



HAL
open science

Intégration des données de biosurveillance humaine en évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques

Virginie Desvignes

► **To cite this version:**

Virginie Desvignes. Intégration des données de biosurveillance humaine en évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2021. Français. NNT : 2021PESC0001 . tel-03559317v2

HAL Id: tel-03559317

<https://hal.science/tel-03559317v2>

Submitted on 12 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



NNT: 2021PESCO001

THESE DE DOCTORAT

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Paris-Est Sup

Spécialité : Sciences de la vie et de la santé

École doctorale n° 581

Agriculture, alimentation, biologie, environnement et santé (ABIES)

par

Virginie DESVIGNES

Intégration des données de biosurveillance humaine en évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques

Directrice de thèse : **Valérie CAMEL**

Co-directeur de thèse : **Cyril FEIDT**

Thèse présentée et soutenue à Maisons-Alfort, le 22 mars 2021

Composition du jury :

Bruno LE BIZEC, Professeur, ONIRIS

Nathalie BONVALLOT, Maîtresse de conférences (HDR), EHESP

Rémy SLAMA, Directeur de recherche et Chef de département, INSERM

Céline BROCHOT, Chargée de recherche, INERIS

Nathalie von GÖTZ, Maîtresse de conférences, FOPH Zurich (Suisse)

Valérie CAMEL, Professeure, AgroParisTech, Université Paris-Saclay

Cyril FEIDT, Professeur, ENSAIA, Université de Lorraine

Président

Rapporteur & Examinatrice

Rapporteur & Examineur

Examinatrice

Examinatrice

Directrice de thèse

Co-Directeur de thèse

Moez SAANA, Chef d'unité, ANSES

Invité

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier tout d'abord Madame la Docteure Nathalie Bonvallot et Monsieur le Docteur Rémy Slama d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Madame la Docteure Natalie von Götz, à Madame la Docteure Céline Brochot, à Monsieur le Professeur Bruno le Bizec et enfin à Monsieur le Docteur Moez Sanaa d'avoir consenti à examiner ce travail et participé à la soutenance.

Je suis très reconnaissante à Madame la Professeure Valérie Camel et Monsieur le Professeur Cyril Feidt de m'avoir fait confiance pour accepter de codiriger cette thèse pendant cette année vraiment particulière. Leur suivi, leur sympathie et leurs encouragements m'ont permis d'aller au bout de ce travail. Merci pour le temps que vous m'avez accordé et les précieux conseils que vous m'avez donnés.

J'exprime également mes remerciements à Monsieur le Docteur Moez Sanaa, mon chef d'unité qui m'a donné la possibilité de conduire cette thèse en même temps que mon travail au sein de l'unité UERALIM.

Je remercie vivement Monsieur Jean-Luc Volatier, Monsieur le Docteur Jean-Charles Leblanc et Madame Mathilde Merlo pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur l'étude ICAR-PCB et sur la problématique des pyréthrinoïdes. Je tiens également à remercier les membres du Comité d'Experts Scientifiques « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » qui ont contribué à l'amélioration des résultats de ces deux études grâce à leurs interventions parfois animées mais toujours dans la bonne humeur.

Je souhaite remercier le Professeur Bruno le Bizec qui m'a inspiré cette idée folle de projet, sans sa bienveillance, cette thèse n'aurait certainement jamais vu le jour.

Je remercie également Marie Hermant et Keyvin Darney qui ont contribué à ce projet durant leur stage de Master 2.

J'adresse mes chaleureux remerciements à mes relectrices, ma mère qui relie mes rapports et mémoires scolaires depuis mon tout premier stage en 3^{ème}, Véronique pour sa relecture attentive, ses discussions enrichissantes et son avis percutant et Roxane pour son œil de Lynx.

Un grand merci à mes amis, en particulier à Muriel, Roxane, Shohreh, Delphine et Véronique qui m'ont apporté leur immense soutien sans faille. Je remercie également mes collègues de l'UERALIM, Nawel, Laurent, Frédérique, Emmanuelle, Géraldine, et Julien qui se sont toujours inquiétés de l'avancement de ma thèse et m'ont toujours proposé leur aide. Je remercie plus largement l'ensemble de mes collègues pour la bonne ambiance de travail, surtout lors des pauses dont la célèbre pause PASER.

Enfin, j'adresse toute ma gratitude à ma famille pour son soutien moral, pour ces moments de joie qui m'ont permis de faire une pause de temps en temps, pour leurs encouragements constants ; « je suis vraie chanceuse », et j'ai une pensée particulière pour mon grand-père qui m'a transmis le goût du savoir.

Les articles scientifiques

Desvignes, V., J.L. Volatier, F. de Bels, A. Zeghnoun, M.C. Favrot, P. Marchand, B. Le Bizec, G. Rivière, J.C. Leblanc, and M. Merlo. 2015. *Study on polychlorobiphenyl serum levels in French consumers of freshwater fish. Science of The Total Environment* 505 (Supplement C):623-632. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.024>

Desvignes, V., A. Mahé, X. Laffray, C. Vigreux-Besret, C. Feidt, P.M. Badot, J.L. Volatier, and G. Rivière. 2017. *Polychlorobiphenyls in freshwater fish: a new strategy to set maximum contamination limits. Food Additives & Contaminants: Part A* 34 (2):241-247. doi: 10.1080/19440049.2016.1263879.

Hermant, M., O. Blanchard, G. Perouel, G. Boulanger, M. Merlo, and **V. Desvignes**. 2017. *Environmental Exposure of the Adult French Population to Permethrin. Risk Analysis*. n/a-n/a. doi: 10.1111/risa.12866. <https://www.nature.com/articles/ismej20092#supplementary-information>

Darney, K., L. Bodin, M. Bouchard, J.F. Côté, J.L. Volatier, **V. Desvignes**. 2018. *Aggregate Exposure of the adult French population to pyrethroids. Toxicology and Applied Pharmacology* 351:21-31. doi:<https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.007>

Les ouvrages écrits

Anses. 2011. Rapport d'étude scientifique relatif à l'étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce.

Anses. 2014. Note d'appui scientifique et technique relative à l'étude nationale d'imprégnation aux PCB des consommateurs de poissons d'eau douce, concernant l'évaluation du risque lié à la consommation de poissons « fortement bio-accumulateurs » de PCB et les recommandations relatives à la consommation des poissons « faiblement bio-accumulateurs » de PCB.

Anses. 2015. Rapport d'expertise collective relatif à la consommation de poissons d'eau douce et PCB : aspects réglementaires, méthodologiques et sanitaires.

Anses. 2019. Rapport d'appui scientifique et technique relatif à l'exposition des populations aux pyréthrinoïdes.

Les communications orales

Desvignes, V. *National study on polychlorinated biphenyl levels in blood of French freshwater fish consumers (ICAR-PCB). 7th PCB Workshop 2012. Arcachon, France.*

Desvignes, V. *National study on blood PCB levels in French consumers of freshwater fish: Predictors of human blood PCB levels. Dioxin 2012 - 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants.* Cairns, Australie.

Desvignes, V. *Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids. Annual meeting of the Society of Risk Analysis, 2018.* Nouvelle-Orléans, USA.

Les communications écrites

Desvignes, V. *National biomonitoring study on polychlorinated biphenyl levels in French freshwater eaters. Dioxin 2010 - 30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs).* San Antonio, USA.

Desvignes, V. *National study on polychlorinated biphenyls in blood of French freshwater fish eaters: first exposure results. Dioxin 2011 - 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants - POPs' Science in the Heart of Europe.* Bruxelles, Belgique.

Desvignes, V. *National study on polychlorinated biphenyl levels in blood of French freshwater fish consumers (ICAR-PCB) (1): Description of the study population. 7th PCB Workshop 2012.* Arcachon, France.

Desvignes, V. *National study on polychlorinated biphenyl levels in blood of French freshwater fish consumers (ICAR-PCB) (2): Predictors of human blood PCB levels. 7th PCB Workshop 2012.* Arcachon, France.

Desvignes, V. *National study on polychlorinated biphenyl levels in blood of French freshwater fish consumers (ICAR-PCB) (3): Dietary exposure assessment. 7th PCB Workshop 2012.* Arcachon, France.

Desvignes, V. *National study on blood PCB levels in French consumers of freshwater fish (ICAR-PCB): Description of the study population. Dioxin 2012 - 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants.* Cairns, Australie.

Desvignes, V. *National study on blood PCB levels in French consumers of freshwater fish (ICAR-PCB): Effect of different risk management measures on the dietary exposure assessment. Dioxin 2012 - 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants.* Cairns, Australie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET TABLES	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES ENCADRES	13
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	14
GLOSSAIRE.....	20
INTRODUCTION GENERALE.....	26
CHAPITRE 1 : LES PRINCIPES GENERAUX DE L'EVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES.....	28
1 LES CARACTERISTIQUES DES SUBSTANCES CHIMIQUES	28
1.1 <i>Une grande diversité de substances chimiques.....</i>	<i>28</i>
1.2 <i>Les vecteurs de contamination, voies d'exposition et devenir dans le corps.....</i>	<i>34</i>
1.3 <i>L'acquisition des données de concentration en substances chimiques.....</i>	<i>39</i>
2 EVALUER LES RISQUES CHIMIQUES : UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE MULTI-ETAPES	48
2.1 <i>L'approche générale.....</i>	<i>48</i>
2.2 <i>L'identification du danger chimique.....</i>	<i>48</i>
2.3 <i>La caractérisation du danger chimique</i>	<i>50</i>
2.4 <i>Evaluer l'exposition à une substance chimique.....</i>	<i>53</i>
2.5 <i>La caractérisation du risque</i>	<i>56</i>
3 LES CONCLUSIONS.....	57
4 LA BIBLIOGRAPHIE	58
CHAPITRE 2 : L'EVALUATION DE L'EXPOSITION EXTERNE A UNE SUBSTANCE CHIMIQUE.....	62
1 L'IDENTIFICATION DE LA POPULATION CIBLE ET DE SES FACTEURS D'EXPOSITION	63
1.1 <i>La population cible</i>	<i>63</i>
1.2 <i>Les facteurs d'expositions</i>	<i>64</i>
2 LA REVUE DES DONNEES DISPONIBLES POUR L'EVALUATION.....	66
3 LA DEFINITION DU MODELE D'EXPOSITION.....	67
3.1 <i>Les scénarios d'exposition</i>	<i>67</i>
3.2 <i>La stratégie de modélisation de l'exposition.....</i>	<i>70</i>
4 L'ESTIMATION QUANTITATIVE DE L'EXPOSITION.....	74
4.1 <i>L'estimation de l'exposition externe par voie unique</i>	<i>74</i>
4.2 <i>L'exposition combinée et/ou cumulée.....</i>	<i>78</i>
4.3 <i>L'exposition agrégée.....</i>	<i>81</i>
5 LES INCERTITUDES ET LIMITES DE L'EVALUATION DE L'EXPOSITION	82
5.1 <i>L'incertitude.....</i>	<i>82</i>
5.2 <i>La qualité et les limites des données.....</i>	<i>85</i>
5.3 <i>Le modèle d'exposition et la caractérisation du risque.....</i>	<i>87</i>
6 LES CONCLUSIONS.....	88
7 LA BIBLIOGRAPHIE	88
CHAPITRE 3 : L'EVALUATION DE L'EXPOSITION INTERNE A UNE SUBSTANCE CHIMIQUE.....	94

1	MESURER L'EXPOSITION INTERNE D'UNE POPULATION : LA BIOSURVEILLANCE HUMAINE	94
1.1	<i>Le contexte de la biosurveillance humaine en Europe et en France</i>	95
1.2	<i>Etablir une stratégie de biosurveillance adaptée</i>	96
2	L'INTERPRETATION DES MESURES D'IMPREGNATION	103
2.1	<i>Le traitement des valeurs censurées en biosurveillance humaine</i>	103
2.2	<i>L'ajustement des concentrations de biomarqueurs d'exposition dans les matrices biologiques</i>	105
2.3	<i>L'interprétation temporelle de l'imprégnation</i>	106
2.4	<i>L'interprétation populationnelle et variabilité</i>	107
3	LES OUTILS D'EVALUATION DE L'IMPREGNATION	109
3.1	<i>L'identification des déterminants de l'imprégnation</i>	109
3.2	<i>La modélisation toxicocinétique</i>	112
4	L'IMPREGNATION ET LE RISQUE.....	119
4.1	<i>L'utilisation de la valeur critique d'imprégnation</i>	119
4.2	<i>L'établissement des valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire (HBM I, HBM II ou équivalent de biosurveillance)</i>	121
5	LES LIMITES DE L'EVALUATION DES EXPOSITIONS INTERNES	125
5.1	<i>Les limites associées à la mise en place d'une étude de biosurveillance à grande échelle</i> 125	
5.2	<i>Les limites associées aux biomarqueurs d'exposition</i>	126
5.3	<i>Les limites associées à l'interprétation des niveaux d'imprégnation</i>	128
5.4	<i>Les limites des modèles PBTK</i>	129
6	LES CONCLUSIONS.....	129
7	LA BIBLIOGRAPHIE	130

CHAPITRE 4 : COMMENT RELIER L'EVALUATION DE L'EXPOSITION EXTERNE ET INTERNE EN ERS ? 139

1	LA DEMARCHE METHODOLOGIQUE	139
2	LE PERIMETRE DES ARTICLES PRESENTES.....	143
2.1	<i>Les substances étudiées</i>	143
2.2	<i>Les populations considérées</i>	145
2.3	<i>La complémentarité entre les études menées</i>	146
3	LA BIBLIOGRAPHIE	147

CHAPITRE 5 : LES RESULTATS ET PUBLICATIONS 149

1	LA PRESENTATION DE L'ARTICLE 1 INTITULE « STUDY ON POLYCHLOROBIPHENYL SERUM LEVELS IN FRENCH CONSUMERS OF FRESHWATER FISH ».....	149
1.1	<i>Le résumé</i>	149
1.2	<i>Introduction</i>	152
1.3	<i>Materials and methods</i>	153
1.4	<i>Results and discussion</i>	159
1.5	<i>Conclusions</i>	168
1.6	<i>Supplementary material</i>	169
1.7	<i>References</i>	174
2	LA PRESENTATION DE L'ARTICLE 2 INTITULE « POLYCHLOROBIPHENYLS IN FRESHWATER FISH: A NEW STRATEGY TO SET MAXIMUM CONTAMINATION LIMITS »	179

2.1	<i>Le résumé</i>	179
2.2	<i>Introduction</i>	181
2.3	<i>Materials and methods</i>	184
2.4	<i>Results and discussion</i>	185
2.5	<i>Conclusions</i>	189
2.6	<i>References</i>	189
3	LA PRESENTATION DE L'ARTICLE 3 INTITULE « <i>ENVIRONMENTAL EXPOSURE OF THE ADULT FRENCH POPULATION TO PERMETHRIN</i> ».....	192
3.1	<i>Le résumé</i>	192
3.2	<i>Introduction</i>	194
3.3	<i>Materials and methods</i>	196
3.4	<i>Results</i>	204
3.5	<i>Discussion</i>	208
3.6	<i>Conclusions</i>	211
3.7	<i>References</i>	212
4	LA PRESENTATION DE L'ARTICLE 4 INTITULE « <i>AGGREGATE EXPOSURE OF THE ADULT FRENCH POPULATION TO PYRETHROIDS</i> ».....	216
4.1	<i>Le résumé</i>	216
4.2	<i>Introduction</i>	218
4.3	<i>Material and methods</i>	220
4.4	<i>Results</i>	233
4.5	<i>Discussion</i>	237
4.6	<i>References</i>	240
	CHAPITRE 6 : LA DISCUSSION GENERALE	243
1	L'APPORT DES DONNEES DE BIOSURVEILLANCE EN EVALUATION DES RISQUES.....	246
1.1	<i>Gérer la problématique environnementale : d'une approche basée sur la conformité à une approche basée sur le risque</i>	246
1.2	<i>Les données d'imprégnation : un support à l'ERS</i>	252
1.3	<i>Les conclusions</i>	257
2	LES DEFIS METHODOLOGIQUES.....	257
2.1	<i>Faciliter l'interprétation des données de biosurveillance</i>	258
2.2	<i>Standardiser les études : stratégie d'échantillonnage des matrices biologiques</i>	261
2.3	<i>Améliorer l'intégration de l'exposition interne en évaluation de risques sanitaires</i>	265
2.4	<i>Les conclusions</i>	271
3	LES PERSPECTIVES ET LES PISTES D'AMELIORATION : ALLER VERS L'EVALUATION DE L'EXPOSOME.....	272
3.1	<i>Mesurer l'exposome</i>	274
3.2	<i>Les études sur l'exposome</i>	275
3.3	<i>Les conclusions</i>	277
4	LA BIBLIOGRAPHIE.....	277
	CONCLUSION GENERALE	285
	ANNEXES	287

LISTE DES TABLEAUX ET TABLES

TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES COV EN FONCTION DE LEUR TEMPERATURE D'EBULLITION, D'APRES (OQAI 2001).....	33
TABLEAU 2 : EXEMPLES DE VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE UTILISEES EN EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIES AUX SUBSTANCES CHIMIQUES EN POPULATION GENERALE EN FRANCE.....	54
TABLEAU 3 : EXEMPLES D'OUTILS INFORMATIQUES PERMETTANT D'EVALUER L'EXPOSITION AGREGEE ET CUMULEE (OU COMBINEE).....	82
TABLEAU 4 : REVUE DES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE EN FRANCE.....	97
TABLEAU 5 : EXEMPLE D'OUTILS DISPONIBLES POUR LA MODELISATION PBTK.....	120
TABLEAU 6 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES SUBSTANCES ETUDIEES.....	144
TABLEAU 7 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES ETUDES MENEES DANS CE TRAVAIL.....	147
TABLEAU 8 : RAPPEL DES ELEMENTS METHODOLOGIQUES DES ARTICLES.....	245
TABLEAU 9 : RAPPELS DES RESULTATS PRINCIPAUX ET DES SOURCES D'INCERTITUDES RELATIFS AUX ARTICLES.....	246
TABLEAU 10 : VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE DES COMPOSES PERFLUORES.....	249
TABLEAU 11 : DEFINITION DES RECOMMANDATIONS DE CONSOMMATION DES POISSONS REPUTES FORTEMENT BIOACCUMULATEURS DE PCB N'ENTRAINANT PAS DE DEPASSEMENT DE LA VCI CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER, PAR ZONE.....	250
TABLEAU 12 : IMPORTANCE DU MOMENT D'ECHANTILLONNAGE DES SUBSTANCES CHIMIQUES EN FONCTION DE LEUR DEMI-VIE ET DU REFLET TEMPOREL DE L'EXPOSITION (APRES UNE EXPOSITION CONTINUE), D'APRES (BERGLUND ET AL. 2001).....	262
TABLEAU 13 : STRATEGIES D'ECHANTILLONNAGE POUR DES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE, D'APRES (BEVAN ET AL. 2017).....	263
TABLEAU 14 : MATRICES BIOLOGIQUES BIEN DOCUMENTEES UTILISEES EN BIOSURVEILLANCE HUMAINE, D'APRES (WHO 2015) (1).....	288
TABLEAU 15 : MATRICES BIOLOGIQUES BIEN DOCUMENTEES UTILISEES EN BIOSURVEILLANCE HUMAINE, D'APRES (WHO 2015) (2).....	289
TABLEAU 16 : MATRICES BIOLOGIQUES PEU DOCUMENTEES UTILISEES EN BIOSURVEILLANCE HUMAINE, D'APRES (WHO 2015).....	290
TABLEAU 17 : DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DU DANGER, D'APRES (PRINTEMPS N. ET ROUSSELLE C. 2018).....	291
TABLEAU 18 : REVUE DES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE A L'INTERNATIONAL ET DES PROJETS VISANT A AMELIORER LES PRATIQUES DE BIOSURVEILLANCE (1).....	292
TABLEAU 19 : REVUE DES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE A L'INTERNATIONAL ET DES PROJETS VISANT A AMELIORER LES PRATIQUES DE BIOSURVEILLANCE (2).....	293
TABLEAU 20 : SOURCES D'INCERTITUDES IDENTIFIEES LORS DE L'EVALUATION DE L'EXPOSITION DE LA POPULATION AUX PYRETHRINOÏDES, D'APRES (ANSES 2019) (1).....	302
TABLEAU 21 : SOURCES D'INCERTITUDES IDENTIFIEES LORS DE L'EVALUATION DE L'EXPOSITION DE LA POPULATION AUX PYRETHRINOÏDES, D'APRES (ANSES 2019) (2).....	303
TABLEAU 22 : SAISINES TRAITÉES ENTRE 2007 ET 2020 PAR L'AFSSA PUIS L'ANSES (1).....	304
TABLEAU 23 : SAISINES TRAITÉES ENTRE 2007 ET 2020 PAR L'AFSSA PUIS L'ANSES (2).....	305
TABLEAU 24 : SAISINES TRAITÉES ENTRE 2007 ET 2020 PAR L'AFSSA PUIS L'ANSES (3).....	306

TABLES

La liste des *tables* fait référence aux tableaux inclus dans les articles scientifiques présentés dans le **chapitre 5**.

TABLE 1: FISH CONTAMINATION LEVELS IN THE THREE AREAS.....	157
TABLE 2: DISTRIBUTION OF AGE CLASSES BY GENDER.	159
TABLE 3: DESCRIPTION OF FRESHWATER FISH CONSUMPTION ACCORDING TO CONSUMPTION STATUS.....	161
TABLE 4: SERUM PCB LEVELS IN THE STUDY POPULATION (NG/G LIPID).	162
TABLE 5: CONTRIBUTION OF VARIABLES TO ADJUSTED R ² (%).	164
TABLE 6: PREDICTED MAXIMUM FREQUENCY OF SAFE CONSUMPTION OF PCB-BP ⁺ FRESHWATER FISH.....	167
TABLE 7: SIMULATED BODY BURDENS FOR DIFFERENT AREAS, FREQUENCIES OF CONSUMPTION OF HIGHLY CONTAMINATED FISH AND POPULATIONS.	186
TABLE 8: DESCRIPTIVE STATISTICS OF FISH CONCENTRATIONS (NG/G) IN THE DIFFERENT STUDIED AREAS.....	188
TABLE 9: PESTICIDE USE, AND DEMOGRAPHIC, ANTHROPOMETRIC, AND SOCIOECONOMIC CHARACTERISTICS OF THE ENNS ADULT POPULATION.	197
TABLE 10: SUMMARY OF THE VARIABLES USED FOR EXPOSURE CALCULATIONS: CONTAMINATION DATA, ANTHROPOMETRIC PARAMETERS, AND SPACE-TIME BUDGET PARAMETERS.....	198
TABLE 11: DESCRIPTION OF PERMETHRIN CONCENTRATIONS OBTAINED FROM THE AIR PACA (2012) AND BLANCHARD ET AL. (2014) STUDIES.....	201
TABLE 12: DISTRIBUTIONS OF PERMETHRIN CONCENTRATIONS (N = 396).	204
TABLE 13: DISTRIBUTION OF PERMETHRIN EXPOSURE (NG/KG BW/D).	206
TABLE 14: EFFECT OF POPULATION FACTORS ON THE EXPOSURE LEVELS (NG/KG BW/D).	207
TABLE 15: DISTRIBUTION OF CIS- AND TRANS-DCCA URINARY CONCENTRATION LEVELS IN A SUB-SAMPLE OF ENNS PARTICIPANTS (N = 219 ADULTS).	222
TABLE 16: ENVIRONMENTAL EXPOSURE DISTRIBUTION (MG/KG BW/DAY) IN AN ADULT SUBGROUP OF THE ENNS PARTICIPANTS (N = 219).	223
TABLE 17: RAW AGRICULTURAL COMMODITY CONTAMINATION DATA.	224
TABLE 18: DISTRIBUTION OF DIETARY INTAKE ACCORDING TO GENDER (MG/KG BW/D).	226
TABLE 19: PHYSIOLOGICAL PARAMETERS USED IN THE PERMETHRIN PBTk MODEL (BROWN ET AL. 1997).	230
TABLE 20: PARAMETERS OF THE PBTk MODEL SPECIFIC TO PERMETHRIN (TORNERO-VELEZ ET AL. 2012).	231
TABLE 21: CALIBRATED KINETIC PARAMETERS.....	233
TABLE 22: DISTRIBUTION OF MEASURED AND SIMULATED CIS- AND TRANS-DCCA URINARY CONCENTRATION LEVELS (MMOL/G CREATININE) AFTER CALIBRATION FOR MEN.	236
TABLE 23: DISTRIBUTION OF MEASURED AND SIMULATED CIS- AND TRANS-DCCA URINARY CONCENTRATION LEVELS (MMOL/G CREATININE) AFTER CALIBRATION FOR WOMEN.....	236
TABLE 24: CONTRIBUTION (PERCENT) OF SOURCES AND PATHWAYS OF EXPOSURE TO SIMULATED CIS- AND TRANS-DCCA CONCENTRATIONS.	237

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES IMPLIQUES DANS LA REPARTITION DES SUBSTANCES CHIMIQUES DANS LES COMPARTIMENTS ENVIRONNEMENTAUX ET BIOLOGIQUES, ADAPTE DE (OECD 2004).	30
FIGURE 2 : EXEMPLES DE SOURCES, VECTEURS ET VOIES D'EXPOSITION A UNE SUBSTANCE CHIMIQUE, ADAPTE DE (PAUSTENBACH 2000).	35
FIGURE 3 : DEVENIR D'UNE SUBSTANCE DEPUIS SA PRESENCE DANS LE VECTEUR D'EXPOSITION JUSQUE DANS LE CORPS HUMAIN, ET MATRICES POTENTIELLEMENT UTILISEES EN BIOSURVEILLANCE HUMAINE (EN JAUNE).	37
FIGURE 4 : PRINCIPALES ETAPES DE L'ACQUISITION DES MESURES DE CONTAMINATION.	40
FIGURE 5 : ACQUISITION DES DONNEES DANS LE CADRE DES PSPC ET DES CAMPAGNES DE MESURES.	41
FIGURE 6 : LES 4 ETAPES DU PROCESSUS D'ÉVALUATION DU RISQUE CHIMIQUE, ADAPTE DE (IPCS 2010).	49
FIGURE 7 : LIEN ENTRE CONTAMINATION ET EXPOSITION.	55
FIGURE 8 : APPROCHES POUR EVALUER L'EXPOSITION, D'APRES (BERGLUND ET AL. 2001).	56
FIGURE 9 : PRINCIPALES ETAPES DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE L'EXPOSITION.	62
FIGURE 10 : EXEMPLE D'INTERPRETATION DES DONNEES CENSUREES SELON LA METHODE DE SUBSTITUTION.	69
FIGURE 11 : APPROCHE PAR PALIER POUR L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION ALIMENTAIRE, D'APRES (IPCS 2009B).	72
FIGURE 12 : MODELISATION DE L'EXPOSITION D'UN INDIVIDU : MODELE DETERMINISTE VERSUS MODELE PROBABILISTE, ADAPTE DE (U.S. EPA 2019A).	73
FIGURE 13 : ZONES DE DEPOT DANS L'ARBRE RESPIRATOIRE DES AEROSOLS EN FONCTION DE LEUR TAILLE, D'APRES (OBERDÖRSTER ET AL. 2005).	77
FIGURE 14 : DIFFERENCE ENTRE BIAIS ET PRECISION.	84
FIGURE 15 : ILLUSTRATION SCHEMATIQUE DES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION ET DE LEUR CARACTERE INTEGRATIF.	95
FIGURE 16 : PRINCIPALES ETAPES D'UNE ETUDE DE BIOSURVEILLANCE, ADAPTE DE (NATIONAL RESEARCH COUNCIL 2006).	98
FIGURE 17 : INTERPRETATION DE LA VALEUR DE REFERENCE D'EXPOSITION (VRE) PAR RAPPORT A LA DISTRIBUTION DES NIVEAUX D'IMPREGNATION.	108
FIGURE 18 : DESCRIPTION D'UN MODELE PBTK GENERIQUE, D'APRES (BROCHOT ET AL. 2014).	113
FIGURE 19 : EXEMPLE D'INTERPRETATION DES NIVEAUX D'IMPREGNATION PAR RAPPORT AUX VALEURS BASEES SUR L'APPROCHE DU RISQUE SANITAIRE (HBM I, HBM II) ET A LA VRE.	122
FIGURE 20 : ESTIMATION D'UN EB OU D'UNE VALEUR HBM I A PARTIR D'UN PDD ANIMAL OU HUMAIN SELON L'APPROCHE 1 (BILAN URINAIRE) OU 2 (ESTIMATION DES CONCENTRATION SANGUINE SIMPLEMENT), D'APRES (ANGERER ET AL. 2011).	124
FIGURE 21 : DEMARCHE METHODOLOGIQUE INTEGRANT L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION EXTERNE ET INTERNE, INSPIREE DE (SOBUS ET AL. 2011).	140
FIGURE 22 : LES DEUX APPROCHES DE LA DEMARCHE METHODOLOGIQUE PROPOSEE.	141
FIGURE 23 : INTEGRATION DU PRESENT TRAVAIL DANS LA DEMARCHE METHODOLOGIQUE D'ÉVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES.	142
FIGURE 24: LOCATION OF STUDY SITES AND CONTAMINATION AREAS.	155
FIGURE 25: BOX-AND-WHISKERS PLOT DESCRIBING OF SEAFOOD CONSUMPTION ACCORDING TO THE STATUS OF CONSUMPTION OF FRESHWATER FISH WITH HIGH PCB BIOACCUMULATION POTENTIAL.	160
FIGURE 26: VARIATION IN SERUM PCB LEVELS ACCORDING TO THE ANNUAL CONSUMPTION OF PCB-BP+ FRESHWATER FISH (WOMEN, "MODERATELY CONSERVATIVE" SCENARIO).	167
FIGURE 27: SEDIMENT CONTAMINATION LEVELS (YEARS 2000-2005) IN µG/KG OF DRY WEIGHT (FRENCH ECOLOGY MINISTRY).	170

FIGURE 28: STEP-BY-STEP SELECTION OF SURVEY PARTICIPANTS.	173
FIGURE 29: REASONS FOR NON-PARTICIPATION ACCORDING TO STUDY SITE.	174
FIGURE 30: SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN THE INPUT VARIABLES AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE LEVELS.	208
FIGURE 31: DIAGRAM OF THE METHOD.	221
FIGURE 32: HUMAN AGGREGATE PBTK MODEL OF PERMETHRIN.	228
FIGURE 33: MODELING CUMULATIVE URINARY EXCRETION OF CIS- AND TRANS-DCCA IN THREE MEN (A–B) AND THREE WOMEN (C–D) BEFORE (A–C) AND AFTER (B–D) CALIBRATION, AND MEASURED CUMULATIVE URINARY CONCENTRATION AFTER 0.1 MG/KG BW OF ORAL PERMETHRIN.	234
FIGURE 34 : UTILISATION DES DONNEES DE BIOSURVEILLANCE COMME POINT DE DEPART THEORIQUE POUR L'EVALUATION DES RISQUES.	244
FIGURE 35 : UTILISATION DES DONNEES DE BIOSURVEILLANCE COMME POINT D'ARRIVEE THEORIQUE POUR L'EVALUATION DES RISQUES.	244
FIGURE 36 : RECOMMANDATIONS DE CONSOMMATION DES POISSONS PECHES DANS LES EAUX DE PENNSYLVANIE EN FONCTION DES NIVEAUX DE CONTAMINATION DES POISSONS, ADAPTE DE (PENNSYLVANIA DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL PROTECTION 2020).	251
FIGURE 37 : PERCEPTION DE L'UTILISATION DES DONNEES DE BIOSURVEILLANCE EN EVALUATION DES RISQUES, D'APRES L'ENQUETE DE (LOURO ET AL. 2019).	258
FIGURE 38 : EVOLUTION AU COURS DU TEMPS DE L'IMPREGNATION AU BPA-GLU, D'APRES (GOTTI ET AL. 2019).	264
FIGURE 39 : APPAREILS DE SURVEILLANCE PERSONNELLE DANS LE CADRE DU PROJET HEALS, D'APRES (PITARAKI ET AL. 2015).	269
FIGURE 40 : GRAPHE CIRCOS PROVENANT DU PROJET HELIX D'HORIZON 2020, D'APRES (ROBINSON ET AL. 2015 ; VLAANDEREN ET AL. 2017).	271
FIGURE 41 : PLACE ILLUSTRATIVE D'UNE ETUDE DE BIOSURVEILLANCE DANS LA DYNAMIQUE DE L'EXPOSOME.	272
FIGURE 42 : EXEMPLE DE REPRESENTATION DE L'EXPOSOME D'UN INDIVIDU.	273
FIGURE 43 : METHODES ANALYTIQUES POUR LE DOSAGE DE BIOMARQUEURS D'EXPOSITION ORGANIQUES, D'APRES (SLIMANI ET AL. 2020).	294
FIGURE 44 : METHODES ANALYTIQUES POUR LE DOSAGE DE BIOMARQUEURS D'EXPOSITION INORGANIQUES, D'APRES (SLIMANI ET AL. 2020).	295
FIGURE 45 : EXCRETIONS URINAIRES DE CIS-DCCA ET TRANS-DCCA SIMULEES APRES CALIBRAGE ET OBSERVEES LORS DE L'ENNS.	307

LISTE DES ENCADRES

ENCADRE 1 : CLASSIFICATION D'UNE SUBSTANCE EN POP (<i>SECRETARIAT OF THE STOCKHOLM CONVENTION 2017</i>).....	32
ENCADRE 2 : LES COV	34
ENCADRE 3 : REGLEMENTS EUROPEENS CONCERNANT LES PSPC.....	42
ENCADRE 4 : LES ETUDES DE L'ALIMENTATION TOTALE	43
ENCADRE 5 : INFORMATIONS DE PUBLICATION RELATIVES A L'ARTICLE 1	150
ENCADRE 6 : RESUME ET MOTS-CLES EN ANGLAIS DE L'ARTICLE 1	151
ENCADRE 7 : INFORMATIONS DE PUBLICATION RELATIVES A L'ARTICLE 2	180
ENCADRE 8 : RESUME ET MOTS-CLES EN ANGLAIS DE L'ARTICLE 2	181
ENCADRE 9 : INFORMATIONS DE PUBLICATION RELATIVES A L'ARTICLE 3	193
ENCADRE 10 : RESUME ET MOTS-CLES EN ANGLAIS DE L'ARTICLE 3.....	194
ENCADRE 11 : INFORMATIONS DE PUBLICATION RELATIVES A L'ARTICLE 4.....	217
ENCADRE 12 : RESUME ET MOTS-CLES EN ANGLAIS DE L'ARTICLE 4.....	218

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

3-PBA	Acide 3-phénoxybenzoïque (« <i>3-Phenoxybenzoic acid</i> »)
AASQA	Association agréée de surveillance de la qualité de l'air
ACAT	« <i>Advanced Compartmental Absorption and Transit</i> »
ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
ADME	Absorption – Distribution – Métabolisme – Excrétion
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation
AIC	Critère d'Akaïké
Air PACA	Structure associative surveillant la qualité de l'air de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, devenue AtmoSud
ALARA	« <i>As low as Reasonable</i> »
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOP	« <i>Adverse outcome pathway</i> »
APC	Modèle « âge, période et cohorte »
ARfD	Dose aiguë de référence (« <i>acute reference dose</i> »)
AST	Appui scientifique et technique
ATSDR	Agence américaine du Registre des substances toxiques et des maladies - <i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
BAF	Facteur de bioaccumulation (« <i>Bioaccumulation factor</i> »)
BCF	Facteur de bioconcentration (« <i>Bioconcentration factor</i> »)
BET	Budget espace-temps
BIC	Critère d'information bayésien
BMD	« <i>Benchmark dose</i> »
BMDL	« <i>Benchmark dose limit</i> »
BPA	Bisphénol A
Br ₂ CA	<i>cis</i> -3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
CAG	« <i>Cumulative assessment group</i> »
CALIPSO	Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3
CARES	« <i>Cumulative and Aggregate Risk Evaluation System</i> »
CE	Commission européenne (« <i>European commission</i> », EC)
CEE	Communauté économique européenne
CETAF	Centre Technique d'Appui et de Formation des Centres d'examens de Santé
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (« <i>International Agency for Research on Cancer</i> », IARC)
CMG	« <i>Common mechanism group</i> »
CMR	Cancérogène, mutagène et reprotoxique
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CNEP	Campagne nationale exploratoire de mesures de pesticides dans l'air ambiant
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COV	Composé organique volatil
COPHES	« <i>Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale</i> »
COSV	Composé organique semi-volatile (« semi-volatile organic compound », SVOC)
CTEPP	« <i>Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants</i> »
CYP450	Cytochromes P450
DCCA (<i>cis</i> ou <i>trans</i>)	Acide - 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEMOCOPHES	« <i>Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on an European Scale</i> »
DEHP	Diéthylhexylphtalate
DGAL	Direction générale de l'alimentation
DGCCRF	Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
DGS	Direction générale de la santé
DHA	Acide Docosahexaénoïque (« <i>Docosahexaenoic acid</i> »)
DHT	Dose hebdomadaire tolérable
DJA	Dose journalière admissible (« <i>admissible daily intake</i> » (ADI))
DJT	Dose journalière tolérable
DMT	Dose mensuelle tolérable
EAT	Etude de l'alimentation totale (« <i>total diet study</i> », (TDS))
EB	Equivalent de biosurveillance
Echa	Agence européenne sur la sécurité des substances chimiques (« <i>European Chemical Agency</i> »)
EDCH	Eau destinée à la consommation humaine
Efsa	Autorité européenne sur la sécurité des aliments (« <i>European food safety authority</i> »)
EFH	« <i>Exposure Factor Handbook</i> »
EI	« <i>Electronic ionisation</i> »
EJP	« <i>European Joint Project</i> »
ELFE	Étude longitudinale française depuis l'enfance
ENNS	Etude Nationale Nutrition Santé
EPA	Acide Eicosapentaénoïque (« <i>Eicosapentaenoic acid</i> »)
ERS	Evaluation du risque sanitaire
ESTEBAN	Étude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
ETM	Eléments traces métalliques
EXPOLIS	« <i>Air Pollution Exposure Distributions within Adult Urban Populations in Europe</i> »

FAO	Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (« <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i> »)
FLEHS	« <i>Flemish Environment and Health Survey</i> »
FLVS	Etude de Fleurbaix Laventie Ville Sante
FNPF	Fédération nationale de la pêche française
Fw	« <i>Fresh weight</i> »
GAM	Modèle additive généralisé (« <i>generalized additive model</i> »)
GC-ECD	Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons (« <i>gas chromatography - Electron Capture Detector</i> »)
GC-HRMS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (« <i>Gas chromatography/high-resolution mass spectrometry</i> »)
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (« <i>Gas chromatography - electron capture detector</i> »)
GerES	« <i>German Environmental Survey</i> »
GI	« <i>gastrointestinal</i> »
GM	Moyenne géométrique (geometric mean)
GPS	Géo-positionnement par satellite
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HBM4EU	« <i>European Human Biomonitoring Initiative</i> »
HBM I ou II	Valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire I ou II
HEALS	« <i>Health and Environment-wide Associations based on Large Population Surveys</i> »
HERCULES	« <i>Health and Exposome Research Center: Understanding Lifetime Exposure</i> »
HELIX	« <i>The : Human Early Life Exposome</i> »
IC	Intervalle de confiance (« <i>Confidence interval</i> », CI)
ICAR-PCB	Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce
ICC	Coefficient de corrélation intra-classe
IMC	Indice de masse corporelle (« <i>Body mass index</i> », (BMI))
INCa	Institut national du cancer
INCA	Etude Individuelle des consommation alimentaires
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut national de Veille Sanitaire (aujourd'hui Santé Publique France)
INRA	Institut national de la recherche agronomique
InVS	Institut national de veille sanitaire
IPAQ	« <i>International Physical Activity Questionnaire</i> »
IPCS	Programme international sur la sécurité des substances chimiques (« <i>International Programme on Chemical Safety</i> »)
ISO	Organisation internationale de normalisation
JORF	Journal officiel de la République française
LABERCA	LABoratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments
LB	« <i>Lower bound</i> »

LC-MS	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (« <i>Liquid chromatography - mass spectrometry</i> »)
LD	Limite de détection (« <i>Limit of quantification</i> », LOD)
LMR	Limite maximale de résidus (« <i>Maximal residual limit</i> », MRL)
LMS	Limite de migration spécifique
LOAEL	Dose minimale entraînant un effet nocif observé (<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>)
LQ	Limite de quantification (« <i>Limit of quantification</i> », LOQ)
LTECV	Loi relative à la transition énergétique pour une croissance verte
MB	« <i>Middle bound</i> »
MCDA	Matériaux au contact des aliments
MCRA	« Monte Carlo Risk Assessment »
MEHP	mono (2-éthylhexyl) phtalates
METS	Equivalents métaboliques
MOE	Marge d'exposition (« <i>Margin of exposure</i> »)
NHANES	« <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> »
NHAPS	« <i>National Human Activity Pattern Survey</i> »
NOAEL	Dose maximale sans effet nocif observé (« <i>No Observed Adverse Effect Level</i> »)
NOEL	Dose maximale sans effet observé (« <i>No Observed Effect Level</i> »)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques (« <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i> », OEDC)
OQAI	Observatoire de la qualité de l'air intérieur
OMS	Organisation mondiale de la santé (« <i>World Health organization</i> »,WHO)
ONEMA	Office national de l'eau et des milieux aquatiques, devenu Office français pour la biodiversité
P95	95 ^{ème} centile
PACA	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PACEM	« <i>Probabilistic Aggregate Consumer Exposure Model</i> »
PARC	« <i>Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals</i> »
PBDE	Polybromodiphényléthers
PBPK	Pharmacocinétique à fondement physiologique
PBTK	Toxicocinétique à fondement physiologique
PC	Poids corporel (« <i>body weight</i> », <i>bw</i>)
PCB	Polychlorobiphényles (« <i>polychlorobiphenyls</i> »)
PCB-BP ⁺	Poissons fortement bioaccumulateurs de PCB
PCB-BP ⁻	Poissons faiblement bioaccumulateurs de PCB
PCB-DL	Polychlorobiphényles de type dioxines (« <i>dioxin-like polychlorobiphenyls</i> », DL-PCBs)
PCB-NDL	Polychlorobiphényles de type non-dioxines (« non- <i>dioxinlike polychlorobiphenyls</i> », NDL-PCBs)
PCDD	Dioxines
PCDD/F	Dioxines et furanes
PCDF	Furanes
PDD	Point de départ de toxicité

PFC	Composés perfluorés
PFHxS	Sulfate de perfluorohexane
PFNA	Acide perfluorononanoïque
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Acide perfluorooctanesulfonique
PM _{2,5}	Particules atmosphériques 2,5 (« <i>particulate matter 2.5</i> »)
PM ₁₀	Particules atmosphériques 10 (« <i>particulate matter 10</i> »)
PNSE	Plan National Santé Environnement
POP	Polluants organiques persistants
PSPC	Plan de surveillance et de contrôle
QA/QC	« <i>Quality assurance/quality control</i> »
QD	Quotient de danger
QIVIVE	« <i>Quantitative in vitro to in vivo extrapolation</i> »
(Q)SAR	Modèle de relation (quantitative) structure-activité
QSPR	relations quantitatives structure-propriété
RACs	« <i>Raw agricultural commodities</i> »
RFB	Retardateurs de flamme bromés
RfD	Dose de référence
REACH	Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques (« <i>Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals</i> »)
RPF	« <i>Relative potency factor</i> »
SE	« <i>Standard error</i> »
SEC	« <i>Socioeconomic classification</i> »
SGH	Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (« <i>Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals</i> », GHS)
SHEDS	« <i>Stochastic Human Exposure and Dose Simulation</i> »
SIM	« <i>Selected ion-monitoring</i> »
SNMU	« <i>Sparse non-negative matrix under-approximation</i> »
SPF	Santé Publique France
TCDD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine
TEF	Facteur d'équivalence toxique (« <i>Toxic equivalency factor</i> »)
TEQ	Equivalent toxique (« <i>Toxic Equivalent</i> »)
TK	Toxicocinétique
TM	Teneur maximale
TRIM	« <i>Total Risk Integrated Methodology</i> »
UB	« <i>Upper bound</i> »
UE	Union Européenne (« <i>European Union</i> », EU)
UF	Facteur d'incertitude
USEN	« <i>Nutritional Surveillance and Epidemiology Unit</i> »
US-EPA	Agence américaine de protection de l'environnement (« <i>United States Environmental Protection Agency</i> »)
US-GL	« <i>United States Great Lakes</i> »
VCI	Valeur critique d'imprégnation
VGAI	Valeur guide de qualité d'air intérieur

VL-EDCH	Limites de qualité dans l'eau destinée à la consommation humaine
VR	Valeur sanitaire de référence
VRE	Valeur de référence d'exposition
VTR	Valeur toxicologique de référence
ZPS	Zone de préoccupation sanitaire

GLOSSAIRE

Air ambiant : en référence à la réglementation relative à la surveillance de la qualité de l'air (code de l'environnement – Articles R221-1 à R221-3), le terme « air ambiant » est employé pour désigner l'air extérieur en distinction avec l'air intérieur. Dans le document, la désignation « air extérieur » correspondra à « air ambiant ».

Air intérieur : atmosphère dans les environnements intérieurs tels que les logements ayant des salles de séjour, des chambres à coucher, des ateliers de bricolage, des salles de jeux, des caves, des cuisines et des salles de bain; les salles ou lieux de travail dans les bâtiments qui ne sont pas soumis à des inspections d'hygiène et de sécurité concernant les polluants de l'air intérieur (par exemple bureaux, locaux de vente); les bâtiments publics (par exemple hôpitaux, écoles, jardins d'enfants, salles de sport, bibliothèques, restaurants et bars, théâtres, cinémas et autres salles) et également les habitacles de véhicules (NF EN ISO 16000-1).

Absorption : processus chimique ou biologique au cours duquel un élément ou une molécule est assimilé au sein d'un corps solide.

Aérosol : particules en suspension dans l'air et mélange de gaz (et de vapeur) dans lequel elles sont en suspension (norme NF EN 1540).

Ajustement allométrique : permet de déterminer une dose critique applicable à l'Homme à partir de la dose critique déterminée chez l'animal. Cet ajustement est le plus souvent appliquée pour la voie inhalation.

Approche par palier : permet de définir une hiérarchisation des méthodes à l'aide de différents niveaux permettant de donner une certaine souplesse à l'évaluation des risques.

Approche probabilité : permet d'obtenir un échantillon aléatoire qui suit une loi statistique de probabilité.

Bioaccessible : relatif à la quantité de substance libérée dans un fluide biologique qui devient disponible pour l'absorption.

Bioaccumulation : apport de la substance dans l'organisme supérieur à la quantité éliminée (stockage).

Bioamplification : capacité de bioaccumulation forte accompagnée d'une absence de dégradation (dans l'environnement ou dans un organisme) ou ayant une vitesse d'élimination très faible dans toute la chaîne trophique.

Bioconcentration : accumulation par un organisme d'une substance chimique à partir d'un milieu.

Biodisponibilité : faculté d'une substance passer la barrière biologique.

Biomarqueur d'effet : altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte, confirmée ou possible, de l'état de santé, ou à une maladie.

Biomarqueur d'exposition : substance mère ou un de ses métabolites qui peut être dosé dans l'organisme et qui révèle l'exposition à une substance chimique environnementale, mettant en évidence une exposition actuelle ou passée à une substance chimique.

Biomarqueur de susceptibilité : indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique.

Biosurveillance humaine : mesure de substances chimiques (composé parent ou métabolites) dans le sang, l'urine ou d'autres matrices biologiques humaines.

Budget espace-temps : temps moyen journalier ou le taux de pratique, dédié à diverses activités associées à leurs localisations.

Charge corporelle : concentration d'une substance chimique dans le corps à un moment donné suite à une exposition.

Coefficient de détermination : Mesure de la qualité de prédiction d'une régression : c'est-à-dire l'adéquation entre le modèle et les données observées.

