timchalk et al. (2002)⁶² pour l'homme et le rat. Celui-ci est structuré en trois sous-modèles pour le chlorpyrifos et deux de ses métabolites : le chlorpyrifos-oxon et le trichloropyridinol (TCPy). Le modèle décrit la cinétique du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-oxon, la pharmacodynamie du chlorpyrifos-oxon (inhibition des cholinestérases) et l'excrétion urinaire du TCPy dans un modèle à un compartiment (figure 9). C'est un modèle « vie entière » qui prend en compte l'évolution de la physiologie et du métabolisme des individus en fonction de l'âge⁶³. Il est également structuré pour estimer l'exposition agrégée des individus par le biais de trois voies d'exposition (orale, inhalation, cutanée)⁶⁴. Plus récemment, le modèle a été adapté à la femme enceinte avec l'ajout de trois compartiments (utérus, placenta, fœtus) et la prise en compte des changements physiologiques/métaboliques associés à la grossesse⁶⁵.

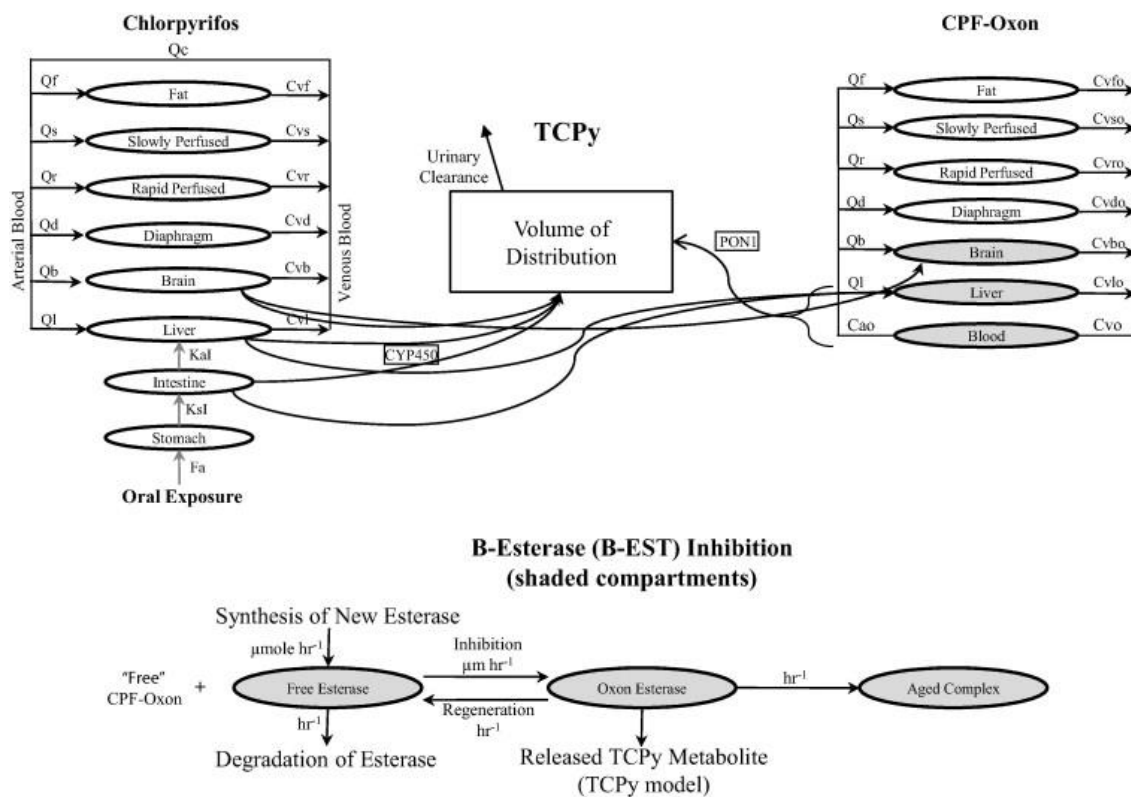


Figure 9 : Structure du modèle PBPK du chlorpyrifos (Smith et al., 2014)

⁶² Timchalk C., Nolan R.J., Mendrala A.L. et al. 2002. A Physiologically Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic (PBPK/PD) Model for the Organophosphate Insecticide Chlorpyrifos in Rats and Humans. *Toxicological Sciences*. 66: 34-53.

⁶³ Smith J.N., Hinderliter P.M., Timchalk C. et al. 2014. A human life-stage physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for chlorpyrifos: Development and validation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 69 (3): 580-597.

⁶⁴ Poet T.S., Timchalk C., Hotchkiss J.A. et al. 2014. Chlorpyrifos PBPK/PD model for multiple routes of exposure. *Xenobiotica*. 44 (10): 868-881.

⁶⁵ Poet T.S., Timchalk C., Bartels M.J. et al. 2017. Use of a probabilistic PBPK/PD model to calculate Data Derived Extrapolation Factors for chlorpyrifos. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 86: 59-73.

Pour le chlorpyrifos-éthyl, les deux classes d'âges et l'ensemble des mailles de la région, les concentrations internes ont été évaluées:

- dans les intestins, foie, poumon, graisses, pauvrement perfusés, diaphragme, richement perfusés, cerveau, sang (artériel et veineux) et sang à la sortie de chaque organe pour la substances mère et le chlopyrifos-oxon ;
- dans les intestins, foie, poumon, sang, urine, cerveau, diaphragme selon les métabolites (TCP, DETP, DEP).

3.1.6 COMPARAISON DES DONNEES BIOLOGIQUES ISSUES DES COHORTES MECOEXPO ET HYPOMECO AVEC LES DIFFERENTS PREDICTIONS

Les variables d'intérêt collectées à travers des questionnaires des deux cohortes exploitées (MecoExpo et HypoMeco) ainsi que des mesures de biomarqueurs (dosage dans le méconium), géolocalisées aux adresses d'habitation (Mayhoub et al., 2014). Les dosages des pesticides dans le méconium de ces nouveau-nés ont été réalisés par l'INERIS (Berton et al, 2014). Dix-huit pesticides (substances mère et métabolites) ont été recherchés simultanément dans 462 méconiums. Parmi ces dix-huit pesticides, cinq substances sont communes avec le projet CartoExpo (isoproturon, chlorpyrifos, MCPA, cyperméthrine et deltaméthrine). Initialement, les pyréthrinoïdes prévus pour analyse comprenait la cyperméthrine, la cyfluthrine et la deltaméthrine. Cependant, cette dernière substance a dû être abandonnée des dosages du fait de son taux de détection très faible (voir rapport intermédiaire 2016). Ainsi seuls les dosages de cyperméthrine dans les 462 méconiums pourront être utilisés dans des régressions simples avec les valeurs prédites de dose journalière d'exposition (DJE), dose inhalée et ingérée estimées sur les zones d'habitation des participants sur la fenêtre d'exposition associée aux matrices biologiques mesurées.

Par ailleurs, l'absence de détection des autres pesticides (isoproturon, MCPA et chlorpyrifos) dans le méconium des enfants de la cohorte MecoExpo mais leur présence dans le méconium des nouveau-nés de la deuxième cohorte HypoMeco ont conduit à l'utilisation de cette cohorte pour la comparaison avec les valeurs prédites du modèle. À noter que les différences de détection de ces substances dans les deux cohortes pourraient être l'optimisation de la technique de dosage notamment avec l'abaissement des limites de quantification obtenues par la plateforme ICAP (UPJV, Dr Paulo Macelo) qui a réalisé ces dosages. Cette optimisation ayant par ailleurs rendu impossible le dosage des pyréthrinoïdes, famille chimique très différente. En résumé, le tableau 3 précise les origines des dosages biologiques utilisés dans cette partie comparative.

Tableau 3 : Résultat d'analyse des mesures d'imprégnation dans les cohortes MecoEcpo et HypoMeco

Pesticides	Cyperméthrine	Isoproturon	MCPA	CPF
Cohorte	MecoExpo	HypoMeco	HypoMeco	HypoMeco
Méthode de dosage	NOVA, Ineris	ICAP, UPJV	ICAP, UPJV	ICAP, UPJV
LOQ	200 ng.g ⁻¹	0.1 ng.g ⁻¹	0.4 ng.g ⁻¹	0.2 ng.g ⁻¹
LOD	67 ng.g ⁻¹	0.05 ng.g ⁻¹	1 ng.g ⁻¹	0.05 ng.g ⁻¹
Valeurs prédites par les modèles	Ingestion (DJE), concentrations dans le sang, les urines et le fœtus (ingestion, inhalation, total des voies)	Ingestion (DJE), concentrations dans le sang, les urines et le fœtus (par inhalation)	Ingestion (DJE),	Ingestion (DJE), concentrations dans le sang, les urines et le fœtus (ingestion, inhalation, total des voies)

Le méconium se formant à partir du deuxième trimestre, des tests de régression simple entre ces dosages et les valeurs prédites moyennées sur les six derniers mois de grossesse ont été réalisés.

3.2 RESULTATS SIGNIFICATIFS DE L'ETUDE

Ce chapitre présente les différents types de résultats et d'enseignements que permet cette approche intégrée. Par exemple, les analyses permettent l'identification des zones de surexposition potentielle, les classes d'âges les plus exposées et les voies d'exposition les plus contributrices.

3.2.1 ESTIMATION DES FLUX D'EMISSION

Les résultats issus l'estimation des quantités annuelles épandues sur les parcelles agricoles croisés aux données des chambres d'agriculture ont permis de temporaliser les épandages (figure 10). Les dérives atmosphériques et la distribution des substances actives des épandages sur le sol et les cultures dans les 10 premières minutes après épandage sont estimées à partir de l'estimation des quantités épandues et du modèle Pest-LCI spatialisé pour l'ensemble des parcelles agricoles de la région Picardie. Au-delà de la dérive estimée directement à partir de Pest-LCI (comportement particulaire), les volatilisations du sol et des plantes sont estimées à partir de dynamiCROP (comportement gaz). La base de données d'émission est construite pour des pas de temps adaptés au déploiement SIG du méta-modèle atmosphérique.

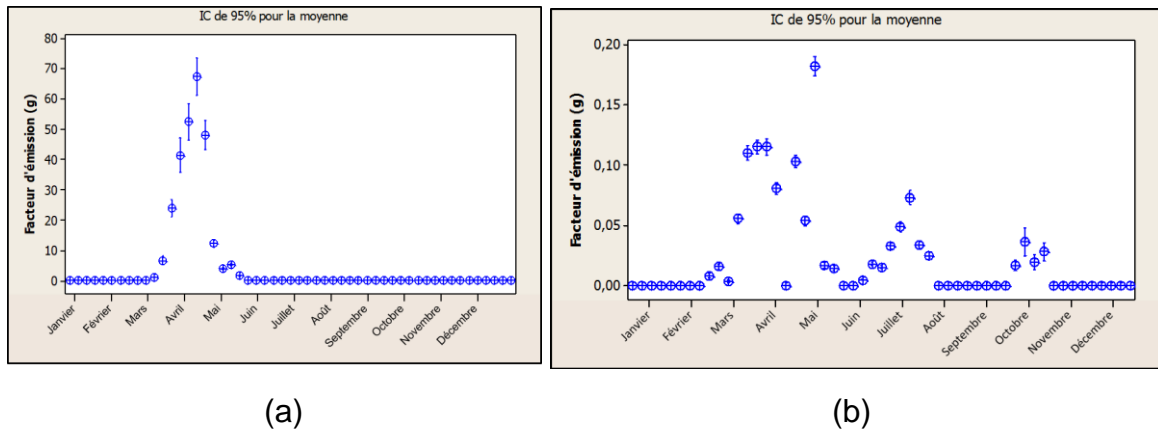


Figure 10 : Profil temporel des émissions au niveau des parcelles agricoles intégrant dérive et volatilisation
a) chlorpyrifos-éthyl et b) deltaméthrine

3.2.2 CARTOGRAPHIE DES CONCENTRATIONS ET DES DEPOTS ATMOSPHERIQUES

Le méta-modèle atmosphérique (approximation statistique contrainte à partir d'un large ensemble de simulations de dispersion atmosphérique) a été construit sur l'ensemble d'entraînement et testé au fur et à mesure de sa construction sur un ensemble de validation indépendant afin d'éviter le sur-apprentissage. Ses performances ont été validées sur un ensemble de tests, eux aussi indépendants, offrant une quantification des erreurs. Les performances du modèle sont bonnes en comparaison à d'autres méthodes testées (régression linéaire, modèle additif généralisé, forêts aléatoires). On observe sur la Figure 11 que les valeurs importantes sont bien reproduites par le modèle notamment pour les concentrations de gaz et de particules. Pour le dépôt, le modèle est aussi performant. Lorsque l'on s'intéresse aux valeurs faibles (comprise entre 0 et 1000), les performances se dégradent un peu (plus grande dispersion des valeurs) mais l'erreur reste faible. Les modèles choisis sont le meilleur compromis entre simplicité, performance et vitesse de calcul. En effet, en complexifiant le modèle, on aurait pu obtenir de meilleures performances mais alors l'application du modèle sur un grand domaine aurait été prohibitive en termes de temps de calcul.

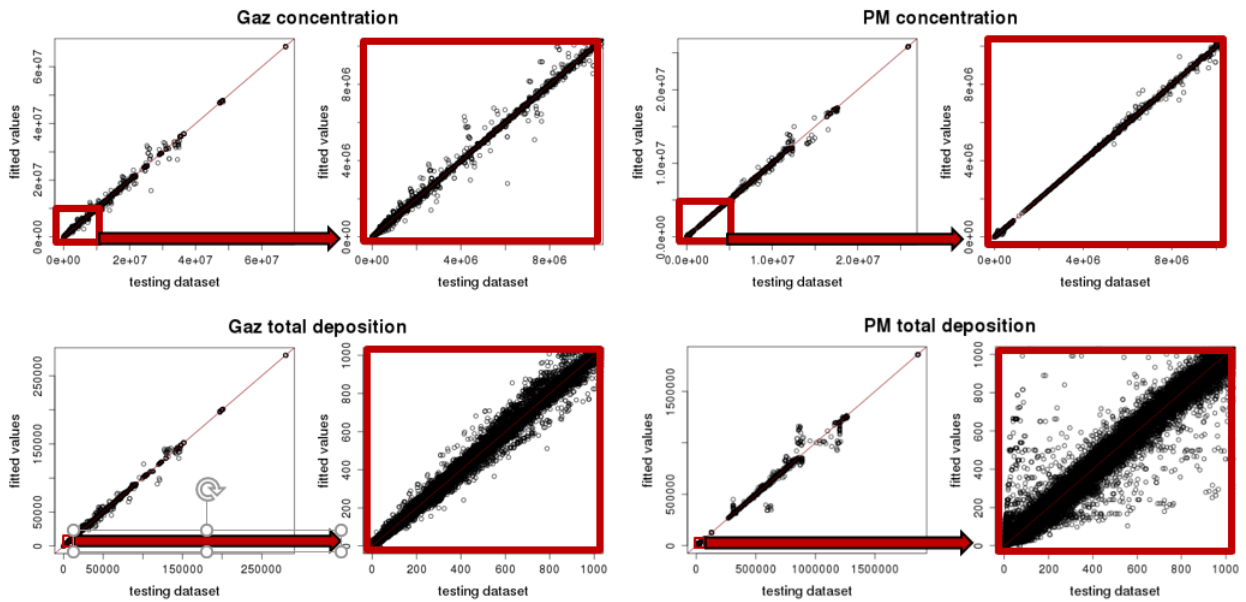


Figure 11 : Représentation des valeurs prédites (dépôts totaux en $\mu\text{g.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ et concentrations en ng.m^{-3}) par le modèle statistique contre les valeurs des simulations ADMS sur l'ensemble test et un focus sur les valeurs faibles pour une espèce gazeuse (1ère colonne) et une espèce particulière (2ème colonne).

Dans un second temps, ces modèles statistiques ont été utilisés pour simuler les concentrations et dépôts dans l'air ambiant selon un maillage régulier kilométrique couvrant la Picardie. Cette étape a permis de tester la faisabilité du déploiement des modèles statistiques sur une grande zone et la méthode utilisée est le meilleur compromis parmi les méthodes investiguées.

Les données météorologiques qui alimentent les modèles sont définies selon un pas de temps trihoraire. Pour chaque maille et pas de temps, l'algorithme de calcul recherche les parcelles situées dans un rayon de 5 km émettant vers la maille. Les modèles de dispersion statistiques et facteurs d'émissions associés à chaque parcelle émettrice sont ensuite appliqués pour évaluer la contribution cumulée sur les concentrations et dépôts des substances dans la maille. Cette spatialisation est effectuée en utilisant des bibliothèques SIG déployées sur un ordinateur haute performance massivement parallèle (développement d'algorithmes permettant de traiter les calculs de manière simultanée pour réduire les temps de calcul).

La figure 12 présente les concentrations moyennes annuelles atmosphériques obtenues à partir des émissions de chlorpyrifos-éthyl et de la dispersion calculée avec le métamodèle atmosphérique à petite échelle déployé sur l'ensemble de la Picardie avec un système d'information géographique parallélisé. Cette cartographie est également disponible pour les quatre autres substances.

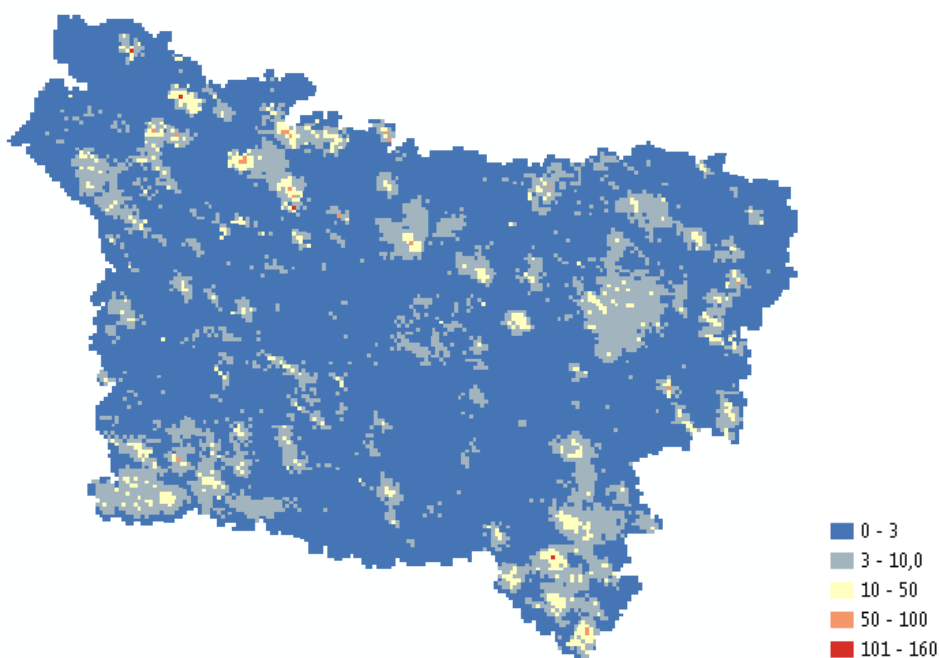


Figure 12 : Concentration moyenne annuelle dans l'air ng.m³ (Chlorpyrifos-éthyl)

3.2.3 TRAITEMENT DES DONNEES ALIMENTAIRES

Pour les contributions alimentaires, l'étude d'alimentation totale 2 (EAT 2) et les données de reporting de l'EFSA ont permis la construction de moyennes et de valeurs limites (hautes et basses). Pour les deux classes d'âge étudiées, on obtient des intervalles 1) de concentrations pour chacun des catégories de végétaux considérées et 2) de doses journalières d'exposition englobant l'ensemble des autres contributions de provenance strictement commerciale.

Pour l'eau de distribution, une extraction a été effectuée à partir de la base SISE'Eaux permettant la description des valeurs d'analyses pour les années 2010-2013 sur la région Picardie. La méthode statistique développée par l'INERIS pour gérer les données de la base Sise'Eaux dans le cadre des objectifs de caractérisation de l'exposition spatialisée⁶⁶ (problème des données inférieures aux limites de quantification/détection, fréquences irrégulières d'échantillonnage, complexité du réseau de distribution) n'a pas pu être utilisée pour des fréquences de détection aussi faibles. Les études nationales ont permis de construire des concentrations moyennes pour chacune des substances.

Les concentrations dans les végétaux produits et consommés localement ont été estimées par le modèle d'exposition sur chacune des mailles de la zone d'étude à partir du transfert des dépôts au sol et sur les végétaux. A la différence des épandages appliqués directement sur les cultures agricoles, ces produits végétaux produits par les riverains (jardin potager) ne sont contaminés qu'indirectement par déposition des substances issues des dérives et volatilisations après épandage sur les parcelles agricoles à proximité.

⁶⁶ Ioannidou D, Malherbe L, Beauchamp M, Saby N, Bonnard R and Caudeville J. Characterization of environmental health inequalities due to Polyaromatic Hydrocarbons exposure in France. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 2680; doi:10.3390/ijerph15122680

Sauf dans les zones à proximité d'épandages importants, les concentrations modélisées sont comprises dans les intervalles des valeurs de l'EFSA (figure 13). Les concentrations dans les végétaux autoproduits sont d'autant plus faibles que les périodes d'épandage agricole sont distantes par rapport aux périodes de récolte des végétaux autoproduits considérés.