Coefficient de partage : aussi appelé coefficient de partition. Rapport des concentrations d'une substance présente dans deux milieux non solubles l'un dans l'autre mais laissés en contact jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.

Chronobiologie : étude des rythmes biologiques dans l'organisme.

Colinéarité : situation dans laquelle deux ou plusieurs variables mesurent le même phénomène.

Compartiment : a) compartiment environnemental : sous-ensemble homogène de l'environnement. Le compartiment est défini par sa nature (air, eau ...) et ses propriétés physico-chimiques. b) compartiment biologique : tissus ou organes reliés entre eux par l'intermédiaire d'un fluide circulant (sang ou lymphe).

Composé parent : voir à substance mère.

Contaminant chimique : substance chimique présente non intentionnellement dans l'environnement qui peut avoir un effet nocif sur la population humaine.

Demi-vie : temps nécessaire pour que la concentration d'une substance dans un milieu diminue de moitié.

Distribution : répartition de la substance chimique dans les différents compartiments du corps grâce aux circulations systémique (sang) et lymphatique.

Dose interne : concentration d'une substance chimique absorbée par l'organisme et disponible pour interagir biologiquement comme les organes cibles.

Dosimétrie prédictive : utilise des données d'exposition externe comme données d'entrée à un modèle TK ou PBTK, pour estimer les doses internes d'une substance chimique.

Dosimétrie inverse : estiment une exposition externe à partir des données de biosurveillance et d'un modèle PBTK.

Élimination : phase comprenant une étape de métabolisation (le cas échéant) et une étape d'excrétion.

Enquête longitudinale : étude permettant de suivre pendant une longue période un phénomène dans un ou plusieurs groupes d'individus par des observations périodiques.

Enquête transversale : étude sur une durée limitée permettant de décrire un phénomène dans un ou plusieurs groupes d'individus à un instant t .

Équilibre : situation dans laquelle un système n'a pas tendance à évoluer. Par exemple, il y a équilibre si les concentrations d'une substance dans deux milieux sont telles que la substance n'a pas tendance à passer spontanément de l'un vers l'autre.

Equivalent de biosurveillance : concentration d'un biomarqueur dans un tissu correspondant à une VTR (ex. : une dose journalière admissible (DJA), une dose de référence (RfD), etc.), résultant d'extrapolations toxicocinétiques. Les EB permettent l'interprétation des données de biosurveillance populationnelle.

Espèce chimique : forme spécifique d'un élément, définie selon sa composition isotopique, sa structure électronique ou son état d'oxydation, sa présence sous forme de complexe et/ou sa structure moléculaire.

Excrétion : évacuation de la substance chimique hors corps humain.

Exposition agrégée : exposition à une seule substance chimique provenant de toutes les sources, de tous les vecteurs et voies d'exposition possibles dont elle peut être issue.

Exposition chronique : exposition persistante, continue ou discontinue, se produisant sur une longue période (ayant lieu sur une période comprise entre plusieurs années et la vie entière).

Exposition combinée : exposition simultanée à plusieurs substances *via* une ou plusieurs voies d'exposition.

Exposition cumulée : exposition à un mélange de substances chimiques, provenant d'une seule ou plusieurs voies d'exposition, affectant une seule et même cible biologique.

Exposition externe : quantité de substance chimique par unité de temps et de poids corporel susceptible d'être mise au contact des barrières biologiques de l'organisme humain.

Exposition interne : terme générique pour désigner la présence d'une substance chimique dans le corps humain. Il comprend la dose interne mais aussi la concentration en biomarqueur d'exposition.

Facteur d'équivalence toxique : facteurs permettant d'exprimer concentration des congénères (PCDD, PCDF, PCB-DL) du mélange relativement à celle de la substance de référence (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD, dioxine « Seveso »)).

Facteur d'exposition : facteurs relatifs aux caractéristiques humaines physiologiques, anthropométriques et comportementales qui permettent de déterminer l'exposition d'un individu ou d'une population à une substance chimique.

Fenêtre de susceptibilité : période de vie où la susceptibilité est la plus importante.

Imprégnation : concentration d'un biomarqueur mesurée dans une matrice biologique, témoignant de l'exposition à un contaminant environnemental.

Incertitude : manque ou limite dans les connaissances disponibles pour évaluer une situation en vue d'une prise de décision.

Limite de détection : plus petite concentration de la substance chimique à doser que la méthode analytique est capable de détecter (mais pas de quantifier) avec un bon niveau de confiance.

Limite de quantification : plus petite concentration de la substance chimique à doser pour laquelle la méthode analytique est capable de donner une valeur quantifiée avec une bonne précision.

Matrice biologique : tissus ou liquides biologiques humains, tels que le sang, l'urine ou les cheveux qui, en chimie analytique, sont testés pour la présence ou l'absence de substances chimiques.

Métabolisme : biotransformation de la substance chimique (composé parent) par différents systèmes enzymatiques en métabolites souvent plus faciles à éliminer.

Métabolite : composé chimique intermédiaire ou résultant du métabolisme d'une substance mère.

Méthode déterministe : méthode utilisant des valeurs uniques pour les paramètres du modèle afin de prédire une sortie unique.

Méthode probabiliste : méthode utilisant des distributions de valeurs tirées au sort dans un jeu de données ou simulées à partir de lois de probabilités.

Modèle additif généralisé : généralisation de la régression linéaire multiple.

Modèle d'exposition : ensemble des facteurs d'exposition, scénarios et méthodes d'estimation définis pour calculer l'exposition des individus.

Modèle toxicocinétique : description mathématique des processus ADME, estimation de la quantité de substance chimique susceptible d'atteindre sa cible et sous quelle forme.

Modèle toxicocinétique à fondement physiologique : description mathématique des processus ADME en se basant sur des caractéristiques anatomiques, physiologiques, biochimiques et physico-chimiques de l'individu et de la substance étudiée.

Organe cible : organe où l'action toxique d'une substance chimique a lieu.

Particules en suspension dans l'air : matière fine, sous forme solide ou liquide, dispersée dans l'air (norme NF EN 1540).

Période de vie : étape temporelle de la vie lors de laquelle les individus ont des caractéristiques anatomiques et physiologiques distinctes, des caractéristiques comportementales ou fonctionnelles qui contribuent aux différences potentielles de vulnérabilité aux expositions.

Persistance : capacité d'une substance à rester potentiellement dans un milieu.

Pesticide : substance provenant de produits phytosanitaires, de produits biocides, de médicaments vétérinaires ainsi que d'antiparasitaires humains.

PM₁₀ : les particules passant dans un orifice d'entrée calibré avec un rendement de séparation de 50 % pour un diamètre aérodynamique de 10 µm.

PM_{2,5} : les particules passant dans un orifice d'entrée calibré avec un rendement de séparation de 50 % pour un diamètre aérodynamique de 2,5 µm.

Polluant organique persistant : substance possédant au moins un atome de carbone lié à un ou plusieurs des éléments suivants : hydrogène, halogène, oxygène, soufre, phosphore, silicium ou azote, à l'exception des oxydes de carbone et des carbonates et bicarbonates inorganiques.

Quotient de danger : rapport entre la valeur de l'exposition estimée et la valeur sanitaire de référence.

Relative Potency Factor : facteur permettant de convertir l'exposition de chaque substance composant un mélange en l'exposition d'une substance prise comme référence dans le mélange.

Rappel alimentaire : entretien pendant lequel on demande au sujet de se remémorer et de décrire tous les aliments et boissons consommés pendant les 24 h précédentes.

Résidus de pesticides : dérivés d'un pesticide, comme les produits de conversion et de réaction, les métabolites et les impuretés, considérés comme ayant une importance sur le plan toxicologique.

Sorption : processus physique, chimique ou biologique par lequel une substance est retenue sur une surface solide ou est assimilée en son sein. « Sorption » est donc le terme générique pour désigner l'absorption ou l'adsorption.

Source : entité ou une zone à partir de laquelle des substances chimiques sont émises.

Spéciation d'un élément : répartition des espèces chimiques dans un échantillon.

Substance mère : composé chimique avant qu'il soit métabolisé et qui est à l'origine des métabolites.

Surveillance : processus continu et répété qui permet la collecte de données sanitaires.

Susceptibilité : fait référence aux caractéristiques d'un individu ou d'une population entraînant la survenue plus rapide ou la majoration d'un effet néfaste par rapport à la population générale suite à une même exposition.

Toxicocinétique : qui concerne l'étude des différentes étapes du métabolisme des substances chimiques, soit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, en fonction du temps et de la dose administrée.

Toxicodynamie : interaction de la substance chimique avec sa cible et l'effet toxique induit.

Valeur censurée : niveau de contamination d'une substance chimique trop faible par rapport à la sensibilité de la méthode ou de l'appareil analytique pour qu'il ne soit détecté ou quantifié.

Valeur basée sur le risque sanitaire: valeurs de référence élaborées par l'Agence fédérale allemande de l'environnement (le *Umweltbundesamt*). Elles sont dérivées à partir de données provenant d'études épidémiologiques sur le lien entre un effet sur la santé et la concentration d'une substance (ou d'un métabolite) dans une matrice biologique donnée.

Valeur de référence d'exposition : limite arbitraire entre ce qui peut être considéré comme une exposition « bruit de fond » et une exposition élevée à un biomarqueur d'exposition dans une population donnée.

Valeur toxicologique de référence : indice toxicologique fondé sur la relation entre la dose d'exposition à une substance chimique donnée et la réponse toxique (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose d'exposition et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet). Ces valeurs sont établies par des instances internationales ou réglementaires.

Variabilité : hétérogénéité naturelle des données.

Variable de confusion : Variable liée à la concentration du biomarqueur d'exposition mais aussi à un autre facteur d'exposition.

Vecteur : entité disséminant les substances chimiques dans l'environnement.

Voie d'exposition : voies d'entrée des substances dans le corps humain.

Vulnérabilité : fait référence aux caractéristiques de la population qui la placent dans une situation présentant un risque plus important de survenue d'un effet néfaste sur la santé.

INTRODUCTION GENERALE

La population est quotidiennement en contact, volontairement ou non, avec des substances chimiques par son alimentation, ses activités, ses déplacements ou ses loisirs, à tous les âges et moments de sa vie. Le danger lié aux substances chimiques est une préoccupation importante de la population, mais aussi des pouvoirs publics qui œuvrent pour la protéger des risques sanitaires. Le risque sanitaire est défini comme un risque à court ou à long terme, représentant une menace directe pour la santé de tout ou d'une partie de la population, et nécessitant une réponse adaptée des pouvoirs publics. Ainsi, les instances nationales et internationales mettent en place des mesures réglementaires pour réduire l'exposition aux substances chimiques.

Ce mémoire de thèse s'inscrit dans le contexte de l'évaluation des risques sanitaires telle qu'elle est réalisée dans les agences de sécurité sanitaire, comme support à la gestion des risques liés aux substances chimiques. La connaissance des substances chimiques et notamment de leurs propriétés physico-chimiques permet de mieux comprendre leur nature souvent ubiquitaire, que ce soit leur présence dans les compartiments environnementaux ou dans le corps humain. La surveillance et l'estimation de l'exposition aux substances chimiques est possible à la fois d'un point de vue externe à l'individu mais aussi interne. En France, l'évaluation de ces deux types d'exposition en population générale est attribuée séparément à deux agences nationales, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, et l'agence Santé Publique France. Historiquement, ces deux champs d'investigation sont traités de façon séparée, l'un relevant de la sécurité sanitaire, et l'autre de l'épidémiologie environnementale. Cette séparation entraîne l'utilisation d'approches, de méthodes, et d'outils différents pour évaluer l'exposition. Cependant, ces deux disciplines sont liées si l'on veut comprendre le cheminement d'une substance chimique depuis l'environnement jusque dans le corps humain. Tout l'enjeu du travail présenté dans cette thèse est de proposer des apports méthodologiques pour établir la connexion entre l'évaluation de l'exposition externe et l'évaluation de l'exposition interne.

Le chapitre 1 présente le cadre de travail de l'évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques. Il dresse le portrait des différentes propriétés physico-chimiques des substances, leur devenir dans l'environnement, les vecteurs et voies d'exposition possibles, puis il décrit les grands principes de l'évaluation des risques sanitaires.

Les chapitres 2 et 3 s'intéressent plus particulièrement à l'évaluation des expositions externes et internes aux substances chimiques. Ils traitent des concepts, des méthodes ainsi que des outils utilisés respectivement dans ces deux approches.

Le chapitre 4 présente l'objectif du travail réalisé dans cette thèse et propose une démarche méthodologique pour établir le lien entre les évaluations des expositions externes et internes,

à travers l'étude de deux grandes familles de substances chimiques : les polychlorobiphényles et les pyréthriinoïdes.

La faisabilité de la démarche proposée est illustrée par quatre études de cas, les quatre articles scientifiques présentés dans le chapitre 5. Chaque article concerne et met en lumière une partie de la démarche méthodologique proposée. Il convient de souligner que ce travail se limite à la population adulte ; plusieurs résultats marquants ne peuvent donc pas être directement extrapolés à des populations qui seraient particulièrement à risques du fait de changements physiologiques, d'immaturation du système biologique ou de conditions particulières d'exposition (comme les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants ou les professionnels). La transposition de la démarche, de la population adulte à d'autres populations, serait possible dès lors que les données le permettant seraient disponibles. Des situations spécifiques, comme la prise de traitement, ou une autre action pouvant perturber la dégradation des substances chimiques, ne sont pas non plus prises en compte dans ce travail.

Le chapitre 6 tendra à montrer la complémentarité de l'évaluation des expositions externes et internes dans un contexte d'évaluation des risques chimiques, en discutant les apports de chacune et comment l'une peut pallier aux limites de l'autre. Il montrera également comment améliorer l'intégration des données de biosurveillance et fournira des pistes pour prendre en compte au mieux ces informations et ainsi promouvoir leur utilisation dans de futures évaluations des risques sanitaires liés aux substances chimiques.

CHAPITRE 1 : LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ÉVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES

1 Les caractéristiques des substances chimiques

Les activités humaines passées et présentes, qu'elles soient industrielles, agricoles, relatives aux transports ou même domestiques, libèrent dans l'environnement une grande variété de substances chimiques. On parle de « contamination » lorsqu'une substance chimique est introduite artificiellement dans l'environnement ou apparaît suite à des événements environnementaux naturels comme les incendies ou les éruptions volcaniques. Un **contaminant chimique** est une substance chimique présente non intentionnellement dans l'environnement qui peut avoir un effet nocif sur la population humaine. Il y a pollution lorsque la concentration de la substance chimique dépasse les valeurs fixées par des normes ou que sa concentration a un effet néfaste sur un organisme (Homme, écosystèmes) (OECD 1997). Le contaminant devient alors un polluant.

Les substances chimiques peuvent également être introduites intentionnellement dans l'environnement, notamment par l'utilisation de **pesticides**¹ pour prévenir, contrôler ou éliminer des organismes jugés indésirables (plantes, animaux, champignons, ou bactéries). Le terme « **résidus de pesticides** » désigne tous les dérivés d'un pesticide, comme les produits de conversion et de réaction, les **métabolites** et les impuretés, considérés comme ayant une importance sur le plan toxicologique (FAO and WHO 2020).

Dans la suite du document, le terme de « substance chimique » est utilisé de façon générique lorsqu'il n'y a pas besoin de différencier les « contaminants chimiques » des « résidus de pesticides ». Lorsque des conditions ou propriétés sont spécifiques à l'une ou l'autre de ces catégories alors les termes de « contaminants chimiques » ou « résidus de pesticides » sont employés.

1.1 Une grande diversité de substances chimiques

1.1.1 Les propriétés physico-chimiques des substances

Les propriétés physico-chimiques déterminent le comportement de la substance dans l'environnement. Il est ainsi possible de « prévoir » sa répartition dans un compartiment

¹ Les produits pesticides incluent les produits phytosanitaires, les produits biocides, les médicaments vétérinaires ainsi que les antiparasitaires humains (<https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-pesticides>).

environnemental et sa capacité à migrer d'un compartiment à un autre grâce à ses propriétés de transport (**Figure 1**).

Les propriétés physico-chimiques d'intérêt sont les suivantes :

- L'hydrosolubilité (S_w) : solubilité dans l'eau. Cette mesure peut donner une indication sur la mobilisation de la substance chimique dans l'environnement lors d'évènements pluvieux et/ou de ruissellement (lessivage) ;
- Le **coefficient de partage** octanol/eau ($\log K_{ow}$) est un rapport de solubilité d'une substance entre l'eau et un solvant non miscible, l'octanol. Cette mesure permet de définir le caractère hydrophile ($\log K_{ow} < 3$) ou hydrophobe (lipophile, $\log K_{ow} > 3$) de la substance (Ineris 2004). Elle permet également de fournir une information sur les compartiments environnementaux ou biologiques préférentiels de la substance (notamment par son aptitude à franchir les membranes biologiques) ;
- Le coefficient de partage carbone organique/eau (K_{oc}) pour les substances organiques est le rapport entre la quantité adsorbée d'une substance par unité de masse de carbone organique du sol ou du sédiment et la concentration de ce même composé en solution aqueuse à l'équilibre (exprimé en l/kg). Cette mesure donne une indication sur la mobilité de la substance dans le sol ou le sédiment, plus le K_{oc} est élevé, plus la substance se liera préférentiellement à la phase solide du sol (ou des sédiments) par rapport à la phase aqueuse ;
- Coefficient de partage solide-liquide (K_d) est le facteur de répartition de la substance entre la phase dissoute et la phase particulaire. Il permet de déterminer le potentiel d'adsorption d'une substance en contact avec le sol ;
- Coefficient de partage air-eau (K_{aw} ou K_H) est le rapport des concentrations d'une substance dans la phase gazeuse et dans la phase liquide (utilisation de la constante de Henry). Il mesure l'aptitude d'une substance à s'évaporer à partir d'une phase liquide. La volatilisation d'une substance en solution dans l'eau sera plus importante dans un cours d'eau à faible profondeur et de courant rapide car l'aération sera meilleure et le coefficient d'échange eau-air plus important ;
- Pression de vapeur saturante (P_v) est l'indicateur de sublimation ou de vaporisation. Dans le premier cas, elle mesure l'aptitude d'une substance à passer de l'état solide à l'état de vapeur (sans passer par une phase liquide). Dans le second elle mesure l'aptitude d'une substance chimique à passer de l'état liquide à l'état de vapeur ;
- Coefficient de partage octanol/air (K_{oa}) est le rapport entre la solubilité de la substance dans l'octanol et la concentration dans l'air. Il représente l'aptitude d'une substance présente dans l'atmosphère à l'adsorption sur les particules **aérosols** organiques et à la bioaccumulation dans les plantes au-dessus du sol ;
- Coefficient de partage entre les aérosols et l'air (K_p) est le rapport entre les concentrations d'une substance dans les particules aérosols et la phase gazeuse de l'air. Il permet de calculer la quantité d'une substance associée aux particules de l'air ;
- Constante d'acidité (ou constante de dissociation acide K_a) est une mesure quantitative de la force d'un acide en solution (constante d'équilibre). Le pK_a défini

comme $pKa = -\log_{10} Ka$ est souvent utilisé pour décrire cette mesure. Plus le pKa est petit, plus l'acide est fort.

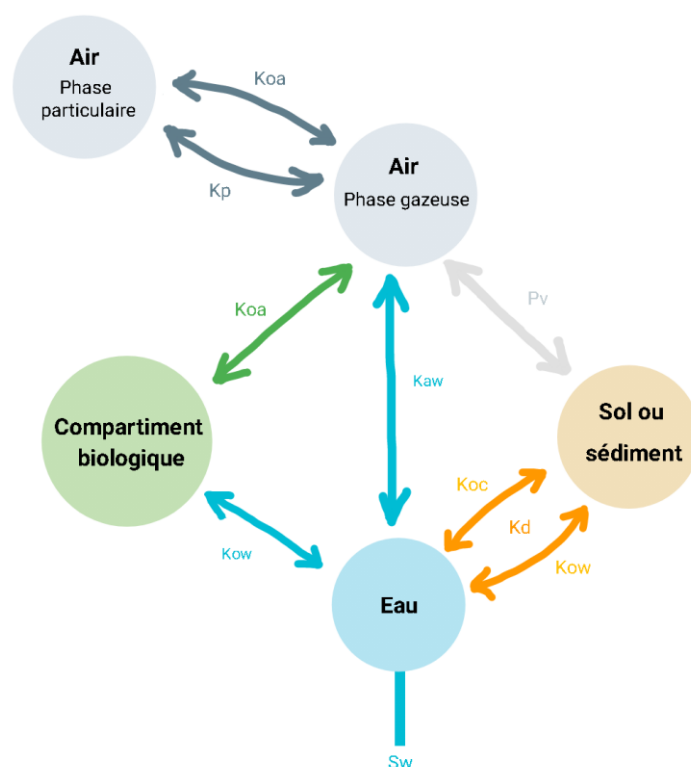


Figure 1 : Paramètres physico-chimiques impliqués dans la répartition des substances chimiques dans les compartiments environnementaux et biologiques, adapté de (OECD 2004).

Les propriétés physico-chimiques d'une substance influent sur le devenir de celle-ci dans l'environnement et notamment sur les différents processus d'élimination listés ci-dessous :

- Biodégradation, aérobie ou anaérobie ;
- Hydrolyse ;
- Photolyse, photo-minéralisation ;
- Décomposition ;
- Oxydation ;
- Photo-oxydation dans l'atmosphère et dans l'eau.

La connaissance de ces phénomènes et de leur cinétique sur les substances permet de définir des paramètres tels que le temps de **demi-vie** dans un milieu donné qui correspond au temps nécessaire pour que la concentration d'une substance soit diminuée de moitié. Cette mesure permet de caractériser la stabilité et la **persistance** de la substance chimique dans le milieu considéré. Les conditions du milieu influencent fortement le devenir de la substance chimique dans ce dernier.

La **bioconcentration** est l'accumulation par un organisme d'une substance chimique à partir d'un milieu. Une substance est dite « bioaccumulable » lorsque son apport dans l'organisme est supérieur à la quantité éliminée, elle est donc stockée, dans les graisses par exemple.

Lorsque qu'une substance présente une capacité de **bioaccumulation** forte² et une absence de dégradation (dans l'environnement ou dans un organisme) ou une vitesse d'élimination très faible dans toute la chaîne trophique, on parle de **bioamplification** de la substance (« *biomagnification* »). Une telle substance est préoccupante car elle est susceptible d'avoir un impact très important sur l'environnement ou sur l'Homme.

1.1.2 Les catégories chimiques des substances

Il existe différentes manières de regrouper les substances chimiques entre elles. Ces regroupements sont parfois basés sur des propriétés physico-chimiques communes. Les catégories ainsi définies ne sont pas exclusives et une même substance peut appartenir à plusieurs groupes. Compte tenu de la grande diversité des catégories existantes, un focus est fait sur deux catégories de substances chimiques : les polluants organiques persistants et les composés organiques volatils.

1.1.2.1 Les polluants organiques persistants

Un composé est défini comme organique lorsqu'il possède au moins un atome de carbone lié à un ou plusieurs des éléments suivants : hydrogène, halogène, oxygène, soufre, phosphore, silicium ou azote, à l'exception des oxydes de carbone et des carbonates et bicarbonates inorganiques (Ademe 2020). Les composés organiques sont classés en familles chimiques en fonction de la présence de fonctions chimiques (halogénées, aromatiques...) comme par exemple : les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines (PCDD), les furanes (PCDF), les retardateurs de flamme bromés (RFB), les composés perfluorés (PFC), les pesticides organochlorés ou organophosphorés. Leur origine est principalement anthropique, et parfois naturelle. Par exemple les dioxines sont des sous-produits des processus industriels (incinération de déchets, production cimentière, agglomération de minerai, production d'énergie thermique, industrie papetière) ou domestiques (chauffage urbain), mais elles peuvent aussi apparaître lors de phénomènes naturels, comme les éruptions volcaniques ou les feux de forêts.

Au sein des composés organiques, il existe une classification définissant les **polluants organiques persistants** (POP) basée sur quatre grands critères (Secretariat of the Stockholm Convention 2017) comme l'indique **l'Encadré 1**. Afin d'être reconnue comme POP, les substances chimiques doivent remplir chacun des quatre critères. Les POP émis dans l'environnement présentent de nombreux effets nuisibles pour l'Homme et l'environnement.

² C'est-à-dire lorsque le facteur de bioconcentration d'une substance chimique chez les espèces aquatiques est supérieur à 2 000 d'après le règlement (UE) n°253/2011.

Encadré 1 : Classification d'une substance en POP (*Secretariat of the Stockholm Convention 2017*)

Critère 1 : La toxicité, impact sur la santé

- Preuves d'effets nocifs sur la santé humaine ou l'environnement ;
- Données de toxicité ou d'écotoxicité indiquant que la substance peut être nocive pour la santé humaine ou l'environnement.

Critère 2 : La persistance dans l'environnement (résistance aux dégradations biologiques naturelles et aux dégradations abiotiques)

Preuve que la période de demi-vie de la substance chimique :

- Dans l'eau est supérieure à 2 mois ;
- Ou dans le sol est supérieure à 6 mois ;
- Ou dans les sédiments est supérieure à 6 mois.

Critère 3 : La bioaccumulation (accumulation dans les organismes vivants)

- Preuve que le facteur de bioconcentration (BCF) ou le facteur de bioaccumulation (BAF) dans les espèces aquatiques est supérieur à 5 000 ;
- En l'absence de données sur ces facteurs, preuve que le *log K_{ow}* est supérieur à 5 ;
- Preuve que la substance chimique donne d'autres motifs de préoccupation, comme une bioaccumulation élevée dans d'autres espèces ou une toxicité ou écotoxicité élevée ;
- Données provenant de la surveillance des biotes indiquant que le potentiel de bioaccumulation de la substance est suffisant.

Critère 4 : Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement

- Concentrations de la substance chimique relevées en des lieux éloignés des sources de rejet potentiellement préoccupantes ;
- Données de surveillance indiquant qu'une propagation à longue distance de la substance par l'air, l'eau ou des espèces migratrices, avec un potentiel de transfert dans un environnement récepteur, peut s'être produite ;
- Propriétés de la substance du point de vue de son devenir dans l'environnement et/ou résultats de modèles démontrant qu'elle peut être propagée dans l'environnement sur de longues distances par l'air, l'eau ou des espèces migratrices, et aboutir à un environnement récepteur en des lieux éloignés des sources de rejet. Dans le cas d'une substance dont la propagation atmosphérique est importante, la période de demi-vie dans l'air devrait être supérieure à deux jours.

Les POP sont présents à l'échelle mondiale et sont visés par deux textes internationaux qui établissent des listes nominatives des POP : le protocole d'Aarhus (juin 1998, amendé en 2009) et la convention de Stockholm (mai 2001). Cette dernière vise à garantir l'élimination de ces substances en toute sécurité ainsi qu'à en réduire la production et l'utilisation jusqu'à l'arrêt total.

1.1.2.2 Les composés organiques volatils

Certains composés organiques sont regroupés sous la catégorie de « composés organiques volatils » (COV) et se caractérisent par leur grande volatilité en se répandant aisément dans l'atmosphère. Les COV sont des « composés organiques ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus, à une température de 20 °C ou ayant une volatilité correspondante dans les conditions d'utilisation particulières » (directive n°2010/75/UE). Les COV peuvent être classés en trois catégories selon leur température d'ébullition comme le montre le **Tableau 1** (OQAI 2001). Les composés organiques semi-volatils (COSV) décrivent des composés plus lourds, non volatils à température ambiante, mais devenant volatils au contact d'une source de chaleur comme le radiateur en milieu intérieur.

Tableau 1 : Classification des COV en fonction de leur température d'ébullition, d'après (OQAI 2001).

Volatilité	Température d'ébullition
Très volatils	Inférieure à [50 - 100 °C]
Volatils	De [50 - 100 °C] à [240 - 260 °C]
Semi-volatils	De [240 - 260 °C] à [380 - 400 °C]

Les COV ont une origine à la fois naturelle et anthropique (cf. **Encadré 2**). En tant que substance toxique, ils induisent des effets nocifs chez l'Homme pouvant même être classés cancérigène, mutagène et reprotoxique (CMR). Par ailleurs, les COV, en tant que précurseurs de l'ozone, induisent une surproduction de ce dernier impactant ainsi la santé de la population (toux, essoufflement, irritation nasale...) mais aussi celle des végétaux (Ademe 2020). Ils ont également un impact sur l'environnement en provoquant un effet de serre additionnel et en contribuant à la pollution de l'**air intérieur**. Les COV sont encadrés par les textes internationaux visant à lutter contre leurs émissions comme le Protocole de Genève (1991), ou à réduire leur impact sur la production d'ozone comme le protocole de Göteborg (1999).

Encadré 2 : Les COV

Les COV peuvent provenir de sources naturelles comme les émissions de la végétation (les terpènes ou l'isoprène) ou d'autres phénomènes naturels tels que les feux de forêts ou encore les éruptions volcaniques. Leur origine est également anthropique. Par exemple, ils sont émis lors des phénomènes de combustion (gaz d'échappement, cheminées d'usines, fours) ou par évaporation lors du stockage de produits pétroliers, ou de la fabrication/manipulation de solvants ou d'insecticides. Ils sont utilisés dans de nombreux procédés en qualité de solvant, dégraissant, dissolvant, agent de nettoyage, disperseur, conservateur ou encore agent de synthèse. Ils sont de fait présents dans les solvants, les peintures, les colles, les panneaux de particules, les produits de jardinage, les produits ménagers ou bien les déodorants. Les émissions industrielles de COV en 2011 représentaient 35 % des émissions totales d'origine anthropique et étaient présentes dans plus de 20 secteurs industriels identifiés par le Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique (Chabanel *et al.* 2013).

Les COV regroupent des substances provenant des familles chimiques suivantes : alcanes, alcènes, alcynes, alcools, dérivés aminés, dérivés nitrés, hydrocarbures halogénés, hydrocarbures aromatiques, aldéhydes, cétones, éthers et esters. Les COSV intègrent des substances de différentes familles chimiques parmi lesquelles les phtalates, les PCB, les composés organochlorés, les composés organobromés, les composés organophosphorés, les HAP, les pyréthrinoides (notamment la perméthrine), les phénols et alkylphénols, les muscs synthétiques et les parabènes.

1.2 Les vecteurs de contamination, voies d'exposition et devenir dans le corps

1.2.1 De nombreux vecteurs de contamination

Les informations sur les propriétés chimiques des substances (*cf.* **paragraphe 1.1.1**) et leurs usages permettent d'identifier les milieux pour lesquels les substances auront le plus d'affinité et seront potentiellement présentes en quantité variée.

Une **source** de danger est une entité ou une zone à partir de laquelle des substances chimiques sont émises. Ces sources peuvent être fixes ou mobiles. Une fois libérées, les substances sont disséminées dans l'environnement par des **vecteurs** comme l'air, l'eau, le sol, les aliments et/ou les produits (de consommation ou industriels). La **Figure 2** illustre plusieurs exemples de contamination de milieux. La contamination peut se faire par le biais de rejets ou d'émissions de substances chimiques dans l'air suivis de leur dépôt sur les sols ou les cultures

La contamination du milieu peut se produire par épandage ou utilisation de produits sur les sols, par lessivage et transfert des substances chimiques dans le sol ou les eaux souterraines/superficielles, par rejet vers le milieu aquatique, etc. Par exemple la contamination de l'environnement par les PCB a débuté par le relargage dans l'environnement, notamment

dans les rivières, de ces substances utilisées dans l'industrie pour leurs qualités d'isolant électrique (transformateurs électriques, condensateurs), de lubrifiant (turbines) et d'ininflammabilité (huiles, soudures, adhésifs ou peintures) (Anses 2011d). Stables chimiquement, insolubles dans l'eau mais très solubles dans les lipides et donc peu biodégradables, les PCB se sont accumulés progressivement dans l'environnement, notamment dans certains réservoirs comme les sédiments de rivière et marins. Aujourd'hui ils sont retrouvés tout au long de la chaîne alimentaire et particulièrement dans les graisses animales. Les aliments riches en graisses, tels que les poissons gras mais aussi les viandes et les produits laitiers (beurre, fromages), sont les principaux vecteurs de ces substances. L'alimentation constitue le principal vecteur de contamination de la population générale aux PCB avec plus de 90 % de l'exposition (Anses 2011b).

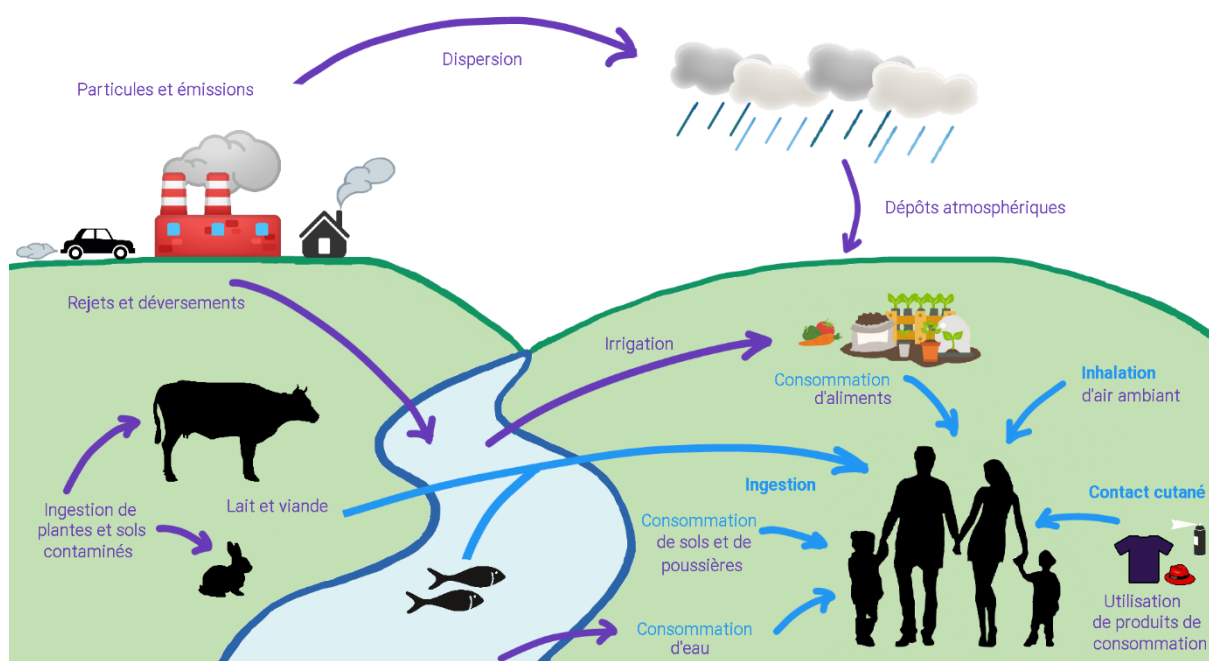


Figure 2 : Exemples de sources, vecteurs et voies d'exposition à une substance chimique, adapté de (Paustenbach 2000).

Les flèches bleues foncées sont relatives aux sources et vecteurs d'exposition aux substances chimiques et les flèches bleues claires aux vecteurs et voies d'exposition pour l'Homme.

Les aliments sont aussi contaminés par d'autres moyens et d'autres substances notamment par genèse de molécules toxiques, les composés néoformés³ au cours des procédés de fabrication, de transformation et de préparations des aliments, mais aussi par des substances contenues

³ Les principaux contaminants néoformés sont : les HAP, les amines aromatiques hétérocycliques, les nitrosamines, l'acrylamide, les furanes, le 3-monochloropropane-1, 2,-diol, l'hydroxyméthylfurfural et le carbamate d'éthyle.

dans les matériaux au contact des denrées alimentaires⁴ (MCDA) qui sont présents à chaque étape de la chaîne alimentaire.

La contamination de certains vecteurs, comme l'air ou les poussières sédimentées⁵, peut également provenir d'usage de produits ou d'objets contenant des substances chimiques. Dans le cas des COSV, de par leurs propriétés physico-chimiques très variées, leur présence est identifiée dans des produits ou objets très divers utilisés comme insecticide, ignifugeant, plastifiant, conservateur ou encore antisalissant. Par exemple en milieu intérieur, les COSV peuvent être retrouvés dans les revêtements, les isolants, les produits de traitement du bois, les textiles, les appareils électriques et/ou électroniques, les insecticides, les médicaments vétérinaires, les antiparasitaires humains, les produits d'entretien, les produits cosmétiques et de soin ou encore dans les ustensiles de cuisine. L'utilisation de cette large gamme d'objets ou de produits de tous les jours couplée à des phénomènes de diffusion, relargage, remise en suspension, fait que les COSV sont présents à la fois dans l'air, en phases gazeuse et particulaire (Anses 2020a), et dans les poussières déposées au sol, sur le mobilier mais également sur les objets (OQAI 2020).

1.2.2 Les voies d'exposition et devenir d'une substance chimique dans le corps

Pour qu'un individu soit exposé à une substance chimique, il ne suffit pas que cette substance soit présente dans l'environnement. Un contact entre la substance et la « limite extérieure du corps humain » (barrière biologique) est nécessaire (Järup *et al.* 2001).

Les vecteurs présentés précédemment sont associés à des **voies d'exposition (Figure 2 et Figure 3)**. Ainsi, l'exposition par ingestion est liée aux substances chimiques présentes dans les aliments, l'eau, le sol et les poussières sédimentées. L'exposition par inhalation implique que les substances chimiques soient présentes dans l'air, sous forme gazeuse ou adsorbées sur des particules atmosphériques (**PM_{2,5}**⁶ ou **PM₁₀**⁷). Enfin, l'**absorption** par voie cutanée nécessite un contact entre une substance chimique et la peau, pouvant se produire dans l'eau, lors d'un contact avec le sol ou des surfaces (poussières) et lors d'un contact avec l'air lorsque la substance chimique est présente en forte concentration et/ou en cas d'utilisation de produit contenant cette substance (spray).

⁴ Comme les nonylphénols, le bisphénol A, les phtalates.

⁵ Tout type de particules déposées sur les surfaces (Anses 2019).

⁶ Particules passant dans un orifice d'entrée calibré tel que défini dans la méthode de référence pour l'échantillonnage et la mesure de PM_{2,5}, norme EN 14 907, avec un rendement de séparation de 50 % pour un diamètre aérodynamique de 2,5 µm.

⁷ Particules passant dans un orifice d'entrée calibré tel que défini dans la méthode de référence pour l'échantillonnage et la mesure de PM₁₀, norme EN 12 341, avec un rendement de séparation de 50 % pour un diamètre aérodynamique de 10 µm.

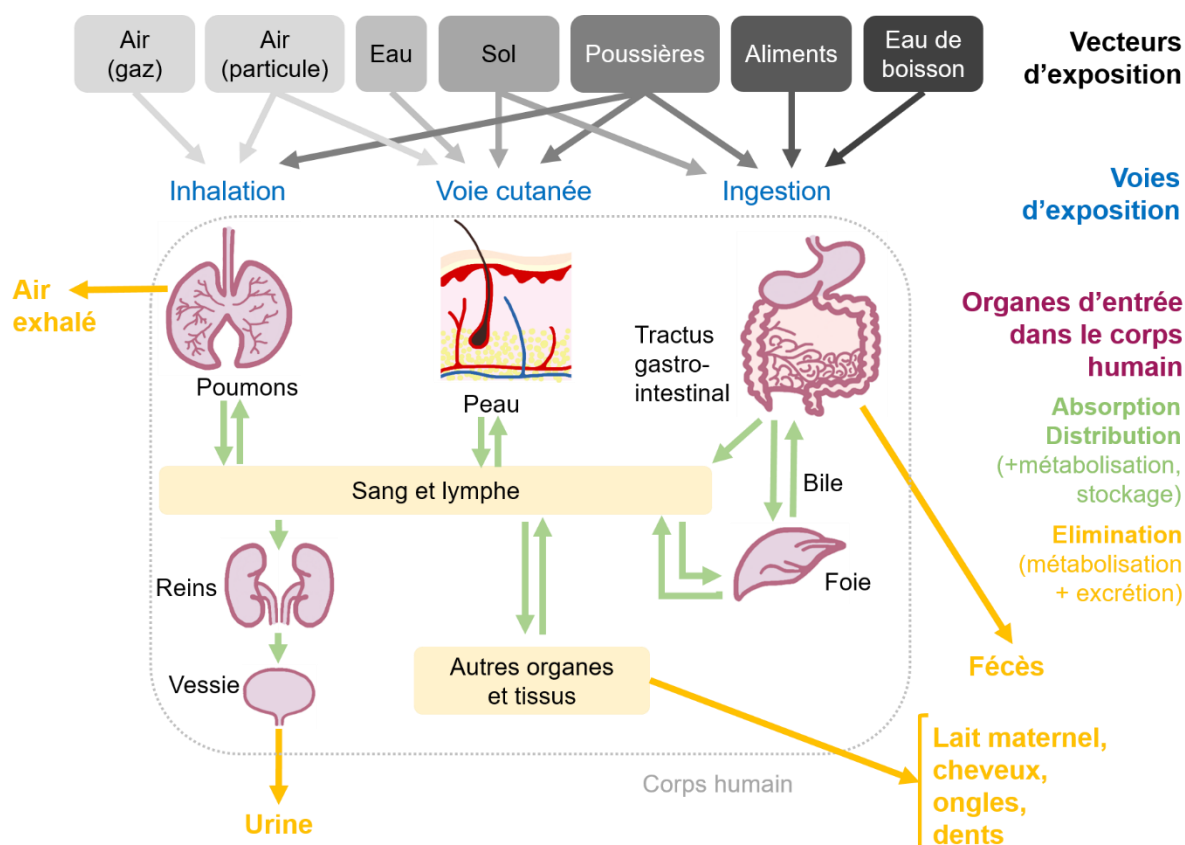


Figure 3 : Devenir d'une substance depuis sa présence dans le vecteur d'exposition jusque dans le corps humain, et matrices potentiellement utilisées en biosurveillance humaine (en jaune).

Lorsque l'Homme est exposé à une substance chimique, celle-ci pénètre en totalité ou en partie dans l'organisme. Cette étape est appelée absorption. Elle fait partie d'un ensemble de processus qui décrivent le devenir d'une substance chimique dans le corps humain, processus appelé **ADME** pour Absorption – Distribution – Métabolisme – Excrétion. La substance chimique est absorbée par ingestion, par inhalation ou par voie cutanée grâce aux organes « d'entrée » comme le tractus gastro-intestinal (ou parfois la langue), les poumons et la peau (**Figure 3**). Puis la substance chimique est répartie dans différents compartiments du corps grâce aux circulations systémique (sang) et lymphatique, lors de la phase de **distribution**. Ces compartiments sont constitués d'organes, de sites de stockage, de tissus cibles ou encore de site de biotransformation comme le foie. Une fois arrivée dans un site de biotransformation, la substance chimique peut subir ou non une décomposition et/ou une transformation en métabolites. Cette étape, appelée **métabolisme**, consiste en la biotransformation de la substance (**composé parent**) par différents systèmes enzymatiques en métabolites souvent plus faciles à éliminer. Par exemple la perméthrine est métabolisée par hydrolyse et oxydation de celle-ci par l'action de la carboxyle estérase et des cytochromes P450. Cette métabolisation a lieu chez l'Homme principalement dans le foie. Ses métabolites sont le 3-PBA, l'acide *cis*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (*cis*-DCCA) et *trans*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (*trans*-DCCA). Parfois un phénomène de métabolisation peut apparaître avant que la substance chimique ait atteint la circulation

systémique, c'est-à-dire que la fraction de la substance diminue avant la phase de distribution, il s'agit de l'effet du premier passage. L'effet du premier passage⁸ peut être digestif, hépatique ou encore pulmonaire. Et enfin, la substance chimique ou le métabolite est excrété(e) lors de la phase d'**élimination**. Cette étape implique que les substances soient hydrosolubles afin d'être excrétées dans l'urine ou dans la bile, elle peut donc inclure une sous-étape si nécessaire de métabolisation avant l'**excrétion** (Inserm 2011).

Les propriétés physico-chimiques des substances influencent chaque étape du processus ADME. L'objectif de la **toxicocinétique** est de déterminer la quantité de substance susceptible d'atteindre sa cible et de préciser sous quelle forme (composé parent et/ou métabolites). Lors de la phase d'absorption certains facteurs tels que la masse moléculaire, le degré d'ionisation, la réactivité, ou encore la solubilité de la substance chimique vont agir sur la **biodisponibilité** des substances chimiques c'est-à-dire la quantité de substance qui passera la barrière biologique (poumon, peau ...). Ainsi les substances lipophiles franchiront plus facilement une membrane car ses principaux constituants sont des lipides. En règle générale, les mécanismes de distribution obéissent aux mêmes principes que ceux qui régissent l'absorption et dépendent avant tout des propriétés physico-chimiques de la substance, favorisant ainsi les substances non ionisées lipophiles.

La fraction **bioaccessible** d'une substance chimique dans un vecteur (comme les poussières) est la quantité libérée dans un fluide biologique qui devient disponible pour l'absorption c'est-à-dire juste avant la passage d'une barrière biologique (Anses 2019). Les bioaccessibilités orale, cutanée et par inhalation sont définies comme la quantité de substance chimique libérée respectivement dans la salive et les fluides gastro-intestinaux après ingestion, dans la sueur et le sébum après un contact cutané et dans les fluides pulmonaires après inhalation.

La concentration d'un **biomarqueur d'exposition** correspond à la concentration d'une substance chimique ou de ses métabolites dans les **matrices biologiques** comme le sang ou l'urine (IPCS 2004 ; WHO 2015). Le niveau de concentration d'un biomarqueur d'exposition reflète l'exposition résultante de toutes les voies d'exposition, mais aussi la **variabilité** interindividuelle des niveaux d'exposition et des paramètres physiologiques impliqués dans les processus ADME. Le dosage des biomarqueurs d'exposition est pertinent pour l'évaluation de l'impact des substances chimiques sur la santé, en particulier pour les substances chimiques bioaccumulatrices ou les substances persistantes qui sont stockés dans le corps pendant une longue période de temps, comme les POP (notamment les PCB), le plomb ou encore le cadmium. Pour les substances chimiques excrétées plus rapidement comme les pyréthrinoïdes, la concentration du biomarqueur d'exposition reflète une exposition récente.

⁸ Phénomène surtout étudié en pharmacocinétique (étude du devenir dans l'organisme d'une substance active contenue dans un médicament).

1.3 L'acquisition des données de concentration en substances chimiques

Les niveaux de concentrations des substances chimiques, composés parents et/ou métabolites, peuvent être estimés dans les vecteurs de contamination mais aussi dans les matrices biologiques telles que le sang ou les urines.

Pour estimer les expositions en vue d'évaluer les risques, il est essentiel d'acquérir de la connaissance sur les niveaux de contaminations des milieux et vecteurs. Cette information peut être obtenue de deux façons : au moyen de modèles de prédiction de niveaux de contamination⁹ ou par des mesures analytiques sur des prélèvements de milieux/vecteurs (air, eaux, sols, sédiments, aliments ou poussières sédimentées). Selon la problématique l'une des deux options est retenue - dans ce mémoire nous aborderons uniquement la deuxième.

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'obtention des données entre la formulation de la problématique (mesurer quoi ? où ? quelle représentativité ?) et la mesure de la concentration en substances chimiques dans un vecteur ou une matrice biologique (**Figure 4**). Celles relatives à l'obtention des mesures de biomarqueurs d'exposition dans les matrices biologiques sont également présentées plus en détail dans le **chapitre 3, Figure 16**.

Dans le domaine de la sécurité sanitaire, la réalisation de ces grandes étapes peut se faire dans différents contextes comme celui des plans de surveillance ou de contrôle ou dans le cadre de campagnes de mesures. Cette distinction a une importance car elle va influencer sur les choix et les méthodes mis en œuvre pour recueillir les données de contamination tout au long des étapes présentées dans la **Figure 4**.

1.3.1 Le contexte de l'acquisition des données

1.3.1.1 Les plans de surveillance et de contrôle des vecteurs

La mise en place des plans de surveillance et des plans de contrôle (PSPC) est régie par des textes réglementaires au niveau européen définissant les méthodes d'échantillonnage et d'analyse des substances chimiques dans différents vecteurs (**Figure 5**). Ces règlements interviennent dans le cadre de la contamination des denrées alimentaires par exemple, ou dans le cadre de plans de la surveillance de la qualité de l'**air ambiant** (air extérieur).

⁹ De tels modèles peuvent être utilisés pour estimer, par exemple, les rejets chimiques dans l'atmosphère, le devenir et le transport de produits chimiques dans des eaux souterraines, ou la répartition des substances chimiques dans divers compartiments environnementaux ; ils nécessitent toutefois une quantité importante de données pour être construits et validés.

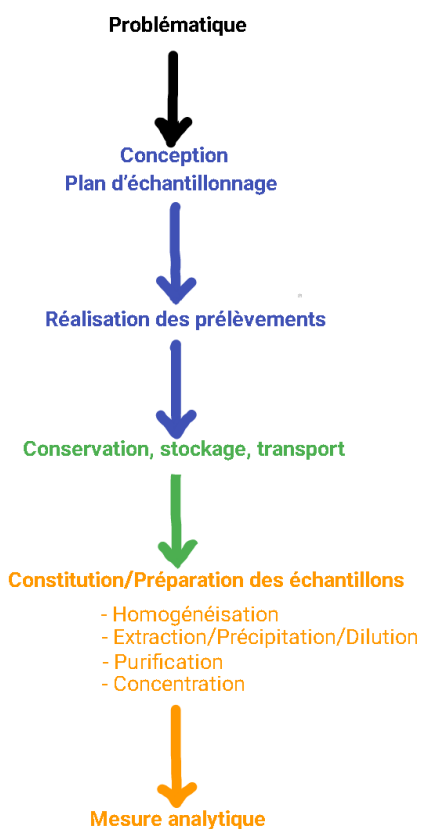


Figure 4 : Principales étapes de l'acquisition des mesures de contamination.

En ce qui concerne les productions primaires animales et végétales et les denrées alimentaires d'origine animale¹⁰, les PSPC menés par l'Etat¹¹ ont pour but :

- d'estimer le niveau de conformité des denrées produites pour celles dont les concentrations en substances chimiques sont réglementées (teneur maximale¹² (TM) ou limite maximale de résidus¹³ (LMR) ;
- de surveiller les niveaux de contamination des denrées pour celles dont les substances chimiques ne font pas encore l'objet d'une réglementation.

La surveillance réglementaire de la qualité de l'air ambiant au niveau européen¹⁴ et national¹⁵ a pour but de :

- définir et fixer des objectifs concernant la qualité de l'air ambiant afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs pour la santé humaine ;
- donner des indications pour évaluer la qualité de l'air ;

¹⁰ Denrées nationales ou importées, à tous les stades de la chaîne alimentaire.

¹¹ La Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et la Direction générale de la santé (DGS).

¹² Concentration maximale d'un contaminant chimique à ne pas dépasser dans un aliment.

¹³ Concentration maximale d'un résidu de pesticide à ne pas dépasser dans un aliment.

¹⁴ Directive n°2004/107/CE, Directive n°2008/50/CE, Directive (UE) n°2016/2284.

¹⁵ Arrêté du 10 mai 2017 au titre de l'article L.229-1 du code de l'environnement (Loi relative à la transition énergétique pour une croissance verte (LTECV)) et Arrêté du 19 avril 2017.

- contribuer à lutter contre la pollution de l'air et les nuisances ;
- surveiller les tendances à long terme.

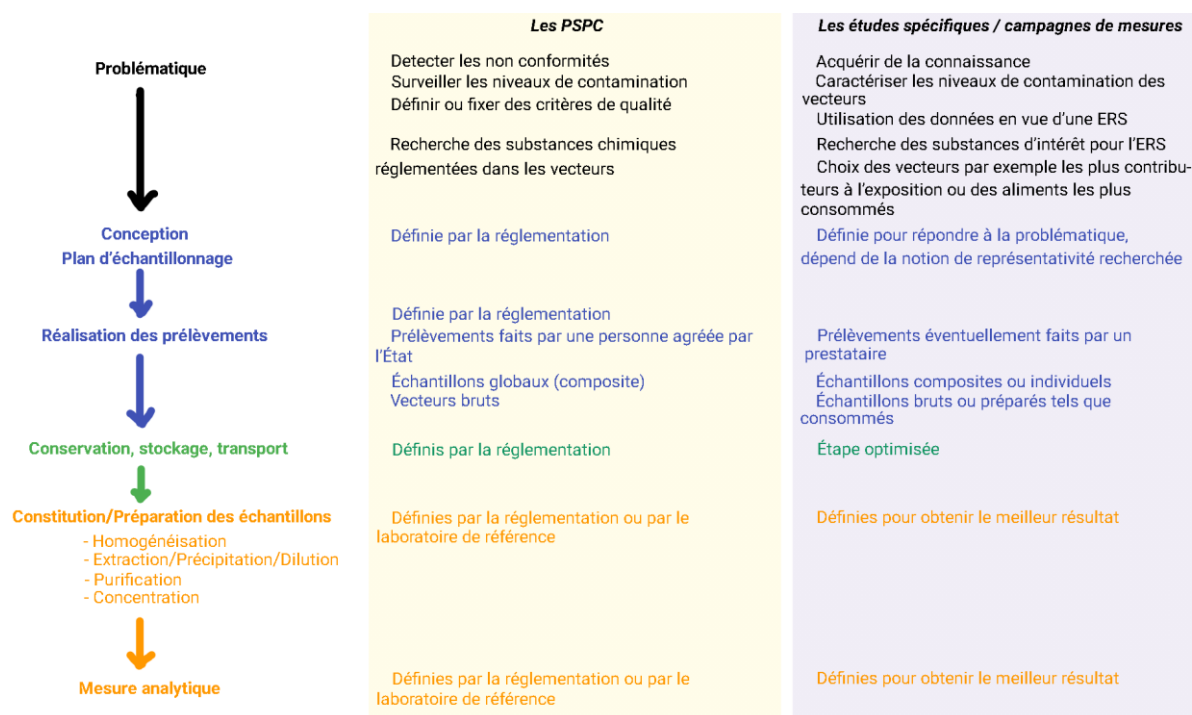


Figure 5 : Acquisition des données dans le cadre des PSPC et des campagnes de mesures.

Les textes réglementaires régissant les PSPC peuvent être spécifiques à une famille de substances ou à un type de denrées (cf. Encadré 3).

Lors des PSPC des denrées, les méthodes de prélèvements garantissent que les échantillons globaux¹⁶ sont représentatifs des lots ou sous-lots de denrées sur lesquels ils sont prélevés au hasard. Ces prélèvements sont effectués par une personne mandatée par l'Etat membre. Dans le cas particulier des plans de contrôle, seules les denrées identifiées dans la réglementation et donc possédant une TM ou une LMR pour une substance chimique sont échantillonnées et analysées.

Dans le cadre de la stratégie de surveillance nationale de la qualité de l'air ambiant, l'arrêté du 19 avril 2017 indique les modalités d'échantillonnage à mettre en place pour assurer la qualité, la fiabilité ainsi que la représentativité des données produites. Ces modalités concernent à la fois les substances à suivre mais aussi les lieux de prélèvement et le nombre minimal de mesures à faire. Ensuite au niveau régional, chaque Association de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) oriente sa surveillance pour se rapprocher au mieux des indications données par l'arrêté.

¹⁶ Obtenu en réunissant l'ensemble des échantillons élémentaires, c'est-à-dire l'ensemble des prélèvements effectués sur un lot ou un sous-lot de denrées et répartis en divers points de celui-ci.

Encadré 3 : Règlements européens concernant les PSPC

Les règlements spécifiques à une famille de substances présentes dans les denrées alimentaires

Le règlement (UE) n°2017/644 porte sur la fixation des méthodes de prélèvement et d'analyse d'échantillons à utiliser pour le contrôle des teneurs en dioxines, en PCB de type dioxine et en PCB autres que ceux de type dioxine de certaines denrées alimentaires. Ce règlement décrit les méthodes de prélèvement pour constituer des échantillons globaux ou composites de différentes matrices (à partir d'échantillons élémentaires), représentatifs de lots ou sous-lots à contrôler sur lesquels ils sont prélevés. Il décrit également les méthodes analytiques pour évaluer la contamination des denrées en PCDD/F, en PCB de type dioxines (PCB-DL) et en PCB de type non dioxines (PCB-NDL).

Directive spécifique à certaines substances présentes dans l'air

La directive n°2008/50/CE concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (version consolidée du 18 septembre 2015) porte sur l'évaluation des concentrations d'anhydride sulfureux, de dioxyde d'azote et d'oxyde d'azote, de particules (PM₁₀ et PM_{2,5}), de plomb, de benzène, de monoxyde de carbone et d'ozone.

1.3.1.2 Les études et campagnes de mesures de la contamination

La deuxième source possible de données de contamination provient d'études ou de campagnes de mesures établies pour répondre à des problématiques précises autres que celles évoquées pour les PSPC (**Figure 5**).

Dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments, des études de l'alimentation totale (EAT) sont mises en place (cf. **Encadré 4**). Elles ont pour objectif de déterminer les **expositions chroniques** à certaines substances chimiques pour une population (Anses 2011a ; Anses 2011b ; Anses 2011c). Dans ce contexte, les aliments sont analysés « tels que consommés » à la différence des PSPC qui s'intéressent à des produits bruts sur l'ensemble d'une filière, dont la production primaire. Les EAT permettent d'estimer le niveau général d'exposition de la population, comme un « bruit de fond », mais ne permettent pas de déceler des expositions liées à des pollutions environnementales locales des denrées alimentaires ou à un mode de consommation particulier. Pour répondre à ce type d'objectif, il est nécessaire de mettre en place des études spécifiques. Par exemple l'étude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3 (CALIPSO, (Afssa and Inra 2006)) a permis une meilleure compréhension de la problématique relative aux approches risques / bénéfiques liées à la consommation de poissons et produits de la mer, plus particulièrement chez les forts consommateurs. Lors de cette étude des données relatives à la contamination d'une trentaine d'espèces de poissons, de 17 espèces de mollusques/crustacés, de produits en conserve, de produits fumés ou de produits préparés, ont été collectées. Dans

ces échantillons une quinzaine d'éléments traces métalliques (ETM) ont été mesurés ainsi que 17 PCDD/F, 12 PCB-DL, 7 PCB-NDL et 7 polybromodiphényléthers (PBDE).

Encadré 4 : les études de l'alimentation totale

L'objectif de ce type d'étude est de déterminer les expositions chroniques à certaines substances chimiques pour une population donnée en vue d'une évaluation des risques sanitaires. Pour estimer au plus près les expositions alimentaires, les mesures de contamination sont réalisées sur des aliments préparés en suivant les habitudes de préparations culinaires de la population étudiée (ex : lavage, épluchage, cuisson). Les aliments retenus pour ce type d'étude proviennent d'un échantillonnage alimentaire couvrant au moins 90 % du régime de la population (Efsa *et al.* 2011) et tenant compte de la part de marché des marques ou distributeurs associés aux aliments, *via* une approche échantillon composite. L'objectif du plan d'échantillonnage devient différent de celui des PSPC car il ne s'agit plus d'échantillonner des denrées en vue de surveiller le marché mais d'échantillonner à la fois les aliments représentatifs du régime de la population mais aussi les plus contaminés.

Comme il ne s'agit pas de comparer les valeurs de contamination à une valeur réglementaire (TM ou LMR), les performances analytiques des méthodes doivent être en mesure de détecter des substances chimiques à l'état de trace afin d'estimer au mieux l'exposition de la population.

En France, la seconde EAT réalisée (EAT 2) a conduit à la collecte de 20 000 produits alimentaires représentant 212 types d'aliments, pour lesquels plus de 400 substances chimiques d'intérêt ont été recherchées. Dans cette EAT2 (Anses 2011b), chaque échantillon d'aliment (échantillon composite) est constitué de 15 sous-échantillons répartis en fonction de différents critères : procédés industriels de fabrication, taux de matière grasse ou teneur en sel, arôme et/ou origine du produit, etc. Ces sous-échantillons sont ensuite achetés en fonction du lieu d'achat principalement fréquenté par la population française pour chaque sous-échantillon (grande ou moyenne surface, commerces de détail, marchés, etc.), du mode de conservation (frais, surgelé, en conserve, etc.) et de la marque la plus représentative des consommations.

Dans le domaine de la surveillance de la qualité de l'air, les données de contamination peuvent provenir de dispositifs de suivis ponctuels ou périodiques menés par les AASQA en ce qui concerne l'air ambiant et par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) en ce qui concerne la qualité de l'air intérieur. Depuis le début des années 2000, les AASQA réalisent des mesures de pesticides dans l'air ambiant au niveau régional répondant à des initiatives locales. Les résultats de ces campagnes sont compilés et accessibles dans la base de données PhytAtmo (Atmo France 2020). Jusqu'en 2018, l'inexistence d'un dispositif de suivi national a conduit à une hétérogénéité des campagnes de mesures notamment en termes de géographie, temporalité, métrologie, substances chimiques recherchées, limitant ainsi leur comparabilité et

rendant difficile l'évaluation de l'exposition de la population générale. A la suite de travaux d'expertise, l'Anses a proposé en 2017 de réaliser une campagne nationale exploratoire de mesures de pesticides dans l'air ambiant (CNEP) (Anses 2017b), dont les objectifs étaient d'effectuer des mesures sur le territoire national pendant une année, d'estimer l'exposition en situation « de fond » de la population générale et d'optimiser le protocole de mesures en vue d'une éventuelle mise en place d'une surveillance nationale pérenne des pesticides dans l'air ambiant. Les résultats de cette campagne exploratoire sont disponibles dans le rapport (Anses 2020b).

D'autres établissements mènent régulièrement des campagnes de mesures. L'OQAI a conduit en 2003-2005 une campagne de mesure de la qualité de l'air intérieur dans les logements français (Mandin *et al.* 2016), une seconde édition était prévue à l'automne 2020. Dans la première campagne, 567 habitations ont été investiguées et 66 composés organiques semi-volatils (COSV) ont été mesurés notamment des HAP, des pesticides organochlorés, des pesticides organophosphorés, la perméthrine, des PBDE, des PCB, des phtalates, des muscs synthétiques et des alkylphénols. D'autres environnements ont fait l'objet de campagnes de mesures, comme les crèches et les écoles où l'un des objectifs était de caractériser les émissions des COV et d'aldéhydes issus de produits liés aux activités scolaires et aux produits d'entretien utilisés dans les salles de classe (Guillam *et al.* 2011).

D'autres campagnes de mesures sont également conduites notamment pour suivre la présence de substances chimiques dans les matrices biologiques. La **biosurveillance humaine** permet de surveiller la présence, dans l'organisme, des substances chimiques de notre environnement ou de leurs métabolites, en mesurant les biomarqueurs d'exposition dans la population. Elle regroupe un ensemble de méthodes permettant de détecter ou mesurer la concentration des substances chimiques dans les matrices humaines, comme le sang, l'urine, les cheveux, le lait maternel, etc. (Sexton *et al.* 2004). En France la première étude de biosurveillance en population générale, l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS), a été lancée en 2006 par l'Institut national de Veille Sanitaire (aujourd'hui nommé Santé Publique France (SPF)) (Fréry *et al.* 2013). Pour mener à bien ce type d'étude, il est important de comprendre les caractéristiques des substances chimiques d'intérêt pour déterminer les « meilleures » matrices biologiques à utiliser (Paustenbach and Galbraith 2006). La **chronobiologie**¹⁷ ainsi que la toxicocinétique d'une substance chimique, en particulier le temps nécessaire au processus ADME, fournissent des informations essentielles pour décider quand, comment et où mesurer la substance (composé parent) ou l'un de ses métabolites. Par exemple, une substance hydrophile sera éliminée rapidement dans l'urine, ou si elle est volatile elle sera éliminée par les poumons dans l'air exhalé ; ces deux types de matrices peuvent donc être retenues pour mesurer des substances chimiques qui ne sont pas persistantes dans le corps. A la différence de celles-ci,

¹⁷ Etude des rythmes biologiques dans l'organisme. Le dérèglement des mécanismes de régulation des horloges internes peut avoir un impact sur la santé. Une grande partie des fonctions de l'organisme sont soumises au rythme circadien (un cycle de 24 heures). Le dérèglement de ce rythme peut avoir des conséquences sur le métabolisme par exemple.

les substances chimiques lipophiles ont souvent des demi-vies plus longues et sont considérées comme persistantes ; elles sont transportées et stockées dans des compartiments spécifiques comme le tissu adipeux pour les polluants organiques (type PCB ou PCDD/F) ou encore les os et les dents pour le plomb, puis sont lentement éliminées sur plusieurs jours, mois ou années (Needham *et al.* 2005 ; Paustenbach 2000). Le choix de la matrice est donc fortement influencé par la connaissance de la substance chimique d'intérêt (cf. **Annexe 1**). La collecte des données de biosurveillance et l'évaluation des biomarqueurs d'exposition est présentée plus en détail dans le **chapitre 3**.

1.3.2 La réalisation des mesures analytiques

La démarche globale de caractérisation de la concentration d'une substance dans un prélèvement nécessite plusieurs procédés de traitement avant l'étape finale de mesure comme l'échantillonnage et le prétraitement, le transport, le stockage et la préparation de l'échantillon analytique (**Figure 4** et **Figure 5**). Chaque étape de ce processus peut avoir une influence sur l'interprétation de la mesure de la concentration en substance chimique dans la matrice échantillonnée. Par exemple lors du prélèvement de poussière en milieu intérieur, la méthode de prélèvement doit être adaptée à la démarche analytique prévue pour collecter la quantité de matière suffisante (Anses 2019). De plus le prélèvement de poussières est souvent réalisé sur une surface réduite par rapport à la surface en contact avec la population étudiée, il faut alors s'assurer de la bonne représentativité du prélèvement. Cette dernière remarque est valable pour toutes les matrices. Lors de la démarche globale de caractérisation, les risques majeurs sont la perte de la substance (adsorption sur les parois du flaconnage, volatilisation, etc.) ou au contraire la contamination de la matrice analysée par l'utilisation de flaconnages non décontaminés ou par contamination croisée (entre échantillons ou contamination environnementale). Il est donc important de s'assurer de la qualité du prélèvement en minimisant les risques associés à la contamination de l'échantillon par le préleveur et de permettre le maintien de l'intégrité de l'échantillon.

Les méthodes analytiques utilisées dans les approches traditionnelles de mesure sont des approches ciblées. La mesure va porter sur une cible : c'est-à-dire sur une substance chimique, un métabolite ou un produit de réaction connu. En raison de leur utilisation historique, elles offrent un certain nombre d'avantages importants (Dennis *et al.* 2017) : ce sont des méthodes très sélectives, bien établies et fiables qui caractérisent aussi bien les substances persistantes du fait de leur stabilité que les substances à demi-vie très courte.

La concentration des substances à mesurer et la composition parfois complexe de la matrice étudiée doivent être prises en compte lors du choix de la méthode analytique. Il est nécessaire de disposer de méthodes de dosage validées offrant une bonne sélectivité, sensibilité¹⁸, répétabilité et reproductibilité, avec des limites de détection et quantification basses. Des

¹⁸ Si la méthode est sensible, une faible variation de concentration entraîne une forte variation du signal et *vice versa*.

procédures standardisées spécifiques pour isoler et concentrer les substances chimiques sont nécessaires pour maximiser leur récupération. Ainsi lors du processus de mesure, la préparation et la purification des échantillons doivent être minutieuses pour éviter toute contamination croisée et enrichir les composés cibles à des niveaux détectables (WHO 2015). Un exemple de procédures analytiques, *i.e.* préparations des échantillons et analyses, sur les poussières sédimentées est disponible dans le rapport (Anses 2019).

Les matrices alimentaires sont de natures variées (solides, liquides) et généralement complexes (présence de matière grasse, de fibres, etc.). Ainsi il est nécessaire de disposer de méthodes analytiques applicables à différents types de prélèvements. Lors du dosage des contaminants et des résidus de pesticides, la difficulté principale en plus de celle liée à la complexité des matrices, est la capacité à mesurer des teneurs souvent très faibles.

Pour les composés lipophiles comme les PCB, le dosage dans les matrices alimentaires est précédé d'une étape d'extraction de matière grasse puis de purification. La mesure des concentrations en congénères est réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (Anses 2011c) ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (GC-HRMS) (Anses 2017a). La concentration des PCB dans les particules en suspension dans l'air est également déterminée par GC-MS (AIRPARIF 2008). Dans les matrices biologiques, notamment dans l'ENNS (Fréry *et al.* 2013), les PCB ont été analysés dans le sérum par une autre technique : la chromatographie en phase gazeuse à colonne capillaire avec détecteur à capture d'électrons (GC-ECD). Pour une même substance chimique ou famille de substance, la méthode d'analyse diffère selon la matrice analysée. La sensibilité et la précision des méthodes analytiques varient selon la méthode choisie.

Dans les matrices alimentaires, les pyréthriinoïdes sont dosés grâce à des méthodes « multi-résidus », comprenant des extractions par solvant(s) et la mise en œuvre de la GC-MS ou de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) (Anses 2011c). Les techniques d'extraction et de purification varient selon la substance étudiée et la nature de l'échantillon alimentaire (teneur en eau et en matière grasse). L'utilisation de ces processus permet de détecter la cyperméthrine par exemple dans différentes matrices alimentaires dont les **limites de détection**¹⁹ (LD) varient entre 0,005 à 0,025 µg/g (facteur 5 entre les 2) selon la matrice analysée (Anses 2011c). Dans des matrices environnementales comme l'air ou les poussières, la concentration en pyréthriinoïdes est également déterminée par GC-MS (Blanchard *et al.* 2014). La **limites de quantification**²⁰ (LQ) de la cyperméthrine dans les poussières est de 0,06 µg/g, de 0,6 ng/m³ dans la phase gazeuse de l'air et de 0,2 ng/m³ dans la phase particulaire de l'air. Enfin, l'analyse des métabolites de pyréthriinoïdes dans l'urine a été réalisée par GC-MS (Fréry *et al.* 2013). La LD de cette méthode est de 0,03 µg/l et la LQ de

¹⁹ C'est la plus petite concentration de l'analyte pouvant être détectée mais non quantifiée.

²⁰ C'est la plus petite concentration de l'analyte pouvant être quantifiée avec une incertitude acceptable.

0,1 µg/l. Les limites analytiques dépendent à la fois des méthodes analytiques mais aussi des matrices échantillonnées.

1.3.3 L'identification des incertitudes liées à l'acquisition des données de contamination

L'**incertitude** est « un manque ou une limite dans les connaissances disponibles pour évaluer une situation en vue d'une prise de décision » (Anses 2016). L'incertitude survient à chaque étape d'un processus de différentes manières et pour différentes raisons (*cf.* **chapitre 2, paragraphe 5.1**).

Lors de la réalisation d'un échantillonnage, tous les changements ou problèmes sur le terrain empêchant la réalisation du plan initial sont une composante de l'incertitude. Malgré l'existence de règlements ou de directives techniques rédigées par les ministères ou les instances européennes, l'opération d'échantillonnage est souvent une des principales sources d'erreur, notamment dans l'évaluation de la qualité/conformité d'un lot de productions de denrées alimentaires.

Lorsque les échantillons sont conservés pendant un certain temps avant d'être analysés, les conditions de stockage peuvent altérer la substance et affecter le résultat. La durée de stockage ainsi que les conditions de conservation sont une source d'incertitude à prendre en compte. Afin de minimiser cette source d'incertitude, des études d'évaluation des conditions optimales de stockage (durée, température, conditionnement, etc.) par exemple d'un échantillon biologique en fonction de la substance chimique à mesurer peuvent être mises en œuvre. Elles permettent de donner les conditions aboutissant à préserver au mieux l'échantillon entre le moment du prélèvement et son analyse.

Les méthodes analytiques ont des limites différentes de sensibilité telles que la limite de détection ou de quantification. Lors de la mesure de la concentration d'une substance chimique dans une matrice, il arrive que la valeur de la concentration soit inférieure aux limites jugées assez fiables pour reporter une valeur numérique. Pour ce type d'échantillon, la présence ou la concentration réelle de la substance chimique est donc inconnue, la valeur est dite **censurée** à gauche. Plus la méthode sera sensible et plus ce nombre de cas de figure sera réduit. Il existe des méthodes de substitution de valeur pour tenir compte de ce phénomène (*cf.* **chapitre 2, paragraphe 3.1.1**). D'autres sources d'incertitude sont connues lors de l'étape de mesure de la concentration comme celles liées à la pureté des réactifs utilisés lors des analyses, aux conditions de mesure (effet de la température sur les volumes) ou encore à la stabilité de l'échantillon. Afin de réduire ces sources d'incertitude, les laboratoires mettent en place des procédures de contrôle qualité (en utilisant des matériaux de référence certifiés, en procédant à des essais inter-laboratoires, etc.).

De plus compte tenu de la diversité des substances chimiques, de la diversité des matrices dans lesquelles les doser, de la diversité des méthodes analytiques utilisées, un seul et même

laboratoire ne peut souvent pas effectuer toutes ces mesures car cela nécessite des équipements particuliers. Le fait de faire appel à différents laboratoires constitue également une source d'incertitude sur la qualité des mesures des concentrations en substances chimiques lorsque celles-ci sont intégrées dans la même étude.

Les sources d'incertitude intervenant à chaque étape peuvent conduire à une mesure inexacte ou biaisée des niveaux de contamination. La prise en compte des sources d'incertitude et leur réduction augmente le niveau de confiance accordé aux mesures de la concentration des substances chimiques dans les matrices.

2 Évaluer les risques chimiques : une approche pluridisciplinaire multi-étapes

2.1 L'approche générale

La mise en place d'une évaluation des risques sanitaires répond à une problématique précise relative à l'ampleur des risques potentiels pour la santé, à l'objectif final (gestion des risques *in fine*, par exemple) et à la portée de l'évaluation (nationale ou locale) (Meek *et al.* 2011).

Le processus d'évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques (ERS) illustré en **Figure 6** est constitué de quatre étapes : l'identification du danger, la caractérisation du danger, l'évaluation de l'exposition et la caractérisation du risque (IPCS 2010 ; National Research Council 2009 ; Règlement (CE) n°178/2002 ; National Research Council 1983). Dans le cas présent, le danger est une substance chimique susceptible d'être présente dans différents milieux, avec potentiellement plusieurs effets néfastes sur la santé.

2.2 L'identification du danger chimique

La première étape est l'identification du danger. Elle permet d'identifier le danger chimique et d'appréhender ses potentiels effets toxiques pour l'Homme. L'objectif de cette étape est de rassembler des informations sur la toxicité de la substance d'intérêt afin d'identifier ses principales cibles toxicologiques (Printemps N. 2018), sa toxicocinétique et son mode d'action. Ces informations peuvent concerner par exemple les propriétés physico-chimiques de la substance parfois déterminées par sa structure chimique, notamment la masse moléculaire ou le coefficient de partage octanol/eau (*log Kow*) qui peuvent apporter un éclairage quant à l'absorption orale de la substance. Généralement, plus la forme toxique d'une substance est capable d'atteindre sa cible, plus cette dernière y est sensible, et plus l'effet néfaste sera important. Ces données sont accessibles dans la littérature, dans des bases de données ou portails d'informations mis à disposition par des instances nationales²¹ ou internationales comme l'Autorité européenne sur la sécurité des aliments (Efsa), l'Agence européenne sur la

²¹ Registre INRS aussi ou portail substances de l'Ineris.

sécurité des substances chimiques (Echa), l'Agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA), l'Agence américaine du Registre des substances toxiques et des maladies (ATSDR) ou encore l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

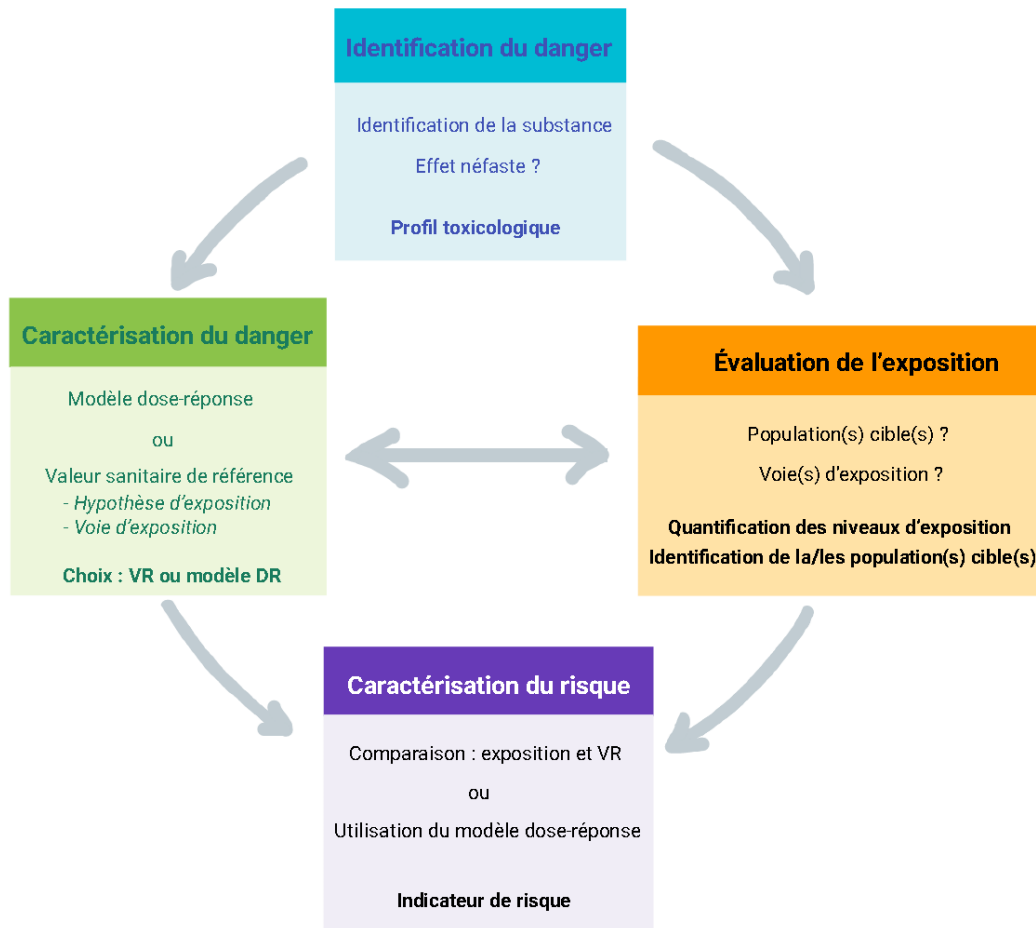


Figure 6 : Les 4 étapes du processus d'évaluation du risque chimique, adapté de (IPCS 2010).

VR : Valeur sanitaire de référence ; DR : dose-réponse.

Le profil toxicologique d'une substance décrit :

- sa toxicocinétique (processus ADME) ;
- sa toxicité aiguë : identification de la toxicité à forte dose après une exposition unique ;
- sa toxicité suite à une exposition répétée dans le temps : identification de la toxicité subaiguë (14 à 28 jours), subchronique (90 jours) ou chronique (6 mois ou plus) ;
- son effet sur un organe en particulier (hépatotoxicité, néphrotoxicité, etc.) ;
- son effet sur le système nerveux ou le comportement (neurotoxicité) ;
- son effet sur la reproduction (reprotoxicité) et la croissance : identification de l'impact de la substance sur le système reproducteur mâle ou femelle (étude de fertilité) ou

identification du potentiel tératogène²² de la substance suite à une exposition *in utero* (étude sur le développement) ;

- son effet sur le système immunitaire (immunotoxicité) : identification du dysfonctionnement du système immunitaire conduisant à une immunosuppression, une allergie ou une réaction auto-immune ;
- son effet cancérigène (cancérogénicité) : identification de la capacité à petite ou forte dose de provoquer un cancer sur une durée variable ;
- son effet mutagène (génétoxicité) : identification de mutations chromosomiques ou génétiques et/ou de lésions primaires à l'acide désoxyribonucléique (ADN) (étape critique dans la cancérogénèse et la reprotoxicité) ;
- sa toxicité locale : comme les effets irritants ou sensibilisants sur la peau ou les muqueuses.

L'acquisition de données pour élaborer le profil toxicologique d'une substance se fait parfois par le biais d'enquêtes épidémiologiques (données humaines) mais le plus souvent par le biais d'études animales. Des méthodes alternatives permettent de récolter ce type d'information comme l'expérimentation *in vitro*, les méthodes *in silico* (modèle de relation (quantitative) structure-activité (Q)SAR), les méthodes de lecture croisée (« *read-across* »), les méthodes *in chemico* ou encore les méthodes « omiques ». Toutes ces méthodes sont complémentaires et présentent certaines limites (cf. **Annexe 2**).

Une fois le profil toxicologique dressé, il est nécessaire de déterminer dans quelle mesure la substance est jugée dangereuse pour la santé humaine par les instances nationales ou internationales. Une même substance peut induire un ou plusieurs effet(s) néfaste(s). De ce fait, il est possible de les hiérarchiser grâce à des systèmes de classification basés sur la gravité des effets néfastes qu'ils induisent à l'Homme et notamment sur la connaissance des effets CMR. Le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) (règlement (CE) n°1272/2008) ou encore les monographies du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (CIRC 2019) sont deux exemples de systèmes de classification. D'autres effets peuvent également être pris en compte dans le classement comme ceux affectant le développement, le système neurologique, respiratoire ou cardiovasculaire. L'apparition de ces différents types d'effets est à considérer car ils peuvent se déclarer rapidement suite à une exposition unique à une substance (toxicité aiguë) ou au contraire ils peuvent apparaître après une exposition répétée dans le temps à la même substance (toxicité chronique).

2.3 La caractérisation du danger chimique

La deuxième étape du processus d'évaluation des risques est la caractérisation du danger. Elle repose sur l'évaluation de la courbe dose-réponse (toxicodynamie). Celle-ci qualifie la relation

²² Substances provoquant des malformations fœtales.

entre la quantité d'une substance chimique et l'intensité de l'effet produit (cas d'une substance à seuil de dose) ou la probabilité de survenue de cet effet (cas d'une substance sans seuil de dose) (WHO 1995) comme détaillé ci-après.

Le but de l'évaluation des risques est de protéger les individus des effets néfastes induits par les substances chimiques, c'est pourquoi des valeurs sanitaires de référence (VR) sont établies pour protéger la population.

2.3.1 La construction d'une valeur sanitaire de référence

Les VR comprennent un ensemble d'indices toxicologiques qui permettent d'établir une relation entre une dose et :

- un effet toxique à seuil de dose (Anses 2017c ; Bodin and Mathieu-Huart 2018) :
 - il existe une concentration de substance chimique, « dose critique », en-dessous de laquelle un effet néfaste n'est pas observé. L'hypothèse est que l'intensité de l'effet augmente avec la dose ;
 - la dose critique identifiée est ajustée par un facteur d'incertitude permettant d'établir une dose journalière admissible ou tolérable : dose à laquelle une personne peut être exposée quotidiennement durant toute sa vie sans effet néfaste ;
 - cela concerne principalement les effets non cancérogènes ou les effets cancérogènes à seuil.
- un effet toxique sans seuil de dose (Anses 2017c ; Bodin and Mathieu-Huart 2018) :
 - l'effet peut apparaître quelle que soit la dose à laquelle l'individu est exposé ;
 - l'hypothèse est que la probabilité de survenue de l'effet croît avec la dose par rapport à un individu non exposé, mais pas l'intensité de l'effet. Dans ce cas, un excès de risque unitaire est calculé ;
 - cela concerne principalement les effets mutagènes et cancérogènes génotoxiques.

Une même substance chimique peut produire des effets à seuil de dose et sans seuil de dose selon l'effet néfaste considéré. La VR relative à une substance chimique est construite pour l'effet le plus sensible considéré comme indésirable. Elle est établie et utilisée dans un contexte spécifique selon différents critères :

- la durée d'exposition (aigüe, subchronique et chronique) ;
- la fréquence d'exposition et la fenêtre d'exposition (unique, répétée ou continue, à l'âge adulte, *in utero*, etc.) ;
- la voie d'exposition (voie orale, inhalation ou voie cutanée) ;
- le type de population (générale, « population sensible », etc.) ;
- la nature du (ou des) danger(s) (reprotoxique, neurotoxique, etc.).

La dose « critique » est le point de départ pour la construction d'une VR à seuil. Elle est obtenue à partir d'études toxicologiques sur des animaux ou parfois à partir d'études épidémiologiques

sur l'Homme. Cette dose critique peut être une dose sans effet nocif observé (NOAEL, « *No Observed Adverse Effect Level* ») ou la plus petite dose induisant un effet toxique (LOAEL, « *Lowest Observed Adverse Effect Level* ») ou une « *benchmark dose* » (BMD). La BMD définit une dose correspondant à un niveau de réponse spécifié, après extrapolation de la relation dose-réponse observée à partir des données expérimentales. La réponse peut être dichotomique (nombre d'animaux atteints par exemple) ou continue (nombre de globules rouges par exemple). Dans le cas d'une réponse dichotomique, la BMDx correspond à la dose engendrant une augmentation de $x\%$ ²³ de l'incidence de la réponse. Dans le cas d'une réponse continue, il est nécessaire de choisir une variation du paramètre biologique suivi ou un écart par rapport au groupe témoin jugé comme néfaste (Efsa 2017 ; U.S. EPA 2005).

Puis, si nécessaire, la dose critique est ajustée pour être applicable à l'Homme. Il peut s'agir d'un **ajustement allométrique** si les données proviennent d'études toxicologiques menées sur des animaux. Dans le cas de l'établissement d'une VR pour la voie respiratoire, un ajustement temporel (application de la loi de Haber) est réalisé. Il permet de déterminer une dose critique applicable pour une exposition continue à partir d'une exposition discontinue.

Enfin des facteurs d'incertitudes sont utilisés pour transformer la dose critique en dose journalière admissible ou tolérable en prenant en compte l'incertitude liée à la variabilité interspécifique (UF_A), à la variabilité intraspécifique (UF_H), au choix de la dose critique (UF_L, UF_B), à la transposition d'une situation d'exposition à une autre (UF_S), ou encore à la confiance accordée aux données disponibles²⁴ (UF_D). Les valeurs de ces facteurs varient de 1 à 10 selon la situation (Bodin and Mathieu-Huart 2018).

2.3.2 La diversité des valeurs sanitaires de référence

Le choix de la VR implique que la situation d'exposition étudiée en termes de voie ou mode d'exposition et de durée d'exposition soit en accord avec les hypothèses de construction de la VR (Anses 2012).

Les VR définies par les organisations internationales sont de différents types :

- relatives à la surveillance de l'exposition chez l'Homme :
 - des valeurs d'exposition chez l'Homme à ne pas dépasser :
 - des valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui comprennent les doses journalières admissibles (DJA), les doses hebdomadaires tolérables (DHT), etc. ;
 - les valeurs critiques d'**imprégnation** (VCI).
- relatives à la surveillance des milieux :
 - des concentrations maximales à ne pas dépasser dans un vecteur d'exposition :

²³ Les valeurs utilisées par défaut sont souvent 1, 5 ou 10 %.

²⁴ Insuffisance de données en qualité/quantité.

- des valeurs sanitaires ou valeurs guides qui sont établies à partir des VTR telles que les limites de qualité dans l'eau destinée à la consommation humaine (VL-EDCH) ;
- les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) ;
- les limites de migration spécifique (LMS) pour les constituants de matériaux au contact des denrées alimentaires, etc.

Le **Tableau 2** présente quelques exemples de VR couramment utilisées en évaluation quantitative des risques chimiques dans la population (hors population professionnelle).

Il arrive parfois qu'aucune VR ne soit recensée pour une substance chimique dans l'ensemble des bases de données nationales ou internationales. Cette absence de VR peut être liée à l'insuffisance de données disponibles pour cette substance.

2.4 Evaluer l'exposition à une substance chimique

L'évaluation de l'exposition est une étape cruciale de l'ERS (Berglund *et al.* 2001). **L'exposition externe** est définie comme « la concentration ou la quantité d'un contaminant chimique qui atteint un organisme, un système ou une (sous)-population cible à une fréquence spécifique pendant une durée définie » (IPCS 2004). Le processus d'évaluation de l'exposition consiste donc à mesurer ou estimer la quantité, la fréquence et la durée de l'exposition d'une population soumise à une substance chimique *via* un ou plusieurs vecteur(s) (Paustenbach 2000). Ce processus décrit les vecteurs et les voies d'exposition ainsi que l'incertitude liée à chaque étape de l'évaluation. L'exposition externe fait référence au calcul de la dose de substance chimique (*i.e.* quantité de substance par unité de temps et de poids corporel²⁵) susceptible d'être mise au contact des barrières biologiques de l'organisme humain (**Figure 7**) : elle ne rend donc pas compte de la capacité de la substance à pénétrer et traverser ces barrières biologiques. L'évaluation de l'exposition externe à une substance chimique est présentée plus en détail dans le **chapitre 2**. Dans la présente partie, seuls quelques concepts clés relatifs à l'exposition sont abordés.

²⁵ Le terme de « poids corporel » est communément utilisé dans la majeure partie des documents traitant de l'ERS. C'est pourquoi ce terme a été gardé au détriment de « masse corporelle » même si dans les faits, il s'agit d'une masse et non d'un poids (qui en physique fait référence à une force).

Tableau 2 : Exemples de valeurs sanitaires de référence utilisées en évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques en population générale en France.

Sigle	Termes	Définition	Voie d'exposition
<i>Surveillance des milieux</i>			
VL-EDCH	Valeur limite de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine	Concentration d'une substance dans l'EDCH dont la consommation durant la vie entière n'entraîne pas de risque sanitaire significatif pour le consommateur	Orale
VGAI	Valeur guide de la qualité de l'air intérieur	Concentration dans l'air d'une substance en dessous de laquelle aucun effet néfaste n'est attendu en population générale (associée à un temps d'exposition)	Inhalation
<i>Surveillance de l'exposition externe</i>			
DJA/DJT	Dose journalière admissible ²⁶ /tolérable ²⁷	Estimation de la quantité de substance pouvant être ingérée par jour et unité de poids corporel sur la vie entière sans risque notable pour la santé	Orale
DHT	Dose hebdomadaire tolérable	Estimation de la quantité de substance pouvant être ingérée par semaine et unité de poids corporel sur la vie entière sans risque notable pour la santé	Orale
DMT	Dose mensuelle tolérable	Estimation de la quantité de substance pouvant être absorbée par mois et de poids corporel sur la vie entière sans risque notable pour la santé	Orale et inhalation
ARfD	Dose aiguë de référence	Quantité de substance par unité de poids corporel pouvant être ingérée <i>via</i> les aliments et l'eau de boisson sur une période maximale de 24 h sans risque notable pour la santé du consommateur	Orale
<i>Surveillance de l'exposition interne</i>			
VCI	Valeur critique d'imprégnation	Concentration maximale de substance présente dans une matrice humaine et n'entraînant pas de risque sanitaire.	Toutes

L'exposition interne est un terme générique pour désigner la présence d'une substance chimique dans le corps humain.

²⁶ Cette valeur concerne les additifs et les résidus.

²⁷ Cette valeur concerne les contaminants.

La définition de l'exposition nécessite de se poser quatre grandes questions :

- Quelle(s) substance(s) chimique(s) est étudiée(s) ?
 - Une seule substance ? Plusieurs substances ? Un mélange ?
- Quelle est l'intensité de l'exposition ?
 - Concentration faible ? forte ?
- Quelles est la durée de l'exposition ?
 - A court terme ? En secondes, minute(s), heure(s) ou jour(s) ;
 - A long terme ? En semaine(s), mois, année(s) ou encore tout au long de la vie ;
- Quelle est la fréquence d'exposition ?
 - Continue, intermittente, cyclique, rare ?

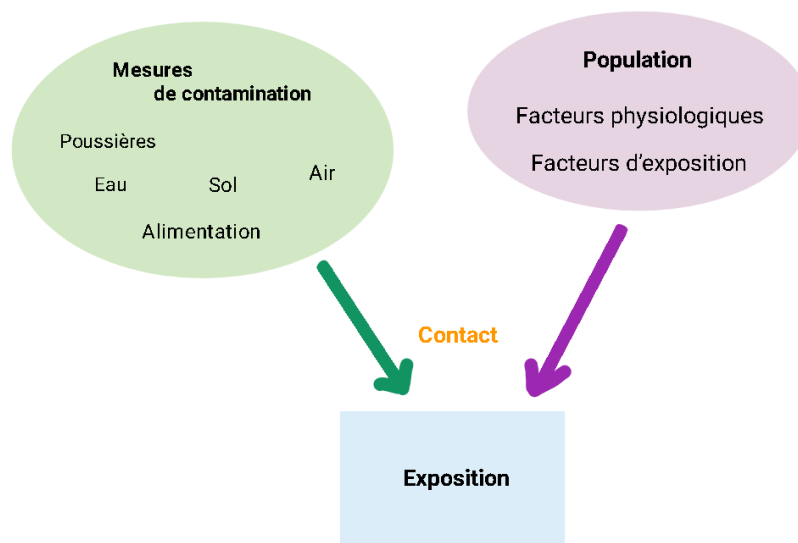


Figure 7 : Lien entre contamination et exposition.

Pour répondre à ces questions et estimer l'exposition, deux types de méthode sont employés : les méthodes directe et indirecte (**Figure 8**). La méthode directe implique un suivi personnalisé de l'exposition externe ou la mise en place d'une biosurveillance (exposition interne), ce dernier point sera abordé en détail dans le **chapitre 3**. Le suivi personnalisé de l'exposition permet de mesurer le niveau de concentration d'une substance chimique dans le milieu d'exposition en contact avec l'individu sur une période de temps déterminée. Il peut s'agir par exemple de la collecte de données de concentration d'une substance chimique dans l'air respiré à un instant donné par l'individu. La méthode indirecte, présentée plus en détail dans le **chapitre 2**, implique la mise en place d'études utilisant des questionnaires ou des carnets pour connaître les caractéristiques des individus et de leur foyer. Ces études permettent de mieux appréhender les facteurs anthropométriques et d'exposition concernés par l'évaluation de l'exposition (**Figure 7**). La méthode indirecte implique également la modélisation de l'exposition à partir du suivi des niveaux de concentrations en substances chimiques dans les vecteurs. Cette approche consiste à élaborer des scénarios d'exposition spécifiques relatifs au moment, au lieu et à la manière dont les individus sont en contact avec le vecteur. L'évaluation quantitative de

l'exposition externe est réalisée lorsque toutes les données nécessaires ont été recueillies et que la méthode d'estimation des expositions a été décidée.

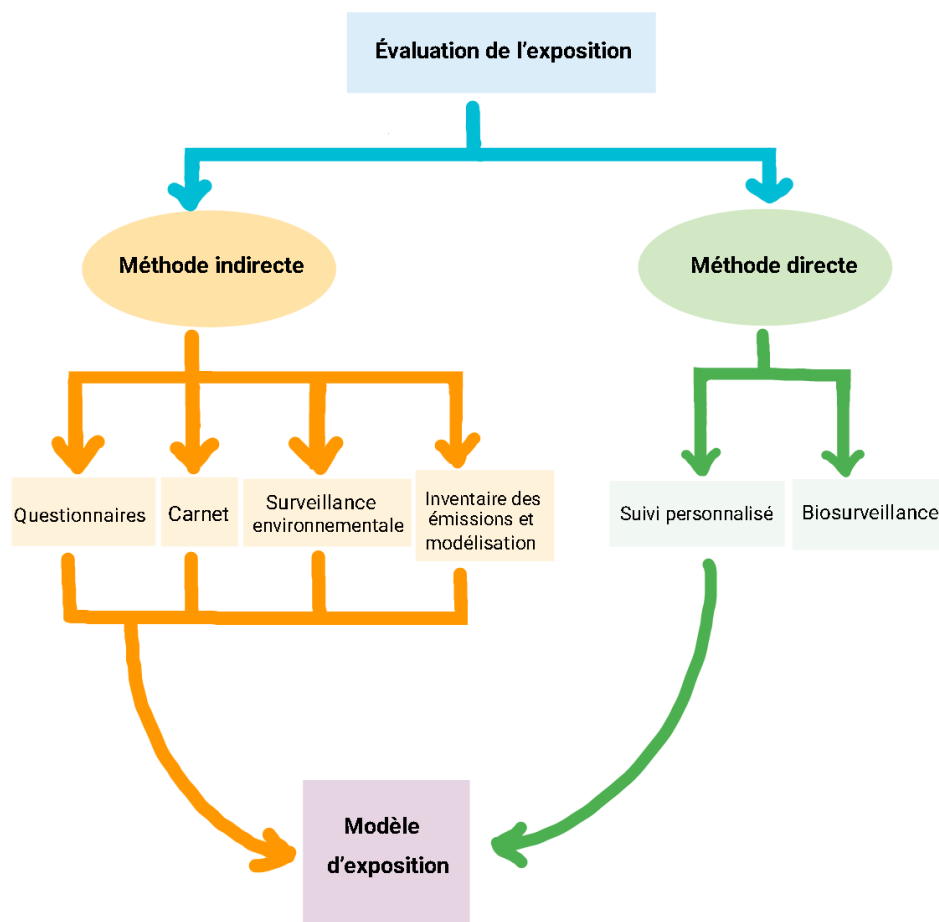


Figure 8 : Approches pour évaluer l'exposition, d'après (Berglund et al. 2001).