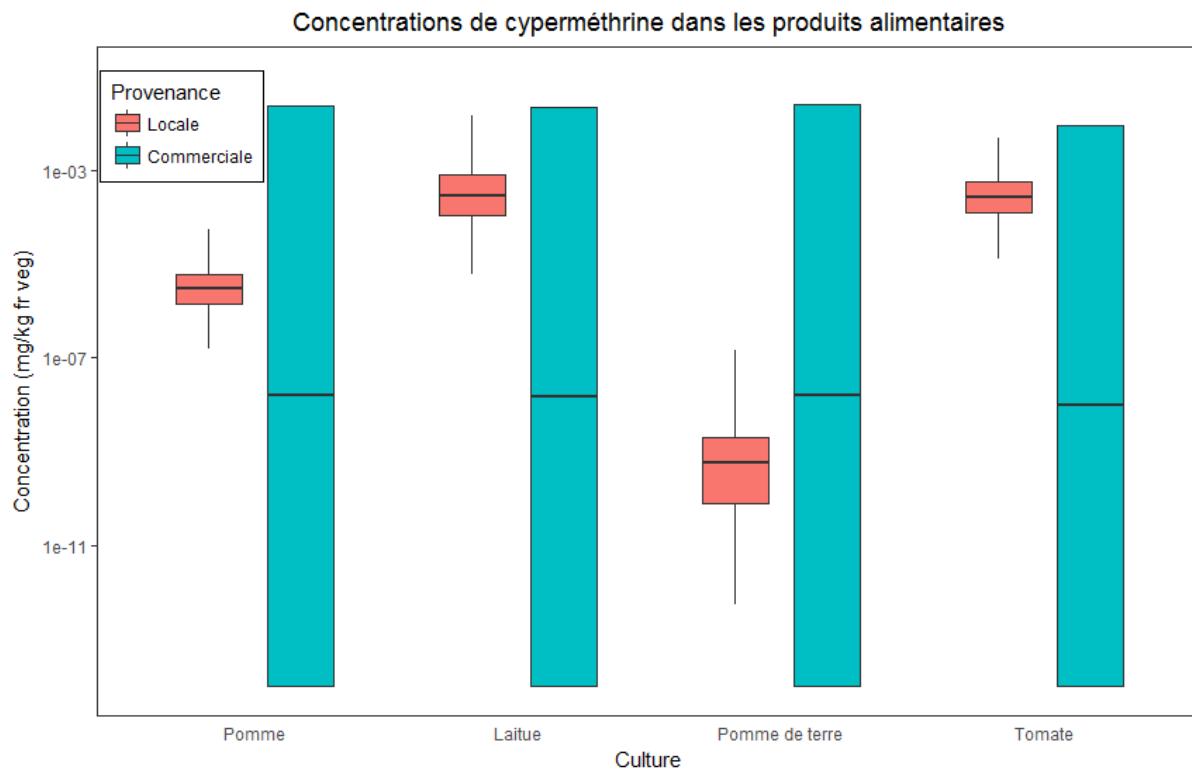


Figure 13 : Comparaison des prédictions de concentrations dans les produits végétaux modélisés avec les données de mesure de l'EFSA pour la cyperméthrine. Les boîtes à moustache en rouge correspondent à l'ensemble des valeurs de concentration modélisées dans les produits locaux sur l'ensemble des mailles de la région Picardie. Les barres verticales bleues correspondent aux intervalles de concentration par végétaux estimés à partir d'hypothèses basses et hautes⁶⁷. Les valeurs sont exprimées en mg.kg⁻¹ de matière fraîche.

⁶⁷ L'hypothèse basse, ou lowerbound (LB), correspond à un scénario pour lequel les valeurs non détectées sont estimées égales à 0 et les valeurs détectées mais non quantifiées sont estimées égales à la limite de détection. L'hypothèse haute, ou upperbound (UB), correspond à un scénario pour lequel les valeurs non détectées sont estimées égales à la limite de détection et les valeurs détectées mais non quantifiées sont estimées égales à la limite de quantification. Le scénario LB est donc minimaliste, le scénario UB maximaliste.

3.2.4 SCENARISATION DES COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES

Pour chacune des catégories d'aliments (pomme de terre, pomme, laitue et tomate), un pourcentage de production locale a été défini. Ce pourcentage est calculé à partir des données de l'enquête INSEE⁶⁸. Il correspond à la différence entre les consommations totales d'aliments par personne et les consommations données hors autoconsommation. Les pourcentages d'autoconsommation sont définis pour différentes cibles correspondant à des individus moyens : enfants et adultes indifférenciés, possesseurs de jardin ou non, possesseurs d'élevage ou non. Quatre scénarios d'autoconsommation sont utilisés dans cette étude, basés sur le nombre d'habitants par unité urbaine :

- scénario 1 : commune inférieure à 2 000 habitants,
- scénario 2 : commune comprise entre 2 000 et 10 000 habitants,
- scénario 3 : commune comprise entre 10 000 et 100 000 habitants,
- scénario 4 : commune supérieure à 100 000 habitants.

Les facteurs d'autoconsommation calculés pour chaque catégorie d'aliment définie plus haut sont présentés par scénario dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs d'autoconsommation par catégorie d'aliment et scénario (en %).

	Scénario			
	1	2	3	4
Tomate	31,2	29,2	17,5	19,3
Pomme de terre	44,1	34,0	10,3	7,6
Laitue	44,0	38,0	20,3	14,3
Pomme	15,6	20,0	5,9	5,6

Les frontières administratives des communes ne correspondant pas au découpage du maillage d'étude, les contributions surfaciques de chacun des scénarios sont évaluées dans chaque maille d'étude. Le facteur d'autoconsommation pour chaque catégorie d'aliment correspond à la somme des contributions de chaque scénario pondéré par le ratio surfacique de la couverture spatiale des scénarios sur la maille d'agrégation (figure 14). Ces paramètres sont intégrés dans le modèle d'exposition pour pondérer les contributions locales et non locales dans l'estimation de la voie d'ingestion.

⁶⁸ Bertrand M. Consommation et lieux d'achat des produits alimentaires en 1991. Collection INSEE Résultats, Paris 1993.

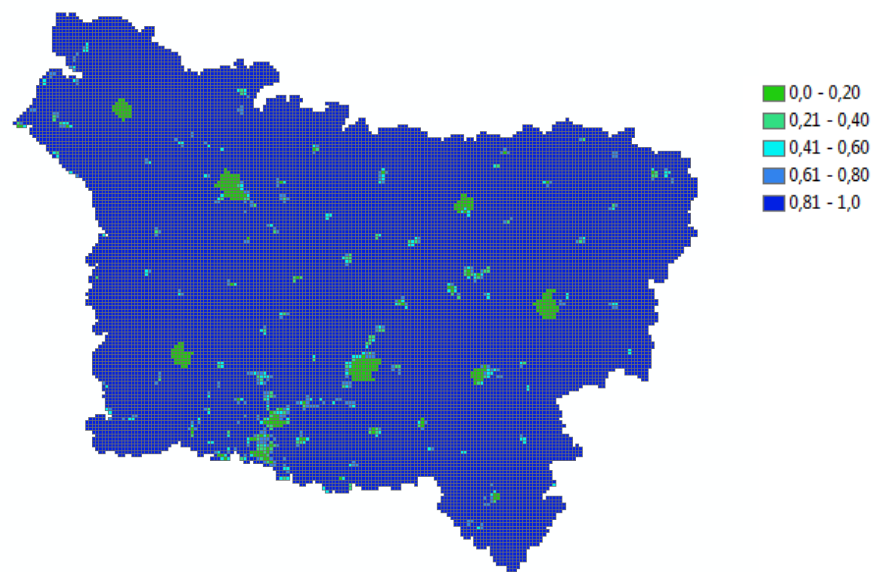
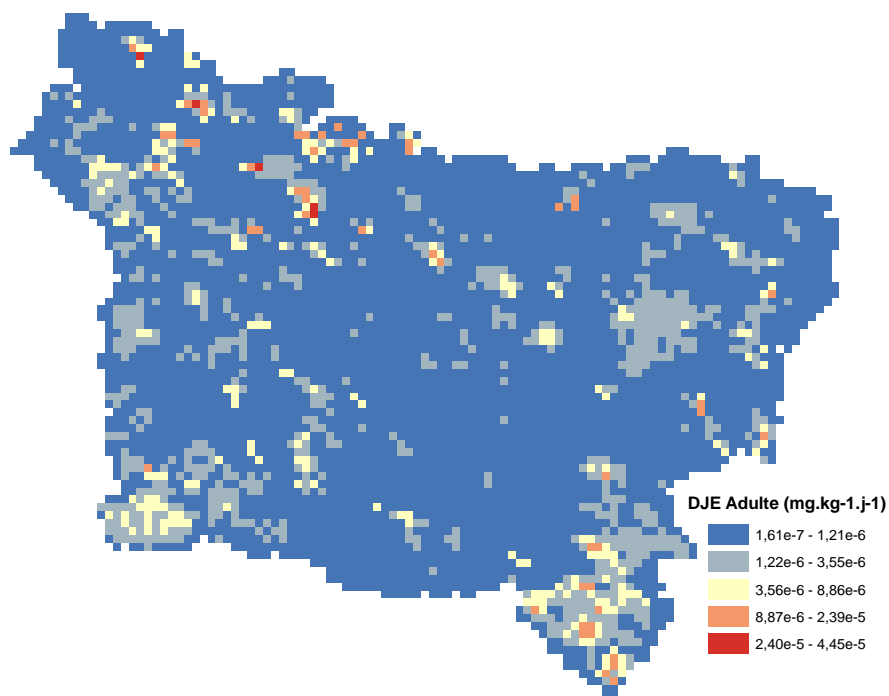


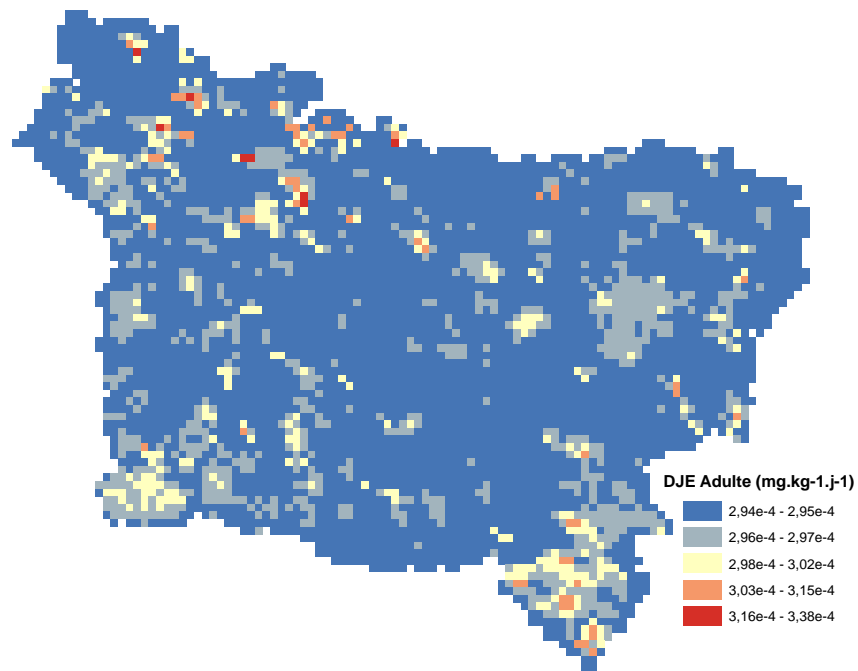
Figure 14 : Part du scénario rural agrégée sur la maille de référence. Source des données : INSEE.
 Traitement : INERIS.

3.2.5 ESTIMATION DES DOSES EXTERNES SPATIALISEES

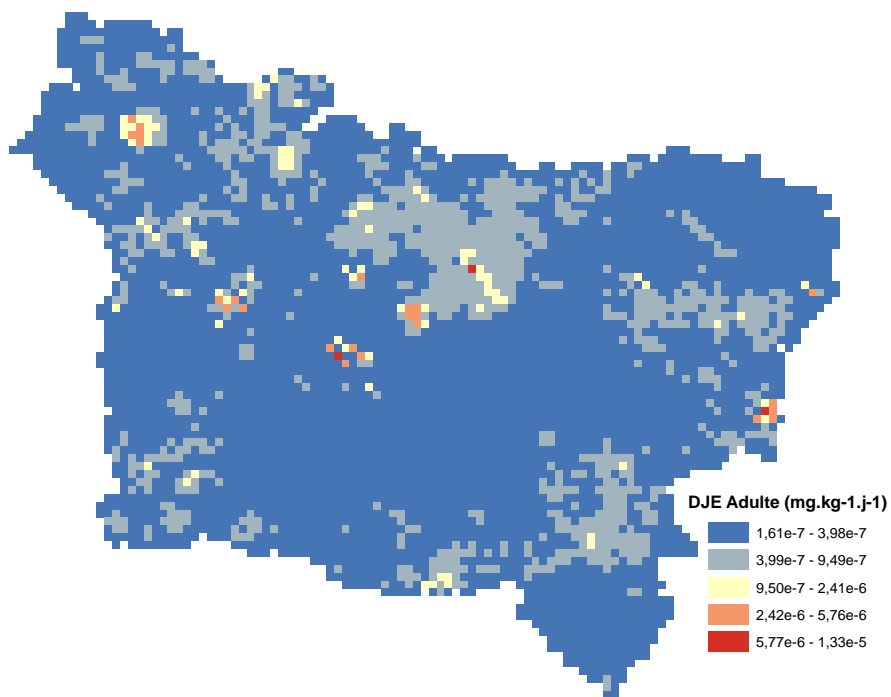
L'utilisation du SIG permet de cartographier les inégalités d'exposition environnementales, sur une résolution fine, par la spatialisation des doses journalières d'exposition issues du modèle d'exposition multimédia. Pour chacune des substances, les structures spatiales des cartes d'exposition reflètent différemment l'influence d'une série de facteurs démographiques, comportementaux et environnementaux qui varient dans l'espace et interagissent avec les différentes échelles spatiales.