2.5 La caractérisation du risque

La dernière étape d'une ERS est la caractérisation du risque. Il s'agit du processus au cours duquel les informations obtenues lors de l'identification des dangers, de la caractérisation des dangers et de l'évaluation de l'exposition sont combinées entre elles. Cette étape vise à estimer la probabilité d'effets susceptibles de se produire suite à une exposition de la population à une substance chimique. La caractérisation du risque traduit le jugement de l'évaluateur quant à l'existence et la nature de risques pour la santé humaine (U.S. EPA 2000). Le risque peut être estimé au niveau individuel ou populationnel.

Dans le **paragraphe 2.3** de ce chapitre, deux types de VR ont été présentées : les VR à seuil et les VR sans seuil.

Dans le cas de l'évaluation d'une substance chimique à seuil de toxicité, la caractérisation du risque est faite par la comparaison directe de l'exposition de la population à cette substance avec sa VR. Il est alors possible de calculer un **quotient de danger** (QD) qui est défini par le

rapport entre la valeur de l'exposition estimée et la VR. Si $QD > 1$ alors le risque ne peut être écarté. La caractérisation du risque peut aussi être exprimée par l'estimation du pourcentage d'individus dans la population dépassant la VR. Dans le cas où la substance à seuil de toxicité ne possède pas de VTR établie, l'évaluation du risque est réalisée en estimant la marge entre l'exposition et une VR comme la BMD ou la NOAEL. La marge d'exposition (MOE, « *marge of exposure* » en anglais) est le rapport entre la VR et l'estimation de l'exposition de la population étudiée. Très souvent les VR sont associées à des MOE critiques, au-delà desquelles le risque peut être écarté. Dans le cas des substances chimiques à seuil de toxicité, une MOE supérieure ou égale à 100 est considérée comme protectrice (FAO and WHO 2009 ; U.S. EPA 2012).

Dans le cas de l'évaluation d'une substance chimique ayant une VR sans seuil, il n'existe pas de valeur en-dessous de laquelle le risque peut être écarté. D'autres approches sont donc utilisées pour caractériser le risque. Il est possible de calculer un excès de risque individuel (U.S. EPA 2005), défini par la probabilité pour un individu de développer un cancer au cours de sa vie en lien avec l'exposition à la substance chimique considérée. Une deuxième méthode consiste à utiliser une approche de type MOE comme le propose (Efsa Scientific Committee 2012) qui permet d'indiquer un niveau de préoccupation. D'après l'Efsa, une marge de 10 000 semble suffisante pour conclure que les substances génotoxiques et carcinogènes engendrent un faible niveau de préoccupation en terme de santé publique.

Parfois aucune VR n'est disponible, dans ce cas il n'est pas possible de conclure sur le risque lié à l'exposition à la substance chimique. Si des données toxicologiques sont disponibles une approche MOE peut être envisageable.

3 Les conclusions

Ce chapitre a montré qu'il existe une grande variété de substances chimiques aux propriétés physico-chimiques différentes. Cela explique leur présence dans quasiment tous les compartiments environnementaux et leurs facultés à passer les barrières biologiques du corps humain par le biais de différentes voies d'exposition. La connaissance des propriétés physico-chimiques et de la structure moléculaire d'une substance aide à identifier ses principales cibles toxicologiques, sa toxicocinétique, son mode d'action et sa toxicodynamie pouvant entraîner des effets néfastes dans la population. L'utilisation de cette connaissance à travers la mise en place d'une ERS permet d'identifier les situations pour lesquelles il y a un risque et donc pour lesquelles il est nécessaire de protéger la population en réduisant l'exposition de cette dernière aux substances chimiques. Peu de VCI étant disponibles (cf. [chapitre 3](#)), l'ERS est plus souvent basée sur l'estimation de l'exposition externe. L'évaluation fine de cette exposition devient alors un challenge important dans ce processus.

4 La bibliographie

- ADEME. Les composés organiques volatils (COV). Edition ed., 2020.
- AFSSA et INRA. Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3 (CALIPSO). 2006.
- AIRPARIF. Synthèse des connaissances sur les particules en suspension dans l'air. 2008.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). 2011a.
- ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 - Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines. 2011b.
- ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 2 - Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. 2011c.
- ANSES. Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011d.
- ANSES. Rapport interne de l'Anses relatif aux valeurs sanitaires de référence (VR) - Guide des pratiques d'analyse et de choix. 2012.
- ANSES. Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques : revue de la littérature et recommandations pour l'Anses. Maisons-Alfort: 2016.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la contamination en PCB et dioxines de la chair brune et la chair blanche de tourteaux (Cancer pagurus). Maisons-Alfort : 2017a.
- ANSES. Avis et Rapport d'expertise collective relative à la proposition de modalité pour une surveillance des pesticides dans l'air ambiant. Maisons-Alfort: 2017b.
- ANSES. Valeurs toxicologiques de référence – Guide d'élaboration de l'Anses. Maisons-Alfort : 2017c.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de l'exposition et valeurs de référence pour les poussières sédimentées dans les environnements intérieurs. 2019.
- ANSES. Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur. 2020a
- ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif aux premières interprétations des résultats de la Campagne Nationale Exploratoire des Pesticides (CNEP) dans l'air ambiant. Maisons-Alfort: 2020b.
- ARRÊTÉ DU 19 AVRIL 2017 relatif au dispositif de surveillance de la qualité de l'air ambiant. JORF, 95(10).
- ATMO FRANCE. Base de donnée de surveillance de pesticides dans l'air par les AASQA de 2002 à 2017. In., 2020.
- BERGLUND, M., C.-G. ELINDER AND L. JÄRUP. Human exposure assessment - An introduction. Edition ed.: WHO, 2001.
- BLANCHARD, O., F. MERCIER, O. RAMALHO, C. MANDIN, et al. Measurements of semi-volatile organic compounds in settled dust: influence of storage temperature and duration. Indoor Air, 2014, 24(2), 125-135.
- BODIN, L. AND A. MATHIEU-HUART. Caractérisation du danger. In L.T. DOC ed. Risques chimiques liés aux aliments. Principes et applications. Paris, 2018.

- CHABANEL, C., L. NERRIERE AND A. PEAN. Les composés organiques volatils - Réduction des émissions de COV dans l'industrie. Edtion ed. Paris, France: Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie, ADEME, 2013.
- CIRC. Preamble to the IARC monographs (amended January 2019). Lyon: 2019.
- DENNIS, K. K., E. MARDER, D. M. BALSHAW, Y. CUI, et al. Biomonitoring in the Era of the Exposome. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(4), 502-510.
- DIRECTIVE n°2004/107/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 15 DÉCEMBRE 2004 concernant l'arsenic, le cadmium, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air ambiant.
- DIRECTIVE n°2008/50/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 21 MAI 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (version consolidée du 18 septembre 2015).
- DIRECTIVE n°2010/75/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 24 NOVEMBRE 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution) (refonte).
- DIRECTIVE (EU) n°2016/2284 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 14 DÉCEMBRE 2016 concernant la réduction des émissions nationales de certains polluants atmosphériques, modifiant la directive 2003/35/CE et abrogeant la directive 2001/81/CE. *Journal officiel de l'Union européenne*.
- EFSA. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal*, 2017, 15(1).
- EFSA, FAO AND WHO. Towards a harmonised Total Diet Study approach: a guidance document. *EFSA Journal*, 2011, 9(11).
- EFSA SCIENTIFIC COMMITTEE. Scientific Opinion on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. *EFSA Journal*, 2012, 10(3), 2578.
- FAO AND WHO. A Risk-Based Decision Tree Approach for the Safety Evaluation of Residues of Veterinary Drugs. W.H. ORGANIZATION, 2009.
- FAO AND WHO. *Codex Alimentarius* 2020.
- FRÉRY, N., L. GULDNER, A. S. SAOUDI, R. GARNIER, et al. 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.
- GUILLAM, M. T., J. EZANNIC, C. SÉGALA, J. RIBÉRON, et al. Enquête descriptive nationale sur les écoles et les crèches et leurs pratiques d'aération. 2011. Rapport ESE-SB/2011-113.
- INSERM. Reproduction et environnement [online]. [Paris]: 2011. Available from World Wide Web: < <http://hdl.handle.net/10608/222>>.
- IPCS. IPCS Risk Assessment Terminology. Geneva : 2004.
- IPCS WHO. Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards. Edtion ed., 2010. ISBN 978 92 4 154807 6.
- JÄRUP, L., C. G. ELINDER, M. BERGLUND AND O. WORLD HEALTH. Human exposure assessment: an introduction. In. Geneva: World Health Organization, 2001.
- MANDIN, C., F. MERCIER, O. RAMALHO, J.-P. LUCAS, et al. Semi-volatile organic compounds in the particulate phase in dwellings: A nationwide survey in France. *Atmospheric Environment*, 2016/07/01/ 2016, 136, 82-94.

- MEEK, M. E. B., A. R. BOOBIS, K. M. CROFTON, G. HEINEMEYER, et al. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011/07/01/ 2011, 60(2, Supplement), S1-S14.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Edition ed. Washington, DC: The National Academies Press, 1983. 205 p. ISBN 978-0-309-03349-7.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL Science and Decisions: Advancing Risk Assessment. Edition ed. Washington, DC: The National Academies Press, 2009. 422 p. ISBN 978-0-309-12046-3.
- NEEDHAM, L. L., D. G. PATTERSON, D. B. BARR, J. GRAINGER, et al. Uses of speciation techniques in biomonitoring for assessing human exposure to organic environmental chemicals. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005/01/01 2005, 381(2), 397-404.
- OECD. Glossary of Environment Statistics. In S.I. METHODS. Series F. United Nations, New York, 1997.
- OECD. Guidance Document on the Use of Multimedia Models for Estimating Overall Environmental Persistence and Long-Range Transport. Edition ed., 2004.
- OQAI. Inventaire des données françaises sur la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments. 2001.
- OQAI. Les composés organiques semi-volatils (COSV). In., 2020.
- PAUSTENBACH, D. AND D. GALBRAITH. Biomonitoring: is body burden relevant to public health? *Regul Toxicol Pharmacol*, Apr 2006, 44(3), 249-261.
- PAUSTENBACH, D. J. The practice of exposure assessment: a state-of-the-art review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, Jul-Sep 2000, 3(3), 179-291.
- PRINTEMPS N., R. C. Identification du danger. In L.T. DOC ed. *Risques chimiques liés aux aliments. Principes et applications*. Paris, 2018.
- RÈGLEMENT (CE) n°178/2002 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 28 JANVIER 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires.
- RÈGLEMENT (CE) n°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DU 16 DÉCEMBRE 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.
- RÈGLEMENT (UE) n°2017/644 DE LA COMMISSION DU 5 AVRIL 2017 portant fixation des méthodes de prélèvement et d'analyse d'échantillons à utiliser pour le contrôle des teneurs en dioxines, en PCB de type dioxine et en PCB autres que ceux de type dioxine de certaines denrées alimentaires et abrogeant le règlement (UE) n 589/2014.
- RÈGLEMENT (UE) n° 253/2011 DU 15/03/11 MODIFIANT LE RÈGLEMENT (CE) N° 1907/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).
- SECRETARIAT OF THE STOCKHOLM CONVENTION. Stockholm Convention on persistent organic pollutants (POPs). Text and Annexes.
- SEXTON, K., L. NEEDHAM AND J. PIRKLE. Human Biomonitoring of Environmental Chemicals. Edition ed., 2004.
- U.S. EPA. Risk characterization handbook. Edition ed. Washington, DC 20460: Science Policy Council, U.S. Environmental Protection Agency, 2000.

U.S. EPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment Washington, DC 2005.

U.S. EPA. Quantitative Risk Assessment Calculations. In Framework Manual. 2012.

WHO. Applications de l'analyse des risques dans le domaine des normes alimentaires. Rapport de la Consultation mixte d'experts FAO/OMS. Geneve : 1995.

WHO. Human biomonitoring: facts and figures. Geneva: 2015.

CHAPITRE 2 : L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION EXTERNE A UNE SUBSTANCE CHIMIQUE

L'évaluation quantitative de l'exposition est une étape clé de l'évaluation du risque. Ce chapitre présente plus en détail la méthode indirecte (**Figure 8**). Celle-ci consiste en l'estimation des niveaux d'exposition grâce à un modèle utilisant des données de concentration en substances chimiques dans les vecteurs (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.3**) et des données relatives à la population étudiée (population cible). Ces dernières décrivent où, quand et comment la population est exposée. La **Figure 9** présente les principales étapes pour réaliser une évaluation de l'exposition à une substance chimique. En fonction de la formulation de la problématique, la modélisation de l'exposition peut par exemple prédire des niveaux d'expositions ou évaluer la diminution potentielle des niveaux d'exposition dans l'environnement. Les spécificités de la problématique orientent les besoins concernant les données (limites spatiales, temporelles, populationnelles) et déterminent la conception du **modèle d'exposition** permettant de répondre à l'objectif de l'évaluation. L'ensemble de ces informations aide à définir le niveau de complexité du modèle d'exposition à construire.

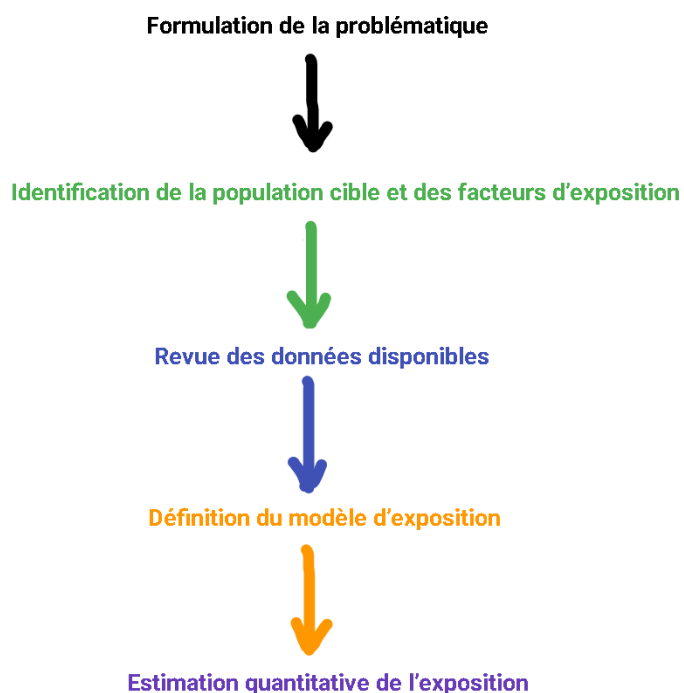


Figure 9 : Principales étapes de l'évaluation quantitative de l'exposition.

1 L'identification de la population cible et de ses facteurs d'exposition

1.1 La population cible

Les risques sanitaires ne touchent pas la population de façon uniforme, parfois certains groupes d'individus peuvent être plus concernés. L'exposition, et par conséquent le risque, varie d'un individu à un autre selon les périodes de sa vie ou certaines spécificités. L'identification des contributeurs à la **vulnérabilité** ou à la **susceptibilité** des populations présente un véritable challenge dans l'évaluation de l'exposition (U.S. EPA 2019a). Il est donc important de tenir compte des caractéristiques des individus qui pourraient accroître leur exposition ou les prédisposer à un plus grand risque pour la santé. Ces conditions conduisent à une exposition aux plus fortes concentrations de substances chimiques et/ou à une exposition plus fréquente aux substances chimiques et/ou à l'exposition des populations les plus sensibles. La prise en compte de la vulnérabilité et de la susceptibilité permet de protéger les populations les plus exposées, et de ce fait la population générale.

La vulnérabilité de la population fait référence aux caractéristiques de celle-ci qui la placent dans une situation présentant un risque plus important de survenue d'un effet néfaste sur la santé (U.S. EPA 2019a). Ces caractéristiques sont d'ordre géographique, économique, démographique, social et culturel, psychologique, physique ou tout comportement qui influence les modes d'exposition à une substance chimique ou qui modifie la relation entre l'exposition et l'effet sur la santé de l'individu ou de la population exposée (Cohen Hubal *et al.* 2014).

La susceptibilité fait référence aux caractéristiques d'un individu ou d'une population entraînant la survenue plus rapide ou la majoration d'un effet néfaste par rapport à la population générale suite à une même exposition (U.S. EPA 2019a). Ces facteurs sont d'ordre biologiques et intrinsèques à un individu ou à une population tels que la **période de vie**, le polymorphisme génétique, le statut immunitaire ou l'état de santé (U.S. EPA 2003).

Le terme « période de vie » fait référence à une étape temporelle de la vie avec des caractéristiques anatomiques et physiologiques distinctes, des caractéristiques comportementales ou fonctionnelles qui contribuent aux différences potentielles de vulnérabilité aux expositions. Contrairement aux groupes particuliers qui forment une part fixe de la population, par exemple les végétariens, la période de vie englobe l'ensemble de la population au fil du temps comme une succession d'étapes, de la conception (développement du fœtus), à la petite enfance, à l'adolescence, à l'adulthood ou maturité et à la vieillesse. D'autres périodes de vie peuvent être prises en compte comme la grossesse ou encore l'allaitement. Lors de ces périodes, les expositions peuvent changer car le comportement des individus ou leurs besoins ne sont plus les mêmes. Par exemple, avec l'âge, les habitudes alimentaires et les besoins nutritionnels varient, ainsi que la mobilité, le niveau ou l'intensité de l'exercice. Ainsi l'apport calorique peut diminuer, affectant la capacité du corps à se défendre contre les substances chimiques. Envisager la **fenêtre de susceptibilité** est donc une étape clé en évaluation des risques, notamment en début de vie ou lors du développement,

car l'exposition à une substance chimique durant cette période peut avoir des répercussions importantes et entraîner des effets néfastes bien plus tard (Anses 2012).

De façon générale, hormis les populations exposées professionnellement, les populations sensibles les plus étudiées sont les enfants et les femmes enceintes ou en âge de procréer (à travers la protection de cette dernière, c'est la protection du fœtus qui est recherchée). Ces populations présentent à la fois une vulnérabilité et une susceptibilité importantes à certaines substances chimiques, mais elles ne seront pas détaillées dans ce mémoire. De façon plus spécifique, certains groupes d'individus adoptant des comportements « atypiques » par rapport à la population générale peuvent également être identifiés comme populations plus à risque. C'est le cas des forts consommateurs de denrées alimentaires spécifiques comme les forts consommateurs de poissons (Afssa and Inra 2006), incluant notamment les consommateurs de poissons d'eau douce (Anses 2011), qui sont exposés plus fréquemment et en quantité de substances chimiques (souvent les mêmes) plus importantes que la population générale.

1.2 Les facteurs d'expositions

Une fois la population cible identifiée, la deuxième étape consiste à caractériser les **facteurs d'expositions** importants à prendre en compte lors de l'évaluation de l'exposition. Un facteur d'exposition est un facteur lié au comportement humain et aux caractéristiques qui aident à déterminer l'exposition d'un individu à une substance chimique (U.S. EPA 2011). Ils permettent d'apprécier la nature et l'ampleur de l'exposition aux substances chimiques et de répondre aux questions suivantes : de quelle manière la population est-elle exposée ? Combien de fois et sur quel pas de temps ?

1.2.1 Les différents types de facteurs

Les facteurs d'exposition humaine (Reina *et al.* 2014) peuvent être :

- des données anthropométriques : le poids corporel, la surface de la peau ou encore l'espérance de vie ;
- des données comportementales : les taux d'ingestion non alimentaire, le temps passé aux activités ou encore l'utilisation de produits de consommation ;
- des données basées sur les besoins physiologiques : les taux de consommation ou quantité consommée d'eau/aliments ou encore, les taux d'inhalation ;
- ou d'autres données non intrinsèques aux individus en rapport avec la problématique étudiée : les caractéristiques des bâtiments, les taux de ventilation, etc.

Les valeurs des facteurs d'exposition varient d'une population à une autre et n'intègrent pas les mêmes caractéristiques. Par exemple, l'ingestion de terre et de poussières (ingestion non alimentaire) est une voie potentielle d'exposition aux substances chimiques présentes dans l'environnement, tant pour les adultes que pour les enfants. Cette voie peut être plus

importante chez les enfants du fait de leur comportement : jouer sur le sol, mettre les objets ou les mains à la bouche. Pour les adultes, l'ingestion des particules de terre ou de poussières est possible lorsque celles-ci ont adhéré à la nourriture, aux cigarettes, aux stylos ou crayons, ou encore aux mains. Se laver les mains, comportement plus fréquent chez les adultes que chez les enfants (U.S. EPA 2011), permet de diminuer la charge de substances chimiques sur les mains lorsque celles-ci sont portées à la bouche (U.S. EPA 2011).

Ces facteurs d'exposition ne sont pas spécifiques aux substances chimiques mais sont liés à l'individu et à son interaction avec son environnement. Ils sont mesurés/évalués/recueillis par des études comme les enquêtes de consommation alimentaire (Anses 2017a), les enquêtes d'emploi du temps qui permettent de définir le **budget espace-temps** (BET) des individus (Insee 2010; Zeghnoun and Dor 2010) ou encore des enquêtes de biosurveillance permettant de recueillir notamment des données anthropométriques (volet biologique de l'étude) (Fréry *et al.* 2013). A partir des observations tirées des études, les facteurs d'exposition peuvent être recensés et compilés dans des ouvrages comme l'*Exposure factors handbook* de l'U.S. EPA (U.S. EPA 2011) ou dans des bases de données comme la base de données ExpoFacts (*European Exposure factors*) (European Commission's Joint Research Center 2006; European Commission's Joint Research Center 2007). Cette dernière permet de rassembler les données européennes sur un site central et accessible. Historiquement, les données utilisées provenaient de l'*Exposure factors Handbook* de l'US EPA, engendrant la formulation de nombreuses hypothèses pour rendre les facteurs d'exposition applicables aux diverses conditions européennes.

1.2.2 Le recueil des facteurs d'exposition

1.2.2.1 Les questionnaires

Les questionnaires sont utilisés pour recueillir des informations sur les caractéristiques des individus et de leur foyer, sur les facteurs d'exposition pertinents relativement à la problématique comme par exemple le temps dédié aux activités, la fréquence d'utilisation de produits de consommation, etc. Les questionnaires sont donc construits dans le but d'obtenir des informations permettant une estimation précise et pertinente de l'exposition. Ils doivent être aisément compréhensibles (éviter les doubles négations par exemple) et le plus court possible. L'étude de (Berglund *et al.* 2001) recommande une limite de 12 pages pour un questionnaire auto-administré. Dans le cas des études sur les consommations alimentaires, le rapport de (Efsa 2014) donne des orientations permettant de faciliter la collecte de données plus harmonisées dans tous les États membres de l'UE, mais également d'optimiser la qualité des réponses des personnes enquêtées. Il indique notamment que le temps optimal pour répondre à un **rappel alimentaire**²⁸ de 24 h est de 30 min et que le temps moyen de réponse

²⁸ Au cours d'un entretien, la personne déclare sa consommation alimentaire réelle au cours des 24 ou 48 dernières heures ou des jours précédents. Le rappel de 24 heures est la méthode de rappel la plus couramment utilisée.

ne doit pas excéder 45 min. Un entretien trop long peut en effet diminuer le taux de participation, car le répondant aurait une « charge de travail » importante et donc contraignante entraînant ainsi une démotivation à participer à l'enquête.

La formulation des questions impacte la qualité de réponse mais également la facilité du traitement statistique de la réponse. Construire un questionnaire n'est donc pas une tâche facile, c'est pourquoi les instances nationales et internationales fournissent des guides pour les élaborer (FAO 2018 ; NIHR and MRC). Il existe également des questionnaires standardisés et validés, permettant une comparabilité des résultats entre études, comme le questionnaire IPAQ (« *International physical activity questionnaire* » (Craig *et al.* 2003)) utilisé notamment par l'US EPA et SPF. Ce questionnaire évalue l'activité physique globale et le niveau de sédentarité (temps passé assis) durant les sept derniers jours des individus de plus de 15 ans. La comparabilité et l'harmonisation des études de consommation passent par l'utilisation du même type d'outil dans chaque étude comme par exemple des cahiers-photo pour estimer des tailles de portion d'aliments consommés (Ambrus *et al.* 2013), qui ont notamment été adoptés par les différents pays européens participant au projet « *EU Menu* » de l'Efsa (Efsa 2014).

1.2.2.2 Les carnets d'activités journaliers

Le BET de la population est défini comme le temps moyen journalier ou le taux de pratique, dédié à diverses activités associées à leurs localisations (habitat, lieu de travail, intérieur, extérieur, etc.) (Insee 2010 ; Zeghnoun and Dor 2010). A ma connaissance, les études portant sur le BET sont relativement peu nombreuses en France. Lors de ces études, l'enquêté remplit un carnet journalier où il inscrit le détail de ses activités, fournissant un enregistrement séquentiel des activités. Il s'agit d'un véritable journal de bord où chaque ligne correspond à une durée de 10 minutes. Ce journal permet de mesurer le temps pris par une activité au moment où elle est faite, ou peu de temps après, évitant ainsi les biais de mémoire. Un recueil de données supplémentaires se fait également par l'intermédiaire d'un questionnaire où l'enquêté renseigne ses pratiques sur une longue période, et ses activités irrégulières ou peu fréquentes. Les enquêtes *Emploi du temps* de l'Insee sont menées sur une durée d'un an pour prendre en compte les variations saisonnières des emplois du temps et chaque enquêté remplit le journal pour une journée fixée (Insee 2010). Dans d'autres enquêtes portant sur le BET, le temps passé aux activités est recueilli à l'aide des carnets journaliers remplis sur une durée d'une semaine pour chaque enquêté (Zeghnoun and Dor 2010).

2 La revue des données disponibles pour l'évaluation

Lorsque la problématique est clairement définie et que la population cible est identifiée, l'étape de revue des données disponibles oriente la conception du modèle d'exposition. C'est une

étape clé qui conditionne beaucoup de décisions prises lors de la mise en place de la méthode d'évaluation de l'exposition.

Les données sont définies comme l'ensemble des informations quantitatives et descriptives nécessaires pour répondre à la problématique. Elles constituent la principale entrée d'une évaluation de l'exposition et représentent une grande variété d'informations, allant des concentrations de substances chimiques aux informations sur les facteurs d'exposition de la population. Les données comportent également des métadonnées qui décrivent dans quelles conditions elles ont été obtenues (par exemple, informations relatives aux lieux de prélèvements).

Il est primordial d'avoir accès à des données individuelles issues d'enquêtes. Elles offrent de l'information sur un contexte large d'exposition, notamment sur la variabilité inter- ou intra-populationnelle, et permettent également de prendre en compte au niveau individuel la corrélation entre les facteurs d'exposition.

Aujourd'hui de nombreux jeux de données sont disponibles pour aider à l'évaluation de l'exposition. Ces jeux de données, provenant souvent d'enquêtes dans la population, répondent à une problématique qui leur est propre. C'est pourquoi l'appréciation de la disponibilité, de l'applicabilité, des caractéristiques, de la qualité et des limites des données constitue un point critique pour réaliser une évaluation de l'exposition. Il est important d'examiner attentivement la manière dont les données s'intègrent à l'objectif de l'évaluation et notamment au modèle conceptuel d'exposition (U.S. EPA 2019a). Lorsqu'un jeu de données semble utile à l'évaluation de l'exposition, il est fait une description de ses caractéristiques, de ses hypothèses de construction, des paramètres et modèles qui ont éventuellement permis sa genèse, ou encore de l'identification des raisons expliquant la présence de données manquantes ou incomplètes.

Lorsque les données ne sont pas disponibles, insuffisantes ou partiellement adéquates pour estimer les expositions, il est alors envisagé de formuler des hypothèses lors de la conception du modèle d'exposition (*cf.* **paragraphe 3.1**) et en orientant le type et le niveaux de complexité des modèles élaborés pour estimer l'exposition (*cf.* **paragraphe 3.2.1** et **paragraphe 4**).

3 La définition du modèle d'exposition

3.1 Les scénarios d'exposition

Les scénarios d'exposition décrivent la combinaison de faits, d'hypothèses et d'inférences qui définissent une situation ou une activité dans laquelle des expositions potentielles se produisent (Sheldon 2010). Les personnes sont exposées, par exemple, à une variété de substances chimiques par l'air qu'elles respirent, les aliments qu'elles consomment et les produits qu'elles utilisent (*cf.* **chapitre 1, Figure 2**). Les scénarios d'exposition peuvent donc inclure des hypothèses concernant la contamination du vecteur, les caractéristiques de la

population cible, la durée et la fréquence de l'exposition, les voies et les modes d'exposition, le(s) microenvironnement(s)²⁹ et les activités humaines. Pour chacune de ces composantes, l'insuffisance ou l'incomplétude est identifiée par la revue des données (cf. **paragraphe 2**).

3.1.1 Les hypothèses et scénarios concernant les données de contamination

Parfois, des données de contamination pour un vecteur sont disponibles mais présentent des valeurs censurées (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.3.1.2**). Chaque méthode analytique comporte une limite de détection (LD) et/ou une limite de quantification (LQ). Compte tenu de ces limites, le niveau réel de contamination peut donc demeurer inconnu, en se situant quelque part entre 0 et la LD, entre la LD et la LQ, ou encore entre 0 et la LQ³⁰. Néanmoins, pour les besoins de l'évaluation, cette valeur ne peut pas demeurer inconnue pour estimer l'exposition des individus. Il n'existe aucune procédure unique de remplacement des valeurs censurées applicable à toutes les situations. Cependant plusieurs techniques de remplacement, déterministes ou probabilistes, sont possibles. Certaines sont recommandées en fonction du pourcentage de valeurs censurées dans le jeu de données et des objectifs de l'évaluation (Efsa 2010 ; WHO 2013).

Les méthodes déterministes de substitution simple consistent à remplacer la valeur censurée par une valeur unique. Les valeurs les plus fréquemment utilisées sont 0, la LD, la $\frac{LD}{2}$ ou la $\frac{LQ}{2}$, et la LQ (**Figure 10**). Leur utilisation va dépendre des différents scénarios élaborés pour décrire et encadrer les niveaux de contamination :

- une situation où la contamination est sous-estimée (scénario « *lower bound* » (LB)) ;
- une situation où la contamination est surestimée comme pour établir un scénario « pire cas » (scénario « *upper bound* » (UB)) ;
- une situation intermédiaire entre les scénarios LB et UB (scénario « *middle bound* » (MB)).

Les méthodes probabilistes utilisent les valeurs quantifiées dans l'ensemble du jeu de données pour extrapoler les valeurs non-détectées/non-quantifiées en ajustant une loi de probabilité connue (Efsa 2010 ; Efsa *et al.* 2018). Pour cela, les données quantifiées doivent être en nombre suffisant³¹ pour garantir un ajustement robuste. Différentes lois peuvent être testées comme les lois *Log-normale*, *Gamma*, *Weibull*, etc. Les valeurs non-détectées/non-quantifiées sont ensuite remplacées par des valeurs tirées au sort dans la distribution simulée de la loi ajustée. Parfois, les données censurées sont remplacées par un tirage au sort de valeurs dans une loi *Uniforme* bornée par les limites analytiques des méthodes de mesure.

²⁹ Fait référence à un environnement : maison, bureau, automobile, etc.

³⁰ Dans le cas où la LD ne soit pas communiquée.

³¹ A l'appréciation du modélisateur en fonction de l'étendue des niveaux de contamination, du type de matrices (éventuellement regroupées) et du nombre de valeurs censurées.

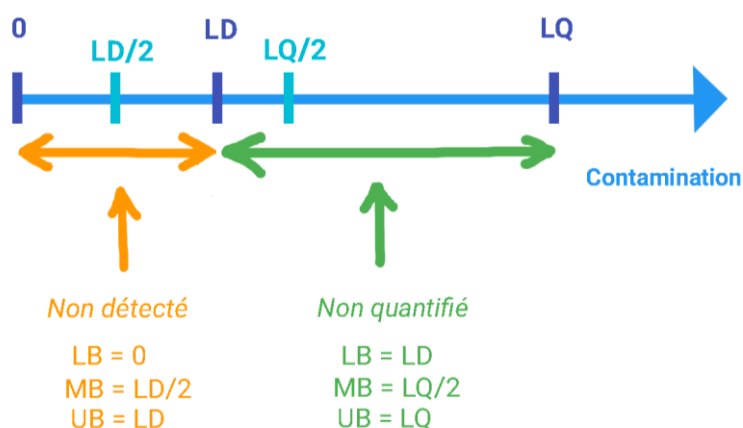


Figure 10 : Exemple d'interprétation des données censurées selon la méthode de substitution.

LB : scénario avec une hypothèse basse de contamination ; MB : scénario avec une hypothèse intermédiaire de contamination ; UB : scénario avec une hypothèse haute de contamination ; LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification.

3.1.2 Les hypothèses et scénarios concernant les caractéristiques de la population cible

Lorsque les données sur la population ne permettent pas d'évaluer l'exposition, des hypothèses sont formulées pour attribuer des valeurs aux facteurs d'exposition. Étant donnée la diversité des modes d'exposition, toute une gamme de valeurs est possible pour chaque facteur. La littérature scientifique ou les bases de données recensant les facteurs d'exposition (European Commission's Joint Research Center 2007 ; U.S. EPA 2011) permettent de pallier le manque d'information. La sélection des facteurs d'exposition et de leur valeur provenant de la littérature doit tenir compte des objectifs de l'évaluation et du modèle conceptuel d'exposition. Elle doit faire l'objet d'un examen attentif et réfléchi afin de garantir que les valeurs choisies sont appropriées à l'évaluation, et notamment qu'elles tiennent compte par exemple de l'âge des personnes exposées, de leur activité, de la population cible étudiée ou encore des modes de consommation (consommation de poisson, de gibier, etc.). Bien entendu, les raisons du choix et la provenance des valeurs utilisées dans l'évaluation doivent être transparentes.

Selon la problématique de l'évaluation, il est parfois nécessaire de définir des scénarios d'exposition dans lesquels l'amplitude de l'exposition est différente, par exemple une situation d'exposition faible et une situation d'exposition « pire cas ». Ce dernier cas est couvert en établissant un scénario protecteur, et notamment en affectant des valeurs élevées aux facteurs d'exposition, supposées protectrices pour couvrir par exemple 95 % de la population ou pour protéger des populations particulièrement exposées compte tenu de leur fenêtre de susceptibilité. De plus, l'utilisation d'un estimateur de tendance centrale (moyenne ou médiane) accompagné d'un centile élevé comme valeur de facteur d'exposition (90^{ème} ou 95^{ème} centile), fournit une gamme d'expositions qui englobe la distribution réelle de l'exposition et

donne une idée de la variabilité des niveaux d'exposition de la partie de la population la plus exposée.

3.1.3 Les scénarios en lien avec la toxicité de la substance

La fenêtre d'exposition est un élément crucial dans l'évaluation des risques sanitaires car la durée d'exposition concernée est définie par la connaissance de la toxicité de la substance chimique et de la survenue d'effet néfaste (IPCS 2010). Ces informations sont recueillies dans les étapes d'identification et de caractérisation du danger (cf. **chapitre 1, paragraphe 2.2 et 2.3**). Par conséquent, la durée d'exposition est un élément à part entière de la conception de l'évaluation de l'exposition.

Pour les substances chimiques ayant toxicité aiguë, l'évaluation de l'exposition se fait sur un pas de temps très court, lors d'une exposition unique de quelques minutes, heures ou sur une journée. C'est le cas par exemple des gaz solubles dans l'eau, comme le dioxyde de soufre, ou encore les asphyxiants, comme le monoxyde de carbone. Dans le cas de l'ingestion d'aliment, une seule occasion de consommation dans la journée peut présenter un risque si la substance chimique est présente dans l'aliment en quantité suffisante. La taille de portion peut alors jouer un rôle important dans l'estimation de l'exposition.

Les substances chimiques présentent aussi une toxicité sub-chronique et/ou chronique comme le sulfure d'hydrogène ou encore les POP. Pour évaluer ces expositions, un estimateur de type tendance centrale est plus adapté comme la consommation moyenne par jour d'un aliment ou la distribution de cette consommation moyenne au sein de la population cible.

3.2 La stratégie de modélisation de l'exposition

La stratégie de modélisation de l'exposition est élaborée en fonction de l'objectif de l'évaluation, de la qualité et de la quantité des données disponibles, des ressources humaines et informatiques, des méthodes statistiques envisagées et du niveau d'incertitude acceptable pour estimer l'exposition. Le but est de concevoir une méthode d'estimation adaptée aux besoins de l'ERS.

3.2.1 L'approche par palier

L'**approche par palier** permet d'évaluer des expositions de façon efficace et ciblée compte tenu de la diversité et du nombre de substances chimiques, des facteurs d'exposition ou des scénarios évalués (IPCS 2009b). Il s'agit de définir une hiérarchisation des méthodes à l'aide de différents niveaux permettant de donner une certaine souplesse à l'évaluation. Plusieurs instances internationales comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Efsa et le « *Risk*

*assessment in the 21st Century (RISK21) Project*³²» (Embry *et al.* 2014) encouragent l'utilisation de cette approche en ERS.

Au niveau inférieur de l'approche par palier, qualifié de niveau 0 ou « *low* », les méthodes sont simples et très protectrices. Elles sont souvent utilisées pour répondre à des demandes de priorisations, des demandes urgentes nécessitant des hypothèses sur les facteurs d'exposition ou sur les données de concentration simples et protectrices (situation « pire cas ») ou correspondent à des situations pauvres en données. Au niveau inférieur, peu de choses sont connues sur les voies et vecteurs d'exposition de la substance chimique (partie gauche de la **Figure 11**) et les **méthodes déterministes** sont privilégiées (*cf.* **paragraphe 2.3.2**). Par exemple, l'évaluation de l'exposition alimentaire peut être rapidement faite à partir d'une limite maximale de concentration d'une substance chimique dans un aliment et d'un centile élevé de consommation du même aliment (90^{ème} ou 95^{ème} centile). L'évaluation de l'exposition au niveau inférieur de l'approche par palier est basée sur une petite quantité d'informations et entraîne donc une grande incertitude, mais nécessite peu de ressources (temps et coût). Le travail effectué dans ce niveau permet d'éliminer les expositions peu préoccupantes car, s'il n'est observé aucun dépassement de VR (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 2.3 et 2.5**) dans une situation « pire cas », alors il n'est pas nécessaire de continuer l'ERS. Dans le cas contraire, il n'est pas possible de conclure sur le risque compte tenu de l'incertitude forte sur les expositions estimées à ce niveau ; il est alors nécessaire d'affiner l'estimation des expositions en passant au niveau supérieur de l'approche par palier. Le bilan effectué au niveau inférieur permet d'identifier les méthodes et les ressources nécessaires pour passer au niveau suivant.

Au niveau supérieur de l'approche par palier, qualifié de niveau 3 ou « *high* », les méthodes sont plus complexes et plus affinées. Elles sont utilisées dans des situations où l'ERS peut être menée à bien, par exemple dans un cadre réglementaire et dans une situation où les données nécessaires sont disponibles, permettant ainsi de mieux caractériser les incertitudes (Efsa *et al.* 2020 ; Meek *et al.* 2011). Les méthodes et les données utilisées permettent une estimation de l'exposition plus vraisemblable (partie droite de la **Figure 11**). Les données de contamination proviennent de campagnes de mesures avec un nombre suffisant de prélèvements assurant une bonne représentation du niveau de contamination dans un vecteur. Les données concernant les facteurs d'exposition sont individuelles et elles sont aussi en nombre suffisant pour assurer une estimation plus réaliste de l'exposition. Les méthodes d'estimation utilisées sont également plus perfectionnées, comme les **méthodes probabilistes** (*cf.* **paragraphe 3.2.2**).

Les niveaux 1 et 2 sont caractérisés par des approches intermédiaires mêlant des sources de données dont la qualité est différente et mixant des approches déterministes et probabilistes.

³² 120 participants dont la Commission Européenne (*Joint Research Center*), l'ECHA, l'OCDE, l'US EPA.

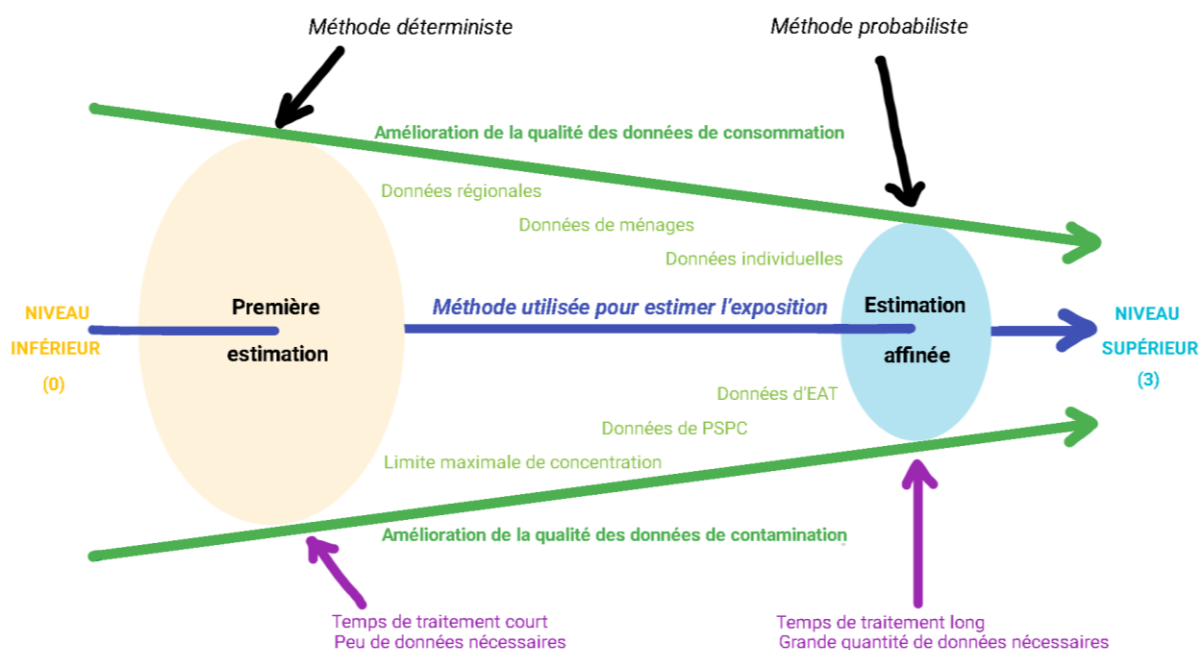


Figure 11 : Approche par palier pour l'évaluation de l'exposition alimentaire, d'après (IPCS 2009b).

Les ovales représentent l'incertitude des estimations de l'exposition. EAT : Etude de l'alimentation totale ; PSPC : plan de surveillance et de contrôle.

Certaines questions se prêtent mieux à des modèles simples où une méthode déterministe peut être suffisante. Il est important de noter que, si les informations nécessaires à l'estimation de l'exposition à une substance chimique sont facilement disponibles, il n'est pas nécessaire de commencer l'évaluation de l'exposition au niveau inférieur. Certains objectifs nécessitent des modèles plus avancés, par exemple la caractérisation quantitative de l'incertitude implique l'utilisation de modèles probabilistes. L'effort de modélisation (**Figure 12**) est un élément clé de l'élaboration du modèle conceptuel, sachant que les modèles les plus sophistiqués fournissent des estimations de l'exposition plus précises mais sont gourmands en ressources. Le niveau d'entrée dans l'approche par palier est conditionné par l'objectif de l'évaluation et la quantité d'informations disponibles pour une substance chimique.

3.2.2 Les modèles déterministes et probabilistes

Les modèles déterministes utilisent des valeurs uniques pour les paramètres du modèle afin de prédire une sortie unique plutôt qu'un ensemble de résultats probables (**Figure 12**). Par exemple l'estimation de l'exposition alimentaire d'un individu nécessitera une valeur de contamination, une valeur de consommation et une valeur de poids corporel. Ce type de modèle ne traite pas explicitement la variabilité ou l'incertitude associée aux valeurs, ce qui implique que la variation des résultats provient uniquement de la variation des composantes du modèle ou des conditions initiales.

Le modèle déterministe est souvent utilisé en première intention dans l'approche par palier (niveau inférieur). Il utilise souvent des informations considérées comme les plus critiques (niveau élevé de contamination ou de consommation) pour prédire les expositions avec des hypothèses protectrices. Dans le cadre d'une évaluation de risque, les estimations du modèle déterministe peuvent rapidement être comparées à des VR pour apprécier le risque. L'analyse de sensibilité du modèle déterministe permet d'identifier les composantes qui influent le plus sur les résultats et d'indiquer celles nécessitant une attention particulière, débouchant parfois sur l'utilisation de modèle probabiliste.

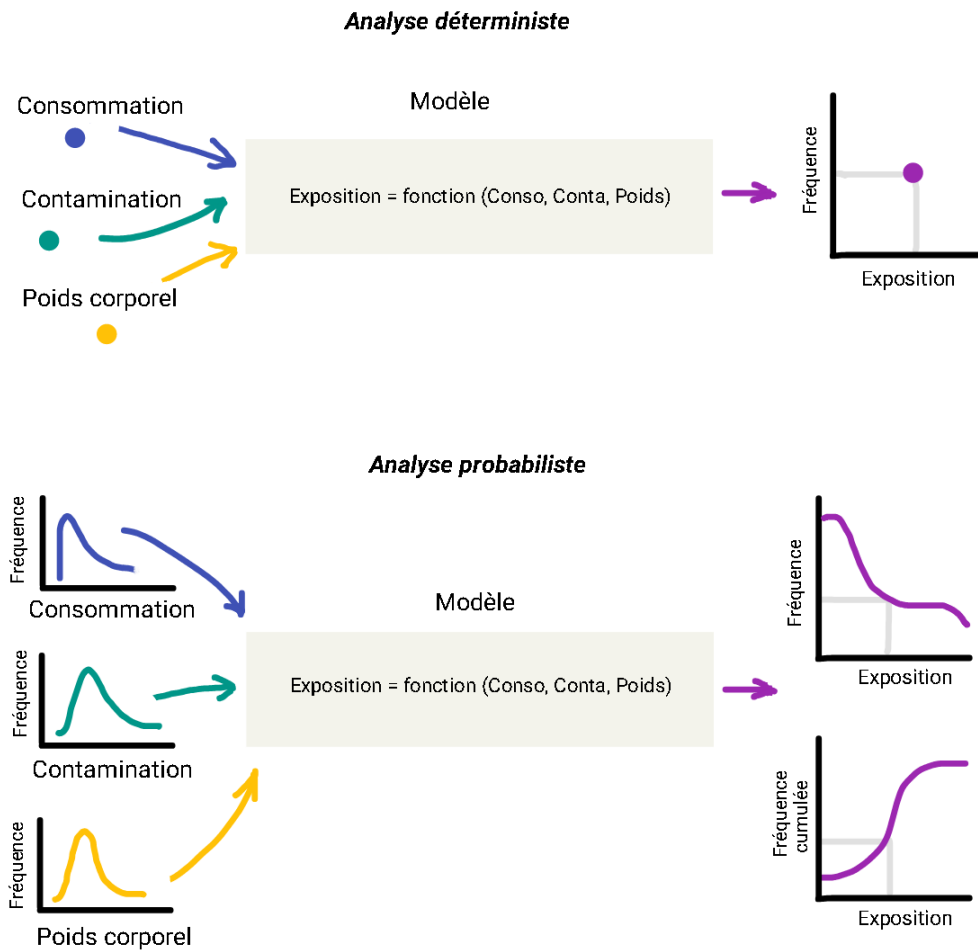


Figure 12 : Modélisation de l'exposition d'un individu : modèle déterministe versus modèle probabiliste, adapté de (U.S. EPA 2019a).

La modélisation probabiliste représente une méthode de niveau élevé dans l'approche par palier. Elle prend en compte les mêmes composantes que celles du modèle déterministe, mais considère une distribution de valeurs pour chaque composante plutôt qu'une seule valeur (**Figure 12**). L'estimation de l'exposition résultant de l'approche probabiliste est une distribution de valeurs d'exposition probables. Les distributions de sorties peuvent aider à caractériser la variabilité, l'incertitude ou les deux, selon la conception du modèle et de ses entrées.

En pratique, il existe également des méthodes semi-probabilistes qui mixent les méthodes déterministes et probabilistes en fonction de la disponibilité des données. Par exemple une distribution de niveaux de contamination pourra être croisée à une moyenne de consommation pour évaluer l'exposition.

La méthode de Monte-Carlo (Metropolis and Ulam 1949) est une méthode probabiliste largement utilisée qui combine de multiples distributions de probabilités ou de valeurs. Les valeurs d'entrée du modèle sont sélectionnées aléatoirement à partir des distributions identifiées pour les composantes du modèle. Les simulations qui résultent du modèle décrivent la gamme de valeurs possibles des estimations. Cette méthode permet de prendre en compte les corrélations entre les composantes d'entrée (tirage conditionnel) ou de supposer l'indépendance entre elles. L'analyse de Monte-Carlo en deux dimensions caractérise séparément l'incertitude des données et la variabilité d'un ou de plusieurs paramètres dans l'estimation de l'exposition, alors que l'analyse en une dimension ne permet pas de séparer les deux. Dans l'estimation de l'exposition alimentaire par exemple, la méthode de Monte Carlo en deux dimensions correspond à l'association de données de consommation tirées au sort dans une population, associées à des données de contamination (1^{ère} dimension, estimation de la variabilité), puis cette étape de tirage au sort est répétée plusieurs fois pour obtenir une estimation de l'incertitude (2^{ème} dimension).

4 L'estimation quantitative de l'exposition

4.1 L'estimation de l'exposition externe par voie unique

4.1.1 L'exposition par ingestion alimentaire et non alimentaire

L'estimation de l'exposition liée à la consommation d'aliments et de boissons est faite grâce à la formule suivante :

$$DJE_ing_alim_{i,k} = \frac{\sum_{j=1}^n C_{j,k} \times Q_{i,j}}{PC_i}$$

$DJE_ing_alim_{i,k}$: dose journalière d'exposition de l'individu i par ingestion d'aliments contaminés par la substance chimique k exprimée par exemple en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$.

$C_{j,k}$: concentration de la substance chimique k dans l'aliment j exprimée en $\mu\text{g}/\text{g}$.

$Q_{i,j}$: quantité journalière de l'aliment j consommé par l'individu i exprimée en g/j .

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg .

L'ingestion de sol, de poussières et de sédiments résulte de comportements tels que mise à la bouche de mains sales ou d'objets, ingestion de légumes mal nettoyés et parfois

consommation de sol (maladie de Pica³³ ou géophagie³⁴). L'estimation de l'exposition par ingestion non alimentaire peut être évaluée à l'aide de l'équation suivante :

$$DJE_ing_sps_{i,k} = \frac{CM_k \times Q_i}{PC_i}$$

$DJE_ing_sps_{i,k}$: dose journalière d'exposition de l'individu i par ingestion de sol, poussières ou sédiments contaminés par la substance chimique k exprimée par exemple en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$.

CM_k : concentration massique de la substance chimique k dans le sol, les poussières ou les sédiments en $\mu\text{g}/\text{g}$.

Q_i : quantité de sol, poussières ou sédiments ingérée par l'individu i en g/j .

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg .

La quantité Q_i de sol, poussières ou sédiments ingérée par jour peut prendre une valeur unique pour la population dans le cas où les données ne sont pas disponibles ou suffisantes pour mieux évaluer cette quantité (cf. **paragraphe 2**). Elle peut également être affinée et déclinée par classe d'âge ou dépendre du type d'activité de l'individu dans la journée. Dans ce dernier cas, la fréquence de cette activité par jour et la durée de l'activité doivent être intégrées à l'estimation de Q_i . L'estimation de cette quantité peut également dépendre de la quantité de particules de sol, de poussières ou de sédiments qui adhère aux mains. Au final la précision sur l'estimation de Q_i résulte de l'ensemble des données disponibles, de leur type (concentration massique ou surfacique), de leur qualité et de leur niveau de précision.

4.1.2 L'exposition par inhalation

Dans le quotidien les individus se déplacent et sont soumis à des expositions différentes, dépendantes du temps qu'ils passent dans un lieu. L'espace est alors divisé en microenvironnements extérieurs et intérieurs. Les concentrations en substances chimiques dans l'air des microenvironnements ne sont pas figées dans le temps, elles varient continuellement et dépendent de différents facteurs comme le vent, le débit de ventilation dans un bâtiment, etc. Il existe également des transferts de substances chimiques entre l'extérieur et l'intérieur (Anses 2019b ; U.S. EPA 2019b). Ce transfert peut être dû par exemple à un échange d'air (infiltration, ventilation, aération), ou à un transport par l'intermédiaire d'hôtes (occupants, animaux), etc.

Pour caractériser complètement l'exposition par inhalation, il faut également prendre en compte le cas échéant l'exposition liée à la fumée de cigarette, à la bougie qui se consume, à une activité de nettoyage, etc.

³³ Trouble du comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion durable (pendant plus d'un mois) d'éléments non nutritifs et non comestibles : terre, craie, papier, plastique, etc.

³⁴ Ingestion intentionnelle de terre en générale associée à des pratiques culturelles.

La formule suivante permet l'estimation de l'exposition totale par inhalation d'air :

$$DJE_inh_air_{i,k} = \frac{\sum_{j=1}^{n1} (Ci_{k,j} \times Finf_j) \times Vr_i \times Ti_j + \sum_{m=1}^{n2} Co_{k,m} \times Vr_i \times To_m}{PC_i} + \frac{\sum_{l=1}^{n3} Cna_{k,l} \times Vr_i \times Tna_{i,l}}{PC_i}$$

$DJE_inh_air_{i,k}$: dose journalière d'exposition de l'individu i par inhalation d'air contaminé par la substance chimique k exprimée par exemple en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$.

$Ci_{k,j}$: concentration dans l'air intérieur de la substance chimique k dans le microenvironnement j exprimée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

$Finf_j$: facteur d'infiltration du microenvironnement j exprimé sous forme de taux.

Vr_i : volume respiratoire de l'individu i exprimé en m^3/h .

Ti_j : temps passé par l'individu i dans le microenvironnement j exprimé en h/j .

$Co_{k,m}$: concentration dans l'air ambiant de la substance chimique k dans le microenvironnement m exprimée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

To_m : temps passé par l'individu i dans le microenvironnement m exprimé en h/j .

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg .

$Cna_{k,l}$: concentration dans l'air de la substance chimique k liée à l'activité l exprimée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

$Tna_{i,l}$: temps passé par l'individu i à l'activité l exprimé en h/j .

Selon les données disponibles, l'exposition peut être estimée pour la phase gazeuse, la phase particulaire de l'air ou les deux (Anses 2020). Les aérosols n'atteignent pas tous les différentes parties de l'arbre respiratoire (**Figure 13**). Par exemple les aérosols inférieurs à $10 \mu\text{m}$ sont retenus dans les bronches, tandis que ceux inférieurs à $1 \mu\text{m}$ pénètrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires de l'arbre respiratoire (Zhang *et al.* 2005). Les particules de tailles supérieures à $10 \mu\text{m}$ sont captées au niveau du segment nasopharyngien, puis sont évacuées (mouchage, éternuements, expectoration) ou bien dégluties puis ingérées. Le dépôt des aérosols dans l'arbre respiratoire dépend également des propriétés physico-chimiques de l'aérosol (forme, surface, caractère hygroscopique et hydrosoluble, composition chimique), de la forme de l'arbre respiratoire et du flux d'air dans les voies respiratoires (Morawska *et al.* 2004). Lors de l'estimation de l'exposition par inhalation d'aérosols, le paramètre « fraction de dépôt » (pourcentage d'aérosols se déposant dans la zone considérée) peut être intégré à l'évaluation (Weiss *et al.* 2018).

4.1.3 L'exposition par contact cutané

L'exposition par contact cutané à une substance chimique contenue ou libérée par des produits de consommation courante et/ou des articles (jouets, textiles, protections intimes, etc.) peut être estimée grâce à la formule suivante :

$$DJE_cut_prod_{i,k,j} = \frac{\sum_{j=1}^n C_{k,j} \times q_prod_{i,j}}{PC_i}$$

$DJE_{cut_prod_{i,j,k}}$: dose journalière d'exposition de l'individu i par contact cutané à un ensemble de produit(s) ou objet(s) j contaminé(s) par la substance chimique k exprimée par exemple en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$.
 $C_{k,j}$: concentration en substance chimique k contenue ou libérée par le produit ou objet j exprimée en mg/kg .

$q_{prod_{i,j}}$: quantité de produit j en contact avec l'individu i exprimée en g/j .

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg .

L'estimation de $q_{prod_{i,j}}$ dépend du type de vecteur j considéré pour l'estimation de l'exposition (Wormuth *et al.* 2006), par exemple :

- S'il s'agit d'un produit d'hygiène : $q_{prod_{i,j}}$ peut tenir compte de la quantité de produit par application, de la fréquence journalière d'application du produit, de la fraction du produit retenue par la peau, de la part du produit contenant la substance chimique (si la concentration n'est pas homogène) ;
- S'il s'agit d'un vêtement : $q_{prod_{i,j}}$ peut tenir compte du rapport masse/surface du textile, de la surface totale de la peau en contact avec le textile, de la durée de contact entre la peau et le textile.

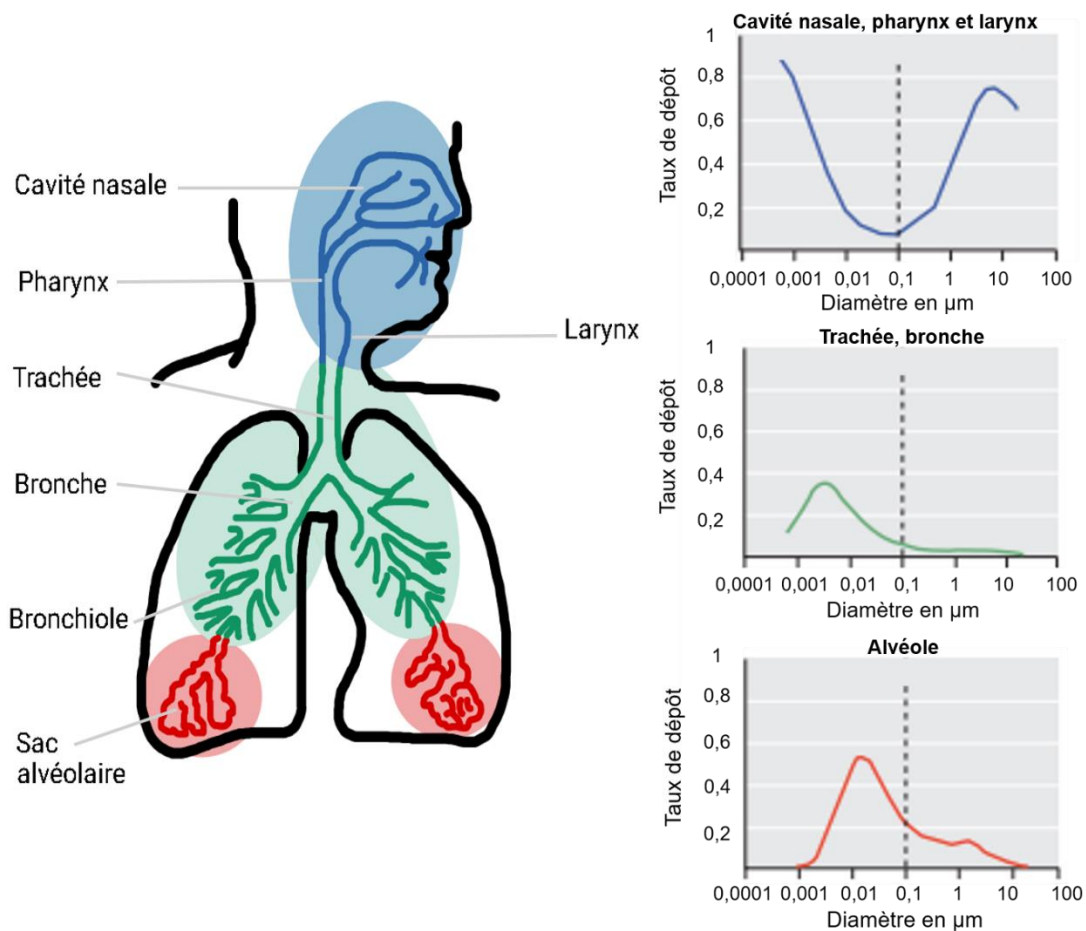


Figure 13 : Zones de dépôt dans l'arbre respiratoire des aérosols en fonction de leur taille, d'après (Oberdörster *et al.* 2005).

L'estimation de l'exposition cutanée à une substance contenue dans des poussières par voie cutanée est peu documentée (Anses 2019a), et peut être évaluée par la formule suivante :

$$DJE_cut_part_{i,k} = \frac{\sum_{j=1}^n C_{k,j} \times SA_{i,j} \times DA_i \times ED_{i,j} \times EF_{i,j}}{PC_i}$$

$DJE_cut_part_{i,k}$: dose journalière d'exposition de l'individu i par contact cutané avec des particules contaminées par la substance chimique k exprimée par exemple en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$.

$C_{k,j}$: concentration en substance chimique k liée à l'évènement j exprimée en mg/kg .

$SA_{i,j}$: surface de peau de l'individu i exposée lors de l'évènement j exprimée en cm^2/h .

DA_i : quantité de poussières qui adhère à la peau de l'individu i exprimée en mg/cm^2 .

$ED_{i,j}$: temps d'exposition de l'individu i lié à l'évènement j exprimé en h.

$EF_{i,j}$: fréquence de l'évènement j chez l'individu i exprimée en nombre de fois par jour (par j).

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg.

Dans la cas d'une exposition par contact avec les mains, il faut également intégrer la fréquence quotidienne de lavage des mains qui élimine une partie de la substance chimique adhérent à la peau.

L'exposition cutanée à une substance chimique dans la phase gazeuse de l'air est très souvent évaluée une fois la barrière dermique passée. Ce passage est représenté par le paramètre k_pg (Bekö *et al.* 2013 ; Salthammer *et al.* 2018).

$$DJE_cut_air_{i,k} = \frac{\sum_{j=1}^n Cg_{k,j} \times (k_pg_k) \times A_i \times t_{i,j}}{PC_i}$$

$DJE_cut_air_{i,k}$: dose journalière d'exposition de l'individu i par contact cutané avec l'air contaminé par la substance chimique k exprimée par exemple en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$.

$Cg_{k,j}$: concentration dans la phase gazeuse de l'air de la substance chimique k dans le microenvironnement j exprimée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

k_pg_k : coefficient de perméabilité transdermique de la substance chimique k contenue dans l'air exprimé en m/h (facultatif).

A_i : surface corporelle exposée de l'individu i exprimée en m^2 .

$t_{i,j}$: temps d'exposition de l'individu i dans le microenvironnement j exprimé en h/j.

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg.

4.2 L'exposition combinée et/ou cumulée

L'**exposition combinée** est l'exposition simultanée à plusieurs substances *via* une ou plusieurs voies d'exposition (Crépet *et al.* 2012). L'évaluation de l'exposition combinée n'est pas une simple somme des expositions agrégées. Les difficultés dans l'estimation de cette exposition résident dans l'identification des combinaisons ou des mélanges de substances chimiques, par exemple les plus récurrents, mais également dans l'estimation des niveaux de contamination de l'ensemble de ces substances présentes dans les différents vecteurs. L'évaluation de l'exposition combinée nécessite d'avoir au préalable caractérisé les effets combinés de ces substances sur la santé. Deux approches sont utilisées pour caractériser le danger lié au

mélange de substances chimiques : l'approche « *whole mixture* » et l'approche « *component-based* » (Efsa *et al.* 2020 ; Efsa Scientific Committee *et al.* 2018). L'approche « *whole mixture* » est utilisée quand les données toxicologiques sont disponibles pour le mélange lui-même, *i.e.* l'effet néfaste induit par le mélange est connu et quantifiable. Parfois, des mélanges similaires peuvent être utilisés comme un substitut du mélange que l'on souhaite évaluer. L'approche « *component-based* » est préférée lorsque les données toxicologiques ne sont pas disponibles pour le mélange lui-même. Dans ce cas les données spécifiques à chaque substance chimique composant le mélange sont utilisées pour caractériser le danger associé à ce mélange.

Lorsque le mélange de substances chimiques, provenant d'une seule ou plusieurs voies d'exposition, affecte une seule et même cible biologique (tissus, organes, systèmes physiologiques), l'**exposition** est dite **cumulée** (Meek *et al.* 2011 ; U.S. EPA 2003). Dans ce cas, le mélange de substances produit une toxicité conjointe et cumulée. L'US EPA propose de regrouper ces substances chimiques, plus particulièrement les pesticides, en « groupe de mécanismes communs » (« *common mechanism group* », CMG, (U.S. EPA 2002)) induisant un effet toxique commun par un mécanisme d'action commun. L'Efsa quant à elle propose de regrouper les substances chimiques en « groupe d'évaluation cumulée » (« *cumulative assessment group* », CAG, (Efsa 2013a ; Efsa 2013b ; Efsa PPR Panel 2013)) en faisant l'hypothèse que ces substances, provoquant les mêmes effets toxiques, peuvent produire une toxicité cumulée commune - même s'ils n'ont pas des modes d'action similaires. L'Efsa a déjà établi des CAG de pesticides pour les substances ayant des effets neurotoxiques et thyroïdiens et travaille actuellement sur d'autres organes, tissus et systèmes. La formation de CAG ou de CMG entre dans l'approche « *component-based* ».

Lorsque les substances chimiques d'un mélange agissent indépendamment et par un même mécanisme d'action toxique, l'exposition de chaque substance du mélange est exprimée par rapport à l'exposition d'une substance prise comme référence (souvent la plus toxique). Cette conversion se fait grâce à des « **Relative Potency Factor** » (RPF) initialement appelés facteurs de puissance relative (Fournier *et al.* 2014)³⁵, déterminés à partir de modèles dose-réponse (Efsa 2013a). Les expositions qui en résultent sont ensuite sommées pour estimer l'exposition cumulée multivoies du CAG. Un exemple est donné selon l'équation suivante :

$$DJE\ totale\ cum_i = \frac{\sum_{j=1}^l \sum_{m=1}^p \sum_{k=1}^n C_{k,m,j} \times RPF_k \times Bioacc_m \times Q_{m,j} \times Biodis_j}{PC_i}$$

DJE totale cum_i: dose journalière d'exposition cumulée de l'individu *i* aux substances chimiques composant le CAG exprimée par exemple en µg/kg pc/j.

C_{k,m,j}: concentration de la substance chimique *k* composant le CAG prise en compte pour le vecteur *m* de la voie d'exposition *j* exprimée en unité de concentration selon le vecteur considéré (*cf.* **paragraphe 4.1**).

RPF_k: facteur de puissance relative de la substance chimique *k* composant le CAG.

Bioacc_m: fraction bioaccessible de la substance référente provenant du vecteur *m* exprimée en pourcentage.

³⁵ Aussi connu sous le nom de « Potency Equivalency Factor » (PEF).

$Q_{m,j}$: quantité de substance référente du CAG en lien avec le vecteur m à laquelle l'individu i est exposé en considérant la voie j exprimée en unité de quantité selon le vecteur et la voie considérés (cf. **paragraphe 4.1**).

$Biodis_j$: fraction biodisponible de la substance chimique référente du CAG pris en compte dans la voie j exprimée en pourcentage.

PC_i : poids corporel de l'individu i exprimée en kg.

Les **facteurs d'équivalence toxique** (TEF) sont des cas particuliers de RPF. Les TEF ont été initialement développés pour les PCDD, les PCDF et les PCB-DL. Dans le cas des congénères de PCDD, les données de toxicité diffèrent considérablement entre congénères en fonction du nombre et de la position des atomes de chlore (1-8) dans la structure chimique du congénère. L'application des TEF (compris entre 0 et 1) à la concentration de chaque congénère de PCDD du mélange permet d'exprimer la concentration des congénères relativement à celle de la 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD, dioxine « Seveso ») : la concentration est alors exprimée en équivalent toxique (« *Toxic Equivalents* » (TEQ)). Toutes les concentrations sont ensuite sommées pour calculer les expositions.

Les substances chimiques d'un mélange n'interviennent pas nécessairement de façon indépendante. Elles peuvent interagir entre elles et produire un effet synergique, antagoniste ou encore potentialisateur. Dans ce cas l'hypothèse d'additivité des doses ou des expositions n'est plus valide. Des modèles plus complexes doivent être développés afin de quantifier ces différents effets (Crépet *et al.* 2012).

L'approche par palier a également sa place dans l'évaluation de l'exposition combinée ou cumulée. Le niveau 0, niveau inférieur, est souvent utilisé pour générer des estimations semi-quantitatives de l'exposition en utilisant des données telles que le volume de production pour un mélange industriel, l'utilisation des produits chimiques, etc. Le niveau 0 peut également être vu comme un outil de sélection permettant de classer/prioriser les mélanges à prendre en compte dans une évaluation plus approfondie (Efsa 2013a ; IPCS 2009a). Le niveau le plus élevé (niveau 3) correspond à une évaluation probabiliste de l'exposition combinée en utilisant des distributions de concentrations dans les vecteurs et des distributions de facteurs d'exposition ou de données individuelles. Une dimension spatiotemporelle peut également être apportée pour prendre en compte la variabilité saisonnière (différence de concentrations et/ou de comportements). De nombreux outils informatiques sont dédiés à l'évaluation des expositions combinées et cumulées intégrant l'approche par palier (**Tableau 3**).

Le choix du niveau de l'approche par palier dépend de la disponibilité des données et de leur qualité. Les niveaux intermédiaires balaisent les expositions entre les estimations purement déterministes, puis déterministes/semi-probabilistes, etc. En pratique, le niveau élevé de l'approche par palier est plus souvent utilisé pour estimer l'exposition agrégée que combinée, car cette dernière demande beaucoup de ressources. L'important est d'essayer de prendre en compte au mieux les corrélations entre les substances chimiques d'un mélange, tant en termes de co-occurrence que de niveaux de concentrations. Ce type de corrélation est bien connu

entre les congénères de PCDD/F par exemple. C'est pourquoi le règlement (UE) n°2017/644 qui définit les méthodes d'échantillonnage et d'analyse dans le cadre des PSPC des teneurs en dioxines, en PCB-DL et en PCB-NDL dans les denrées alimentaires, exige l'analyse systématique, dans tous les échantillons de denrées alimentaires, des 29 congénères de PCDD/F, PCB-DL et NDL.

4.3 L'exposition agrégée

Les substances chimiques étant présentes dans divers compartiments environnementaux mais aussi dans les produits de consommations, l'Homme peut y être exposé par de multiples voies en même temps (cf. **chapitre 1, Figure 2**). La notion d'**exposition agrégée** est définie comme l'exposition à une seule substance chimique provenant de toutes les sources, de tous les vecteurs (alimentation, air, etc.) et voies d'exposition possibles dont elle peut être issue (Crépet *et al.* 2012 ; Meek *et al.* 2011 ; Paustenbach 2000 ; U.S. EPA 2003). Par exemple, un résidu de pesticide pourrait être trouvé dans plusieurs aliments, dans l'eau, dans l'air et les poussières sédimentées dans et autour de la maison. Les individus seraient exposés à ce résidu par contact cutané, inhalation et ingestion (Anses 2019c).

Les expositions provenant de chaque vecteur-voie sont estimées indépendamment les unes des autres, comme présenté dans le **paragraphe 4.1**. L'étape d'agrégation n'a lieu qu'une fois que la substance chimique a pénétré dans le corps humain, passant ainsi les barrières biologiques. L'exposition agrégée est quantifiée comme la somme des **doses internes**, estimées à partir des expositions externes et prenant en compte la bioaccessibilité et la biodisponibilité de la substance chimique (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**). La fraction bioaccessible et la fraction biodisponible peuvent prendre des valeurs allant de 0 % à 100 %. N'étant pas toujours bien documentées, elles sont souvent estimées par la valeur maximaliste de 100 % impliquant que 100 % de la substance dans le vecteur sont absorbés pour la voie considérée. Cette approche est protectrice pour la santé.

La formule générale pour estimer l'exposition agrégée est :

$$DJE\ totale_{i,k} = \sum_{j=1}^n DJE\ externe_{i,k,j} \times Bioacc_{k,j} \times Biodis_{k,j}$$

DJE totale_{i,k} : dose journalière d'exposition agrégée de l'individu *i* à la substance chimique *k* exprimée par exemple en µg/kg pc/j.

DJE externe_{i,k,j} : dose journalière d'exposition externe de l'individu *i* à la substance chimique *k* provenant du couple vecteur-voie *j* exprimée en µg/kg pc/j.

Bioacc_{k,j} : fraction bioaccessible de la substance chimique *k* provenant du vecteur *j* exprimée en pourcentage.

Biodis_{k,j} : fraction biodisponible de la substance chimique *k* prise en compte dans la voie *j* exprimée en pourcentage.

Cette démarche, basée sur une approche individuelle, permet d'estimer la contribution des vecteurs et voies d'exposition à la dose totale et de hiérarchiser ceux-ci en termes d'importance.

L'approche par palier peut être utilisée dans l'estimation de l'exposition agrégée. Pour chacune des associations voie-vecteur, un niveau est identifié. Selon ce niveau, un modèle déterministe et/ou probabiliste est employé. La méthode utilisée pour estimer l'exposition agrégée peut donc combiner des modèles déterministes et probabilistes dans la même évaluation. Le plus souvent, les modèles probabilistes sont privilégiés (Anses 2013 ; Anses 2014 ; U.S. EPA 2020). Aujourd'hui il existe de nombreux outils informatiques permettant d'évaluer l'exposition agrégée, des exemples sont donnés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Exemples d'outils informatiques permettant d'évaluer l'exposition agrégée et cumulée (ou combinée).

Nom de l'outil informatique	Acronyme	Exposition évaluée	Référence
<i>Probabilistic Aggregate Consumer Exposure Model</i>	PACEM	Agrégée	(Delmaar <i>et al.</i> 2015 ; Dudzina <i>et al.</i> 2015)
<i>Monte Carlo Risk Assessment</i>	MCRA	Agrégé et cumulée	(Beronius <i>et al.</i> 2020 ; Tebby <i>et al.</i> 2020 ; van der Voet <i>et al.</i> 2015 ; van der Voet <i>et al.</i> 2020)
<i>Stochastic Human Exposure and Dose Simulation</i>	SHEDS	Agrégé et cumulée	(Zartarian <i>et al.</i> 2008)
<i>Cumulative and Aggregate Risk Evaluation System</i>	CARES	Agrégé et cumulée	Crème global https://caresng.org/about/
<i>Total Risk Integrated Methodology</i>	TRIM	Cumulée	(Efroymsen and Murphy 2001)

5 Les incertitudes et limites de l'évaluation de l'exposition

5.1 L'incertitude

L'incertitude est une partie inhérente à l'évaluation des risques. Elle n'empêche pas sa réalisation mais peut l'impacter fortement. L'incertitude est généralement due à un manque de connaissances qui peut apparaître dans toutes les étapes du processus d'évaluation. L'Efsa définit le terme d'incertitude comme tous types de limites dans les connaissances disponibles qui affectent la gamme et la probabilité des réponses possibles à une question d'évaluation (Efsa 2018). Elle définit également la connaissance disponible comme toutes les connaissances (preuves, données, etc.) dont disposent les évaluateurs au moment où l'évaluation est faite et dans les limites du temps et des ressources convenues pour l'évaluation (Efsa 2018). Lors d'une évaluation des risques, la connaissance disponible nécessaire pour mener à bien l'évaluation est très souvent incomplète et comporte de nombreuses sources d'incertitudes. Elles sont

identifiées lors de l'évaluation de l'exposition, notamment lors de la revue des données disponibles, de la conception du modèle et de l'estimation quantitative de l'exposition.

L'incertitude, qu'elle soit qualitative ou quantitative, affecte l'estimation de l'exposition et l'adéquation des résultats avec la prise de décision (U.S. EPA 2019a). Il est alors essentiel de caractériser la qualité des données et des modèles, pour qualifier au mieux les conditions nécessaires à la prise de décision et estimer un niveau de confiance concernant l'évaluation. L'analyse de l'incertitude permet d'identifier, de décrire, de quantifier et de communiquer sur les sources d'incertitude à chaque étape du processus dans le but de caractériser leurs influences sur les résultats. Elle permet aussi d'identifier les leviers permettant de réduire les sources ou l'ampleur de l'incertitude (Anses 2016). Cette analyse se découpe en 4 grandes étapes (Printemps N. 2018) : l'identification et la description des sources d'incertitude, l'évaluation individuelle des sources, l'évaluation combinée des sources et la hiérarchisation des sources d'incertitudes.

En évaluation de l'exposition, l'identification des sources d'incertitudes permet de les classer en deux catégories : les sources liées au *corpus* de connaissances et celles liées à la méthode d'évaluation. Les premières dépendent de l'état des connaissances au moment de l'évaluation. L'incomplétude ou l'absence de connaissances induisent indubitablement de l'incertitude. Les méthodes de collecte des données disponibles et leur sélection peuvent induire des biais³⁶ ou un manque de précision dans l'évaluation (**Figure 14**). Cela peut être dû à des erreurs de mesure, des erreurs d'échantillonnage (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.3.3**), une mauvaise représentativité des conditions réelles ou encore un jeu de données trop petit. Un focus particulier est fait sur la qualité des données dans le **paragraphe 5.2**.

Le *corpus* de connaissances comprend également l'ensemble des modèles mathématiques existants permettant de répondre à l'objectif d'évaluation d'exposition. Un modèle est une représentation mathématique d'un processus quantifiant la façon dont un système se comporte en réponse à des changements dans ses données d'entrées. De ce fait il ne représente pas de façon exhaustive un processus : il constitue une approximation générant de l'incertitude comparée au processus réel. Lorsque les biais identifiés dans les données ou les modèles sont connus de façon quantitative, une procédure de correction peut être incluse dans le modèle d'exposition pour les prendre en compte, et ainsi seule l'incertitude de cette correction subsisterait. Généralement peu d'informations quantitatives sur l'ampleur du biais sont disponibles³⁷ (van Ooijen *et al.* 2009). Parfois le manque de précision peut être quantifié. Par exemple, si plusieurs études sur le même facteur d'exposition donnent des résultats différents, la variation entre les résultats peut être utilisée comme une quantification de l'incertitude. Lorsque le biais ou le manque de précision ne peuvent pas être quantifiés objectivement, ils doivent être évalués par un jugement d'expert.

³⁶ C'est-à-dire ne pas représenter un état réel.

³⁷ Une exception peut être faite pour les mesures analytiques, pour lesquelles l'utilisation de normes internes et le contrôle de qualité peuvent quantifier le biais.

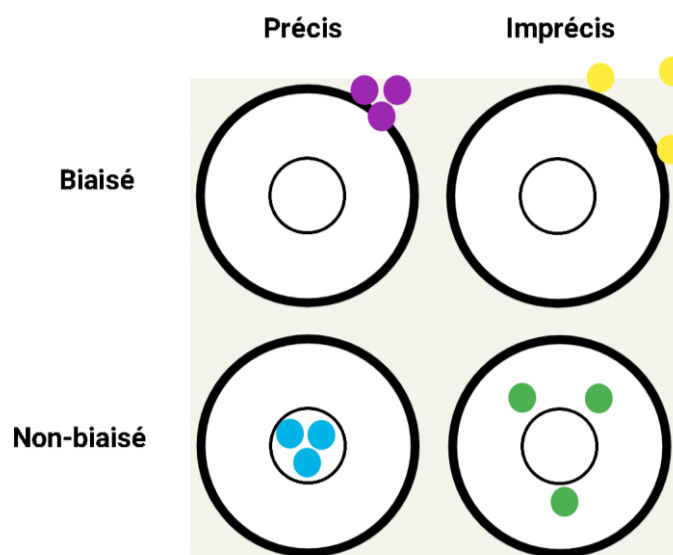


Figure 14 : Différence entre biais et précision.

La figure représente les quatre situations possibles par exemple lors de la collecte de données concernant une caractéristique dans une population. La cible représente le domaine des valeurs possibles pour cette caractéristique mesurée. Les valeurs de cette caractéristique dans la population étudiée sont contenues dans le cœur de la cible. Les points de couleurs représentent les valeurs collectées dans cette population en fonction des quatre situations possibles. Dans le cas où la collecte de cette caractéristique est biaisée (1ère ligne), les ronds de couleur sont excentrés, et dans le cas d'une collecte peu précise (2ème colonne), ils ne sont pas groupés.

Les sources d'incertitudes liées à la méthode d'évaluation comprennent celles associées à la méthode d'intégration des données et à l'interprétation des résultats (Anses 2016). Un focus particulier est fait dans le **paragraphe 5.3**. Lors de la prise en compte des données dans le modèle d'exposition, il arrive parfois que des données soient manquantes ou pas totalement adéquates. Des démarches méthodologiques pour pallier le manque de données peuvent être mises en place mais elles induisent potentiellement de l'incertitude. Par exemple, des hypothèses peuvent être faites sur les facteurs d'exposition nécessaires à l'évaluation, notamment sur la population d'intérêt ou encore sur les échelles géographiques et temporelles. Les hypothèses formulées par manque de connaissances sont parfois simplistes et malheureusement souvent fausses. L'élaboration du modèle conceptuel d'exposition fait également partie des sources d'incertitude possibles ; ainsi tout oubli d'élément dans le scénario d'intérêt utilisé pour la modélisation peut biaiser les estimations. L'incertitude peut également provenir d'une extrapolation faite au-delà des conditions pour lesquelles le modèle a été construit ou calibré, influençant la fiabilité et la précision des prédictions du modèle.

Il existe pléthore de méthodes pour mener à bien les étapes d'évaluation individuelle et combinée des sources d'incertitudes. Elles vont des plus simples aux plus sophistiquées, d'où l'importance de dimensionner l'effort d'analyse aux besoins de l'évaluation (Efsa 2018). Parfois les informations qualitatives sur le niveau d'incertitude associé à un ensemble de données sont disponibles et permettent de se prononcer sur le niveau de confiance de l'évaluation. Dans d'autres cas l'estimation de ce niveau de confiance nécessite des méthodes statistiques plus avancées comme les méthodes bayésiennes ou la méthode de Monte-Carlo à une ou deux

dimensions. Cette dernière permet de distinguer la variabilité, décrivant l'hétérogénéité naturelle des données, de l'incertitude.

L'analyse de sensibilité des paramètres de l'évaluation de l'exposition permet de répondre à la dernière étape de l'analyse des incertitudes c'est-à-dire l'étape de hiérarchisation des sources d'incertitudes. L'Efsa définit l'analyse de sensibilité comme la mesure quantitative de l'impact, sur la sortie du modèle, des variations des valeurs d'entrée du modèle (Efsa 2018). Dans ce cas précis, le concept de sensibilité est réduit à l'influence quantitative de l'incertitude des données d'entrée sur l'incertitude des sorties du modèle mathématique. Les résultats de l'analyse de sensibilité peuvent quantifier la contribution relative de l'incertitude des différents paramètres d'entrée, à l'incertitude des résultats de l'évaluation.

5.2 La qualité et les limites des données

5.2.1 L'influence des outils de collecte d'information

La qualité des données concernant les facteurs d'exposition est très souvent liée à la manière dont les informations ont été collectées et au niveau de représentativité de l'échantillon d'individus enquêtés. La constitution de questionnaires facilement compréhensibles et courts est donc essentielle afin d'assurer un haut degré de participation des individus à l'étude. Si les répondants sont peu nombreux et ont des caractéristiques éloignées de celles de la population cible, le risque est de distordre l'échantillon en voulant ramener ces caractéristiques au niveau de celles de la population cible. Dans ce cas de figure, certains individus atypiques auront un poids de réponse très élevé, pouvant ainsi biaiser la réponse globale. Les questionnaires doivent également être suffisamment précis pour obtenir les informations nécessaires à l'évaluation de l'exposition. En revanche, le gain de précision peut créer des difficultés quant à la capacité de répondre. Certaines questions font appel à la mémoire, surtout dans le cas où l'évènement en question est ancien, et peuvent conduire à un biais de mémoire, accentué chez les personnes âgées (Boulbry 2006). D'autres demandent une gymnastique d'esprit parfois difficile à réaliser, par exemple quand il s'agit de rapporter à l'année la consommation d'aliments saisonniers comme celle des fraises. De plus il est naturellement difficile de répondre à des questions complexes ajoutant alors de l'incertitude dans les réponses des individus. Les questionnaires établis dans diverses études indépendantes sont rarement validés ou comparables. En outre les questionnaires sont construits pour répondre à une problématique précise, qui n'est pas toujours en adéquation avec la nouvelle problématique de l'ERS que l'on souhaite réaliser.

Les enquêtes « multimode » sont utilisées depuis longtemps et associent, au sein d'une même enquête, des entretiens en face à face et/ou des entretiens téléphoniques, voire des questionnaires auto-administrés. Depuis quelques années, le recours à internet se développe du fait de son moindre coût. Les différents modes d'administration des questionnaires peuvent avoir un impact sur la qualité des réponses mais aussi sur la structure de la population des répondants. Avec un questionnaire par internet, il sera plus difficile de capter la population la

plus âgée du fait de l'existence d'une « fracture numérique » (manque d'accessibilité à Internet) (Verger 2013). Lorsque les questions sont considérées comme indiscretes (consommation d'alcool ou encore revenu financier), un questionnaire en face-à-face ou par téléphone peut entraîner un biais de réponse avec une tendance à la positivité, à la désirabilité sociale ou encore à un refus de réponse (Butori and Parguel 2010). A l'inverse un questionnaire par internet, en l'absence d'un interlocuteur, peut entraîner une tendance à la négativité en particulier en cas de crise social ou économique (biais de négativité) (Insee 2014).

Le questionnaire reste la méthode de choix pour évaluer l'exposition lorsqu'aucune autre source d'information n'est disponible, ou parce qu'il constitue la méthode de collecte de données la plus efficace, permettant une étude de plus grande envergure et une puissance statistique plus importante que ce qui serait possible avec d'autres techniques de mesure plus précises comme le suivi personnalisé (Bevan *et al.* 2017).

5.2.2 L'influence de la qualité des données de concentrations

Comme vu précédemment l'évaluation de l'exposition nécessite également des données de concentrations de substances chimiques dans différents vecteurs. Ces mesures sont soumises à un certain niveau d'incertitude et de variabilité, en raison des limites évoquées dans le **chapitre 1, paragraphe 1.3.3**, mais aussi aux différences temporelles et spatiales des concentrations des substances chimiques dans un milieu. Parfois ces mesures peuvent s'avérer difficiles, coûteuses, ou peu pratiques à effectuer, en fonction de la matrice étudiée (IPCS 2010). En raison de ces limites, les évaluations de l'exposition sont parfois basées sur des matrices/compartiments environnementaux relativement faciles d'accès et pour lesquels les analyses sont effectuées en routine, délaissant les matrices posant plus de difficultés (Dennis *et al.* 2017).

Le nombre de données censurées à gauche dans les mesures de concentrations est lié à la performance de la méthode analytique mais aussi à la possible absence réelle des substances dans les vecteurs. Plus le nombre de données censurées est important, plus l'écart entre les estimations des expositions sous les hypothèses LB et UB sera grand (*cf.* **paragraphe 3.1.1**). Cet écart est d'autant plus creusé que la matrice ou le vecteur contribue de façon importante à l'exposition totale. La présence de données censurées à gauche et d'une large gamme de LD/LQ est souvent une source importante d'incertitude pour les estimations de l'exposition. Cette situation est particulièrement problématique lorsque les estimations de l'exposition des scénarios LB et UB conduisent à des conclusions différentes lors de la caractérisation du risque aux substances chimiques, notamment quand l'estimation de l'exposition avec le scénario LB est inférieure à la VR, et l'estimation de l'exposition avec le scénario UB est supérieure à la VR.

Parfois l'estimation de l'exposition nécessite de faire appel à différents jeux de données dans lesquels une substance chimique est dosée dans une même matrice avec des limites

analytiques différentes³⁸. La gamme de limites analytiques disponible pour une même matrice augmente l'incertitude. Pour réduire ces sources d'incertitude, l'Efsa propose une approche par étapes pour sélectionner la limite analytique (LD ou LQ) la plus appropriée, par aliment et par scénario LB/UB afin de minimiser l'influence des données censurées sur les estimations de l'exposition alimentaire (Efsa *et al.* 2018).

5.3 Le modèle d'exposition et la caractérisation du risque

L'intégration des données dans le modèle d'exposition est un véritable challenge, surtout lors de l'évaluation de l'exposition agrégée. Aujourd'hui il existe un déséquilibre entre la disponibilité des données nécessaires à l'estimation de l'exposition alimentaire, et celles nécessaires à l'évaluation des expositions non-alimentaires (von Goetz *et al.* 2017). Les concentrations de nombreuses substances chimiques dans les aliments et les données sur la consommation alimentaire sont disponibles dans la littérature scientifique et dans de grandes bases de données, ce qui n'est pas toujours le cas pour les données associées aux sources non-alimentaires. Par conséquent, l'estimation des expositions non-alimentaires demande davantage d'extrapolations et d'hypothèses. Pourtant, pour agréger au mieux les expositions et permettre par exemple d'estimer la contribution des vecteurs ou voies d'exposition à l'exposition globale, il est nécessaire que les expositions soient les plus comparables possibles (Fischer *et al.* 2020).

Reflétant une situation plus réaliste d'exposition, l'estimation des expositions combinées est au cœur des préoccupations méthodologiques des instances internationales. Plusieurs cadres de travail pour l'évaluation des risques liés aux mélanges de substances chimiques ont été proposés (Bopp *et al.* 2015 ; Rotter *et al.* 2018). En raison de la complexité de cette problématique, il existe plusieurs approches pour mener à bien une évaluation de l'exposition combinée avec une tendance à l'harmonisation des pratiques (Efsa Scientific Committee *et al.* 2019b). Le point critique dans cette évaluation est la formation des CAG, incluant la détermination des RPF, car le manque de données est un véritable obstacle. Plusieurs pistes sont évoquées pour donner plus de flexibilité à la constitution des groupes : elle peut être basée sur une co-occurrence ou sur un ensemble de points communs tels que le cadre réglementaire, les propriétés physico-chimiques, les caractéristiques définissant le danger, etc. (Efsa Scientific Committee *et al.* 2019a ; Efsa Scientific Committee *et al.* 2019b).

Une fois l'exposition combinée estimée, comment le risque peut-il être évalué ? La caractérisation du risque à une substance chimique se fait voie par voie, par comparaison du niveau d'exposition externe à une VR (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 2.5**). Les VR établies par voie d'exposition ont un sens en termes de risque global si la voie d'exposition à la substance chimique est unique. Ceci serait valable dans le cas d'une exposition combinée à un mélange

³⁸ Cela peut provenir du fait de laboratoires différents, de méthodes analytiques différentes, d'évolution dans la méthode analytique, etc.

de substances provenant d'un seul vecteur et voie d'exposition et dans le cas où des RPF seraient disponibles. Par exemple, l'exposition combinée aux PCB-NDL³⁹ est principalement alimentaire (Efsa 2005), elle peut donc être comparée à la DJT de 10 ng/kg pc/j pour évaluer le risque global. En revanche, dans le cas où plusieurs voies d'exposition sont possibles, il n'existe pas encore de solution pour caractériser le risque. Pour prendre en compte le risque global, c'est-à-dire provenant d'exposition combinée et multi-voies, il est nécessaire de s'intéresser au devenir des substances chimiques dans le corps car il n'est pas réaliste de simplement sommer ces expositions.

6 Les conclusions

Les approches indirectes (*cf.* chapitre 1, Figure 8), généralement moins coûteuses que les approches directes, fournissent des informations importantes pour l'évaluation de l'exposition. Il existe différentes façons d'estimer l'exposition d'un individu à une ou des substances chimiques. L'approche par palier permet d'affiner les expositions selon la problématique de départ, le caractère urgent de la demande et la disponibilité des données pour mener à bien l'ERS (U.S. EPA 2001). L'évaluation de l'exposition combinée, simple ou multivoies, est particulièrement intéressante lors de la réalisation d'évaluations de groupes spécifiques d'individus qui partagent les mêmes caractéristiques, par exemple géographiques ou comportementales (Anses 2017b). Elle décrit de manière plus réaliste l'exposition dans le « monde réel », mais introduit également une part de complexité et d'incertitude supérieure à celle présente dans les évaluations d'exposition plus traditionnelles. Aucune solution n'est recommandée pour évaluer le risque lié à l'exposition combinée. Le passage de l'exposition externe à la dose interne grâce au facteur de biodisponibilité peut s'avérer insuffisant pour estimer correctement cette concentration sachant que des méthodes plus fines existent. Il est alors nécessaire d'aller plus loin dans l'évaluation en s'intéressant au lien entre l'exposition externe et la concentration en biomarqueur d'exposition dans le corps humain afin de mieux caractériser le risque.

7 La bibliographie

- AFSSA et INRA. Etude des Consommations Alimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3 (CALIPSO). 2006.
- AMBRUS, Á., Z. HORVÁTH, Z. FARKAS, E. DOROGHÁZI, et al. Pilot study in the view of a Pan-European dietary survey – adolescents, adults and elderly. EFSA Supporting Publications, 2013, 10(11), 508E.
- ANSES. Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011.

³⁹ Somme des 6 congénères : PCB 28, 52, 101, 138, 153 et 180. Le RPF pour chaque congénère vaut 1.