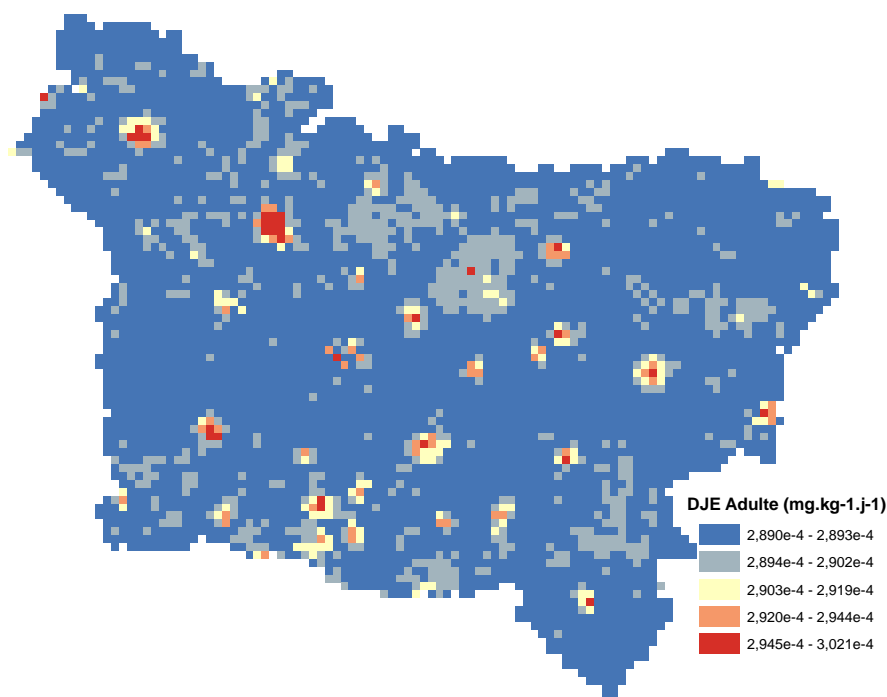
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 15 : Cartographies des doses d'exposition externe pour l'ingestion pour les adultes en Picardie. (a) Chlorpyrifos-éthyl – Hypothèse basse ; (b) Chlorpyrifos-éthyl – Hypothèse haute ; (c) Cyperméthrine – Hypothèse basse ; (d) Cyperméthrine – Hypothèse haute.

Les variations spatiales diffèrent grandement selon l'hypothèse considérée. En considérant l'hypothèse haute, les variations sont très faibles sur l'ensemble de la zone avec une variation de 15 % entre la valeur minimale et maximale pour le chlorpyrifos et 5 % pour la cyperméthrine. Ces variations s'expliquent par de très fortes contributions liées aux concentrations des produits de provenance commerciale par rapport aux contributions des épandages dans les concentrations des produits d'origine locale associées à de faibles taux d'autoconsommation. En considérant l'hypothèse basse, les variations spatiales sont de l'ordre d'un facteur 100 pour les deux substances.

Pour le chlorpyrifos, les deux cartes (figure 15.a et 15.b) présentent la même structure spatiale, portée par les dépôts atmosphériques avec des gradients autour des parcelles sur lesquelles les épandages sont les plus élevés. La carte considérant l'hypothèse haute (figure 15.b) présente une structure spatiale secondaire liée aux disparités comportementales des facteurs d'autoconsommation telles qu'intégrées dans le modèle.

Pour la cyperméthrine, les deux cartes (figure 15.c et 15.d) ont des structures spatiales totalement différentes. Pour l'hypothèse basse, les variabilités spatiales dépendent principalement des dépôts atmosphériques autour des parcelles sur lesquelles les épandages sont les plus élevés. Pour l'hypothèse haute, les variabilités spatiales dépendent des comportements alimentaires de populations. Dans les zones urbaines, la consommation plus élevée d'aliments de provenance commerciale entraîne une augmentation des doses journalières d'exposition par rapport aux zones rurales sur lesquelles les épandages sont moyens ou faibles.

3.2.6 EVALUATION DES MODELES PBPK

3.2.6.1 PYRETHRINOÏDES

Plusieurs études réalisées sur des volontaires humains ont été utilisées pour évaluer le caractère prédictif du modèle PBPK⁶⁹. L'évaluation du modèle s'est faite principalement sur l'excrétion des métabolites urinaires, car ce sont principalement ces derniers qui sont mesurés. En effet, les composés parents disparaissent rapidement du sang (la demi-vie est de quelques heures), et sont excrétés dans les urines sous la forme de métabolites. La Figure 16 présente un exemple d'évaluation du modèle pour la cyperméthrine, c'est-à-dire une comparaison entre les prédictions et des observations expérimentales.

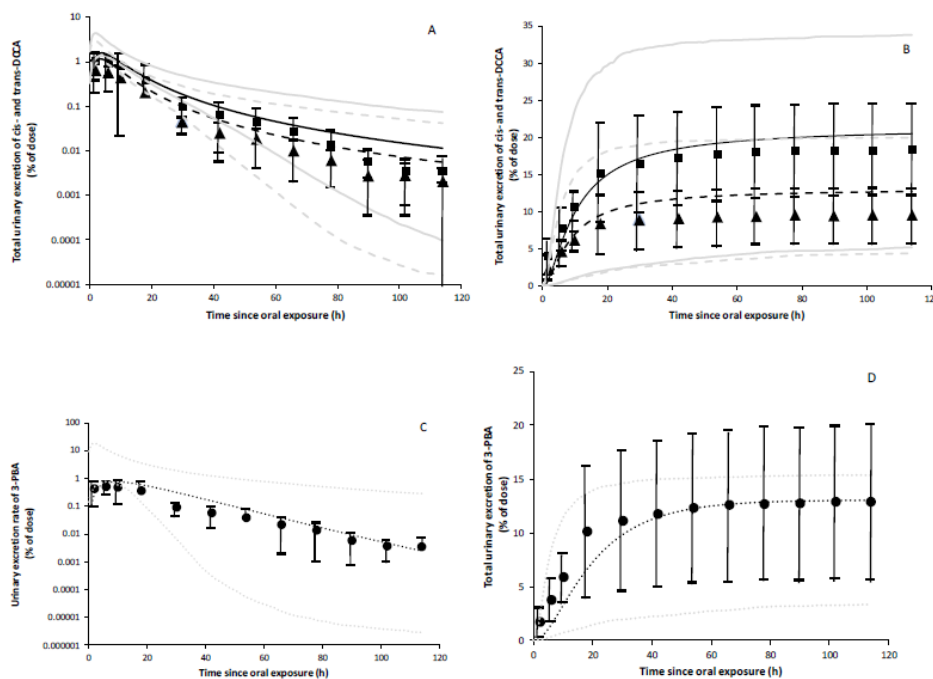


Figure 16 : Comparaison des prédictions du modèle avec des données expérimentales pour la cis-DCCA, la trans-DCCA et le 3-PBA (volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine). Comparaison des prédictions du modèle (lignes) avec les données expérimentales de Woolen et al. (1992) (symboles) sur les taux d'excrétion de cis-et trans-DCCA (A), 3-PBA (C) et l'excrétion cumulative de cis- et trans-DCCA (B) et de 3-PBA (D) (% de la dose administrée). Les triangles, carrés et points représentent respectivement les valeurs expérimentales moyennes pour la cis-DCCA, trans-DCCA et 3-PBA et les barres verticales l'écart type expérimental (n = 6).

Les concentrations internes ont été estimées pour la deltaméthrine et la cyperméthrine, les deux classes d'âges et l'ensemble des mailles de la région :

- dans les tissus adipeux, glandes surrénales, os, cerveau, seins, cœur, moelle, muscle, organes génitaux, pancréas, peau, rate, thyroïde, appareil urinaire, rein, poumon, intestin, estomac, foie, lumière de l'intestin, lumière de l'estomac, alvéoles pulmonaires, sang (artériel et veineux) pour les substances mères ;

⁶⁹ Paul Quindroit, Céline Brochot. Development of a toxicokinetic modeling approach to estimate the cumulative exposure to pyrethroids. ISES 2017 Annual Meeting "Integrating exposure science across diverse communities", Oct 2017, Research Triangle Park, United States. ISES 2017 Abstract Book, pp.159, 2017.

- dans l'urine pour les métabolites.

3.2.6.2 CHLORPYRIFOS

Le modèle a été développé en langage ACSL sous le logiciel acslXtreme (AEGIS Technologies) mais ce logiciel n'est actuellement plus distribué. Dans le cadre du présent projet, le modèle a été recodé sous le logiciel MCSim (<https://www.gnu.org/software/mcsim/>) qui utilise le langage C.

Afin de vérifier le recodage du modèle, des simulations ont été effectuées et comparées aux résultats obtenus par le modèle original. Plusieurs paramètres ont été testés : volume et débit sanguin des compartiments, prédictions des concentrations internes et de l'inhibition des cholinestérases et changements physiologiques apportés par la grossesse. Globalement, le modèle reproduit bien les prédictions du modèle de Timchalk et al. (2012). Au-delà des différences liées aux poids, les résultats sont conformes aux mesures réalisées in vivo (Figure 17A et B). Les changements physiologiques liés à la grossesse sont également bien reproduits par le modèle, notamment l'évolution du poids pendant la grossesse. Les prédictions du modèle sont très proches des données expérimentales (Figure 17C et D).

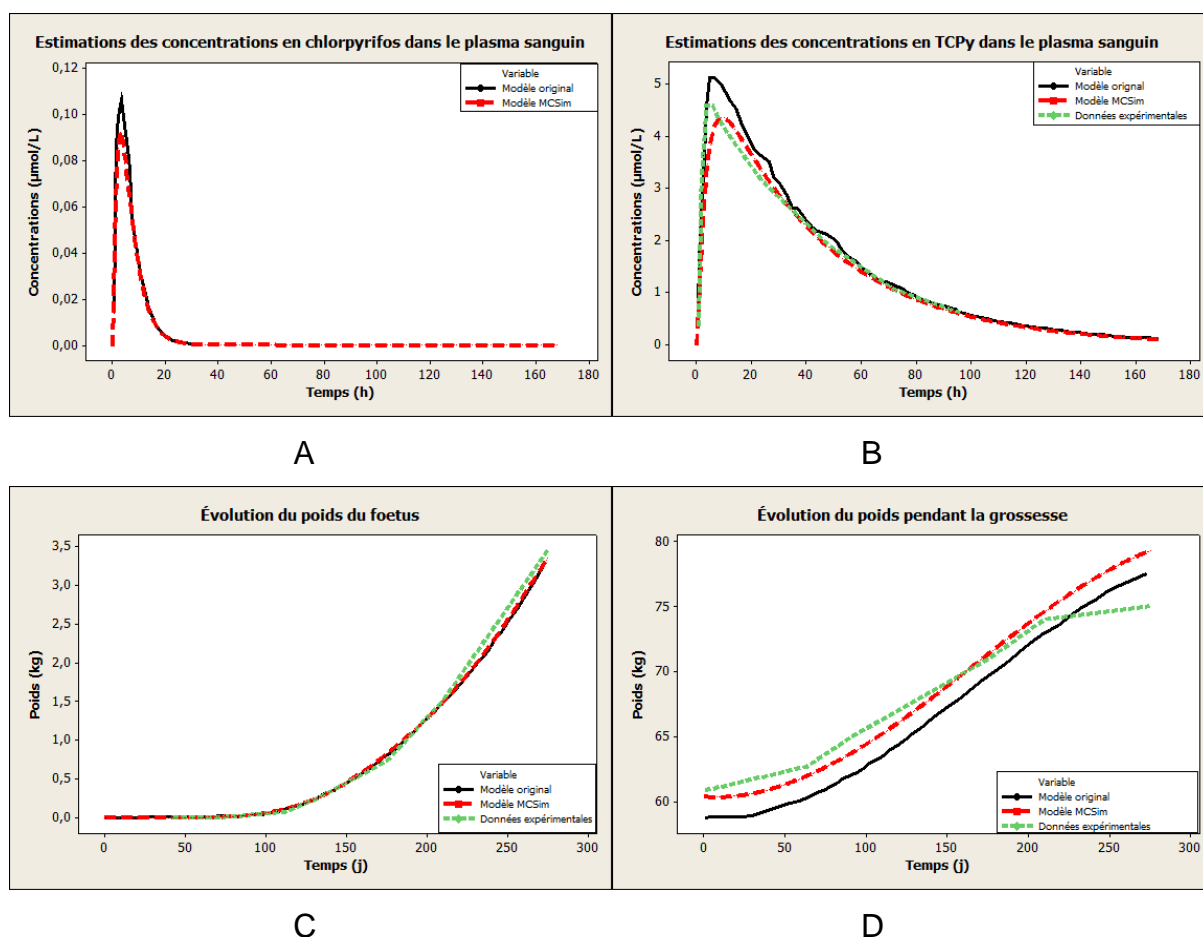


Figure 17 : Comparaisons entre le modèle original et le modèle obtenu par recodage sur MCSim. A) Concentrations internes en chlorpyrifos (Poet et al., 2014). B) Concentrations internes en TCPy (Poet et al., 2014). C) Volume du fœtus (Poet et al., 2017). D) Évolution du poids durant la grossesse (Poet et al., 2017).

Pour le chlorpyrifos-éthyl, les concentrations internes ont été estimées pour les deux classes d'âges et l'ensemble des mailles de la région :

- dans les intestins, foie, poumon, graisses, pauvrement perfusés, diaphragme, richement perfusés, cerveau, sang (artériel et veineux) et sang à la sortie de chaque organe pour la substance mère (chlorpyrifos-éthyl) et le chlorpyrifos-oxon ;
- dans les intestins, foie, poumon, sang, urine, cerveau, diaphragme pour les métabolites (TCP, DETP, DEP).

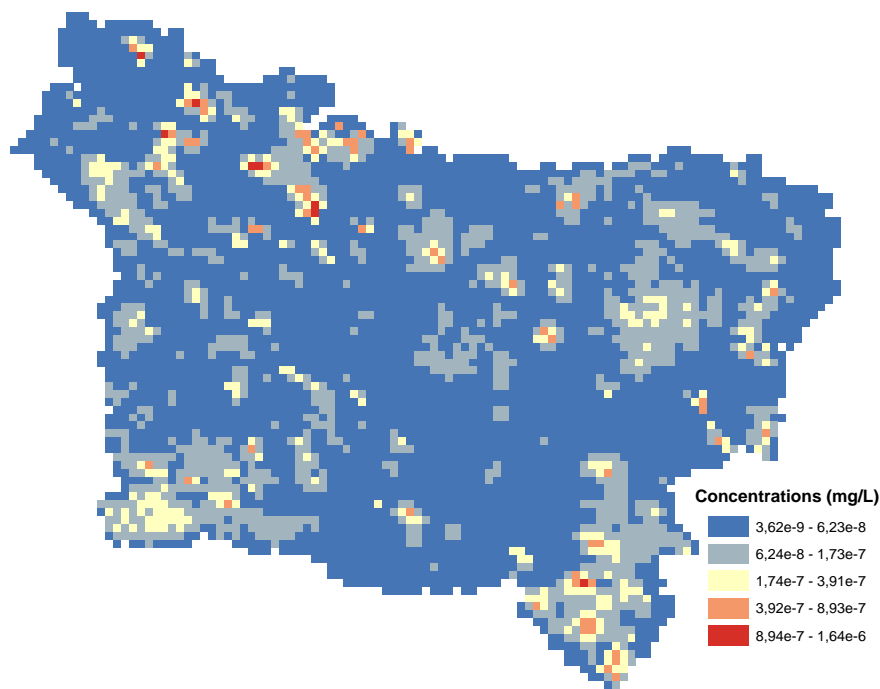
3.2.7 ANALYSE DES DETERMINANTS DE L'EXPOSITION AU NIVEAU POPULATIONNEL

L'analyse des déterminants de l'exposition a permis :

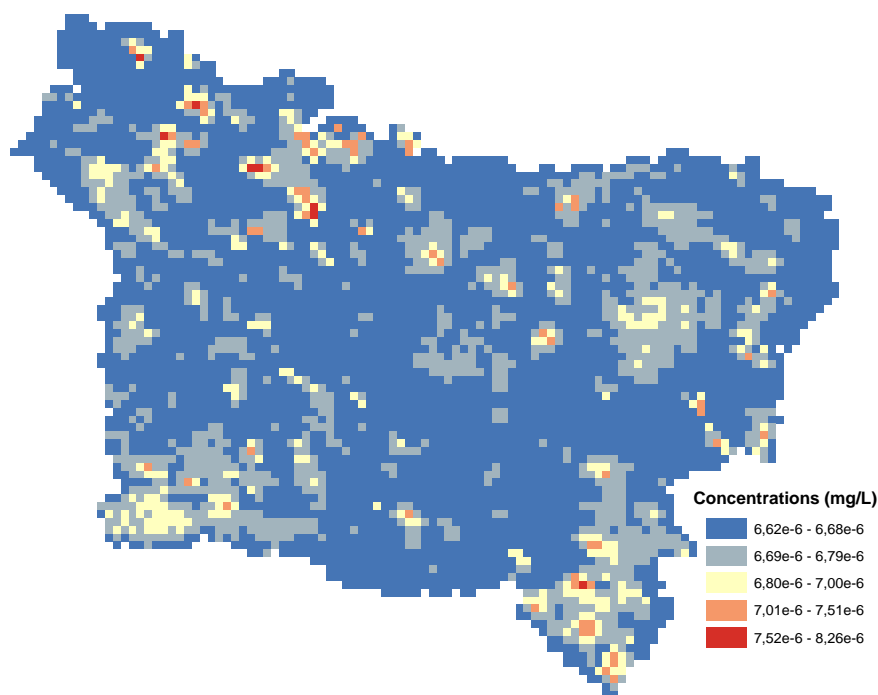
- l'identification des zones de surexposition potentielle par l'analyse des variations des indicateurs dans l'espace,
- l'analyse des sources et des compartiments environnementaux potentiellement associés aux surexpositions,
- d'expliquer la variabilité des inégalités d'exposition pour les substances sur la zone d'étude.

Par exemple, pour le chlorpyrifos et les voies d'exposition considérées :

- les enfants sont globalement plus exposés que les adultes,
- l'alimentation de provenance commerciale (principalement légumes) est très incertaine au vu des fréquences de détection dans les études d'alimentation au niveau national ou européen,
- les zones d'expositions les plus élevées sont à proximité des parcelles sur lesquelles les substances actives sont potentiellement plus épandues.



(a)



(b)

Figure 18 : Cartographies des doses internes du chlorpyrifos (mg/l dans le sang) pour la femme enceinte. Combinaison des voies d'ingestion et d'inhalation. (a) Hypothèse basse ; (b) Hypothèse haute.

La figure 18 présente les cartographies des doses internes du chlorpyrifos (mg/l dans le sang) pour la femme enceinte issue de l'intégration dans le modèle PBPK des voies d'ingestion et d'inhalation et sur les hypothèses basse et haute. De la même manière que pour les cartes de DJE associées, l'étendue des variations spatiales diffère en fonction de l'hypothèse considérée. Les variations spatiales sont relativement faibles pour l'hypothèse haute avec une différence de l'ordre de 25 % entre la valeur minimale et maximale des doses internes prédites. Les variations sont plus importantes pour l'hypothèse basse, la valeur maximale de DJE prédite étant 500 fois plus élevée que la valeur minimale prédite.

Tout comme les cartes des doses d'exposition externe, une structure spatiale similaire est observée entre l'hypothèse basse et l'hypothèse haute. Cette structure est portée par les données de dépôts atmosphériques avec des gradients autour des parcelles sur lesquelles les épandages sont les plus élevés.

La contribution des voies d'exposition (orale et inhalée) à l'exposition totale est estimée sur toute la zone d'étude et pour chaque hypothèse (haute et basse) (figure 19).

Contribution des voies d'exposition à l'exposition totale

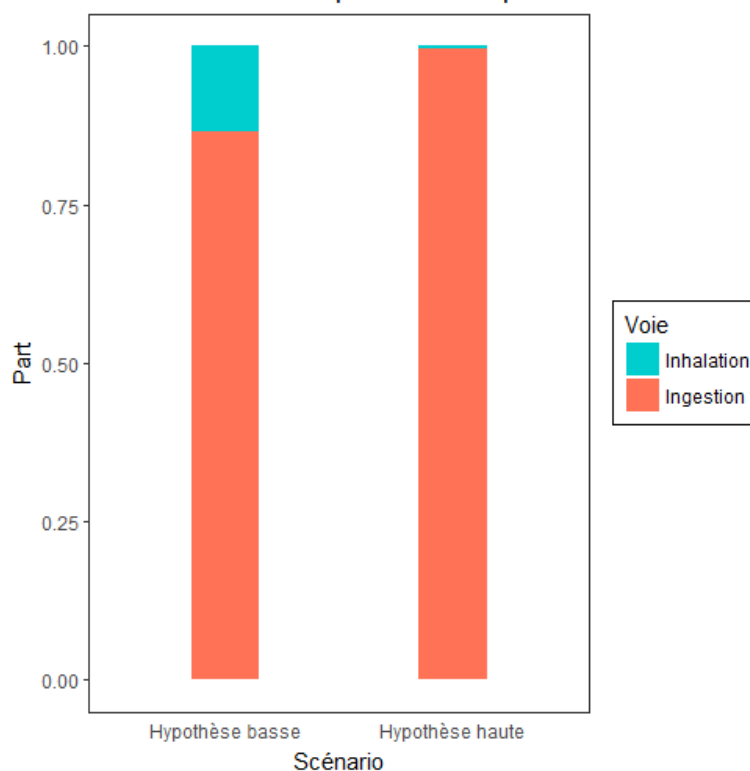


Figure 19 : Moyenne des contributions des voies d'exposition aux concentrations de chlorpyrifos dans le sang (en pourcentage) sur l'ensemble de la zone d'étude.