- ANSES. Rapport interne de l'Anses relatif aux valeurs sanitaires de référence (VR) - Guide des pratiques d'analyse et de choix. 2012.
- ANSES. Avis de l'Anses relatif à l'Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013.
- ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif à l'Exposition agrégée au plomb : prise en compte des différentes voies d'exposition. 2014.
- ANSES. Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques : revue de la littérature et recommandations pour l'Anses. Maisons-Alfort : 2016.
- ANSES. Avis et rapport sur l'Actualisation de la base de données des consommations alimentaires et l'estimation des apports nutritionnels des individus vivant en France par la mise en oeuvre de la 3ème étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Etude INCA3). 2017a.
- ANSES. Mélanges de substances chimiques : comment les identifier et évaluer les risques pour la santé ? In Proceedings of the Rencontres scientifiques de l'Anses. 2017b.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de l'exposition et valeurs de référence pour les poussières sédimentées dans les environnements intérieurs. 2019a.
- ANSES. Caractérisation des transferts de pollution de l'air extérieur vers l'intérieur des bâtiments - Annexe 12 Rapport de convention de recherche et développement Anses-CSTB Impact de la pollution extérieure sur la qualité de l'air intérieur. 2019b.
- ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif à l'Evaluation de l'exposition agrégée aux pyréthriinoïdes en population générale. 2019c.
- ANSES. Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur. 2020.
- BEKÖ, G., C. J. WESCHLER, S. LANGER, M. CALLESEN, et al. Children's Phthalate Intakes and Resultant Cumulative Exposures Estimated from Urine Compared with Estimates from Dust Ingestion, Inhalation and Dermal Absorption in Their Homes and Daycare Centers. PLOS ONE, 2013, 8(4), e62442.
- BERGLUND, M., C.-G. ELINDER AND L. JÄRUP. Human exposure assessment - An introduction. Edition ed.: WHO, 2001.
- BERONIUS, A., J. ZILLIACUS, A. HANBERG, M. LUIJTEN, et al. Methodology for health risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. Food and Chemical Toxicology, 2020/09/01/ 2020, 143, 111520.
- BEVAN, R., T. BROWN, F. MATTHIES, C. SAMS, et al. Human biomonitoring data collection from occupational exposure to pesticides. EFSA Supporting Publications, 2017, 14(3), 1185E.
- BOPP, S., E. BERGGREN, A. KIENZLER, S. VAN DER LINDEN, et al. Scientific methodologies for the assessment of combined effects of chemicals – a survey and literature review. 2015.
- BOULBRY, G. Enquêtes verbales et biais méthodologiques. Le cas des seniors et de leurs non-réponses. La Revue des Sciences de Gestion, 2006, 222(6), 69-78.
- BUTORI, R. AND B. PARGUEL. Les biais de réponse - Impact du mode de collecte des données et de l'attractivité de l'enquêteur. AFM, 2010.
- COHEN HUBAL, E. A., T. DE WET, L. DU TOIT, M. P. FIRESTONE, et al. Identifying important life stages for monitoring and assessing risks from exposures to environmental contaminants: Results of a World Health Organization review. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2014/06/01/ 2014, 69(1), 113-124.

- CRAIG, C. L., A. L. MARSHALL, M. SJÖSTRÖM, A. E. BAUMAN, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, Aug 2003, 35(8), 1381-1395.
- CRÉPET, A., S. DENYS AND M. HULIN. Exposition agrégée, combinée, cumulées à des substances chimiques et risques associés. *Environnement, Risques & Santé*, 09/01 2012, 11(5), 424-425.
- DELMAAR, C., B. BOKKERS, W. TER BURG AND G. SCHUUR. Validation of an aggregate exposure model for substances in consumer products: a case study of diethyl phthalate in personal care products. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 10/29, 12/23/received, 05/27/accepted 2015, 25(3), 317-323.
- DENNIS, K. K., E. MARDER, D. M. BALSHAW, Y. CUI, et al. Biomonitoring in the Era of the Exposome. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(4), 502-510.
- DUDZINA, T., C. J. DELMAAR, J. W. BIESTERBOS, M. I. BAKKER, et al. The probabilistic aggregate consumer exposure model (PACEM): validation and comparison to a lower-tier assessment for the cyclic siloxane D5. *Environ Int*, Jun 2015, 79, 8-16.
- EFROYMSON, R. A. AND D. L. MURPHY. Ecological risk assessment of multimedia hazardous air pollutants: estimating exposure and effects. *Sci Total Environ*, 2001/07// 2001, 274(1-3), 219-230.
- EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food *EFSA Journal*, 2005, 284(1).
- EFSA. Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. *EFSA Journal*, 2010, 8(3), 1557.
- EFSA. International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals. *EFSA Journal*, 2013a, 11(7).
- EFSA. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA Journal*, 2013b, 11(7), 3293.
- EFSA. Guidance on the EU Menu methodology. *EFSA Journal*, 2014, 12(12), 77.
- EFSA. The principles and methods behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessment. *EFSA Journal*, 2018, 16(1), 5122.
- EFSA, D. ARCELLA AND J. A. GÓMEZ RUIZ. Use of cut-off values on the limits of quantification reported in datasets used to estimate dietary exposure to chemical contaminants. *EFSA Supporting Publications*, 2018, 15(7), 1452E.
- EFSA, J. DORNE, A. CRÉPET, J. TE BIESEBEEK, et al. Human risk assessment of multiple chemicals using component-based approaches: A horizontal perspective. 2020.
- EFSA PPR PANEL. Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. *EFSA Journal*, 2013, 11(12), 347.
- EFSA SCIENTIFIC COMMITTEE, A. HARDY, D. BENFORD, T. HALLDORSSON, et al. Draft guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*, 2018.
- EFSA SCIENTIFIC COMMITTEE, S. MORE, V. BAMPIDIS, D. BENFORD, et al. Genotoxicity assessment of chemical mixtures. *EFSA Journal*, 2019a, 17(1), e05519.

- EFSA SCIENTIFIC COMMITTEE, S. J. MORE, V. BAMPIDIS, D. BENFORD, et al. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*, 2019b, 17(3), e05634.
- EMBRY, M. R., A. N. BACHMAN, D. R. BELL, A. R. BOOBIS, et al. Risk assessment in the 21st century: Roadmap and matrix. *Critical Reviews in Toxicology*, 2014/08/01 2014, 44(sup3), 6-16.
- EUROPEAN COMMISSION'S JOINT RESEARCH CENTER. Exposure Factors Sourcebook for Europe - DATA SOURCES AND QUALITY 6.7.2006 2006.
- EUROPEAN COMMISSION'S JOINT RESEARCH CENTER. ExpoFacts database. In., 2007.
- FAO. Dietary Assessment: A resource guide to method selection and application in low resource settings. Rome: 2018.
- FISCHER, B. C., S. ROTTER, J. SCHUBERT, P. MARX-STOELTING, et al. Recommendations for international harmonisation, implementation and further development of suitable scientific approaches regarding the assessment of mixture effects. *Food and Chemical Toxicology*, 2020/07/01/ 2020, 141, 111388.
- FOURNIER, K., P. GLORENNEC AND N. BONVALLOT. Construction de valeurs toxicologiques de référence adaptées à la prise en compte des mélanges en évaluation des risques sanitaires : méthodes existantes et applications récentes. *Environ Risque Sante*, 2014, 13(3).
- FRÉRY, N., L. GULDNER, A. S. SAOUDI, R. GARNIER, et al. 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.
- INSEE. Enquête Emploi du temps 2009-2010. 2010.
- INSEE. Séminaire méthodologique - les enquêtes multimodales. In., 2014.
- IPCS. Assessment of combined exposures to multiple chemicals : report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. In. Geneva: World Health Organization, 2009a.
- IPCS. Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food. In E.H.C. 240 ed. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Geneva, Switzerland WHO Press, World Health Organization, 2009b.
- IPCS and WHO. Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards. Edition ed., 2010. ISBN 978 92 4 154807 6.
- MEEK, M. E. B., A. R. BOOBIS, K. M. CROFTON, G. HEINEMEYER, et al. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011/07/01/ 2011, 60(2, Supplement), S1-S14.
- METROPOLIS, N. AND S. ULAM. The Monte Carlo Method. *Journal of the American Statistical Association*, 1949, 44(247), 335-341.
- MORAWSKA, L., M. R. MOORE AND Z. D. RISTOVSKI. Health impacts of ultrafine particles. Desktop literature review and analysis. Canberra: 2004.
- NIHR AND MRC. Food frequency questionnaires. In.
- OBERDÖRSTER, G., E. OBERDÖRSTER AND J. OBERDÖRSTER. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(7), 823-839.
- PAUSTENBACH, D. J. The practice of exposure assessment: a state-of-the-art review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, Jul-Sep 2000, 3(3), 179-291.

- PRINTEMPS N., ROUSSELLE. C. Identification du danger. In L.T. DOC ed. Risques chimiques liés aux aliments. Principes et applications. Paris, 2018.
- RÈGLEMENT (UE) n°2017/644 DE LA COMMISSION DU 5 AVRIL 2017 portant fixation des méthodes de prélèvement et d'analyse d'échantillons à utiliser pour le contrôle des teneurs en dioxines, en PCB de type dioxine et en PCB autres que ceux de type dioxine de certaines denrées alimentaires et abrogeant le règlement (UE) n 589/2014.
- REINA, V., S. KEPHALOPOULOS, I. ZENIE, M. PINA DE MENEZES BORGES, et al. Harmonising and integrating existing exposure factors systems world-wide: feasibility study report. Luxembourg (Luxembourg): 2014.
- ROTTER, S., A. BERONIUS, A. R. BOOBIS, A. HANBERG, et al. Overview on legislation and scientific approaches for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: the potential EuroMix contribution. *Critical Reviews in Toxicology*, 2018/10/21 2018, 48(9), 796-814.
- SALTHAMMER, T., Y. ZHANG, J. MO, H. M. KOCH, et al. Assessing Human Exposure to Organic Pollutants in the Indoor Environment. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(38), 12228-12263.
- SHELDON, L. S. Exposure framework. In I.R. KRIEGER ed. *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology*. Waltham, MA, 2010, vol. 1.
- TEBBY, C., H. VAN DER VOET, G. DE SOUSA, E. RORIJE, et al. A generic PBTK model implemented in the MCRA platform: Predictive performance and uses in risk assessment of chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, 2020/08/01/ 2020, 142, 111440.
- U.S. EPA. General Principles For Performing Aggregate Exposure And Risk Assessments 2001.
- U.S. EPA. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. 2002.
- U.S. EPA. Framework for Cumulative Risk Assessment. Washington Office, Washington, DC: 2003.
- U.S. EPA. Exposure Factors Handbook. Washington, DC: 2011.
- U.S. EPA. Guidelines for Human Exposure Assessment. Washington, D.C.: 2019a. EPA/100/B-19/001.
- U.S. EPA. Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter (Final Report, Dec 2019). Washington, DC,; 2019b.
- U.S. EPA. Exposure Assessment Tools by Tiers and Types - Aggregate and Cumulative. In., 2020.
- VAN DER VOET, H., W. J. DE BOER, J. W. KRUISSELBRINK, P. W. GOEDHART, et al. The MCRA model for probabilistic single-compound and cumulative risk assessment of pesticides. *Food and Chemical Toxicology*, 2015/05/01/ 2015, 79, 5-12.
- VAN DER VOET, H., J. W. KRUISSELBRINK, W. J. DE BOER, M. S. VAN LENTHE, et al. The MCRA toolbox of models and data to support chemical mixture risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 2020/02/11/ 2020, 111185.
- VAN OOIJEN, H. J., H. VAN DER VOET AND M. I. BAKKER. Identification and handling of uncertainties in dietary exposure assessment 2009.
- VERGER, D. Les enquêtes ménages par internet : les expériences récentes à l'Insee In Séminaire de Méthodologie Statistique du département des méthodes statistiques : Les enquêtes "multimode". 2013.
- VON GOETZ, N., R. PIROW, A. HART, E. BRADLEY, et al. Including non-dietary sources into an exposure assessment of the European Food Safety Authority: The challenge of multi-sector

- chemicals such as Bisphenol A. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2017/04/01/ 2017, 85, 70-78.
- WEISS, J. M., Å. GUSTAFSSON, P. GERDE, Å. BERGMAN, et al. Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere*, 2018/10/01/ 2018, 208, 40-49.
- WHO Reliable evaluation of low-level contamination of food - Addendum of the report on GEMS/Food-EURO Second Workshop of the 26-27th May 1995. 2013.
- WORMUTH, M., M. SCHERINGER, M. VOLLENWEIDER AND K. HUNGERBÜHLER. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal*, Jun 2006, 26(3), 803-824.
- ZARTARIAN, V. G., G. GLEN, L. SMITH AND J. XUE. SHEDS-Multimedia Model Version 3 (a) Technical Manual; (b) User Guide; and (c) Executable File to Launch SAS Program and Install Model. Washington, DC: 2008.
- ZEGHNOUN, A. et F. DOR. Description du budget espace-temps et estimation de l'exposition de la population française dans son logement. Saint-Maurice (France) 2010.
- ZHANG, Z., C. KLEINSTREUER, J. F. DONOHUE AND C. S. KIM. Comparison of micro- and nano-size particle depositions in a human upper airway model. *Journal of Aerosol Science*, 2005/02/01/ 2005, 36(2), 211-233.

CHAPITRE 3 : L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION INTERNE A UNE SUBSTANCE CHIMIQUE

Lors d'une exposition, la substance chimique traverse plus ou moins facilement la barrière biologique du corps humain (peau, alvéole pulmonaire, tractus gastro-intestinal) (**Figure 15**), avant d'être potentiellement distribuée, métabolisée et enfin excrétée (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**). L'exposition interne fait donc référence à la présence d'une substance dans le corps, sa définition englobe ainsi la dose interne et la concentration en biomarqueurs d'exposition. La dose interne est définie comme la concentration d'une substance chimique absorbée par l'organisme, et disponible pour interagir biologiquement avec un ou des organes cibles (IPCS 2010 ; Paustenbach and Galbraith 2006 ; Paustenbach 2000). L'imprégnation désigne la concentration d'un biomarqueur d'exposition dans l'organisme (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) (Fillol and Lefranc 2018). En théorie, cette concentration est l'un des rares moyens fournissant une mesure intégrée de l'exposition à une substance chimique, c'est-à-dire prenant en compte les différentes voies d'exposition et donc potentiellement les diverses sources et vecteurs de cette substance. Cette mesure reflète également le rôle des facteurs d'exposition, c'est-à-dire toutes les conditions réelles d'exposition (effort physique, hygiène, habitudes de vie, alimentation, etc.). Le niveau d'imprégnation peut donc être envisagée comme un « *Gold Standard* » pour l'évaluation de l'exposition à une substance chimique (Sheldon and Cohen Hubal 2009).

Ce chapitre présente les études de biosurveillance humaine dans le contexte de l'évaluation des risques, l'interprétation des niveaux d'imprégnation, et enfin l'évaluation du risque au regard de la mesure de biomarqueurs d'exposition.

1 Mesurer l'exposition interne d'une population : la biosurveillance humaine

Dans le domaine de la santé environnementale, l'étude de biosurveillance (définie dans le **chapitre 1, paragraphe 1.3**), produit des informations sur la prévalence de l'exposition aux polluants environnementaux et sur leur impact sur la santé publique (Choi *et al.* 2015). Les études de biosurveillance permettent d'atteindre de nombreux objectifs (Bolduc 2020 ; U.S. EPA 2019) :

- Améliorer la compréhension de l'exposition et renforcer l'évaluation et la gestion des risques sanitaires, notamment pour des populations vivant à proximité d'endroits affectés par une activité polluante ;
- Suivre les tendances temporelles et/ou géographiques, et identifier des populations vulnérables comme les enfants (WHO 2015) ;

- Estimer l'impact de politiques publiques, de la réglementation, ou de mesures de gestion comme la décontamination de sols d'anciennes zones industrielles (Sobus *et al.* 2015 ; U.S. EPA 2019) ;
- Identifier des manques dans les données sur des populations peu étudiées (adolescents, personnes âgées) ou sur des substances chimiques peu documentées (substances chimiques émergentes).

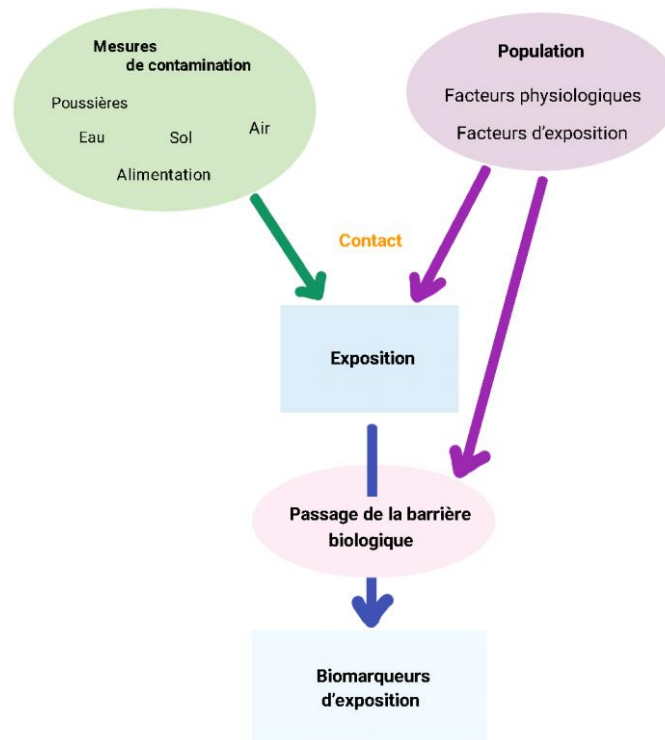


Figure 15 : Illustration schématique des biomarqueurs d'exposition et de leur caractère intégratif.

L'amélioration de la sensibilité des méthodes analytiques, de la capacité analytique et l'apparition d'une prise de conscience sociale envers l'exposition à la pollution, ont augmenté rapidement le développement et l'application de l'imprégnation en tant qu'indicateur pour évaluer l'exposition humaine (Smolders *et al.* 2014).

1.1 Le contexte de la biosurveillance humaine en Europe et en France

La mesure des substances chimiques dans les matrices biologiques a d'abord été utilisée en médecine du travail, dès les années 1930, à des fins de protection de la santé des travailleurs exposés. La mesure de la concentration en plomb dans le sang d'une population de travailleurs aux Etats-Unis (Kehoe *et al.* 1933), ou la mesure des métabolites du benzène dans l'urine (Yant *et al.* 1936) sont les premiers exemples de biosurveillance humaine sur le lieu de travail. Au début des années 1960, les techniques analytiques se sont améliorées et ont permis de mesurer de faibles concentrations de substances chimiques dans les matrices biologiques. Elles ont

contribué à l'extension de la biosurveillance dans des populations autres que celle des professionnels. En 1977, la directive n°77/312/CEE exige que les Etats Membres mettent en place une procédure commune concernant la surveillance biologique de la population vis-à-vis du risque saturnin. Hormis cette directive, aucune ne fut promulguée par le Conseil de l'Union Européenne pour les 25 années qui suivirent (Angerer *et al.* 2007). A ma connaissance, il n'existe toujours pas de cadre réglementaire aujourd'hui pour la mise en œuvre d'étude de biosurveillance. En 2004, la Commission de l'UE a approuvé le plan d'action Européen pour l'environnement et la santé dans lequel les États Membres ont confirmé leur intérêt à « développer une approche cohérente de la surveillance biologique » de la population générale. L'Europe a alors initié l'harmonisation des pratiques de biosurveillance entre les Etats Membres grâce à des projets tels que « *Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale* (COPHES) / *Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on an European Scale* » (DEMOCOPHES) ou encore « *European Human Biomonitoring Initiative* » (HBM4EU). Le projet HBM4EU est un « *European Joint Project* » (EJP) qui s'inscrit dans le programme de recherche Européen Horizon 2020. Il a notamment pour but d'harmoniser les procédures de biosurveillance humaine en Europe et de fournir des données comparables d'exposition interne aux substances chimiques. Ce projet rassemble des scientifiques, des évaluateurs du risque et des gestionnaires du risque de 30 pays, mais également l'Agence Européenne de l'environnement et la Commission Européenne. Les efforts pour mettre en place les études de biosurveillance humaine et pour améliorer et harmoniser les méthodes utilisées sont devenus une préoccupation internationale comme le montre le **Tableau 18** et le **Tableau 19** de l'**Annexe 3**.

En France, dans le cadre du premier Plan National Santé Environnement (PNSE), l'Institut de Veille Sanitaire (aujourd'hui SPF) a lancé la première étude de biosurveillance en population générale aux métaux, POP et pesticides : l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS, 2006-2007) (Fréry *et al.* 2013). La loi du Grenelle de l'environnement de 2009 (n°2009-967 du 3 août 2009) a mené à la constitution d'un programme national de biosurveillance. C'est dans ce cadre que l'Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN) a été initiée en 2014 par SPF. Les résultats de cette dernière sont disponibles pour certaines substances⁴⁰ (Fillol *et al.* 2020). D'autres études ont été menées sur des populations spécifiques en France comme indiqué dans le **Tableau 4**.

1.2 Etablir une stratégie de biosurveillance adaptée

La conception d'une étude de biosurveillance comprend plusieurs étapes clés (**Figure 16**). Ces étapes se succèdent de manière séquentielle : par exemple l'étape de « sélection des biomarqueurs d'exposition » découle de la problématique de l'étude et de l'étape

⁴⁰ Les mesures en bisphénols, phtalates, éthers de glycol, parabènes, perfluorés et bromés sont disponibles sur le site de SPF (à la date du 10 décembre 2020).

d'identification de la population cible. Cette étape de sélection précède l'étape de recrutement et du recueil du consentement des participants, et elle est également guidée par des considérations statistiques (prise en compte de la variabilité), toxicocinétiques, éthiques⁴¹ et de communication (capacité à communiquer des résultats et à les interpréter vis-à-vis du participant).

Tableau 4 : Revue des études de biosurveillance en France.

Etudes	Années
Etude d'imprégnation au mercure de la population guyanaise	1994-2005
Evaluation des risques sanitaires liés à la pollution d'origine industrielle de Salsigne (Aude)	1997
Etude d'imprégnation aux pesticides de femmes enceintes (cohorte Pélagie) en Bretagne	2002-2011
TI MOUN - Cohorte de femmes enceintes, résidentes en Guadeloupe : pesticides organochlorés/conséquences sur la grossesse, le développement intra-utérin et postnatal	2004-2007
Etude d'imprégnation en dioxines et PCB-DL des populations vivant à proximité d'incinérateurs d'ordures ménagères	2005-2007
Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3 (CALIPSO)	2006
Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS)	2006-2007
Etude d'imprégnation à l'arsenic dans une population vivant à Neuves-Maisons (Lorraine)	2007
Etude d'imprégnation aux ETM dans une population vivant à Viviez (Aveyron)	2008
Etude d'imprégnation des enfants au plomb	2008-2011
Etude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce	2009-2011
Étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE)	2011-aujourd'hui
Imprégnation de la population antillaise par la chlordécone et certains composés organochlorés : étude Kannari	2013-2014
Étude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN)	2014-2016
Etude d'imprégnation combinée à une approche participative pour la gestion d'une situation de sols pollués dans le Gard	2015-2017

Les considérations statistiques guident également l'étape de recrutement de la population, car elles donnent lieu à la définition du plan de sondage de la population, dont le but est de s'assurer que la population recrutée est représentative de la population cible. La communication intervient également à cette étape pour maximiser l'adhésion des participants à l'étude et les informer correctement de la teneur de l'étude *via* la signature d'un consentement éclairé. Les connaissances toxicocinétiques des substances chimiques et des biomarqueurs d'exposition fournissent des informations quant à la planification temporelle de la collecte des échantillons. Parfois les étapes de sélection du biomarqueur d'exposition et de la matrice se produisent en même temps, car il est important de choisir le couple « biomarqueur/matrice » le plus pertinent, dont la principale caractéristique doit être sa

⁴¹ Autorisation par l'intermédiaire de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil).

capacité à maximiser la fréquence de détection de l'exposition. Ce choix est particulièrement difficile et complexe car il est souvent peu documenté (Slimani *et al.* 2020).

Une fois les échantillons de matrices biologiques collectés, ils sont conservés dans une biothèque. Ce stockage permet de programmer les mesures analytiques des biomarqueurs d'exposition sur plusieurs années, permettant d'étaler l'effort analytique et les coûts.



Figure 16 : Principales étapes d'une étude de biosurveillance, adapté de (National Research Council 2006).

1.2.1 L'identification de la population cible

En France, la biosurveillance est un outil important pour soutenir l'élaboration des politiques publiques en matière d'environnement et de santé car elle fournit des informations sur l'exposition réelle de la population aux polluants environnementaux, les effets sur la santé et/ou la sensibilité de la population à ces polluants. Elle est classiquement menée en population générale lorsque la problématique concerne l'exposition à un niveau national (**Tableau 4**). Une

enquête transversale⁴² est alors lancée pour mesurer l'imprégnation dans un échantillon aléatoire de la population générale.

Lorsque la problématique concerne l'évolution de l'imprégnation des individus et des facteurs de risques, une **enquête longitudinale**⁴³ est conduite. Les participants sont suivis dans le temps et plusieurs échantillons biologiques sont prélevés sur chaque individu à différents moments ou périodes de vie. La cohorte de naissance consiste à évaluer l'exposition périnatale et à suivre les enfants pour évaluer les effets associés sur la santé se produisant plus tard dans la vie (Dereumeaux *et al.* 2016; Heude *et al.* 2015).

Les études d'imprégnation peuvent également cibler des populations spécifiques présentant une fenêtre de susceptibilité ou une vulnérabilité plus importante (*cf.* **chapitre 2, paragraphe 1.1**), comme les femmes enceintes⁴⁴ et les enfants⁴⁵. Les études de biosurveillance spécifiques sont aussi mises en place dans des contextes de fortes pollutions : anciens sites miniers (SPF 2018), rejets industriels dans les rivières (Anses 2011), ou encore suite à l'utilisation massive de pesticides contenant de la chlordécone (Dereumeaux and Saoudi 2018).

Dans la suite de ce chapitre, nous ne traiterons que des études en population générale.

1.2.2 La sélection des biomarqueurs d'exposition

Comme leur nom l'indique, les biomarqueurs d'exposition permettent d'évaluer l'exposition à une substance chimique sur la base de leur mesure (substance ou métabolites) dans une matrice biologique (National Research Council (US) 1991). En soi, la quantification d'un biomarqueur d'exposition dans une matrice biologique prouve seulement que la substance chimique est présente dans l'organisme. Si la substance n'est pas connue pour être endogène, on peut en conclure qu'il y a eu un transfert de l'environnement externe à l'organisme humain.

Un biomarqueur d'exposition se caractérise par différents critères (National Research Council 2006) :

- Il doit être sensible : le biomarqueur d'exposition doit être capable de renseigner sur la présence de la substance chimique concernée ou ses métabolites après exposition. Il doit varier de façon constante et quantitative en fonction de l'ampleur de l'exposition (en particulier à faibles doses) ;

⁴² Etude sur une durée limitée permettant de décrire un phénomène dans un ou plusieurs groupes d'individus à un instant t.

⁴³ Etude permettant de suivre pendant une longue période un phénomène dans un ou plusieurs groupes d'individus par des observations périodiques.

⁴⁴ Période de vie critique en raison des changements physiologiques qui surviennent pendant la grossesse et l'allaitement. Par exemple, remobilisation du plomb osseux pendant la grossesse et la période *post-partum*, ce qui augmente les risques d'exposition du fœtus au plomb.

⁴⁵ Les enfants présentent des différences toxicocinétiques et toxicodynamiques par rapport aux adultes : immaturité des systèmes enzymatiques métaboliques, mécanismes de clairance entraînant une demi-vie plus longue des substances chimiques, immaturité cellulaire, etc.

- Il doit être spécifique à la substance chimique ou à ses métabolites d'intérêt, c'est-à-dire qu'il doit être un marqueur d'exposition non ambigu ;
- Il doit être pertinent au regard de la matrice biologique prélevée et doit prendre en compte les propriétés toxicocinétiques de la substance chimique (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**).

Il est également important de déterminer la « forme » chimique sous laquelle le biomarqueur d'exposition doit être analysé (composé parent ou métabolite, forme conjuguée/libre/totale, forme spécifique) afin de recourir à la méthode analytique la plus appropriée (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.3** et **Annexe 4**). Par exemple la plupart des POP sont analysés sous leur forme parente alors que les polluants non persistants sont le plus souvent analysés sous leur forme métabolite, après hydrolyse enzymatique du composé parent. Les ETM peuvent également être dosés en tenant compte de leurs différentes formes (spéciation) comme c'est le cas de l'arsenic (forme totale, inorganique et dérivés méthylés) (Fréry *et al.* 2013).

Ont été définis plusieurs centaines de biomarqueurs d'exposition relatifs aux substances chimiques (U.S. EPA 2019) mesurables dans les matrices biologiques. Dans la dernière étude de biosurveillance NHANES (CDC 2019), 352 biomarqueurs d'exposition ont été mesurés. Les grandes familles de biomarqueurs d'exposition sont : les ETM, les pesticides organochlorés, les pyréthrinoides, les pesticides organophosphorés, les PCB, les PCDD/F, les PFC, les RFB, les HAP, les phtalates, les COV.

Ne pouvant inclure tous les biomarqueurs d'exposition existants dans une étude de biosurveillance, ils sont hiérarchisés et choisis en fonction de différents critères⁴⁶ (Fréry *et al.* 2013), comme :

- L'occurrence de la substance chimique dans l'environnement ;
- Le volume de production de la substance et son utilisation, le cas échéant ;
- Le potentiel toxique de la substance ;
- Le caractère émergent de la substance au regard de la contamination environnementale ;
- Le besoin d'évaluer l'efficacité des actions gouvernementales (législation, communication) mises en œuvre pour réduire l'exposition à la substance ;
- Le manque de données concernant la substance ;
- La faisabilité de la mesure.

Dans l'étude ESTEBAN, le processus de hiérarchisation des biomarqueurs d'exposition était basé sur une méthode d'élicitation d'experts incluant l'identification des dangers, les caractéristiques de l'exposition et les préoccupations sociétales (Fillol *et al.* 2014).

⁴⁶ Ces critères sont valables pour les études de surveillance en général (EAT par exemple).

1.2.3 Sélection de la matrice biologique

La matrice biologique doit être facilement accessible et en quantité suffisante dans des conditions de routine, et sans inconfort ni risque inacceptable pour la santé de l'individu. Pour ces raisons, le sang et l'urine sont les matrices biologiques les plus couramment utilisées dans les enquêtes de biosurveillance à grande échelle (Angerer *et al.* 2007). Cependant, dans des études de recherche ou de biosurveillance ciblée, d'autres matrices peuvent être prélevées comme les cheveux, le lait maternel, le sang du cordon ombilical ou encore les échantillons d'air exhalé (National Research Council 2006) (*cf.* **Annexe 1**).

Comme évoqué précédemment, le choix du couple « biomarqueur/matrice » peut s'avérer compliqué en raison du manque de données toxicocinétiques, notamment liées au métabolisme. Ce choix est souvent déterminé par extrapolation des connaissances disponibles pour d'autres substances chimiques possédant des propriétés physico-chimiques proches. L'existence et la performance des méthodes analytiques peuvent aussi parfois guider le choix de la matrice. Ces méthodes mises en œuvre pour mesurer les biomarqueurs d'exposition dans les matrices biologiques sont présentées dans le **chapitre 1, paragraphe 1.3** et en **Annexe 4**. La sensibilité de ces méthodes en termes de détection et de quantification est une caractéristique cruciale pour mesurer de manière fiable la concentration des biomarqueurs d'exposition dans une matrice (Choi *et al.* 2015).

1.2.3.1 Les matrices communément prélevées en population générale

La collecte du sang implique des méthodes plutôt invasives. Prélever du sang à partir du doigt (sang capillaire) est moins invasif, mais dans ce cas il faut que la concentration du biomarqueur d'exposition soit la même dans les échantillons de sang veineux et de sang capillaire (Bocato *et al.* 2019). Le volume prélevé doit également être suffisant pour effectuer les mesures, notamment dans le cas où les substances chimiques recherchées nécessitent des méthodes d'extraction différentes. Le sang est une matrice souvent privilégiée pour les substances chimiques persistantes car leur niveau de concentration y est plus élevé que dans l'urine (U.S. EPA 2019). Par exemple, la mesure de l'exposition au plomb est réalisée dans le sang car elle reflète l'exposition tout au long de la vie, alors qu'une mesure dans l'urine fournirait des indications uniquement sur les expositions récentes (Jakubowski 2012). Même si cette matrice est adaptée aux substances persistantes, elle ne l'est pas pour toutes. C'est le cas du mercure, qu'il soit organique ou inorganique : sa mesure dans le sang exprime de récentes expositions et ne fournit pas d'information quant à l'exposition historique ; la mesure devra alors être faite dans les cheveux (Fréry *et al.* 2013).

L'urine présente les avantages d'une collecte moins invasive, d'une grande accessibilité et en grande quantité, permettant la détermination de très faibles concentrations de substances suite à une exposition environnementale. Elle est la matrice usuelle des études de biosurveillance humaine à grande échelle (Smolders *et al.* 2014). Elle est également fréquemment utilisée pour la biosurveillance de l'exposition à des substances non persistantes,

qui ont généralement des demi-vies courtes dans l'organisme (par exemple inférieures à 24 heures), et sont donc rapidement éliminées par ce biais (Smolders *et al.* 2009; U.S. EPA 2019).

D'autres matrices biologiques, telles que les cheveux et les ongles, peuvent également être intéressantes (Alves *et al.* 2014 ; Bocato *et al.* 2019 ; Gutiérrez-González *et al.* 2019). Ces matrices sont collectées simplement et de manière non invasive, à un coût minimal, et sont facilement stockées et transportées. Elles permettent également de fournir des informations sur une période d'exposition longue pour certaines substances comme le mercure (Cardoso *et al.* 2010 ; Fréry *et al.* 2013). Cependant, l'emploi de ces matrices soulève des questions quant à leur fiabilité. Il a notamment été montré que la concentration de plomb dans les ongles est soumise à une très forte variabilité intra-individuelle (Gulson 1996). De plus, cette matrice peut manquer de sensibilité par rapport à certaines substances chimiques et peut être contaminée par l'usage de certains médicaments, vernis à ongles, etc. (Gutiérrez-González *et al.* 2019). Dans le cas des cheveux, la contamination de l'air et le type de soin capillaire peuvent aussi influencer sur les résultats analytiques (Angerer *et al.* 2007). Il est de plus à noter que cette matrice n'est pas adaptée pour les nouveau-nés ou les personnes âgées ou chauves car elle nécessite des prélèvements de près de 50–200 mg de cheveux (WHO 2015).

1.2.3.2 Les autres matrices prélevées lors d'études de biosurveillance ciblées

En fonction de la problématique de l'étude et de la population cible choisie, d'autres matrices biologiques peuvent être utilisées, par exemple du sang du cordon ombilical, du sang du placenta, du lait maternel, du liquide amniotique, du méconium, de l'air exhalé, du sperme, de la salive ou encore de la sueur.

Les mesures de l'imprégnation dans le sang du cordon ombilical ou du placenta caractérisent à la fois les expositions prénatales des enfants mais aussi celles de leurs mères (Smolders *et al.* 2009). Le dosage de l'imprégnation dans le lait maternel, dans le liquide amniotique et dans le méconium qualifie les expositions périnatales (Barr *et al.* 2007 ; SPF 2017).

La mesure de l'imprégnation dans les dents de lait fournit des informations sur l'exposition passée, principalement au stade fœtal, sur la base du dépôt de substances chimiques. Ces informations peuvent être pertinentes pour établir des relations entre les expositions en phase utérine et les effets neurologiques chez les jeunes. Malheureusement les dents de lait ne conviennent pas aux études de biosurveillance à grande échelle car elles ne sont pas facilement disponibles.

L'air exhalé est facile et rapide à collecter, et permet de mesurer des COV, qui sont par ailleurs difficiles à détecter dans le sang (Kim *et al.* 2012). Mais les techniques de collecte doivent être améliorées car les COV mesurés dans l'air expiré peuvent provenir d'une contamination croisée (notamment par l'air ambiant lors du prélèvement). De plus, des pertes de substances peuvent être observées lors du transport et du stockage des échantillons à long terme, par exemple par adsorption.

Les **Tableau 14**, **Tableau 15** et **Tableau 16** de l'**Annexe 1** récapitulent l'ensemble des matrices biologiques utilisées dans les études de biosurveillance en fonction des populations étudiées, les biomarqueurs d'exposition d'intérêt, et les limites associées à ces matrices.

2 L'interprétation des mesures d'imprégnation

Contrairement aux données utilisées dans les évaluations d'exposition externe (cf. **chapitre 2, paragraphe 3**), les données de biosurveillance ne nécessitent aucune hypothèse concernant les paramètres d'exposition tels que le taux d'ingestion ou d'inhalation, la biodisponibilité ou la fréquence d'exposition (Paustenbach and Galbraith 2006). Cependant toutes les mesures ne peuvent pas être utilisées directement, certaines valeurs peuvent être censurées du fait des raisons évoquées dans les **paragraphe 1.3 du chapitre 1** et **3.1.1 du chapitre 2**. De plus, les concentrations en biomarqueurs d'exposition dans les matrices biologiques sont difficilement exploitables immédiatement. En effet, elles dépendent souvent de facteurs influençant leurs niveaux tels que l'état d'hydratation de l'individu qui influence les concentrations urinaires, ou son bilan lipidique qui impacte les concentrations sanguines. La normalisation des résultats au moyen de paramètre(s) physiologique(s) permet de minimiser les variations inter-individuelles et de favoriser une meilleure interprétation et comparaison des données. Ces facteurs d'ajustements sont propres à la matrice étudiée et aux propriétés toxicocinétiques de la substance chimique considérée.

2.1 Le traitement des valeurs censurées en biosurveillance humaine

Il existe différentes manières de traiter les données censurées, dont certaines sont déjà présentées dans le **chapitre 2**. En biosurveillance humaine, le traitement de la censure repose sur un choix de valeurs ou de méthodes statistiques pour attribuer une valeur à la donnée censurée, contrairement aux pratiques en évaluation de l'exposition externe, où l'établissement de deux scénarios (LB et UB) permet d'encadrer la contamination par deux extrêmes possibles.

Plusieurs méthodes existent pour gérer la censure en biosurveillance humaine :

- éliminer les mesures d'imprégnation en-dessous des limites analytiques (LD ou LQ) (c'est-à-dire éliminer les individus ayant une valeur de biomarqueur d'exposition censurée). Cette méthode n'est pas recommandée car elle donne lieu à des biais de représentativité (Vrijheid *et al.* 2019) ;
- remplacer les données censurées par une valeur fixe comme $\frac{LQ}{2}$ ou $\frac{LQ}{\sqrt{2}}$ (Vrijheid *et al.* 2019) ;
- procéder à une imputation « simple » en attribuant une valeur entre 0 et la limite analytique donnée, tirée dans une distribution statistique modélisée à partir de la distribution des concentrations quantifiées du biomarqueur d'exposition ;

- procéder à une imputation en attribuant une valeur à l'individu à partir des autres individus de l'étude ayant des caractéristiques proches et identifiées par un modèle de régression ;
- procéder à une imputation en attribuant une valeur à l'individu à partir d'individus d'autres études ayant des caractéristiques proches et identifiées par un modèle de régression. Pour cette méthode, il est important de comprendre et de prendre en compte la variabilité des niveaux d'imprégnation entre les études.

Dans l'étude Elfe (Dereumeaux *et al.* 2018 ; Dereumeaux *et al.* 2016), les valeurs censurées des concentrations des biomarqueurs d'exposition sont gérées de façon différente selon leur fréquence. Si moins de 15 % des concentrations sont censurées, elles sont remplacées par la $\frac{LD}{2}$ si elles ne sont pas détectées et par la $\frac{(LD+LQ)}{2}$ sinon. Si plus de 15 % des concentrations sont censurées, alors elles sont imputées en utilisant un modèle de régression robuste semi-paramétrique (« *Regression on Ordered Statistics* »). Dans l'étude ENNS (Fréry *et al.* 2013), si moins de 5 % des valeurs étaient censurées, alors elles étaient remplacées par $\frac{LD}{2}$ ou $\frac{(LD+LQ)}{2}$. Si plus de 5 % des valeurs étaient censurées, alors elles étaient imputées à l'aide d'une approche d'imputation multiple, basée sur la méthode de Rubin (Rubin 1976) utilisant des modèles de régression. (Zeghnoun *et al.* 2007) ont travaillé sur l'influence des différentes méthodes de traitement de la censure sur l'interprétation des données d'imprégnation en dioxines. D'après leurs résultats, si plus de 30 % des valeurs sont censurées, il est possible que leur interprétation soit sensible au choix de la méthode de traitement, et ils recommandent de ne pas remplacer les valeurs censurées par 0 et d'utiliser un modèle de Tobit⁴⁷ (Tobin 1958) pour imputer les valeurs.

Il n'existe donc aucune recommandation internationale pour gérer les données censurées et chaque étude a sa propre façon de le faire. C'est pourquoi dans le projet HBM4EU (Vrijheid *et al.* 2019), des recommandations ont été faites pour aider à gérer les données censurées et harmoniser les pratiques, notamment :

- Pour les distributions de biomarqueurs d'exposition contenant plus de 70 % de valeurs censurées en-dessous de la LD, il est recommandé de diviser le jeu de données en deux groupes (« détecté » et « non détecté ») et de décrire les valeurs ainsi, sans les utiliser à des fins de comparaison ;
- Pour les distributions de biomarqueurs d'exposition contenant moins de 70 % de valeurs censurées, il est recommandé d'utiliser une méthode de régression sur les quantiles pour imputer les valeurs censurées.

⁴⁷ Aussi appelé modèle de régression tronqué ou modèle de régression censuré. Le but est de modéliser la probabilité que la variable dépendante appartienne à l'intervalle pour lequel elle est observable.

2.2 L'ajustement des concentrations de biomarqueurs d'exposition dans les matrices biologiques

2.2.1 L'ajustement des concentrations urinaires

Les concentrations des biomarqueurs d'exposition dans les urines sont soumises à une très grande variabilité interindividuelle mais aussi intra-individuelle. Ces variabilités sont liées par exemple à une différence du taux d'excrétion urinaire entre les individus, ou encore à la variabilité temporelle de la composition de l'urine chez un même individu (Aylward *et al.* 2014). Cette dernière est notamment associée à l'état d'hydratation des personnes qui modifie la dilution des échantillons. Cet état peut être pris en compte en ajustant les concentrations urinaires par trois types de méthodes, intégrant selon le cas (i) la concentration en créatinine, (ii) la densité urinaire, (iii) l'osmolalité.

La première approche, méthode de référence actuelle (Slimani *et al.* 2020), consiste à diviser la concentration de biomarqueur d'exposition mesurée, par la concentration de créatinine mesurée dans l'échantillon⁴⁸. La concentration du biomarqueur est alors exprimée par unité de masse de créatinine. Cette approche repose sur le postulat que, chez un individu, l'excrétion de créatinine se produit à un rythme plus constant que le débit urinaire et présente donc moins de variabilité. L'OMS a élaboré des lignes directrices statuant sur le niveau de dilution ou de concentration des échantillons urinaires (WHO 1996) : si la concentration de créatinine est relativement faible (<30 mg/dL) dans un échantillon, cela indique un échantillon dilué (débit urinaire élevé) ; si à l'inverse elle est élevée (> 300 mg/dL), cela reflète un échantillon concentré (débit urinaire faible). Cependant ces valeurs ont été remises en cause car l'âge et le sexe peuvent influencer ces seuils (Truchon *et al.* 2014) ; d'autres facteurs comme l'IMC, la masse musculaire ou le régime alimentaire entraîneraient des variations intra- et inter-individus significatives (Slimani *et al.* 2020), ce qui tend à rendre cette méthode de plus en plus discutable. En outre il est possible qu'elle ne convienne pas aux femmes enceintes ou aux enfants (Smolders *et al.* 2014). Il est à rappeler que cette correction ne convient pas aux substances chimiques dont le taux d'excrétion est dépendant du taux de production d'urine par le rein (cas de l'éthanol par exemple). L'ajustement à la créatinine doit être utilisé uniquement pour corriger les concentrations urinaires des biomarqueurs dont l'élimination rénale s'effectue selon les mêmes mécanismes que ceux de la créatinine, c'est-à-dire essentiellement par filtration glomérulaire, sans réabsorption tubulaire (Truchon *et al.* 2014).

La deuxième approche pour corriger la concentration d'un biomarqueur d'exposition tient compte de la densité urinaire, ou du poids spécifique urinaire (en anglais « *specific gravity* ») (Koch *et al.* 2014 ; Smolders *et al.* 2014). Cette approche est utilisée pour évaluer l'état d'hydratation et la variation des débits urinaires : un échantillon urinaire dilué présente une densité inférieure à 1,01 ; un échantillon urinaire concentré a une densité urinaire supérieure à 1,025. L'urine du matin est souvent la plus concentrée, sa densité est d'au moins 1,02.

⁴⁸ Ce qui implique de réaliser cette mesure de créatinine de manière systématique sur les échantillons prélevés.

L'ajustement par gravité spécifique semble moins impacté par des critères du type âge, sexe, ou masse musculaire que l'ajustement par la créatinine (Slimani *et al.* 2020 ; Truchon *et al.* 2014).

Enfin, la dernière approche pour corriger les concentrations urinaires est la prise en compte de l'osmolalité. L'osmolalité mesure la concentration d'une substance chimique, exprimée en nombre de particules « osmotiquement actives » (osmoles) par kilogramme de solvant. Cette mesure reflète mieux la capacité du rein à concentrer que la gravité spécifique. L'osmolalité des urines semble donc une alternative intéressante même si elle varie au cours de la journée en fonction de la quantité d'eau ingérée. L'ajustement par osmolalité est plus robuste aux variations de facteurs du type âge, sexe, IMC que l'ajustement par créatinine (Slimani *et al.* 2020 ; Yeh *et al.* 2015).

2.2.2 Ajustement des concentrations sanguines

Certaines substances chimiques, notamment les POP, sont des molécules lipophiles. De ce fait elles vont se lier préférentiellement aux graisses. Le sang comporte une certaine quantité de lipides nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme. Pour rendre les concentrations sanguines comparables, il est nécessaire de s'affranchir des effets du taux de matière grasse sur la concentration en substances chimiques. Les concentrations sanguines, sériques et plasmatiques sont donc corrigées en divisant la concentration du biomarqueur d'exposition par le taux de matière grasse, et ainsi exprimées par gramme de lipides.

2.3 L'interprétation temporelle de l'imprégnation

Les propriétés toxicocinétiques des substances chimiques sont un élément clé pour interpréter de façon temporelle la concentration d'un biomarqueur d'exposition (National Research Council 2006). La demi-vie d'une substance chimique reflète à la fois l'affinité de celle-ci pour la matrice biologique et l'efficacité des processus ADME de l'individu (*cf.* [chapitre 1, paragraphe 1.2.2](#)). Selon la persistance de la substance dans le corps, ou de son biomarqueur d'exposition, les concentrations peuvent refléter des expositions de quelques heures ou des expositions qui ont eu lieu pendant des décennies (Clewell *et al.* 2008 ; Fréry *et al.* 2013).

Les substances chimiques ayant une courte demi-vie (quelques jours ou même quelques heures), comme la cotinine⁴⁹, les phtalates, les phénols, les composés organiques volatils et certains pesticides, sont rapidement éliminées de l'organisme. Dans ce cas, l'imprégnation reflète une exposition très récente, c'est-à-dire celles des dernières heures. Le moment du prélèvement de la matrice biologique par rapport à la dernière exposition devient un déterminant essentiel du niveau d'imprégnation. Dans la pratique, il est généralement difficile de dire avec précision quand a eu lieu l'exposition. Ainsi, la variabilité du temps écoulé entre la

⁴⁹ Alcaloïde trouvé dans le tabac mais aussi le métabolite prédominant de la nicotine.

dernière exposition et le prélèvement d'échantillon introduit une incertitude supplémentaire dans l'interprétation des valeurs d'imprégnation. Cependant si les expositions aux substances chimiques sont relativement constantes, un biomarqueur d'exposition ayant une demi-vie courte peut fournir une mesure fiable de l'exposition interne. Par exemple, chez les personnes fumeuses, la cotinine (dont la demi-vie est de 15 à 40 heures dans le sérum sanguin) est un biomarqueur fiable de l'exposition à la nicotine (Kemmeren *et al.* 1994).

Pour les substances dont la demi-vie est de plusieurs mois ou années, comme les POP, l'imprégnation reflète des expositions ayant eu lieu sur une longue période de temps. Une fois l'individu exposé, ces substances, souvent lipophiles, passent dans le sang. Leurs concentrations dans le sang diminuent alors rapidement à mesure qu'elles s'équilibrent avec celles des tissus riches en lipides (Flesch-Janys 1996). Après l'atteinte d'un état d'équilibre, la concentration mesurée dans un échantillon de sang est liée à la **charge corporelle** et ne devrait donc pas changer de manière significative à court terme. Par contre, la substance continue de s'accumuler dans l'organisme au fil du temps, de sorte que la durée totale d'exposition, et donc par approximation l'âge de la personne, est un facteur clé pour expliquer les niveaux d'imprégnation (National Research Council 2006).