L'ingestion est la voie d'exposition prépondérante. Elle contribue en moyenne pour 85 % de l'exposition totale en considérant l'hypothèse basse et pour 99,5 % de l'exposition totale pour l'hypothèse haute.

Pour le chlorpyrifos, la substance parente et son métabolite toxique (le chlorpyrifos-oxon, métabolite responsable de l'inhibition des cholinestérases) ont des concentrations prédites de l'ordre de 10^{-5} $\mu\text{g/L}$ et 10^{-8} $\mu\text{g/L}$, les métabolites classiquement utilisés comme biomarqueurs présentent des concentrations sanguines plus élevées de l'ordre de 10^{-3} $\mu\text{g/L}$ (figure 20).

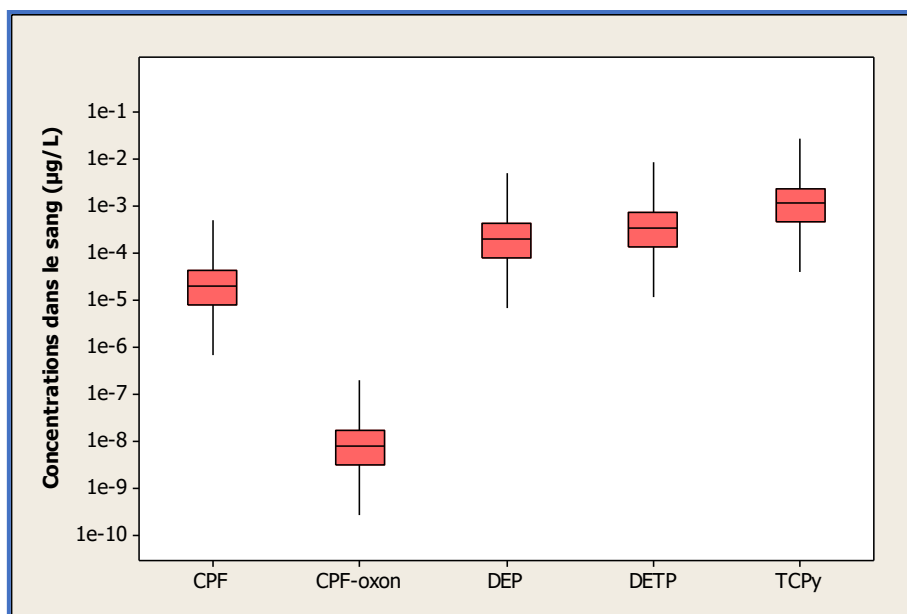


Figure 20 : Concentration des métabolites associés aux expositions du chlorpyrifos (µg/l dans le sang) pour la femme enceinte. Voie d'inhalation

Les doses internes modélisées sont comprises dans la gamme des mesures d'imprégnation biologique des études française⁷⁰ et américaine⁷¹. La figure 21 est une comparaison des concentrations urinaires de TCPy prédites par le modèle et mesurées dans la cohorte américaine. Il s'agit d'une comparaison entre les moyennes des valeurs prédites et mesurées sur les quatre dernières semaines de grossesse et juste après l'accouchement. De la même manière que pour les concentrations modélisées, deux hypothèses basse (les valeurs inférieures aux limites de quantification sont considérées nulles) et haute (les valeurs inférieures aux limites de quantification sont considérées égales à la limite de quantification) ont été testées sur les

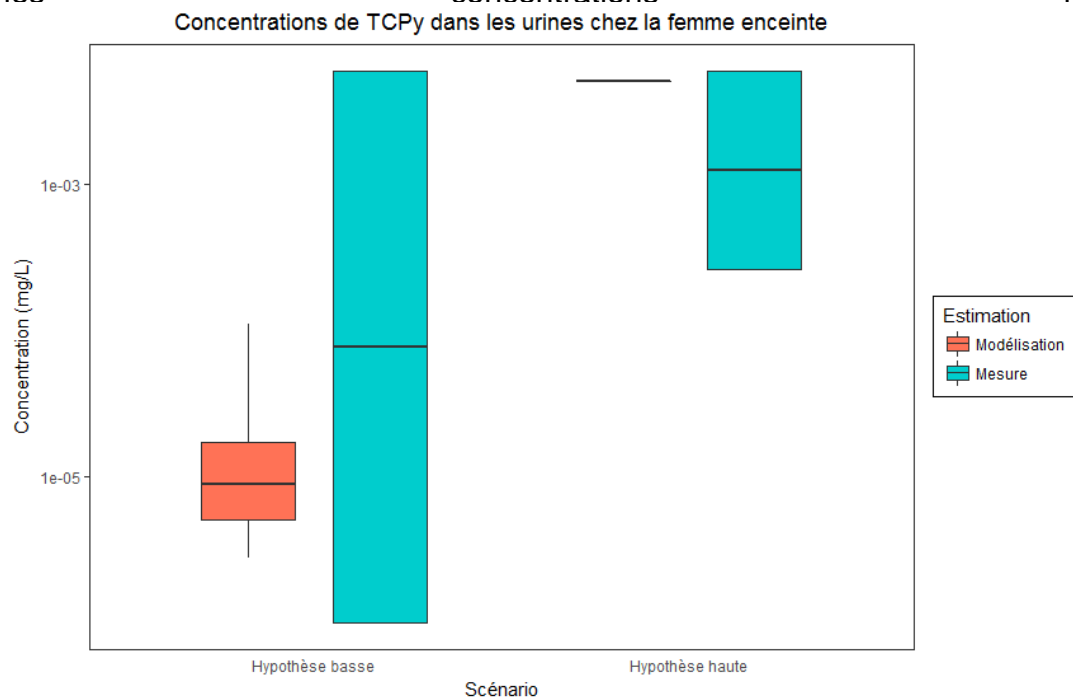


Figure 21 : Comparaisons des prédictions des concentrations urinaires chez la femme enceinte avec les mesures d'imprégnation biologique issues d'une cohorte américaine

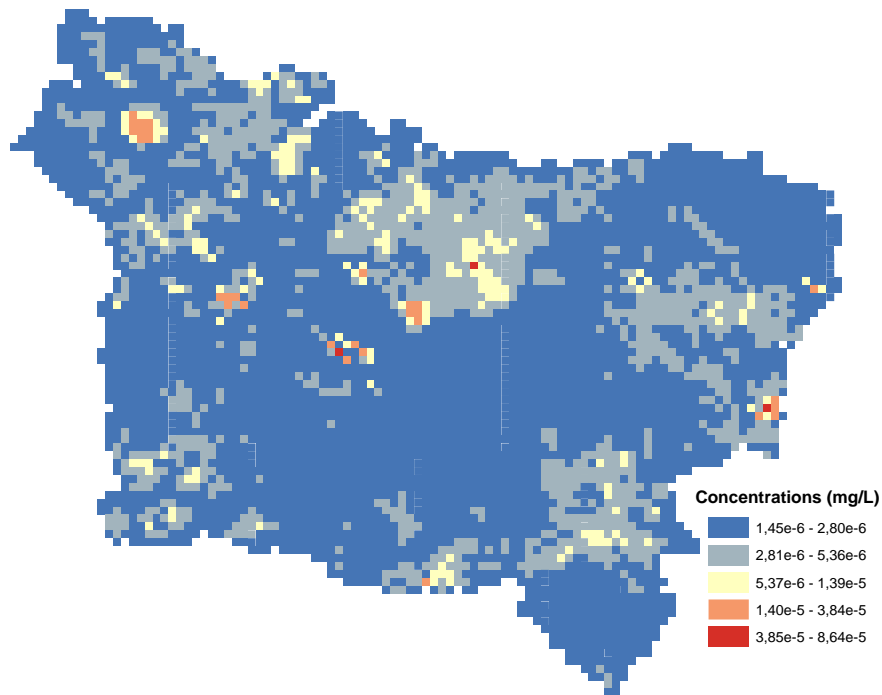
Pour les pyréthréinoïdes comme pour le chlorpyrifos :

- Les variations spatiales diffèrent selon les hypothèses. Les variations sont très faibles pour l'hypothèse haute (5 %) et importantes pour l'hypothèse basse, la valeur maximale étant 60 fois plus élevée que la valeur minimale (figure 22) ;
- Pour l'hypothèse basse, les populations les plus exposées vivent à proximité des parcelles sur lesquelles les substances sont potentiellement plus épandues ;
- À l'inverse pour l'hypothèse haute, les populations les plus exposées vivent dans les zones urbaines, où la consommation d'aliments de provenance commerciale est plus élevée ;

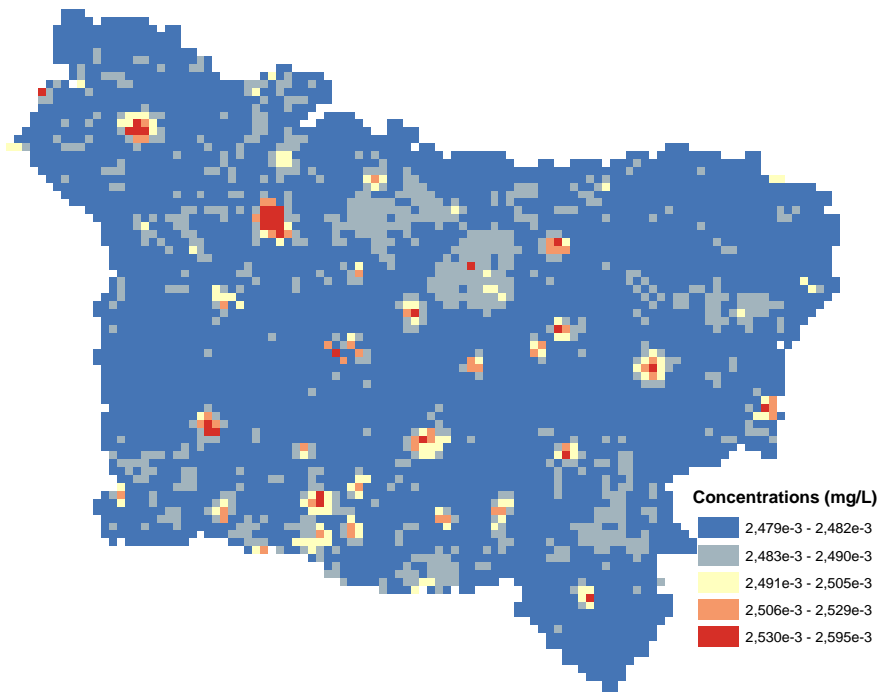
⁷⁰ Dereumeaux C., Saoudi A., Pecheux M. et al. 2016. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*. 97: 56-67.

⁷¹ Whyatt R.M., Garfinkel R., Hoepner L.A. et al. 2009. A Biomarker Validation Study of Prenatal Chlorpyrifos Exposure within an Inner-City Cohort during Pregnancy. *Environmental Health Perspectives*. 117 (4): 559-567.

- La contribution de la voie d'inhalation est insignifiante par rapport à la voie d'ingestion dans le calcul de la concentration interne dans les matrices biologiques classiquement utilisées dans les campagnes de biosurveillance.



(a)



(b)

Figure 22 : Cartographies des doses internes du 3-PBA (mg/l dans les urines) pour la femme enceinte. Combinaison des voies d'ingestion et d'inhalation.

Le 3-PBA est un métabolite commun à la cyperméthrine et à la deltaméthrine. La concentration interne totale est estimée à partir du cumul des contributions des deux pyréthri-noïdes. Les contributions de chaque substance aux concentrations internes varient en fonction des hypothèses sur l'alimentation (figure 23). Pour l'hypothèse basse, la cyperméthrine contribue pour les trois quarts des concentrations totales de 3-PBA et la deltaméthrine un quart. Pour l'hypothèse haute, la cyperméthrine contribue pour 98 % et la deltaméthrine 2 %. La contribution importante apportée par la cyperméthrine s'explique par des concentrations plus élevées que la deltaméthrine dans les compartiments environnementaux et les aliments de provenance commerciale.

Contribution des pyréthri-noïdes aux concentrations totales de 3-PBA

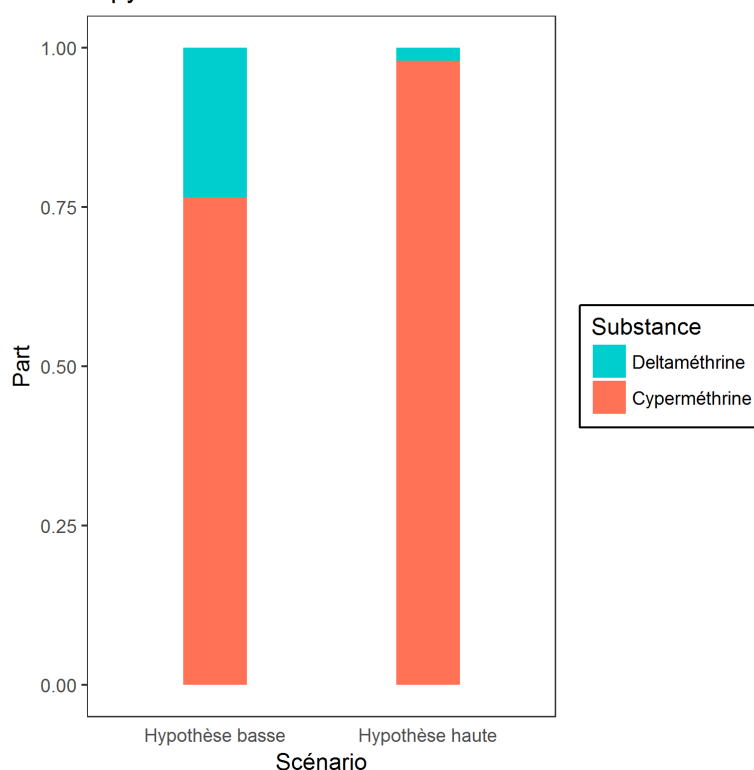


Figure 23 : Moyenne des contributions des pyréthri-noïdes aux concentrations de 3-PBA dans les urines.

La modélisation de l'exposition allant jusqu'à la dose interne réalisée à partir du couplage de l'ensemble des modèles (notamment la spatialisation des variables d'exposition) permet de cartographier les inégalités d'exposition environnementales, sur une résolution fine.

3.2.8 COMPARAISON DU 3-PBA PREDITS AVEC LES DONNEES DE BIOSURVEILLANCE ELFE

Les résultats de la biosurveillance des biomarqueurs d'exposition des femmes enceintes de la cohorte Elfe sont présentés dans le tableau 5. Les métabolites des pyréthriinoïdes mesurés dans cette étude ont été retrouvés chez toutes les femmes enceintes, excepté le F-PBA, détecté dans seulement environ 17% des échantillons. Les métabolites ont été quantifiés dans plus de 99% des échantillons. Le métabolite présentant la concentration urinaire mesurée la plus importante est le 3-PBA, avec une concentration moyenne de 0,68 µg/L d'urine. Un échantillon présentait des valeurs remarquablement élevées : 36µg/L en 3-PBA, 10µg/L en Cis-Cl₂CA et 38µg/L en Trans-Cl₂CA pour le même individu.

Tableau 5 : Concentration urinaire en métabolites pyréthriinoïdes chez les femmes enceintes de la cohorte Elfe.

Métabolites Pyréthriinoïdes	3-PBA	F - PBA	Br ₂ CA	Cis-Cl ₂ CA	Trans-Cl ₂ CA
Effectif	941	926	941	928	941
% > LOD	100%	16,95%	100%	100%	100%
% > LOQ	99,89%	5,51%	99,79%	99,89%	99,68%
Unité	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L
Moyenne (± Ecart-type)	0,68 ± 1,52	<LOQ	0,41 ± 0,56	0,29 ± 0,57	0,6 ± 1,69
Moyenne géométrique	0,36	<LOQ	0,24	0,16	0,26
Minimum	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Maximum	36	0,67	5,40	10	38
P5	0,06	<LOQ	0,046	0,034	0,046
P50	0,36	<LOQ	0,23	0,15	0,24
P95	2	0,016	1,4	0,93	2

% > LOD : pourcentage d'échantillon présentant une concentration supérieure à la limite de détection.

% > LOQ : pourcentage d'échantillon présentant une concentration supérieure à la limite de quantification.

P5 : 5^{ème} percentile

P50 : Médiane

P95 : 95^{ème} percentile

< LOQ : valeur inférieure à la limite de quantification

Par rapport aux résultats de modélisation (figure 21), les médianes des hypothèses basse et haute (10^{-2} et $2,5 \mu\text{g/l}$ dans l'urine des femmes enceintes) encadrent les moyennes, moyennes géométriques et la médiane. Les valeurs de concentrations internes estimées pour l'hypothèse haute (autour de $2,5 \mu\text{g/l}$) sont très proches du percentile 95 mesuré ($2 \mu\text{g/l}$).

3.2.9 ANALYSE DES RESULTATS DE MESURE D'IMPREGNATION DANS LES MECONIUMS DE LA COHORTE MECOEXPO

Le tableau 6 présente les résultats obtenus en termes de fréquence de détection dans les 462 échantillons de la cohorte MecoExpo. La cyperméthrine est retrouvée à des valeurs supérieures à la limite de quantification (LOQ) dans 3% des échantillons (14 échantillons sur 431). Aucun échantillon n'a montré la présence de chlorpyrifos dans le méconium. Seuls 2 échantillons (0,43%) contiennent de la deltaméthrine.

Pour l'isoproturon, aucun échantillon ne révèle des concentrations supérieures à la LOQ ($0,2 \text{ ng/g}$). À l'inverse, 16 échantillons (3,5%) contiennent des concentrations comprises entre la LOD ($0,07 \text{ ng/g}$) et la LOQ.

Un seul échantillon de méconium (0,2%) présente des concentrations en MCPA supérieures à la LOQ (2 ng/g).

L'ensemble des résultats présente des fréquences de détection très faibles mais restent supérieures à celles des données brutes de l'étude EAT 2 (ANSES, 2011).

Tableau 6 : Mesures des imprégnations dans la cohorte MecoExpo

	cyperméthrine	chlorpyrifos	deltaméthrine
LOQ (ng/g)	200	10	50
LOD (ng/g)	67	3,3	16,7
Valeur > LOQ (n, %)	14 (3,0%)	0 (0%)	2 (0,4%)
Valeur > LOD (n,%)	27 (6,2%)	0 (0%)	4 (0,9%)

3.2.10 COMPARAISONS DES DOSAGES BIOLOGIQUES ET DES VALEURS PREDITES PAR LE MODELE

Les analyses par régression simple n'ont pas permis de faire ressortir des corrélations significatives pour l'ensemble des quatre substances testées (excluant la deltaméthrine) entre les concentrations mesurées dans le méconium et les cas d'hypospades. Seules les valeurs estimées des concentrations dans le sang associées à la voie d'inhalation pour la cyperméthrine sont corrélées positivement aux dosages de cette substance dans le méconium (étude MecoExpo) si on restreint l'analyse aux dosages quantifiés et non nuls (soit $n = 21$) ($p = 0.014$ $r^2 = 0.276$). Aucune corrélation n'est retrouvée avec les dosages de MCPA, isoproturon ou chlorpyrifos retrouvés dans la cohorte HypoMeco.

Les analyses entre les valeurs prédites obtenues pour des nouveau-nés présentant un hypospade et celles obtenues pour des nouveau-nés indemnes de cette malformation mettent en évidence que les valeurs estimées des concentrations internes dans le sang associées à la voie d'inhalation de CPF moyennées sur les dix-sept premières semaines de grossesse sont supérieures chez les nouveau-nés présentant un hypospade ($8.8 \cdot 10^{-5} \pm 3.10^{-4}$) par rapport aux nouveau-nés témoins ($2,6 \cdot 10^{-5} \pm 10^{-4}$) ($p = 0.031$ avec test t sur séries non appariées). La valeur prédite a été moyennée sur les dix-sept premières semaines qui correspondent à la période de mise en place des organes génitaux externes. Aucune autre différence significative entre ces deux groupes de nouveau-nés n'a été retrouvée concernant les valeurs prédites.

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

4.1 CONCLUSIONS

L'étude visait à tester la faisabilité de cartographies d'indicateurs d'exposition interne sur des résolutions spatiales et temporelles fines intégrant le mode de vie des populations et la contamination locale des milieux environnementaux sur un territoire étendu. La modélisation des expositions a été réalisée sur la région Picardie pour l'année 2013 pour deux classes d'âge, enfants et adultes, sur des mailles de 2 km. Les voies d'inhalation et d'ingestion ont été combinées intégrant les usages phytosanitaires de 3 substances d'intérêt (deltaméthrine, cyperméthrine et chlorpyrifos) et combinées pour 2 autres supplémentaires (isoproturon et MCPA). La modélisation a été réalisée jusqu'à l'estimation des concentrations internes dans l'ensemble des tissus, organes et fluides intégrés dans les modèles physiologiques PBPK. La démarche intégrée d'évaluation de l'exposition a permis d'intégrer la multiplicité des voies d'expositions provenant de diverses sources, par un enchaînement de modèles jusqu'à l'exposition interne d'un organe en intégrant la temporalité du devenir des substances dans l'organisme. L'utilisation d'un SIG a permis sa spatialisation. Le principal objectif de ce projet d'appliquer la méthodologie sur un territoire a été atteint.

Cette démarche globale permet pour les substances d'intérêt :

- l'identification des zones de surexposition potentielle par l'analyse des variations des indicateurs dans l'espace,
- l'analyse des sources et des compartiments environnementaux potentiellement associés aux surexpositions.
- d'expliquer la variabilité des inégalités d'exposition pour les polluants et les zones d'études.

Ce projet inédit a consisté à mettre en œuvre successivement différents modèles, à savoir la modélisation atmosphérique, l'analyse spatiale pour le traitement de données environnementales et populationnelles, la modélisation d'exposition multimédia et toxicocinétique PBPK. Les modèles ont été adaptés pour permettre l'intégration des données de sortie d'un modèle amont comme données d'entrée du modèle aval. Le couplage permet ainsi l'intégration d'informations sur les sources de contamination, la qualité des milieux environnementaux et sur les populations résidentes sur un même support d'analyse, à savoir la maille de référence. Le SIG fournit ainsi la possibilité de croiser l'exposition estimée avec des données d'imprégnation biologique pour fournir des éléments d'interprétation des déterminants environnementaux de l'exposition.