2.4 L'interprétation populationnelle et variabilité

La restitution de résultats peut se faire au niveau individuel, mais c'est rarement le cas. Elle est surtout collective avec des résultats au niveau populationnel, car l'un des objectifs des études de biosurveillance humaine est de caractériser l'exposition des populations aux substances préoccupantes. Cela nécessite l'utilisation de valeurs de référence, permettant de situer les niveaux d'imprégnation observés au regard de celles-ci. Par exemple, dans des situations de pollutions locales, la comparaison des niveaux d'imprégnation de la population locale à ceux de la population générale (**valeur de référence d'exposition** (VRE), selon Santé Publique France) permet d'objectiver des surexpositions éventuelles, d'identifier des caractéristiques menant à cette surexposition, et d'éclairer le gestionnaire sur la mise en place de mesures (Rambaud *et al.* 2017). Les comparaisons peuvent donc être « spatiales », dans ce cas deux populations différentes vont être comparées, ou « temporelles » auquel cas la comparaison concerne la même population observée à deux périodes différentes.

2.4.1 Etablir une valeur de référence d'exposition

Une VRE est une limite arbitraire entre ce qui peut être considéré comme une exposition « bruit de fond » et une exposition élevée à un biomarqueur d'exposition dans une population donnée (**Figure 17**). Elle représente donc un seuil de concentration au-delà duquel le niveau d'imprégnation de la population est jugé élevé, sans apporter d'information sur l'existence ou la possible survenue d'un effet néfaste pour la santé à ce niveau de concentration (Rambaud *et al.* 2017). La VRE n'a donc pas pour but d'évaluer un risque sanitaire : un niveau

d'imprégnation inférieur à la VRE n'exclut pas la survenue d'un effet néfaste sur la santé, que ce soit au niveau de l'individu ou même de la population. Le dépassement de la VRE n'implique pas non plus l'apparition d'un effet néfaste, mais ce dépassement peut alerter sur un niveau d'exposition élevé, demandant une analyse plus fine des déterminants de l'imprégnation (cf. **paragraphe 3.1**) et peut-être un suivi particulier du biomarqueur d'exposition dans la population.

La VRE peut être définie pour la population générale ou pour des sous-populations particulières, en fonction de l'âge, du sexe ou de l'IMC (Rambaud *et al.* 2017). Elle correspond souvent à une valeur élevée de la distribution des niveaux d'imprégnation mesurés sur la population étudiée, comme le 90^{ème} ou le 95^{ème} centile (Angerer *et al.* 2011 ; Vogel *et al.* 2019), accompagnée parfois de son intervalle de confiance à 95 %. Ce choix est fondé sur l'hypothèse que « dans une population suffisamment grande pour servir de référence, et sans exposition particulière à la substance d'intérêt, une partie minimale de cette population présente des niveaux d'exposition *a priori* anormalement élevés, qu'il convient d'exclure pour déterminer le niveau caractérisant le bruit de fond de référence de l'exposition » (Rambaud *et al.* 2017).

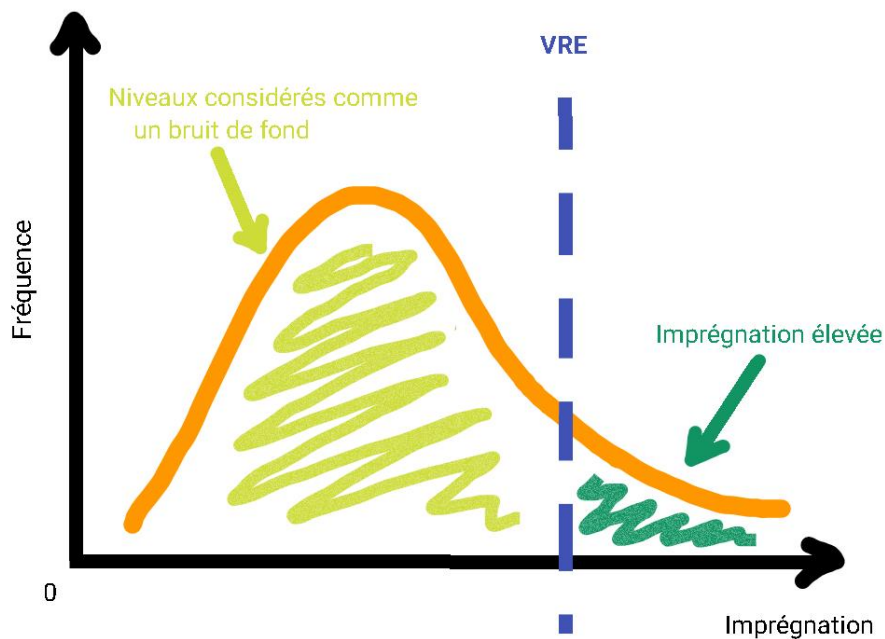


Figure 17 : Interprétation de la valeur de référence d'exposition (VRE) par rapport à la distribution des niveaux d'imprégnation.

Fréquence : nombre d'individus

En répétant les enquêtes de biosurveillance, il est possible de mettre en lumière une évolution du bruit de fond d'exposition de la population. Cette évolution peut rendre compte par exemple de l'efficacité de mesures ciblées de réduction de l'exposition. La VRE évolue donc

dans le temps et doit être mise à jour en fonction des nouveaux résultats des enquêtes de biosurveillance.

2.4.2 Variabilité et signification de la valeur de référence

La variabilité des niveaux d'imprégnation observés dans une population dépend de la variabilité inter-individus et de la variabilité intra-individus. A une dose d'exposition externe équivalente, la concentration du biomarqueur d'exposition peut varier considérablement d'une personne à une autre en raison, par exemple, de différences dans le processus ADME dont la « performance » est propre à chaque individu. Certains facteurs physiologiques ou cinétiques varient aussi chez un même individu au sein de la journée. Par exemple le taux de biotransformation d'une substance chimique (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) dépend de la quantité et de l'efficacité des enzymes de biotransformation. L'activité enzymatique est en partie déterminée génétiquement mais elle varie en raison d'inductions ou d'inhibitions enzymatiques, qui diffèrent entre individus ou chez un même individu, notamment du fait de la prise de médicaments ou d'une exposition passée à une substance chimique. Le polymorphisme⁵⁰ enzymatique est aussi un facteur de variabilité de l'activité enzymatique (Nebert 2000 ; Nebert and Dieter 2000). Ces variations génétiques peuvent, dans certains cas, produire des enzymes qui ont une activité plus ou moins importante.

Comme évoqué précédemment, d'autres facteurs jouent un rôle important sur la variabilité intra- et inter-individus des concentrations des biomarqueurs d'exposition, comme l'état d'hydratation des individus et le nombre de vidanges urinaires faites avant le prélèvement biologique (qui impactent les concentrations urinaires des substances chimiques non persistantes). Se pose alors la question de ce que représente la VRE pour ces substances.

3 Les outils d'évaluation de l'imprégnation

3.1 L'identification des déterminants de l'imprégnation

En épidémiologie, les données de biosurveillance sont souvent utilisées pour identifier les déterminants de l'imprégnation au travers de modèles de régression. Dans le cas d'une étude transversale (étude de biosurveillance classique en population générale), l'hypothèse sous-jacente est l'indépendance des individus et des mesures de biomarqueurs d'exposition. Chaque niveau d'imprégnation est propre à un individu et dépend de ses caractéristiques physiologiques, comportementales, anthropométriques, sociales, économiques, géographiques, de son statut nutritionnel, des facteurs environnementaux, etc.

⁵⁰ Un polymorphisme est généralement défini comme une variante génétique qui apparaît dans au moins 1 % d'une population.

Le modèle statistique communément établi pour identifier les déterminants est un **modèle additif généralisé** (GAM pour « *generalized additive model* ») (Castorina *et al.* 2011 ; Choi *et al.* 2006 ; DellaValle *et al.* 2013 ; Dereumeaux *et al.* 2018 ; Dereumeaux and Saoudi 2018 ; Etchevers *et al.* 2017 ; Falq *et al.* 2011 ; Fréry *et al.* 2013 ; Hastie and Tibshirani 1986 ; Hu *et al.* 2018 ; Khalili *et al.* 2019 ; Saoudi *et al.* 2018 ; Wang *et al.* 2020 ; Wojtyniak *et al.* 2010 ; Ya *et al.* 2019). Les modèles additifs constituent une généralisation de la régression linéaire multiple (Ravindra *et al.* 2019). La variable dépendante Y , *i.e.* la concentration du biomarqueur d'exposition, est expliquée par une combinaison linéaire de fonctions non linéaires f_i (comme une spline cubique⁵¹) des prédicteurs X_i , *i.e.* les facteurs explicatifs listés ci-avant. La distribution de l'imprégnation suit rarement une loi normale et doit donc être transformée pour stabiliser le modèle et s'assurer que les résidus sont distribués selon une loi normale (condition du modèle). La fonction de liaison fréquemment utilisée pour cela est une fonction logarithme $\log()$.

Le modèle GAM permet d'obtenir une meilleure prédiction des valeurs de la variable Y . Il est construit à l'aide de l'équation suivante :

$$g_i(\mu Y) = \beta_0 + f_1(X_1) + \dots + f_m(X_m) + \varepsilon_{iid}$$

μY : espérance de la variable à prédire.

$g_i()$: la fonction de liaison.

X_1 à X_m : les m valeurs des variables prédictives.

f_1 à f_m : les fonctions non linéaires associées au prédicteurs X_1 à X_m .

β_0 : l'ordonnée à l'origine.

ε_{iid} : les résidus du modèle identiquement et indépendamment distribués.

Le modèle s'établit en plusieurs étapes. La méthode proposée ci-après est adaptable à la problématique, et toutes les étapes ne sont pas nécessaires (Vrijheid *et al.* 2019).

Tout d'abord la revue de la littérature scientifique permet d'identifier les potentiels prédicteurs associés aux niveaux d'imprégnation de la substance d'intérêt. Afin de faire le lien entre les données d'imprégnation et les facteurs potentiels d'exposition, l'information concernant ces variables doit être disponible pour chacun des individus de la population étudiée. Une fois les prédicteurs identifiés, une étude de la **colinéarité** de ces variables est effectuée. La multicolinéarité est un problème qui survient lorsque certaines variables prédictives du modèle mesurent le même phénomène. Elle peut augmenter la variance des coefficients de régression, et les rendre instables et difficiles à interpréter. Dans ce cas, il ne faut intégrer que l'une des variables mesurant le même phénomène dans le modèle.

La deuxième étape consiste à identifier la forme de la relation entre l'imprégnation et les prédicteurs (variables continues) de façon bivariée, c'est-à-dire à modéliser le lien entre les données d'imprégnation et les prédicteurs seuls à seuls. Ce lien peut être défini par une spline,

⁵¹ Une spline cubique est une fonction polynomiale définie par morceaux, dont le degré du polynôme le plus élevé est de degré 3.

une fonction racine, un polynôme, ou encore une fonction identité. Les différentes formes de relation sont évaluées afin de trouver celle qui minimisera des critères de qualité des modèles bivariés, comme le critère d'information d'Akaike (AIC) ou le critère d'information bayésien⁵² (BIC).

Une fois la relation définie pour chacune des variables, un premier modèle est construit avec les **variables de confusion**⁵³ potentielles (âge, sexe, IMC, catégorie socio-professionnelle, etc.). Les variables significatives sont retenues dans ce premier modèle lorsque leur p-valeur est inférieure à 0,3 en utilisant une procédure « pas à pas » (ascendante, descendante et les deux⁵⁴ afin de s'assurer de la cohérence des résultats). Le modèle est également analysé pour s'assurer que les hypothèses sous-jacentes à sa construction sont bien respectées comme la distribution identique et aléatoire des résidus du modèle (normalité des résidus, homoscedasticité). D'autres diagnostics sont menés pour déceler les individus influents, les individus atypiques, etc.

Un deuxième modèle est construit à partir du premier modèle en intégrant successivement les autres variables d'intérêt (consommation alimentaire, utilisation de produits de consommation, etc.) et en ne gardant que les variables significatives, cette fois au seuil de 10 % (p-valeur inférieure à 0,1), grâce aux procédures « pas à pas ». Le choix du seuil de la p-valeur est arbitraire : elle peut être égale à 5 % ou 1 %, selon la probabilité d'erreur de type I⁵⁵ que l'on est prêt à accepter. Lors de cette étape, plusieurs modèles peuvent être élaborés (en fonction des résultats de la sélection pas à pas). Ils sont alors analysés pour vérifier les hypothèses sous-jacentes, procéder aux diagnostics, etc. Ensuite, le meilleur modèle est conservé après comparaison des différents critères de qualité (minimisation de l'AIC et du BIC, étude de la déviance⁵⁶ du modèle, estimation du **coefficient de détermination**⁵⁷ (R^2)). Une analyse de sensibilité est conduite sur le meilleur modèle afin d'évaluer sa robustesse. Parfois, une variable peut être retirée du modèle si sa significativité est proche du seuil et si elle est trop sensible à certaines valeurs. Le modèle final et robuste est alors choisi.

La fréquence d'exposition, la durée, l'instant de prélèvement de l'échantillon biologique et les coefficients relatifs aux divers processus ADME, influent sur l'interprétation des biomarqueurs d'exposition. Les paramètres du modèle GAM reflètent l'étendue de ces effets. C'est pourquoi

⁵² Ces critères permettent de pénaliser les modèles en fonction du nombre de paramètres afin de satisfaire le critère de parcimonie.

⁵³ Variable liée à la concentration du biomarqueur d'exposition mais aussi à un autre facteur d'exposition, ce qui est susceptible d'induire un biais dans l'analyse du lien entre concentration en biomarqueur et facteur d'exposition, produisant ainsi de fausses associations.

⁵⁴ Ascendante : les variables sont ajoutées une à une ; descendante : les variables sont retirées une à une.

⁵⁵ Probabilité de rejeter l'hypothèse nulle si elle est vraie.

⁵⁶ Statistique de qualité d'ajustement d'un modèle : elle est égale à deux fois le rapport de log-vraisemblance du modèle complet par rapport au modèle testé.

⁵⁷ Mesure de la qualité de prédiction d'une régression : c'est-à-dire l'adéquation entre le modèle et les données observées, ou encore à quel point l'équation de régression est adaptée pour décrire la distribution des points.

cette méthode semble plus adaptée aux POP qu'aux biomarqueurs d'exposition éliminés rapidement soumis à une forte variabilité. Pour ces composés non persistants, il serait nécessaire que la variabilité inter-individus soit plus importante que la variabilité intra-individus pour que la régression ait un sens et que les résultats ne soient pas influencés par le moment dans la journée où le prélèvement biologique a été réalisé. Cependant, il est difficile de quantifier ces effets sans mesurer les concentrations de ces biomarqueurs d'exposition dans le temps (Sobus *et al.* 2011).

L'identification des déterminants de l'imprégnation permet de caractériser des leviers potentiels sur lesquels agir afin de réduire les expositions de la population. Ces actions peuvent se traduire en recommandations de consommation, d'utilisation de produits, de gestes quotidiens (respect d'un temps d'aération de son logement par exemple) ou de mise en place des mesures de gestion conduisant à la réduction des expositions. L'identification des déterminants de l'imprégnation permet également de déceler des groupes d'individus plus à risques dans la population, groupes sur lesquels les efforts de réduction de l'exposition devront être plus importants.

3.2 La modélisation toxicocinétique

Les effets néfastes liés à une substance chimique dépendent de la quantité de substance (composé parent ou métabolite) atteignant l'**organe cible** (Brochot *et al.* 2014). Il est donc nécessaire de convertir une dose externe en dose interne (ou en concentration de biomarqueur) grâce à la modélisation toxicocinétique : celle-ci traduit en équations différentielles les processus ADME (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**). Parmi les **modèles toxicocinétiques** (TK), les **modèles toxicocinétiques à fondement physiologique** (PBTK) décrivent ces processus en se basant sur des caractéristiques anatomiques, physiologiques, biochimiques et physico-chimiques de l'individu et de la substance étudiée.

Un modèle PBTK divise le corps humain en plusieurs compartiments représentant des tissus ou organes, et les relie entre eux par l'intermédiaire d'un fluide circulant, très souvent le flux sanguin (**Figure 18**). Les échanges de substance chimique entre les compartiments sont basés sur le transfert de masse grâce à la circulation sanguine. Dans la plupart des modèles PBTK spécifiques, seuls les organes ou les tissus nécessaires à la description des processus ADME sont inclus (*cf.* **chapitre 1, Figure 3**). Il s'agit des voies d'entrée ou d'absorption (tractus gastro-intestinal, poumons, peau), des organes cibles où l'action toxique a lieu (cerveau, foie, reins), des sites de métabolisme (foie, intestins, reins, poumons), des sites de stockage (tissus adipeux ou os), des voies d'élimination (rénale, biliaire, pulmonaire), et enfin des tissus ou fluides présentant un intérêt. Les tissus non essentiels à la modélisation des processus ADME sont regroupés selon leur affinité pour la substance et leur degré de perfusion, c'est-à-dire plus ou moins rapidement irrigués par le sang (« fortement perfusés » ou « faiblement perfusés »).

La **dosimétrie prédictive** (« *forward dosimetry* ») utilise des données d'exposition externe comme données d'entrée à un modèle TK ou à un modèle plus complexe PBTK, pour estimer

les doses internes d'une substance chimique (U.S. EPA 2019). Ces modèles estiment des doses internes au cours du temps dans un organe cible ou dans le corps, qui devraient conforter les données de biosurveillance observées dans la population. Cette approche fournit des informations précieuses sur l'importance des vecteurs et voies d'exposition aux substances. Elle fournit également une évaluation quantitative d'une dose interne, intégrant l'ensemble des expositions provenant de tous vecteurs et voies sur une période déterminée.

Les modèles de **dosimétrie inverse** (« *reverse dosimetry* » ou reconstruction de la dose d'exposition) estiment une exposition externe à partir des données de biosurveillance (U.S. EPA 2019). La reconstruction de la dose d'exposition totale estime les apports journaliers en substance(s) chimique(s) liée(s) au biomarqueur d'exposition. Les modèles TK et PBTK sont applicables dans les analyses de dosimétrie inverse, en réorganisant les paramètres pour estimer les doses externes en fonction des biomarqueurs d'exposition et des paramètres de modélisation. Cette approche est plus complexe que l'approche prédictive car elle nécessite davantage de connaissances et demande des ressources en termes de calcul plus importantes.

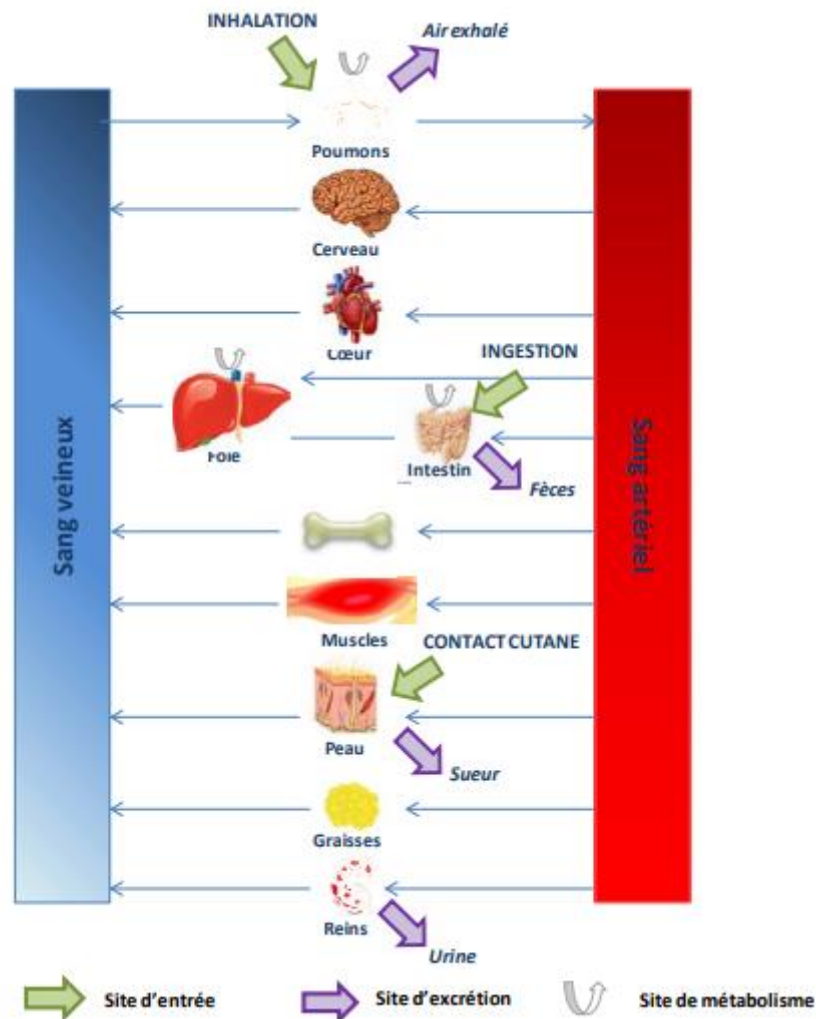


Figure 18 : Description d'un modèle PBTK générique, d'après (Brochot et al. 2014).

Ces deux approches, dosimétries prédictive et inverse, permettent d'utiliser les données de biosurveillance pour fournir des estimations quantitatives de l'exposition humaine aux substances chimiques. Dans la première, les données de biosurveillance servent de point de référence ou de comparaison aux simulations du modèle, et dans la deuxième, elles servent de données d'entrée au modèle. Les approches de dosimétrie prédictive et inverse sont complémentaires car les hypothèses soulevées par l'une des approches peuvent être testées par l'autre (Georgopoulos *et al.* 2009).

3.2.1 Les processus ADME dans un modèle PBTK

Il existe trois types de paramètres pour décrire les processus ADME (Zeman and Brochot 2018) :

- Ceux relatifs aux caractéristiques anatomiques et physiologiques de l'individu, comme les volumes d'organes ou les flux sanguins tissulaires ;
- Ceux relatifs aux propriétés physico-chimiques de la substance chimique étudiée et à ses propriétés toxicocinétiques, comme les coefficients de partage, les constantes d'élimination et les constantes de métabolisme ;
- Ceux relatifs à l'exposition, comme le type de voie, la dose et la durée d'exposition.

3.2.1.1 L'absorption

L'absorption (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) est définie comme l'introduction de la substance chimique dans le corps à partir des organes « d'entrée » jusqu'à la circulation sanguine. Seule une fraction de la substance atteindra le flux sanguin. La quantité de substance absorbée dépend de la dose, de la voie d'exposition, de la durée d'exposition, des propriétés physico-chimiques de la substance (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1**) et de son moyen de pénétration à travers les membranes cellulaires. Pour chaque voie d'exposition et chaque substance considérées, des modèles sont disponibles à différents degrés de complexité en fonction des données existantes : ils vont du modèle simple à un compartiment, à des modèles comportant un grand nombre de compartiments (plusieurs dizaines).

Le modèle d'absorption orale « *Advanced Compartmental Absorption and Transit* » (ACAT) divise le tractus gastro-intestinal en trois segments représentant l'estomac, l'intestin⁵⁸ et le côlon. La substance chimique arrive dans l'estomac, puis elle se distribue dans l'intestin où elle peut être absorbée et atteindre la circulation sanguine, ensuite elle peut être excrétée par le côlon dans les fèces. Le modèle tient compte des facteurs physico-chimiques de la substance (constante d'acidité, solubilité, etc.) mais aussi des facteurs physiologiques comme la vidange gastrique, le transport et le métabolisme intestinal pour décrire les transferts entre compartiments et les interactions de la substance chimique avec les tissus intestinaux.

⁵⁸ L'intestin est divisé en sept compartiments (le duodénum, le jéjunum, l'iléon, etc.) reliés par des constantes de transfert.

Le modèle d'absorption pulmonaire représente les échanges de substances entre l'alvéole pulmonaire (site d'entrée et d'excrétion) et le capillaire sanguin. Sous l'hypothèse d'un flux d'air constant et d'un équilibre rapide entre l'air et le sang, la concentration du sang artériel en substance chimique est estimée par l'équation de (Ramsey and Andersen 1984). Il est également possible d'ajouter au modèle la quantité de substance chimique éliminée par l'air exhalé si les données sont disponibles (cet échange gazeux est souvent modélisé pour les COV).

Le modèle d'absorption cutanée décrit le cheminement de la substance chimique depuis son contact avec le *stratum corneum* jusqu'à son passage dans la circulation systémique, en traversant toutes les couches superposées de la peau, composées de tissus lipophiles et riches en protéines. Des modèles multi-compartiments simulant les différentes couches de la peau sont utilisés pour décrire la pénétration d'une substance au travers de celle-ci (Bookout *et al.* 1996 ; Stahl *et al.* 2012). La pénétration peut être modélisée en utilisant le processus de diffusion fondamental, loi de Fick, qui décrit la diffusion d'une substance à travers une membrane proportionnellement à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane. Le modèle d'absorption cutanée est décrit par des paramètres tels que le coefficient de perméabilité, la constante de diffusion, la densité lipidique ou encore les coefficients de partage *stratum corneum* : eau et derme : eau (Sawyer *et al.* 2016 ; van der Merwe *et al.* 2005).

3.2.1.2 La distribution

La distribution (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) correspond à la répartition de la substance chimique dans les différents organes du corps humain grâce à la circulation sanguine. Ce processus dépend de plusieurs facteurs, comme l'état d'ionisation de la substance chimique, la composition des organes et tissus, la perméabilité membranaire ou encore la perfusion des tissus (Brochot *et al.* 2014). La distribution est décrite par le coefficient de partage tissu : sang, défini comme le rapport de la concentration de la substance dans le tissu sur celle du sang veineux, lorsque les deux milieux sont à l'équilibre. La distribution d'une molécule au sein d'un tissu peut être limitée par la perfusion de ce tissu ou bien par la perméabilité tissulaire.

Lors d'une distribution limitée par la perfusion, la substance⁵⁹ est supposée se distribuer uniformément et instantanément dans le volume total du tissu. Dans ce cas, elle est diffusée selon la loi de Fick. Parfois afin de décrire la lenteur du processus, le tissu est divisé en 2 sous-compartiments : l'espace extracellulaire (vascularisation de l'organe ou du tissu) et l'espace intracellulaire. La surface d'échange de substances chimiques entre les 2 sous-compartiments est exprimée par le coefficient de perméabilité du tissu.

⁵⁹ Principalement les substances chimiques de faibles poids moléculaires, lipophiles ou se diffusant de façon passive ou facilitée.

Il arrive qu'aucun de ces deux types de modèle ne soit satisfaisant pour décrire la cinétique de distribution de la substance. Par exemple, certaines substances chimiques ne traversent pas la membrane par diffusion, mais par l'action d'un transporteur couplé à une source d'énergie qui permet à la substance d'entrer ou de sortir. Dans ce cas, la distribution peut être limitée si le transporteur est saturé ou s'il existe un phénomène de compétition avec d'autres substances.

3.2.1.3 Le métabolisme

Le métabolisme (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) est une étape de biotransformation de la substance chimique en un ou plusieurs métabolite(s). Cette réaction métabolique est catalysée par des enzymes, tels que les cytochromes P450 (CYP) pour le métabolisme de phase I⁶⁰ ou les sulfotransférases ou glutathion transférases pour le métabolisme de phase II⁶¹. Ce dernier permet d'obtenir des métabolites hydrosolubles facilement éliminés par les urines. Le principal lieu de biotransformation est le foie, et dans une moindre mesure les intestins, les poumons ou les reins (Brochot *et al.* 2014).

La clairance est la capacité d'un organe à épurer le sang de la substance par unité de temps (Wilkinson 1987). Elle est décrite par un processus d'élimination de premier ordre ou par un processus non linéaire tel que la relation saturable de type Michaelis-Menten (Michaelis and Menten 1913).

3.2.1.4 L'excrétion

L'excrétion (*cf.* **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) correspond à l'élimination de la substance chimique ou de son métabolite par l'organisme. Les voies d'élimination sont la voie rénale, fécale, biliaire et pulmonaire. L'excrétion du métabolite ou de la substance peut également s'effectuer par la sueur ou le lait maternel. Le rein est l'un des principaux sites d'excrétion. L'estimation des quantités de métabolite ou de substance excrétées dans l'urine peut se faire grâce à l'équation de Michaelis-Menten en utilisant la clairance rénale.

3.2.2 La constitution d'un modèle PBTK

3.2.2.1 Les principes d'élaboration et complexité

La complexité du modèle PBTK dépend du niveau de détail de la description des processus ADME au sein de l'organisme, de chaque tissu ou organe, et des données disponibles pour paramétrer ces processus. Cette complexité se traduit par le nombre de compartiments intégrés au modèle et le nombre de paramètres à identifier pour l'ensemble des

⁶⁰ Des réactions de fonctionnalisation : modification ou addition de groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse permettant d'obtenir des métabolites hydrophiles.

⁶¹ Des réactions de conjugaison permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles.

compartiments. Plus ils sont nombreux et plus le nombre de données nécessaires à l'élaboration du modèle sera important et donc plus difficile à obtenir. Ainsi un compromis doit être fait entre réalisme biologique, réalisme physiologique et parcimonie (Clewell and Clewell 2008) en suivant les bonnes pratiques de modélisation (Loizou *et al.* 2008).

L'approche par palier présentée dans le **chapitre 2**, peut s'appliquer dans le développement d'un modèle PBTK, notamment dans le cas de dosimétrie inverse. Elle dépend principalement de la disponibilité des données et des informations nécessaires pour reconstruire l'exposition (contribution des voies d'exposition). La méthode employée pour reconstruire la dose peut débuter par une méthode simple au palier inférieur, comme l'utilisation de facteurs de conversion d'exposition (Tan *et al.* 2006), puis se terminer par une méthode plus complexe au palier supérieur, comme l'utilisation des méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov (Bois *et al.* 2010).

Une fois le modèle PBTK développé, il est nécessaire de tester sa capacité de prédiction. L'OMS a proposé un critère de qualité (IPCS 2010) défini comme le rapport entre les données simulées avec le modèle et celles observées dans la population, qui ne doit pas excéder la valeur 2, auquel cas le modèle devra être affiné et les paramètres vérifiés et adaptés. L'analyse de sensibilité contribue à la vérification et l'amélioration du modèle car elle permet de déceler les paramètres ayant une forte influence sur l'estimation de la dose, ou de voir la contribution des paramètres incertains.

L'OMS définit des seuils (IPCS 2010) pour qualifier l'influence des paramètres tels que :

- Grande sensibilité du modèle au paramètre testé, si la valeur absolue de coefficient⁶² normalisé est supérieure ou égale à 0,5 ;
- Sensibilité moyenne du modèle au paramètre testé, si la valeur absolue de coefficient normalisé est comprise entre 0,2 et 0,5 ;
- Faible sensibilité du modèle au paramètre testé, si la valeur absolue de coefficient normalisé est inférieure à 0,2.

Les paramètres dont la valeur absolue du coefficient serait supérieure ou égale à 0,5 nécessitent d'être affinés en utilisant la littérature ou en générant de nouvelles données expérimentales. Enfin, l'analyse des incertitudes du modèle renseigne sur le degré de confiance qui lui est accordé, spécialement sur les paramètres incertains. L'OMS conseille d'apprécier le niveau d'incertitude des paramètres influents par le rapport du 95^{ème} centile sur la médiane de la concentration simulée à l'aide de la méthode de Monte-Carlo. Elle définit également des seuils tels que :

- Niveau d'incertitude élevé sur les paramètres du modèle testés, si le rapport est supérieur ou égal à 2 ;
- Niveau d'incertitude moyen sur les paramètres du modèle testés, si le rapport est compris entre 0,3 et 2 ;

⁶² Le type et l'appellation du coefficient dépendent de la méthode statistique utilisée.

- Niveau d'incertitude faible sur les paramètres du modèle testés, si le rapport est inférieur à 0,3.

L'OMS recommande également de remplir la matrice de sensibilité/incertitude afin de définir le degré d'incertitude final des prédictions du modèle (IPCS 2010).

3.2.2.2 Les modèles génériques et spécifiques

Les modèles PBTK génériques sont des modèles toxicocinétiques qui prennent en compte les principaux tissus et compartiments du corps et les principaux processus ADME chez l'Homme, indépendamment de la substance chimique pour laquelle ils décrivent les propriétés toxicocinétiques. Les modèles PBTK spécifiques à une substance chimique, quant à eux, se concentrent uniquement sur les compartiments et les processus ADME essentiels pour décrire ses propriétés toxicocinétiques. Ainsi, ils peuvent différer grandement dans leur structure et les processus inclus dans le modèle conceptuel d'une substance à une autre. L'applicabilité du modèle PBTK générique à une substance chimique est assurée par le paramétrage spécifique à cette dernière. L'intérêt croissant pour les modèles génériques PBTK est expliqué par leur flexibilité et leur transparence dans l'élaboration du modèle, et leur capacité à prédire les propriétés ADME d'un grand nombre de substances chimiques à différentes périodes de vie (Beaudouin *et al.* 2010 ; Sarigiannis *et al.* 2019).

Les modèles PBTK sont évolutifs et peuvent s'adapter aux périodes de vie incluant les différentes fenêtres de susceptibilité (*cf.* **chapitre 2, paragraphe 1.1**). Ils prennent ainsi en compte les changements physiologiques liés à l'âge (Mallick *et al.* 2019 ; Schlender *et al.* 2016) ou ceux associés à la grossesse (Beaudouin *et al.* 2010 ; Loccisano *et al.* 2013 ; McLanahan *et al.* 2014) ou encore à la croissance et au développement des nourrissons et des enfants (Loccisano *et al.* 2013 ; McLanahan *et al.* 2014 ; Verscheijden *et al.* 2020). Ces changements physiologiques correspondent notamment à des variations de l'activité enzymatique associée aux métabolismes de phase I et de phase II (*cf.* **paragraphe 1.2.2**) des substances chimiques (Hines 2013). Le développement d'un modèle PBTK générique vie entière, incluant les effets mélanges et l'intégration des données de biosurveillance, permettrait une plus large utilisation de ces modèles (Sarigiannis *et al.* 2019).

3.2.2.3 Les outils pour le développement et l'utilisation de modèles PBTK

De plus en plus d'outils, logiciels ou plateformes, voient le jour pour développer et utiliser des modèles PBTK (**Tableau 5**). Cet essor provient du travail de recherche et d'améliorations dans les relations quantitatives structure-activité (QSAR)⁶³ des substances chimiques et les relations

⁶³ La modélisation QSAR a pour objectif la prédiction des effets d'une variation de la structure moléculaire d'une substance chimique sur l'activité biologique ou sur une réaction chimique. Les

quantitatives structure–propriété (QSPR)⁶⁴, qui constituent la base du développement de modèles PBTK pour les substances nouvelles ou peu documentées (Sarigiannis *et al.* 2019).

4 L'imprégnation et le risque

4.1 L'utilisation de la valeur critique d'imprégnation

La valeur critique d'imprégnation (VCI) est une valeur sanitaire de référence qui a été présentée dans le **chapitre 1, au paragraphe 2.2**. Elle est dérivée de données provenant d'études épidémiologiques humaines qui fournissent des preuves d'une relation entre un biomarqueur d'exposition dans une matrice biologique et l'apparition d'effet(s) indésirable(s).

L'évaluation du risque se fait par comparaison directe entre les niveaux d'imprégnation observés dans la population et la VCI.

Il existe par exemple deux VCI pour les PCB totaux recommandées par l'Afssa⁶⁵ (Afssa 2010). Elles ont été proposées à la suite de la revue des effets critiques induits par les PCB chez l'Homme, provenant d'études épidémiologiques menées par l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ 2007), de l'étude Européenne PCB RISK (Trnovec *et al.* 2004) et de l'avis de l'Efsa du 8 novembre 2005 (Efsa 2005). La valeur de 700 ng/g de lipides plasmatiques a été recommandée comme seuil d'imprégnation critique pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, les femmes allaitantes, les enfants de moins de trois ans, les jeunes filles et les adolescentes. La valeur de 1 800 ng/g de lipides plasmatiques a été recommandée comme seuil d'imprégnation critique pour le reste de la population⁶⁶.

Malheureusement, peu de VCI sont disponibles pour évaluer le risque par rapport à la multitude de biomarqueurs d'exposition existants.

modèles QSAR reposent sur une relation mathématique entre l'effet de la substance chimique et ses descripteurs moléculaires (propriétés physico-chimiques, descripteurs topologiques, géométriques, quantiques, etc.) et constituent une alternative à l'expérimentation animale (réduction du nombre d'animaux nécessaire).

⁶⁴ Modèles prédictifs permettant de calculer les propriétés des substances chimiques à partir de leurs seules structures moléculaires. Ils reposent sur une relation mathématique entre la propriété et les descripteurs de la structure moléculaire des substances chimiques.

⁶⁵ En revanche, il existe une seule DJT recommandée par l'Anses pour évaluer le risque aux PCB totaux (10 ng/kg pc/j).

⁶⁶ Garçons de plus de trois ans, hommes adultes et femmes de plus de 45 ans.

Tableau 5 : Exemple d'outils disponibles pour la modélisation PBTK.

Outils	Spécificité	Objectif	Référence
GastroPlus®	Développé par SimulationPlus	Simulations mécanistes des processus d'absorption (intraveineuse, orale, oculaire, par inhalation, par contact cutané, sous-cutané, intramusculaire), de biopharmaceutique, de pharmacocinétique et pharmacodynamie chez l'Homme et l'animal	
IndusChemFate	Développé par le Cefic LRI en collaboration avec IndusTox Consult dans le cadre du projet HBM2	Estimer le niveau d'une substance chimique volatile ou semi-volatile dans divers tissus et fluides corporels à la suite d'une exposition (modèle PBTK générique)	(Jongeneelen and Berge 2011)
INTEGRA	Développé dans le cadre du projet Cefic LRI B11-CERTH « <i>Integrated External and Internal Exposure Modelling Platform (INTEGRA)</i> »	Evaluer le <i>continuum</i> source-dose pour l'ensemble du cycle de vie des substances chimiques	(Sarigiannis <i>et al.</i> 2011)
MeGen		Construction rapide et documentation d'un modèle déterministe PBPK	(Loizou and Hogg 2011)
MENTOR-3P	« Source-to-dose Modeling ENvironment for TOtal Risks studies (MENTOR) »	Fournit divers outils de modélisation et d'analyse des données pour faciliter l'évaluation des expositions cumulées et agrégées aux mélanges de substances chimiques	(Georgopoulos and Liou 2006)
Merlin-expo	« <i>Modelling Exposure to chemicals for risk assessment: a comprehensive library of multimedia and PBPK models for Integration, Prediction, uncertainty and Sensitivity analysis</i> » (MERLIN) Logiciel développé dans le cadre des « <i>EU 6th and 7th Framework Programmes</i> »	Couvre toute la chaîne d'évaluation de l'exposition, des niveaux de polluants dans les matrices environnementales aux doses internes chez l'Homme	(Brochot and Quindroit 2018; Ciffroy <i>et al.</i> 2016; Fierens <i>et al.</i> 2016)
PK-Sim®	Développé par Bayer	Modélisation pharmacocinétique à fondement physiologique (corps entier)	(Willmann <i>et al.</i> 2003)
PopGen	Générateur de population humaine virtuelle	Prédictions des variations anatomiques, physiologiques et métaboliques de phase I réalistes dans des populations humaines en bonne santé	(McNally <i>et al.</i> 2015)
Simcyp™	<i>Développé par Certara</i>	Plateforme de simulation de modèles PBPK corps entier	(Jamei <i>et al.</i> 2013; Jamei <i>et al.</i> 2009)
SHEDS	« <i>Stochastic Human Exposure and Dose Simulation models (SHEDS)</i> »	Estimer des expositions agrégées et cumulées au cours du temps pour une population grâce à un modèle PBPK	(Zartarian <i>et al.</i> 2008)

HBM2 : « *Development of a computer programme with a multi-level modelling tool for the estimation of biomonitoring equivalent guidance values for chemical agents related to health based exposure rates for inhalation, oral intake and/or skin exposure* ».

4.2 L'établissement des valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire (HBM I, HBM II ou équivalent de biosurveillance)

Lorsque que les VCI ne sont pas disponibles et qu'il n'existe pas d'étude permettant d'en créer, d'autres approches sont nécessaires pour essayer d'évaluer le risque sanitaire. Le travail sur ces approches alternatives a commencé en Allemagne en 1992 avec la constitution de la Commission sur la biosurveillance humaine (« *Human Biomonitoring Commission* »). Le but de cette commission était d'aider à l'interprétation des données de biosurveillance par l'établissement de valeurs de référence (RV95, équivalent de la VRE (cf. **paragraphe 2.4**)) et de valeurs basées sur l'exploitation de données toxicologiques ou épidémiologiques (HBM I et HBM II).

4.2.1 Les valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire (HBM I, HBM II)

La **valeur basée sur l'approche du risque sanitaire** HBM I représente la concentration d'une substance chimique dans une matrice biologique à laquelle, et en-dessous de laquelle, il n'y a pas de risque de survenue d'effet(s) néfaste(s) sur la santé⁶⁷, et donc pour laquelle il n'y a pas de nécessité d'action de gestion particulière (Apel *et al.* 2017 ; HBM 2007a ; HBM 2007b) (**Figure 19**). Les valeurs HBM I sont dérivées de valeurs sanitaires de référence comme les doses journalières ou hebdomadaires admissibles/tolérables, ou de valeurs d'équivalent de biosurveillance (EB, cf. **paragraphe 4.2.2**) (Apel, *et al.* 2017). Par exemple, la valeur HBM I peut être estimée par une extrapolation de la DJT (cf. **chapitre 1, paragraphe 2.2**), à partir d'informations toxicocinétiques humaines fiables. La valeur HBM I peut aussi être estimée de la même façon qu'un EB (**Figure 20**), et ensuite être utilisée comme une valeur de contrôle ou de vérification, permettant de délimiter rapidement la partie de la population susceptible de ne pas présenter de risque.

La valeur HBM II correspond à la concentration d'une substance chimique dans une matrice biologique à laquelle, et au-dessus de laquelle, l'apparition d'effet(s) néfaste(s) sur la santé est possible (Apel *et al.* 2017 ; HBM 2007a ; HBM 2007b) (**Figure 19**). Dans ce cas, la mise en place d'actions pour réduire l'exposition et la formulation d'un avis biomédical sont nécessaires. Le point de départ de toxicité (PDD, appelé « *point of departure* » (PoD ou POD)) pour estimer une HMB II peut être par exemple une BMD (cf. **chapitre 1, paragraphe 2.2**).

Si le niveau d'imprégnation d'un individu est compris entre la valeur HBM I et la valeur HBM II, il n'est pas possible d'exclure avec certitude l'apparition d'effet(s) néfaste(s) sur la santé (**Figure 19**). Un examen de suivi de l'exposition par mesures répétées doit être effectué pour déterminer si cette exposition est continuellement élevée. Si c'est le cas, il convient de rechercher les sources ou vecteurs potentiels d'exposition afin de les réduire ou les éliminer avec un niveau d'effort acceptable (Kommission HBM 1996). Lorsque la VRE est supérieure aux

⁶⁷ Selon les connaissances actuelles et l'évaluation de la Commission HBM allemande.

valeurs HBM I et II (**Figure 19**), cela implique qu'une partie de la population est susceptible de voir apparaître des effets néfastes sur sa santé.

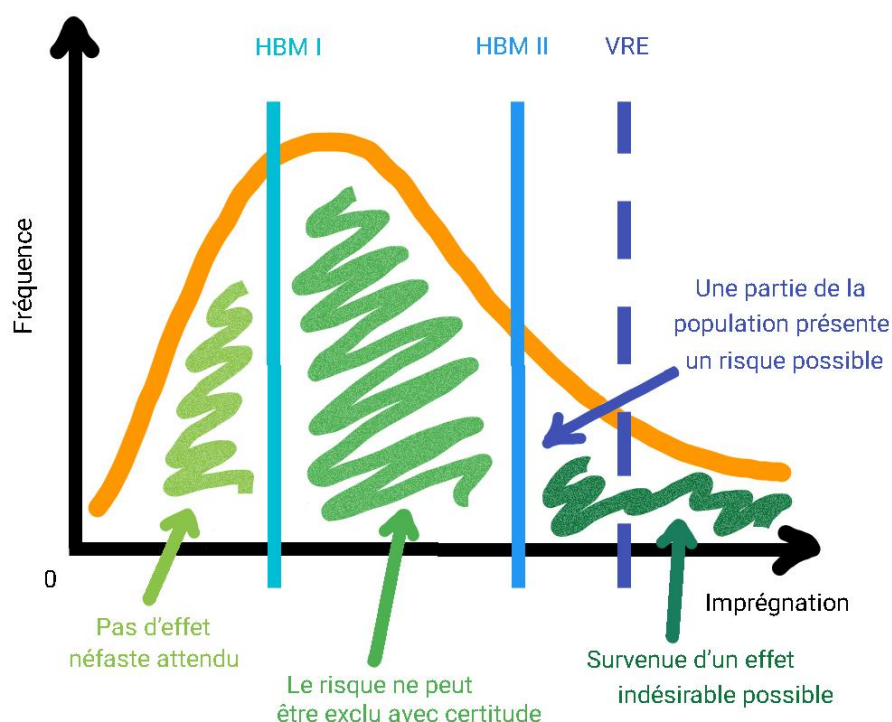


Figure 19 : Exemple d'interprétation des niveaux d'imprégnation par rapport aux valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire (HBM I, HBM II) et à la VRE.

HBM I : valeur basée sur l'approche du risque sanitaire (I) ; HBM II ; valeur basée sur l'approche du risque sanitaire (II) ; VRE : valeur de référence d'exposition.

4.2.2 L'équivalent de biosurveillance

L'équivalent de biosurveillance (EB)⁶⁸ est la concentration d'une substance dans une matrice biologique qui correspond à une valeur sanitaire de référence d'exposition externe chronique. Il est estimé au moyen de données toxicocinétiques disponibles chez l'animal ou l'humain (Aylward *et al.* 2016 ; Aylward *et al.* 2018 ; Boogaard *et al.* 2011 ; Hays and Aylward 2009 ; Hays *et al.* 2008a ; Hays *et al.* 2008b ; Hays *et al.* 2007). L'EB peut ensuite être utilisé comme valeur préliminaire pour interpréter les données de biosurveillance dans un contexte de risque sanitaire.

La constitution de l'EB présente 4 étapes (Santé Canada 2016) illustrées par la **Figure 20** :

⁶⁸ Les EB ont été développés parallèlement aux HBM I et II par une autre équipe.

- Déterminer la dose d'exposition externe pertinente entraînant un effet ou un PDD pertinent chez l'animal ou l'humain, et choisir le biomarqueur d'exposition le plus adapté ;
- Evaluer les données et les modèles toxicocinétiques disponibles (cf. **paragraphe 3.2**) et examiner la possibilité d'estimer une concentration tissulaire cible correspondant au PDD ou au niveau d'exposition pertinent (choisi dans la première étape). La relation toxicocinétique entre les doses d'exposition externe et interne peut être simplement décrite par un ratio, ou de façon plus complexe par un modèle PBTK décrivant les processus ADME (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.2.2**) ;
- Calculer un EB_{PDD} et un EB. L' EB_{PDD} est obtenu en appliquant un facteur d'incertitude au PDD chez l'animal pour le convertir en équivalent chez l'humain ; cette étape n'est pas nécessaire si la valeur de départ est une dose d'exposition chez l'humain. Puis l'EB est estimé en utilisant les données et modèles TK selon trois approches possibles :
 - basée sur le bilan urinaire (en anglais « *urinary mass balance* ») : prédiction du taux d'excrétion urinaire à l'état d'équilibre du composé parent ou des métabolites à partir de données chez l'humain (**Figure 20**) ;
 - basée sur les concentrations sanguines à l'équilibre : estimation des concentrations sanguines, sériques ou plasmatiques à l'état d'équilibre à l'aide d'une relation toxicocinétique simple (**Figure 20**) ;
 - basée sur l'extrapolation de la dose interne : le PDD provient d'études de toxicité réalisées sur animal à partir duquel un modèle TK ou un modèle PBTK est appliqué. L'EB est donc estimé en extrapolant la dose interne animale à la dose interne humaine.