Ce premier exercice de caractérisation de l'exposition agrégée comporte de nombreuses limites et incertitudes, des hypothèses qui sous-tendent les différentes approches de modélisation, des limites de représentativité et d'exactitude des données intégrées. Par exemple :

- Le périmètre d'étude exclut de fait les sources de contamination issues des usages biocides ainsi que certaines expositions spécifiques des environnements intérieurs (usages domestiques, poussières d'habitation contaminées) pour lesquelles des données ne sont pas disponibles.
- L'utilisation des quantités épandues sur les parcelles estimées dans le cadre d'un projet de recherche étant inédite, il est encore difficile d'évaluer la cohérence des données issues de cette application pour leur utilisation dans le contexte du projet.
- Concernant la modélisation du transfert atmosphérique, une approche novatrice a été développée. Elle repose sur la construction d'un métamodèle de dispersion contraint sur une base d'apprentissage de modélisations déterministes. Le métamodèle est calibré à l'aide de techniques d'apprentissage automatique ayant émergé récemment grâce au développement du Machine Learning (random forest et gradient boosting). Le déploiement du méta-modèle sur une grande région a été rendu possible grâce à la mise en œuvre de Systèmes d'Information Géographique sur un ordinateur massivement parallèle (Centre de Calcul Recherche et Technologie – CCRT – du Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies alternatives). Le projet a donc permis de faire émerger deux techniques innovantes de modélisation et de cartographie environnementale. Toutefois, l'approche ne permet pas d'intégrer la chimie des transformations en jeu (la nature de la substance -gaz ou particule- est supposée ne pas évoluer une fois émise, elle est considérée comme un traceur passif). Par ailleurs, les réémissions à partir du sol et des plantes dans les zones riveraines ne sont pas utilisées pour estimer leur contribution aux concentrations atmosphériques.
- La gestion de bases de données comportant de nombreuses localisations spatiales associées à des pas de temps très fins (tri-horaire) sur l'ensemble de l'année d'étude permettant la caractérisation des phénomènes de transports environnementaux sur une résolution suffisamment fine a nécessité la mobilisation de nouveaux outils de traitement de données pour construire les données d'entrée du modèle d'exposition multimédia. Ces développements ont permis une montée en puissance sur les thématiques d'algorithmie et d'optimisation de calcul numérique pour l'évaluation de l'exposition multimédia. Par ailleurs, les équations et les paramètres pour l'estimation de l'exposition spécifique aux pesticides ont été intégrés dans les bibliothèques internes de modules du modèle d'exposition Modul'ERS.
- On retrouve un nombre élevé de concentrations inférieures aux limites de quantification/détection dans les bases de données de mesures des compartiments environnementaux (alimentation, eau). L'utilisation de ce type de valeurs est souvent plus difficile et différentes méthodes statistiques doivent être mobilisées pour y faire face. Dans le cas des fréquences trop faibles, les données deviennent inexploitable pour certaines substances (cas des données de l'EAT 2 et de l'EFSA). Au vu de ce constat, le besoin de mobiliser des données (mesurées ou modélisées) devient nécessaire, les données d'alimentation constituant les contributions les plus importantes mais également les plus incertaines pour les substances étudiées. Les approches probabilistes devraient également permettre la propagation des incertitudes sur l'ensemble de la chaîne de calcul ce qui entraînera toutefois une démultiplication des temps de calcul.

L'évaluation de l'exposition intégrée a permis la combinaison des voies d'ingestion et d'inhalation au niveau des différents fluides et organes d'intérêt. La spatialisation des concentrations internes dans les matrices biologiques classiquement collectées dans les campagnes de biosurveillance (sang, urine, ...) a permis la comparaison directe aux biomarqueurs d'exposition. La comparaison aux mesures des études françaises (ELFE) et américaines a permis d'apprécier la représentativité des valeurs prédites.

L'analyse des déterminants de l'exposition a permis :

- l'identification des zones de surexposition potentielle par l'analyse des variations des indicateurs dans l'espace,
- l'analyse des sources et des compartiments environnementaux potentiellement associés aux surexpositions,
- d'expliquer la variabilité des inégalités d'exposition pour les substances sur la zone d'étude.

Pour les substances et les voies d'exposition considérées :

- les enfants sont globalement plus exposés que les adultes,
- l'alimentation de provenance commerciale est la voie majoritaire,
- les zones d'expositions les plus élevées sont à proximités des parcelles sur lesquelles les substances actives sont potentiellement plus épandues.

La comparaison avec les mesures obtenues dans le cadre des études de PériTox semble confirmer que la contribution par la voie inhalée pour les quatre substances étudiées (cyperméthrine, chlorpyrifos, MCPA et isoproturon) soit minoritaire chez la femme enceinte. Ces substances sont retrouvées dans le méconium des enfants sans qu'aucune corrélation significative n'ait pu être mise en évidence avec les valeurs prédites par les modèles mis en œuvre dans le projet, probablement dû en partie à la taille de la cohorte (vu la taille de l'échantillon des corrélations significatives sont difficiles à mettre en évidence).

Les incertitudes les plus importantes correspondent à l'alimentation de provenance commerciale pour laquelle, à ce stade, il n'est possible d'établir que des intervalles de concentrations très larges. Au vu des résultats des analyses statistiques, la contribution d'exposition spatiale (inhalation et alimentation locale) est très faible par rapport aux autres parts non spatialisées. La cyperméthrine et le chlorpyrifos sont les pesticides les plus détectés dans les aliments de provenance commerciale dans les rapports nationaux et européens, avec les concentrations (fréquence de détection) les plus élevées. Paradoxalement, le choix des substances intégrant le critère correspondant à des fréquences de détection élevées accroît la variabilité et l'incertitude des modèles et réduit la possibilité d'identifier des variables explicatives. Pour les polluants ayant fait l'objet de modélisation toxicocinétique, la voie inhalée est minoritaire globalement sur la zone d'étude et sur la période d'analyse. Ces résultats ne sont pas contredits par les analyses par régression simple qui n'ont pas permis de faire ressortir des corrélations significatives pour l'ensemble des quatre substances testées entre les concentrations mesurées dans le méconium et les cas d'hypospades. Des analyses statistiques intégrant les réponses détaillées aux questionnaires des cohortes (facteurs comportementaux et professionnels) pourraient permettre de consolider ces résultats.

En termes de gestion pour l'identification des populations les plus exposées, cette intégration a permis l'estimation de la contribution des voies d'exposition des mesures de biomarqueurs d'exposition. La construction d'une carte de la concentration interne dans l'organe cible le plus sensible (organe cible utilisé pour le calcul de la Valeur Toxicologique de Référence) peut aussi être réalisée grâce à des modèles toxicocinétiques basés sur la physiologie.

Au vu des délais et du besoin de recul nécessaire, la réflexion sur les critères de construction d'indicateurs d'exposition dans différents contextes et pour différents objectifs (par exemple l'identification des zones de surexposition pour l'aide à la priorisation des actions dans le cadre des Plans Régionaux de Santé Environnement (PRSE), les études épidémiologiques, l'évaluation des performances environnementales dans le cadre de la mise en place de programmes de réduction des usages et des contaminations, l'aide à la définition de programmes de substitution de substances et la communication vis-à-vis du grand public) sera abordée courant 2019.

4.2 PERSPECTIVES

La prise en compte des transformations chimiques des substances mères en métabolites n'est prise en compte que dans les modèles PBPK. Les modèles d'exposition ne permettent pas encore de prédire les nouvelles formes chimiques associées à la dégradation des substances dans les matrices environnementales et ainsi de quantifier l'exposition directe des populations aux métabolites des substances étudiées. En ce sens, de nouveaux développements dans les modèles d'exposition pourraient améliorer à terme la réalité des représentations de l'exposition aux contaminations multiples.

L'émergence des analyses non-ciblées permet d'envisager une amélioration de la caractérisation des métabolites des contaminants environnementaux. En continuité de ce projet, les travaux sur les matrices biologiques (urine, sang, méconium) reflétant l'exposition humaine aux polluants pourraient être approfondis en appliquant des stratégies analytiques spécifiques. Les résultats d'analyses non-ciblées déclinés sur des matrices biologiques et environnementales spatialisées peuvent constituer de véritables empreintes de contaminations territoriales. Le traitement des spectres chimiques caractérisant l'éventail des substances présentes nécessite le développement nouveau de méthode de fouille de données dans ce domaine dont l'importance de l'intégration de la dimension géographique a été largement souligné dans les études. L'intégration des statistiques spatiales sur une logique d'exposome territorialisé dans ces approches constitue une piste intéressante de recherche.

Ce travail qui consiste à étendre les outils et les méthodes d'analyse des exposome environnementales contribue également aux besoins de développement identifiés dans le Plan National Santé Environnement 3 et se poursuivront au sein du PNSE 4. Notamment sur les actions suivantes :

- action 34 : identifier et analyser les méthodes de construction d'indicateurs d'exposition spatialisés et intégrés,
- action 30 : documenter les expositions des populations vivant à proximité des zones d'application des pesticides,

- action 39 : utiliser les outils d'analyse des inégalités environnementales pour croiser des modèles d'exposition et des données populationnelles (données de biosurveillance).

Les résultats obtenus pourront également être utilisés dans le cadre des Plan Régionaux Santé Environnement pour orienter les politiques publiques de réduction de l'exposition ou utilisés dans des études de type épidémiologique.

5. LIVRABLES ET VALORISATION

Réalisés :

- Présentation des travaux à une conférence scientifique nationale : Caudeville J. *Caractérisation des inégalités environnementales : comment optimiser outils et données pour réduire les incertitudes ?* 3eme colloque international francophone en environnement santé. 23, 24 et 25 octobre 2017, Dunkerque. Présentation plénière invitée
- J Caudeville, S Habran, C Regrain, R Bonnard, F Zeman, S Remy, C Brochot. The territorialized exposome concept to characterize cumulative risk at the population level. ISES-ISEE 2018 Joint Annual Meeting, 26/08/2018 - 30/08/2018, Ottawa, Canada. Communication orale symposium
- Présentation des travaux au groupe de travail Suivi du Plan National Santé Environnement 3 (PNSE), GT2 « Risques à fortes incertitudes scientifiques et enjeux de connaissance sur les expositions »
- Présentation des travaux dans le cadre du Colloque Agriculture - Qualité de l'air prévue les 21 et 22 mars 2019 (présentation invitée)
- C Regrain, F Zeman, M Guedda, C Brochot, R Bonnard, V Lemaire, L Létinois, F Tognet, P Quindroit, V Bach, K Chardon, J Caudeville. Caractérisation de l'exposition environnementale spatialisée aux pyréthriinoïdes en Picardie. Colloque « Agriculture et qualité de l'air », INRA, 21-22 mars 2019, Paris. Poster.
- Remise du rapport technique intermédiaire par l'INERIS à l'ONEMA : 21/11/2017.
- Remise du rapport technique final par l'INERIS à l'ONEMA pour le compte des parties : 28/02/2019

Valorisation scientifique :

- Caudeville J, et al. Caractérisation de l'exposition environnementale spatialisée à un pyréthriinoïde en Picardie. *Environnement, Risque et Santé* (Accepté pour publication dans le numéro 5 de 2019 (septembre-octobre)).
- Caudeville J, et al. Characterizing environmental inequalities using integrated exposure assessment approach. *Environmental Health*. En rédaction.
- Regrain C et al. Spatio-temporal assessment of environmental exposure to chlopyrifos at the regional scale. *Environmental Health*. En rédaction.



INERIS

*maîtriser le risque
pour un développement durable*

Institut national de l'environnement industriel et des risques

Parc Technologique Alata
BP 2 - 60550 Verneuil-en-Halatte

Tél. : +33 (0)3 44 55 66 77 - Fax : +33 (0)3 44 55 66 99

E-mail : ineris@ineris.fr - Internet : <http://www.ineris.fr>