Des facteurs d'incertitude (cf. **chapitre 1, paragraphe 2.3.1**) peuvent à nouveau être appliqués pour tenir compte de la différence entre l'utilisation d'une NOAEL ou LOAEL comme PDD, d'un ajustement sur la durée de l'étude, de la variabilité intra-espèces et d'autres facteurs d'incertitude relatifs au type d'effet, à la sévérité, à la qualité des données, etc. (Apel *et al.* 2017) ;

- Evaluer le niveau de confiance de l'EB estimé en tenant compte de la variabilité et de l'incertitude. Toutes les sources d'incertitudes sont évaluées selon la méthode présentée au **chapitre 2, paragraphe 5.1**. Ces sources peuvent être liées à la sélection de l'effet critique et du mode d'action, à la sélection de l'étude pivot, à la sélection du PDD, à l'extrapolation et à l'ajustement du PDD (Ougier *et al.* 2021). Chaque critère est évalué et caractérisé par un niveau de confiance bas, médian ou haut.

Utilisé dans un contexte d'évaluation des risques pour la santé de la population, l'EB peut être comparé aux mesures des biomarqueurs d'exposition dans la population, en estimant par exemple un quotient de danger (QD_{pop}). Ce quotient est utile pour identifier les biomarqueurs d'exposition préoccupants en terme de santé. Le QD permet également de classer les contaminants chimiques par ordre de priorité pour de futures investigations (U.S. EPA 2019). La comparaison des concentrations de biomarqueurs d'exposition avec les EB est utile pour

guider l'évaluation des expositions agrégées dans une population, et pour fixer les priorités en matière de recherche ou de réduction des expositions (Aylward *et al.* 2013).

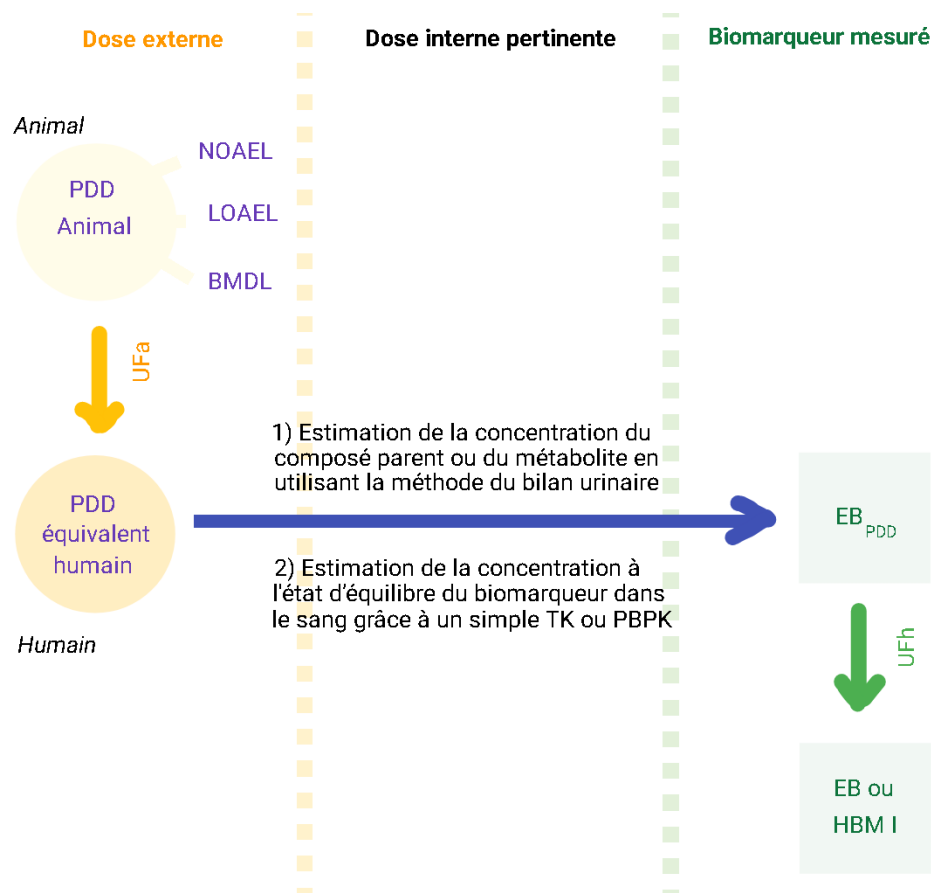


Figure 20 : Estimation d'un EB ou d'une valeur HBM I à partir d'un PDD animal ou humain selon l'approche 1 (bilan urinaire) ou 2 (estimation des concentration sanguine simplement), d'après (Angerer *et al.* 2011).

PDD : point de départ toxicologique ; NOAEL : *No adverse effect level* ; LOAEL : *Lowest observable adverse effect level* ; BMDL : *Benchmarks dose limit* ; Ufa : facteur d'incertitude inter-espèce ; TK : toxicocinétique ; PBTK : toxicocinétique à fondement physiologique ; EB : équivalent de biosurveillance ; UFh : facteur d'incertitude intra-espèce ; HBM I : valeur de référence I.

Plusieurs estimateurs statistiques résumant la distribution des niveaux d'imprégnation dans la population peuvent être utilisés pour calculer les *QD*, comme la moyenne géométrique (*GM* pour *QD_{GM}*) ou encore le centile 95 (*P95* pour *QD₉₅*). Le *QD* est calculé grâce à l'équation suivante :

$$HQ_{pop} = \frac{[\text{concentration biomarqueur : GM ou P95}]}{EB}$$

Utiliser un estimateur de tendance centrale comme la *GM* reflète une moyenne d'exposition sur le long terme dans la population (Aylward *et al.* 2012 ; Pleil and Sobus 2013) : un *QD_{GM}* proche de 1 suggère que l'exposition de la population est proche de la valeur de référence

sanitaire. Le QD estimé à partir de centile élevé (comme le QD_{95}) est plus difficile à interpréter, surtout pour les substances chimiques à demi-vie très courte : il est alors ardu de savoir si le niveau élevé de QD reflète une exposition aiguë élevée, ou une exposition chronique élevée, ou une combinaison de facteurs influençant l'interprétation du niveau d'exposition, comme le pas de temps entre l'échantillonnage et le moment d'exposition (cf. **paragraphe 2.3**).

(Phillips *et al.* 2014) ont développé une approche pour évaluer les niveaux des biomarqueurs d'exposition individuels⁶⁹, et pour estimer une distribution d'EB qui tienne compte à la fois de l'exposition et de la variabilité toxicocinétique. Cette approche stochastique permet de compléter les estimations existantes du QD et de faciliter l'interprétation quantitative des données de biosurveillance humaine.

5 Les limites de l'évaluation des expositions internes

5.1 Les limites associées à la mise en place d'une étude de biosurveillance à grande échelle

Les méthodes analytiques utilisées dans les études de biosurveillance sont des approches ciblées. Elles permettent de mesurer uniquement des substances chimiques connues ; ainsi les substances inconnues ne sont donc ni identifiées ni mesurées (Rappaport *et al.* 2014). En revanche, ces méthodes ont l'avantage d'une précision et d'une sensibilité importantes pour mesurer les biomarqueurs d'exposition d'intérêt. Le développement de méthodes analytiques en biosurveillance est un processus lent et coûteux, notamment lorsqu'il s'agit de développer un nouveau protocole de mesure pour une nouvelle substance chimique d'intérêt (Dennis *et al.* 2017 ; Sillé 2020). De plus le recours à ces méthodes requiert parfois des volumes de matrices importants (supérieurs à 10 ml d'urine et supérieurs à 20 ml de sérum pour mesurer entre 250 et 300 substances chimiques), ce qui peut limiter les analyses dans certaines matrices et pour certains groupes de populations (Dennis *et al.* 2017). Les limites des méthodes analytiques et leur sources d'incertitudes évoquées dans le **chapitre 1** sont également valables pour la mesure des biomarqueurs d'exposition.

Dans les études de biosurveillance, les campagnes de mesures de biomarqueurs d'exposition sont accompagnées de questionnaires dans lesquels les participants renseignent leurs caractéristiques anthropométriques, des informations sur leurs habitudes de vie, d'alimentation, etc. Ils inscrivent toutes les informations nécessaires à l'identification des déterminants de l'imprégnation (cf. **paragraphe 3.1**). Les limites et sources d'incertitudes relatives aux questionnaires évoquées dans le **chapitre 2**, ainsi que celles relatives à la mesure des biomarqueurs d'exposition peuvent impacter les résultats de la modélisation lors de cette identification.

⁶⁹ En particulier ceux qui se situent dans les centiles supérieurs de la distribution des mesures.

5.2 Les limites associées aux biomarqueurs d'exposition

5.2.1 Validité et disponibilité des biomarqueurs d'exposition

Il n'existe pas de biomarqueur d'exposition valide et disponible pour toutes les substances chimiques. Si le biomarqueur d'exposition est un métabolite, il peut être spécifique d'une seule substance, mais ce n'est pas toujours le cas (Sillé 2020). Par exemple, dans la famille chimique des pyréthrinoïdes, l'acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (Br₂CA) est un métabolite spécifique de la deltaméthrine ; suivre l'évolution du Br₂CA permet de suivre l'évolution de l'exposition à la deltaméthrine. A l'inverse, l'acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (DCCA) est un métabolite commun à la perméthrine, à la cyperméthrine et à la cyfluthrine ; suivre l'évolution de la concentration du DCCA ne permet pas de prédire l'évolution de l'exposition externe aux composés parents pris séparément, ni leur contribution au mélange. Tous les biomarqueurs d'exposition ne permettent donc pas de faire un lien direct avec l'exposition externe à une substance chimique, mais suivre ce type de métabolite est intéressant dans le cadre d'une évaluation cumulée de l'exposition.

5.2.2 Biomarqueurs peu informatifs sur les sources, vecteurs et voies d'exposition

Les biomarqueurs d'exposition confirment qu'un individu a été exposé à une substance chimique, mais ils ne peuvent pas être utilisés seuls pour identifier et quantifier la contribution des différents vecteurs et voies d'exposition, ni pour déterminer des variabilités spatiales ou temporelles de l'exposition (Turner *et al.* 2017). La biosurveillance ne permet qu'un constat de l'exposition : c'est l'une des principales limites de l'utilisation de ces données en évaluation des risques. Pour certaines substances, l'incapacité à identifier le vecteur d'exposition est peu problématique (c'est le cas du cobalt ou des PCB pour lesquels le principal vecteur d'exposition est l'alimentation). En revanche, pour des substances comme les pyréthrinoïdes, les vecteurs et voies d'expositions sont diverses (par exemple consommation d'aliments contaminés ou inhalation d'air contaminé suite à l'usage d'un insecticide) ; dans ce cas, les données de biosurveillance seules ne permettent pas de tirer de conclusions quant à la contribution des vecteurs et voies à cette exposition (Anses 2019). Les données de biosurveillance ne donnent pas non plus d'indication sur les microenvironnements d'exposition, en effet, le niveau d'exposition interne globale ne permet pas de savoir si la source, ou le vecteur d'exposition, se trouve dans ou en dehors du milieu professionnel par exemple (Sillé 2020).

5.2.3 Une temporalité de l'exposition difficile à définir

Les données de biosurveillance fournissent des informations sur l'exposition à partir d'un seul point dans le temps. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur le moment où l'exposition s'est produite (Paustenbach and Galbraith 2006). Selon la toxicocinétique de la substance, la concentration dans l'échantillon peut représenter des expositions survenues la veille, au cours

de la semaine passée, au cours du dernier mois, ou au cours de la dernière décennie. En connaissant la cinétique d'élimination, il est possible de faire des hypothèses quant à la dernière fenêtre temporelle d'exposition pour les substances rapidement métabolisées.

L'exposition individuelle à des substances chimiques persistantes peut être caractérisée de façon acceptable en utilisant un seul échantillon biologique dans les enquêtes transversales ; en effet, leur lente élimination entraîne une faible variabilité entre les échantillons sur un court intervalle de temps (WHO 2015).

En revanche, la variabilité temporelle des biomarqueurs d'exposition pour les substances non persistantes et rapidement éliminées peut être importante en fonction des épisodes d'exposition récents, de la cinétique d'élimination et des vidanges urinaires (Aylward *et al.* 2014 ; Aylward *et al.* 2012 ; Smolders *et al.* 2014). Afin de doser la concentration urinaire des biomarqueurs d'exposition dans les études de biosurveillance à grande échelle, les premières urines du matin sont recueillies pour des raisons pratiques et de commodité pour les participants (Barr *et al.* 2005 ; CDC 2019 ; Fillol *et al.* 2020 ; Fréry *et al.* 2013). Le prélèvement de plusieurs échantillons d'urines sur 24 h est plus contraignant à mettre en place (Smolders *et al.* 2014). Il donne une estimation de la variation de l'exposition au cours de la journée (Wiesmüller *et al.* 2007) mais n'apporte pas de solution pour représenter l'exposition au cours du temps. Pour certaines substances chimiques (comme les pesticides organophosphorés ou les parabènes), l'échantillonnage unique des premières urines du matin semble plus adapté que l'échantillonnage aléatoire au cours de la journée, pour représenter le niveau d'exposition journalier des individus (Hyland *et al.* 2021 ; Koch *et al.* 2014). Pour d'autres substances (comme les éléments traces métalliques : arsenic, cadmium, manganèse et nickel), les urines du matin ne représentent pas un échantillon moyen sur 24 h du fait du faible débit urinaire entraînant un faible taux d'excrétion des métaux et conduisant à une sous-estimation du niveau d'exposition (Smolders *et al.* 2014). Dans ce cas, un seul échantillon biologique ne peut refléter correctement le niveau d'exposition de l'individu. En outre pour d'autres substances (comme les phénols), un échantillon urinaire aléatoire dans la journée est préférable au prélèvement du matin (Ougier *et al.* 2021 ; Vernet *et al.* 2018), au vu de la nature épisodique de l'exposition. Enfin pour caractériser une exposition à plus long terme, il est plus intéressant d'effectuer des mesures répétées chez les individus (Li *et al.* 2019).

L'analyse d'un échantillon unique capte la variabilité de la dose interne dans une population, mais ne permet en aucun cas de distinguer la variabilité interindividuelle de la variabilité intra-individuelle (U.S. EPA 2019). Il est difficile de savoir dans quelle mesure la variabilité intra-individuelle fluctue par rapport à la variabilité inter-individus. Cela peut conduire à formuler des conclusions erronées et à classer les individus dans des groupes d'exposition élevée ou faible, dans le cas où l'exposition est intermittente à des substances chimiques rapidement métabolisées et excrétées (Aylward *et al.* 2012).

5.3 Les limites associées à l'interprétation des niveaux d'imprégnation

Pour restituer les résultats à la population et aux participants, il est nécessaire de disposer de valeurs sanitaires de référence. S'il est possible de connaître la concentration d'une substance chimique présente dans la matrice biologique d'un individu à un moment donné, il reste souvent difficile de déterminer un risque de survenue d'effets sur la santé à cette concentration, en l'absence de valeur d'interprétation sanitaire comme les VCI.

L'utilisation de l'EB comme point de repère pour situer l'exposition d'une population présente quelques limites. En effet, l'EB s'applique à l'échelle de la population, et non à l'échelle des individus, et uniquement pour le type de population pour lequel il a été construit et pour le biomarqueur d'exposition évalué. L'EB est donc à utiliser avec prudence dans le cadre d'une évaluation sur d'autres types de populations, notamment chez les enfants en raison souvent du peu de données disponibles (propriétés cinétiques, volumes d'urine, excrétion de la créatinine, etc.).

De plus, l'estimation de l'EB⁷⁰ est fortement liée à la valeur de référence existante prise comme PDD, ce qui signifie que toutes les hypothèses et les incertitudes associées à la valeur de référence s'appliquent également à l'EB. L'EB correspond au critère d'effet toxicologique choisi pour son estimation. Si la valeur de référence change car de nouveaux critères toxicologiques apparaissent plus pertinents, alors l'EB doit également être ré-estimé. La valeur de référence (comme la dose journalière admissible ou tolérable) s'applique à une seule substance et une seule voie d'exposition. Ce postulat s'étend également à l'EB ; or la concentration de biomarqueur d'exposition représente une exposition agrégée, voire cumulée si le biomarqueur d'exposition est un métabolite de plusieurs substances (Santé Canada 2016). Par exemple, le 3-PBA est un métabolite commun à plusieurs pyréthriinoïdes ayant des toxicités différentes : sa présence dans l'urine n'est donc pas spécifique d'un pyréthriinoïde en particulier. Dans ce cas à partir de quelle valeur de référence et pour quel composé parent l'EB doit-il être calculé ? Il est donc nécessaire de s'assurer que les hypothèses de construction de l'EB correspondent bien aux hypothèses d'exposition réelle à la substance.

Les sources d'incertitude concernant l'élaboration de l'EB sont liées :

- A la connaissance de la toxicocinétique de la substance étudiée : disponibilité des données, fiabilité des données au sujet de la relation entre l'exposition externe, la dose interne et le mode d'action ;
- Aux caractéristiques du biomarqueur représentant le niveau d'exposition interne (cf. **paragraphe 5.2.1**).

C'est pourquoi l'EB est à utiliser comme une valeur préliminaire en première intention, mais ne peut servir de valeur de référence sanitaire.

En outre, les EB sont souvent construits sous l'hypothèse d'une exposition chronique. Or, pour les substances chimiques non persistantes à demi-vie courte (comme le fluor), subissant de

⁷⁰ Ce constat est également valable pour les valeurs HBM I.

grandes variations de concentration au cours de la journée, les niveaux élevés des biomarqueurs d'exposition ne sont pas forcément indicateurs d'une exposition forte continue. Ils seraient plutôt le signe de pics d'exposition ponctuels et ne pourraient être comparés directement à l'EB ou utilisés pour calculer un quotient de danger (Faure *et al.* 2020). Un estimateur de la tendance centrale (comme la médiane ou la moyenne géométrique) serait plus approprié comme point de comparaison à l'EB pour évaluer une exposition à long terme. Pour les substances persistantes, le 95^{ème} centile peut être utilisé pour estimer un quotient de danger, tout comme un estimateur de la tendance centrale, car ces substances sont plus stables dans le temps.

5.4 Les limites des modèles PBTK

La structure d'un modèle PBTK est élaborée à partir de la disponibilité des données relatives à l'anatomie et la physiologie du corps humain, du niveau cellulaire à l'ensemble du corps, déterminant le nombre de compartiments à modéliser. Ce choix dépend également de l'objectif du modèle et des propriétés physico-chimiques (liaison, liposolubilité et ionisation) et toxicocinétiques (mécanisme de transport, site(s) d'action) de la substance. La complexité du modèle et la quantité d'informations à intégrer augmentent avec le nombre de tissus/organes représentés. Or une structure trop complexe peut être délétère pour la précision du modèle. En effet, la connaissance des paramètres n'est pas parfaite (Roudot 2013) : chaque valeur de paramètre présente un niveau de variabilité, et l'utilisation d'un nombre élevé de paramètres augmente l'incertitude du modèle (Sarigiannis *et al.* 2019). De plus, le manque de connaissance des paramètres entraîne la formulation de nombreuses hypothèses⁷¹ ou l'utilisation d'autres approches (QSAR, expérimentation *in vitro*, calibration des modèles avec des données de cinétique *in vivo*, données de la littérature) pour estimer les paramètres, apportant aussi leur lot d'incertitudes. Il n'existe pas encore de stratégie consensuelle pour paramétrer un modèle PBTK.

Il existe peu de modèles disponibles pour un grand nombre de substances chimiques (Sarigiannis *et al.* 2019). Ceci est lié à la difficulté de comprendre et décrire ou modéliser les interactions chimiques et biologiques pour une substance, et à la difficulté d'obtenir des données fiables pour paramétrer le modèle.

6 Les conclusions

Les données de biosurveillance constituent un outil important et désormais incontournable pour suivre l'exposition d'une population à des substances chimiques potentiellement toxiques. Elles permettent en effet d'appréhender le niveau d'imprégnation réel des

⁷¹ Sur le volume des organes, l'état d'équilibre des concentrations, taux d'excrétion urinaire, volume d'urine produit, coefficients de partage, etc.

populations en intégrant l'exposition totale provenant de toutes les sources, vecteurs et voies d'exposition. Les enquêtes de biosurveillance facilitent l'identification des tendances et des changements dans les niveaux d'exposition, mais aussi le discernement des groupes vulnérables d'individus ou des populations plus exposées que la population générale. Pour certaines substances possédant une VCI, il est possible de procéder à une évaluation directe des risques sanitaires.

Cependant les données de biosurveillance comportent un certain nombre de limites. L'évaluation de l'imprégnation ne peut pas être considérée comme une alternative à une évaluation de l'exposition externe car, à ce jour, il n'existe pas systématiquement de biomarqueurs d'exposition pour toutes les substances chimiques ni de VCI. Dans le cas où un biomarqueur existe, il doit être sensible et spécifique, et tous les biomarqueurs ne répondent pas à ces critères. Sachant la demi-vie très courte de certains biomarqueurs d'exposition, les mesures de l'imprégnation sont susceptibles de montrer une estimation biaisée de l'exposition réelle, fortement dépendante du moment de la réalisation du prélèvement. Enfin, la forte variabilité intra- et inter-individus de l'imprégnation, notamment des concentrations urinaires des biomarqueurs d'exposition, peut conduire à des niveaux de concentration différents suite à une même exposition. De plus, les niveaux d'imprégnation ne suffisent pas à identifier les leviers réglementaires permettant de réduire l'exposition, puisqu'ils ne fournissent aucune information sur la contribution des vecteurs et des voies d'exposition. Il est donc nécessaire de combiner cette approche avec l'évaluation de l'exposition externe afin de comprendre les liens entre les expositions chimiques externes, les imprégnations, et les effets potentiels sur la santé humaine.

7 La bibliographie

- AFSSA Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaire des niveaux d'imprégnation de la population française en PCB.
- ALVES, A., A. KUCHARSKA, C. ERRATICO, F. XU, et al. Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, July 01 2014, 406(17), 4063-4088.
- ANGERER, J., L. L. AYLWARD, S. M. HAYS, B. HEINZOW, et al. Human biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*, Sep 2011, 214(5), 348-360.
- ANGERER, J., U. EWERS AND M. WILHELM Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*, May 2007, 210(3-4), 201-228.
- ANSES. Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011.
- ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif à l'évaluation de l'exposition agrégée aux pyréthrinoides en population générale. 2019.
- APEL, P., J. ANGERER, M. WILHELM AND M. KOLOSSA-GEHRING New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the

- German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*, Mar 2017, 220(2 Pt A), 152-166.
- AYLWARD, L. L., G. BACHLER, N. VON GOETZ, D. PODDALGODA, et al. Biomonitoring Equivalents for interpretation of silver biomonitoring data in a risk assessment context. *Int J Hyg Environ Health*, Aug 2016, 219(6), 521-526.
- AYLWARD, L. L., S. M. HAYS, R. SMOLDERS, H. M. KOCH, et al. Sources of variability in biomarker concentrations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2014, 17(1), 45-61.
- AYLWARD, L. L., K. IRWIN, A. ST-AMAND, A. NONG, et al. Screening-level Biomonitoring Equivalents for tiered interpretation of urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) in a risk assessment context. *Regul Toxicol Pharmacol*, Feb 2018, 92, 29-38.
- AYLWARD, L. L., C. R. KIRMAN, J. L. ADGATE, L. M. MCKENZIE, et al. Interpreting variability in population biomonitoring data: role of elimination kinetics. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, Jul 2012, 22(4), 398-408.
- AYLWARD, L. L., C. R. KIRMAN, R. SCHOENY, C. J. PORTIER, et al. Evaluation of biomonitoring data from the CDC National Exposure Report in a risk assessment context: perspectives across chemicals. *Environ Health Perspect*, Mar 2013, 121(3), 287-294.
- BARR, D. B., A. BISHOP AND L. L. NEEDHAM Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reproductive Toxicology*, 2007/04/01/ 2007, 23(3), 260-266.
- BARR, D. B., L. C. WILDER, S. P. CAUDILL, A. J. GONZALEZ, et al. Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(2), 192-200.
- BEAUDOUIN, R., S. MICALLEF AND C. BROCHOT 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*, 2010/06/01/ 2010, 57(1), 103-116.
- BOCATO, M. Z., J. P. BIANCHI XIMENEZ, C. HOFFMANN AND F. BARBOSA An overview of the current progress, challenges, and prospects of human biomonitoring and exposome studies. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, 2019, 22(5-6), 131-156.
- BOIS, F. Y., M. JAMEI AND H. J. CLEWELL PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Toxicology*, 2010/12/30/ 2010, 278(3), 256-267.
- BOLDUC, D. LA BIOSURVEILLANCE : UN OUTIL ESSENTIEL EN SANTÉ PUBLIQUE. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2020, 18-19.
- BOOGAARD, P. J., S. M. HAYS AND L. L. AYLWARD Human biomonitoring as a pragmatic tool to support health risk management of chemicals – Examples under the EU REACH programme. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011/02/01/ 2011, 59(1), 125-132.
- BOOKOUT, R. L., C. R. MCDANIEL, D. W. QUINN AND J. N. MCDUGAL Multilayered Dermal Subcompartments for Modeling Chemical Absorption. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 1996/09/01 1996, 5(3), 133-150.
- BROCHOT, C. AND P. QUINDROIT. Modelling the Fate of Chemicals in Humans Using a Lifetime Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model in MERLIN-Expo. In *Modelling the Fate of Chemicals in the Environment and the Human Body*. Springer International Publishing, 2018.

- BROCHOT, C., M.-É. WILLEMIN AND F. ZEMAN. Chapitre 13. La modélisation toxicopharmacocinétique à fondement physiologique : son rôle en évaluation du risque et en pharmacologie. In *Modéliser & simuler – Tome 2*. Paris: Éditions Matériologiques, 2014, p. 453-492.
- CARDOSO, T., A. ALAIN BLATEAU, P. CHAUD, V. ARDILLON, et al. Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2010, 13.
- CASTORINA, R., A. BRADMAN, A. SJÖDIN, L. FENSTER, et al. Determinants of Serum Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Levels among Pregnant Women in the CHAMACOS Cohort. *Environmental Science & Technology*, 2011/08/01 2011, 45(15), 6553-6560.
- CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2019.
- CHOI, A. L., J. I. LEVY, D. W. DOCKERY, L. M. RYAN, et al. Does Living Near a Superfund Site Contribute to Higher Polychlorinated Biphenyl (PCB) Exposure? *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114(7), 1092-1098.
- CHOI, J., T. AARØE MØRCK, A. POLCHER, L. E. KNUDSEN, et al. Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. *EFSA Supporting Publications*, 2015, 12(2), 724E.
- CIFFROY, P., B. ALFONSO, A. ALTENPOHL, Z. BANJAC, et al. Modelling the exposure to chemicals for risk assessment: a comprehensive library of multimedia and PBPK models for integration, prediction, uncertainty and sensitivity analysis – the MERLIN-Expo tool. *Science of The Total Environment*, 2016/10/15/ 2016, 568, 770-784.
- CLEWELL, H. J., Y. M. TAN, J. L. CAMPBELL AND M. E. ANDERSEN Quantitative interpretation of human biomonitoring data. *Toxicol Appl Pharmacol*, Aug 15 2008, 231(1), 122-133.
- CLEWELL, R. A. AND H. J. CLEWELL Development and specification of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2008/02/01/ 2008, 50(1), 129-143.
- DELLAVALLE, C. T., D. C. WHEELER, N. C. DEZIEL, A. J. DE ROOS, et al. Environmental Determinants of Polychlorinated Biphenyl Concentrations in Residential Carpet Dust. *Environmental Science & Technology*, 2013/09/17 2013, 47(18), 10405-10414.
- DENNIS, K. K., E. MARDER, D. M. BALSHAW, Y. CUI, et al. Biomonitoring in the Era of the Exposome. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(4), 502-510.
- DEREUMEAUX, C., A. SAOUDI, S. GORIA, V. WAGNER, et al. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environment International*, 2018/10/01/ 2018, 119, 89-99.
- DEREUMEAUX, C., A. SAOUDI, M. PECHEUX, B. BERAT, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*, 2016/12/01/ 2016, 97, 56-67.
- DEREUMEAUX, C. AND A. S. SAOUDI. Imprégnation de la population antillaise par la chlordécone et certains composés organochlorés en 2013/2014. *Étude Kannari Saint-Maurice*: 2018.
- EFSA Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *EFSA Journal*, 2005, 284(1).

- ETCHEVERS, A., P. GLORENNEC, J.-P. LUCAS, B. LE BOT, et al. Exposition au plomb des enfants en France : niveaux d'imprégnation et déterminants. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2017/12/01/ 2017, 29(4), 483-495.
- FALQ, G., A. ZEGHNOUN, M. PASCAL, M. VERNAY, et al. Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006-2007). *Environment International*, 2011, 37(3), 565-571.
- FAURE, S., N. NOISEL, K. WERRY, S. KARTHIKEYAN, et al. Evaluation of human biomonitoring data in a health risk based context: An updated analysis of population level data from the Canadian Health Measures Survey. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2020/01/01/ 2020, 223(1), 267-280.
- FIERENS, T., M. VAN HOLDERBEKE, A. STANDAERT, C. CORNELIS, et al. Multimedia & PBPK modelling with MERLIN-Expo versus biomonitoring for assessing Pb exposure of pre-school children in a residential setting. *Science of The Total Environment*, 2016/10/15/ 2016, 568, 785-793.
- FILLOL, C., A. BALICCO, A. OLEKO, M. BIDONDO, et al. Exposition aux polluants du quotidien de la population française en 2014-2016 d'après l'étude Esteban. *Bull Epidémiol Hebd*, 2020, 18.
- FILLOL, C., R. GARNIER, J.-U. MULLOT, C. BOUDET, et al. Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring*, 29 Oct. 2014 2014, (1).
- FILLOL, C. AND A. LEFRANC. *Biosurveillance*. In L.T. DOC ed. *Risques chimiques liés aux aliments. Principes et applications*. Paris, 2018.
- FLESCH-JANYS, D. ELIMINATION OF POLYCHLORINATED DIBENZO-p-DIOXINS AND DIBENZOFURANS IN OCCUPATIONALLY EXPOSED PERSONS. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1996/03/01 1996, 47(4), 363-378.
- FRÉRY, N., L. GULDNER, A. S. SAOUDI, R. GARNIER, et al. 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.
- GEORGOPOULOS, P. G. AND P. J. LIOY From a theoretical framework of human exposure and dose assessment to computational system implementation: the Modeling ENvironment for TOrtal Risk Studies (MENTOR). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, Nov-Dec 2006, 9(6), 457-483.
- GEORGOPOULOS, P. G., A. F. SASSO, S. S. ISUKAPALLI, P. J. LIOY, et al. Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: challenges and opportunities. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2009, 19(2), 149-171.
- GULSON, B. L. Nails: concern over their use in lead exposure assessment. *Science of The Total Environment*, 1996/01/05/ 1996, 177(1), 323-327.
- GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ, E., E. GARCÍA-ESQUINAS, N. F. DE LARREA-BAZ, I. SALCEDO-BELLIDO, et al. Toenails as biomarker of exposure to essential trace metals: A review. *Environmental Research*, 2019/12/01/ 2019, 179, 108787.
- HASTIE, T. AND R. TIBSHIRANI Generalized Additive Models. *Statistical Science*, 1986, 1(3), 297-318.
- HAYS, S. M. AND L. L. AYLWARD Using Biomonitoring Equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Appl Toxicol*, May 2009, 29(4), 275-288.

- HAYS, S. M., L. L. AYLWARD AND J. S. LAKIND Introduction to the Biomonitoring Equivalents Pilot Project: development of guidelines for the derivation and communication of Biomonitoring Equivalents. *Regul Toxicol Pharmacol*, Aug 2008a, 51(3 Suppl), S1-2.
- HAYS, S. M., L. L. AYLWARD, J. S. LAKIND, M. J. BARTELS, et al. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul Toxicol Pharmacol*, Aug 2008b, 51(3 Suppl), S4-15.
- HAYS, S. M., R. A. BECKER, H. W. LEUNG, L. L. AYLWARD, et al. Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*, Feb 2007, 47(1), 96-109.
- HBM. Derivation of human biomonitoring (HBM) values based on tolerable intake doses. Part II: Rationale and way of derivation. 2007a.
- HBM. Derivation of human biomonitoring (HBM) values based on tolerable intake doses. Part III: HBM values for DEHP. 2007b.
- HEUDE, B., A. FORHAN, R. SLAMA, L. DOUHAUD, et al. Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 45(2), 353-363.
- HINES, R. N. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: Impact on disposition in neonates and young children. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013/08/16/ 2013, 452(1), 3-7.
- HU, X. C., C. DASSUNCAO, X. ZHANG, P. GRANDJEAN, et al. Can profiles of poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum provide information on major exposure sources? *Environmental Health*, 2018/02/01 2018, 17(1), 11.
- HYLAND, C., K. KOGUT, R. B. GUNIER, R. CASTORINA, et al. Organophosphate pesticide dose estimation from spot and 24-hr urine samples collected from children in an agricultural community. *Environment International*, 2021/01/01/ 2021, 146, 106226.
- INSPQ. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. 2007.
- IPCS Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. Edition ed., 2010. ISBN 978921500906.
- JAKUBOWSKI, M. Lead. In L.E.K.A.D.F. MERLO ed. *Biomarkers and Human Biomonitoring*. the Royal Society of Chemistry, 2012, vol. 1, p. P001-471.
- JAMEI, M., S. MARCINIAK, D. EDWARDS, K. WRAGG, et al. The Simcyp Population Based Simulator: Architecture, Implementation, and Quality Assurance. *In Silico Pharmacology*, 06/03 2013, 1.
- JAMEI, M., S. MARCINIAK, K. FENG, A. BARNETT, et al. The Simcyp® Population-based ADME Simulator. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2009/02/01 2009, 5(2), 211-223.
- JONGENELEN, F. J. AND W. F. BERGE A generic, cross-chemical predictive PBTK model with multiple entry routes running as application in MS Excel; design of the model and comparison of predictions with experimental results. *Ann Occup Hyg*, Oct 2011, 55(8), 841-864.
- KEHOE, R. A., F. THAMMANN AND J. CHOLAK Lead absorption and excretion in certain trades. *J Ind. Hyg.*, 1933, 15(306).
- KEMMEREN, J. M., G. VANPOPPEL, P. VERHOEF AND M. J. JARVIS Plasma Cotinine: Stability in Smokers and Validation of Self-Reported Smoke Exposure in Nonsmokers. *Environmental Research*, 1994/08/01/ 1994, 66(2), 235-243.

- KHALILI, R., S. M. BARTELL, J. I. LEVY, M. P. FABIAN, et al. Using Birth Cohort Data to Estimate Prenatal Chemical Exposures for All Births around the New Bedford Harbor Superfund Site in Massachusetts. *Environmental Health Perspectives*, 2019, 127(8), 087008.
- KIM, K. H., S. A. JAHAN AND E. KABIR A review of breath analysis for diagnosis of human health. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2012/03/01/ 2012, 33, 1-8.
- KOCH, H. M., L. L. AYLWARD, S. M. HAYS, R. SMOLDERS, et al. Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 2: personal care product ingredients. *Toxicol Lett*, Dec 1 2014, 231(2), 261-269.
- KOMMISSION HBM Human-Biomonitoring: Definition, Möglichkeiten und Voraussetzungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* volume, 1996, 39 (6), 213-214.
- LI, A. J., M.-P. MARTINEZ-MORAL AND K. KANNAN Temporal variability in urinary pesticide concentrations in repeated-spot and first-morning-void samples and its association with oxidative stress in healthy individuals. *Environment International*, 2019/09/01/ 2019, 130, 104904.
- LOCCISANO, A. E., M. P. LONGNECKER, J. L. CAMPBELL, JR., M. E. ANDERSEN, et al. Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J Toxicol Environ Health A*, 2013, 76(1), 25-57.
- LOIZOU, G. AND A. HOGG MEGen: A Physiologically Based Pharmacokinetic Model Generator. *Frontiers in pharmacology*, 2011, 2, 56-56.
- LOIZOU, G., M. SPENDIFF, H. A. BARTON, J. BESSEMS, et al. Development of good modelling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment : the first steps. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2008 2008, 50(3), 400-411.
- MALLICK, P., M. MOREAU, G. SONG, A. Y. EFREMENKO, et al. Development and Application of a Life-Stage Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model to the Assessment of Internal Dose of Pyrethroids in Humans. *Toxicological Sciences*, 2019, 173(1), 86-99.
- MCLANAHAN, E. D., P. WHITE, L. FLOWERS AND P. M. SCHLOSSER The use of PBPK models to inform human health risk assessment: case study on perchlorate and radioiodide human lifestage models. *Risk Anal*, Feb 2014, 34(2), 356-366.
- MCNALLY, K., R. COTTON, A. HOGG AND G. LOIZOU Reprint of PopGen: A virtual human population generator. *Toxicology*, 2015/06/05/ 2015, 332, 77-93.
- MICHAELIS, L. AND M. L. MENTEN Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochemische Zeitschrift*, 1913, 49, 333-369.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. Edition ed. Washington, DC: The National Academies Press, 2006. 316 p. ISBN 978-0-309-10272-8.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) Monitoring Human Tissues for Toxic Substances. edited by N.A.P. (US). Edition ed. Washington (DC): Committee on National Monitoring of Human Tissues., 1991.
- NEBERT, D. W. Drug-metabolizing enzymes, polymorphisms and interindividual response to environmental toxicants. *Clin Chem Lab Med*, Sep 2000, 38(9), 857-861.
- NEBERT, D. W. AND M. Z. DIETER The evolution of drug metabolism. *Pharmacology*, Sep 2000, 61(3), 124-135.
- OUGIER, E., F. ZEMAN, J.-P. ANTIGNAC, C. ROUSSELLE, et al. Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human Biomonitoring Guidance Value (HBM-GVs) derived for Bisphenol A. In submission, 2021.

- PAUSTENBACH, D. AND D. GALBRAITH Biomonitoring: is body burden relevant to public health? *Regul Toxicol Pharmacol*, Apr 2006, 44(3), 249-261.
- PAUSTENBACH, D. J. The practice of exposure assessment: a state-of-the-art review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, Jul-Sep 2000, 3(3), 179-291.
- PHILLIPS, M. B., J. R. SOBUS, B. J. GEORGE, K. ISAACS, et al. A new method for generating distributions of biomonitoring equivalents to support exposure assessment and prioritization. *Regul Toxicol Pharmacol*, Aug 2014, 69(3), 434-442.
- PLEIL, J. D. AND J. R. SOBUS Estimating lifetime risk from spot biomarker data and intraclass correlation coefficients (ICC). *J Toxicol Environ Health A*, 2013, 76(12), 747-766.
- RAMBAUD, L., A. SAOUDI, A. ZEGHNOUN, C. DEUREUMAUX, et al. Élaboration de valeurs de référence d'exposition à partir de données de biosurveillance. Saint-Maurice: 2017.
- RAMSEY, J. C. AND M. E. ANDERSEN A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1984/03/30/ 1984, 73(1), 159-175.
- RAPPAPORT, S. M., D. K. BARUPAL, D. WISHART, P. VINEIS, et al. The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122(8), 769-774.
- RAVINDRA, K., P. RATTAN, S. MOR AND A. N. AGGARWAL Generalized additive models: Building evidence of air pollution, climate change and human health. *Environment International*, 2019/11/01/ 2019, 132, 104987.
- ROUDOT, A. C. Limites et évolutions des modèles à base physiologique. *Anses - Bulletin de veille scientifique*, 2013, 20.
- RUBIN, D. B. Inference and Missing Data. *Biometrika*, 1976, 63(3), 581-592.
- SANTÉ CANADA. Les équivalents de biosurveillance comme outil d'évaluation des données de biosurveillance à l'échelle de la population : Perspective de Santé Canada. Ottawa (Ontario): 2016.
- SAOUDI, A., C. DEREUMAUX, S. GORIA, B. BERAT, et al. Prenatal exposure to lead in France: Cord-blood levels and associated factors: Results from the perinatal component of the French Longitudinal Study since Childhood (Elfe). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2018/04/01/ 2018, 221(3), 441-450.
- SARIGIANNIS, D., A. GOTTI AND S. KARAKITSIOS A Computational Framework for Aggregate and Cumulative Exposure Assessment. *Epidemiology*, 2011, 22(1).
- SARIGIANNIS, D. A., S. KARAKITSIOS, E. DOMINGUEZ-ROMERO, K. PAPADAKI, et al. Physiology-based toxicokinetic modelling in the frame of the European Human Biomonitoring Initiative. *Environmental Research*, 2019/05/01/ 2019, 172, 216-230.
- SAWYER, M. E., M. V. EVANS, C. A. WILSON, L. J. BEESLEY, et al. Development of a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for dermal permeability for lindane. *Toxicol Lett*, 2016/03/14/ 2016, 245, 106-109.
- SCHLENDER, J.-F., M. MEYER, K. THELEN, M. KRAUSS, et al. Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals. *Clinical Pharmacokinetics*, 2016/12/01 2016, 55(12), 1573-1589.
- SHELDON, L. S. AND E. A. COHEN HUBAL Exposure as part of a systems approach for assessing risk. *Environ Health Perspect*, Aug 2009, 117(8), 119-1194.
- SILLÉ, F., KARAKITSIOS, S., KLEENSANG, A., KOEHLER, K., MAERTENS, A., MILLER, G., PRASSE, C., QUIROS-ALCALA, L., RAMACHANDRAN, G., RAPPAPORT, S., RULE, A., SARIGIANNIS, D.,

- SMIRNOVA, L. AND HARTUNG, T. The exposome – a new approach for risk assessment. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*, 2020, 37(1), 24.
- SLIMANI, K., F. MERCIER, B. LE BOT, J. ANTIGNAC, et al. Enjeux métrologiques associés aux données de biosurveillance. *Bull Epidemiol Hebd.*, 2020, 18, 383.
- SMOLDERS, R., H. M. KOCH, R. K. MOOS, J. COCKER, et al. Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 1: metals. *Toxicol Lett*, Dec 1 2014, 231(2), 249-260.
- SMOLDERS, R., K.-W. SCHRAMM, M. NICKMILDER AND G. SCHOETERS Applicability of non-invasively collected matrices for human biomonitoring. *Environmental health : a global access science source*, 2009, 8, 8-8.
- SOBUS, J. R., R. S. DEWOSKIN, Y.-M. TAN, J. D. PLEIL, et al. Uses of NHANES Biomarker Data for Chemical Risk Assessment: Trends, Challenges, and Opportunities. *Environmental Health Perspectives*, 2015, 123(10), 919-927.
- SOBUS, J. R., Y.-M. TAN, J. D. PLEIL AND L. S. SHELDON A biomonitoring framework to support exposure and risk assessments. *Science of The Total Environment*, 2011/10/15/ 2011, 409(22), 4875-4884.
- SPF. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tome 3 : synthèse et conclusions. SaintMaurice: 2017.
- SPF. Étude d'imprégnation autour d'anciens sites miniers dans le Gard et échanges avec les parties prenantes : analyse et propositions. Saint-Maurice: 2018.
- STAHL, J., F. NIEDORF, M. WOHLERT AND M. KIETZMANN The In Vitro Use of the Hair Follicle Closure Technique to Study the Follicular and Percutaneous Permeation of Topically Applied Drugs. *Alternatives to Laboratory Animals*, 2012/03/01 2012, 40(1), 51-57.
- TAN, Y.-M., K. H. LIAO, R. B. CONOLLY, B. C. BLOUNT, et al. Use of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Identify Exposures Consistent With Human Biomonitoring Data for Chloroform. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2006/10/01 2006, 69(18), 1727-1756.
- TOBIN, J. Estimation of Relationships for Limited Dependent Variables. *Econometrica*, 1958, 26(1), 24-36.
- TRNOVEC, T., V. BENCKO, P. LANGER, M. VAN DEN BERG, et al. Study design, objectives, hypotheses, main findings, health consequences for the population exposed, rationale of future research. *ORGANOHALOGEN COMPOUNDS*, 2004, 66.
- TRUCHON, G., M. HUARD, M. LÉVESQUE, J.-F. SAUVÉ, et al. Surveillance biologique de l'exposition professionnelle - Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels? 2014.
- TURNER, M. C., M. NIEUWENHUIJSEN, K. ANDERSON, D. BALSHAW, et al. Assessing the Exposome with External Measures: Commentary on the State of the Science and Research Recommendations. *Annu Rev Public Health*, Mar 20 2017, 38, 215-239.
- U.S. EPA. Guidelines for Human Exposure Assessment. Washington, D.C.: 2019. EPA/100/B-19/001.
- VAN DER MERWE, D., J. D. BROOKS, R. GEHRING, R. E. BAYNES, et al. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Organophosphate Dermal Absorption. *Toxicological Sciences*, 2005, 89(1), 188-204.

- VERNET, C., C. PHILIPPAT, A. M. CALAFAT, X. YE, et al. Within-Day, Between-Day, and Between-Week Variability of Urinary Concentrations of Phenol Biomarkers in Pregnant Women. *Environmental Health Perspectives*, 2018, 126(3), 037005-037005.
- VERSCHEIJDEN, L. F. M., J. B. KOENDERINK, T. N. JOHNSON, S. N. DE WILDT, et al. Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacology & Therapeutics*, 2020/07/01/ 2020, 211, 107541.
- VOGEL, N., A. CONRAD, P. APEL, E. RUCIC, et al. Human biomonitoring reference values: Differences and similarities between approaches for identifying unusually high exposure of pollutants in humans. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2019/01/01/ 2019, 222(1), 30-33.
- VRIJHEID, M., P. MONTAZERI, L. RAMBAUD, N. VOGEL, et al. Statistical analysis plan. 2019.
- WANG, J., Y. PAN, X. WEI AND J. DAI Temporal Trends in Prenatal Exposure (1998–2018) to Emerging and Legacy Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in Cord Plasma from the Beijing Cord Blood Bank, China. *Environmental Science & Technology*, 2020/10/20 2020, 54(20), 12850-12859.
- WHO. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Guidelines Geneva: 1996.
- WHO. Human biomonitoring: facts and figures. Geneva: 2015.
- WIESMÜLLER, G. A., R. ECKARD, L. DOBLER, A. GÜNSEL, et al. The Environmental Specimen Bank for Human Tissues as part of the German Environmental Specimen Bank. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2007/05/22/ 2007, 210(3), 299-305.
- WILKINSON, G. R. Clearance approaches in pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 1987, 39(1), 1-47.
- WILLMANN, S., J. LIPPERT, M. SEVESTRE, J. SOLODENKO, et al. PK-Sim®: a physiologically based pharmacokinetic 'whole-body' model. *BIOSILICO*, 2003/09/04/ 2003, 1(4), 121-124.
- WOJTYNIAK, B. J., D. RABCZENKO, B. A. G. JÖNSSON, V. ZVEZDAY, et al. Association of maternal serum concentrations of 2,2', 4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) levels with birth weight, gestational age and preterm births in Inuit and European populations. *Environmental Health*, 2010/09/06 2010, 9(1), 56.
- YA, M., N. YU, Y. ZHANG, H. SU, et al. Biomonitoring of organophosphate triesters and diesters in human blood in Jiangsu Province, eastern China: Occurrences, associations, and suspect screening of novel metabolites. *Environment International*, 2019/10/01/ 2019, 131, 105056.
- YANT, W. P., H. H. SCHRENK, R. R. SAYERS, A. A. HOWART, et al. Urine sulfate determination as a measure of benzene exposure. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1936, 18(69).
- YEH, H.-C., Y.-S. LIN, C.-C. KUO, D. WEIDEMANN, et al. Urine osmolality in the US population: Implications for environmental biomonitoring. *Environmental Research*, 2015/01/01/ 2015, 136, 482-490.
- ZARTARIAN, V. G., G. GLEN, L. SMITH AND J. XUE. SHEDS-Multimedia Model Version 3 (a) Technical Manual; (b) User Guide; and (c) Executable File to Launch SAS Program and Install Model. Washington, DC: 2008.
- ZEGHNOUN, A., M. PASCAL, N. FRERY, H. SARTER, et al. Dealing with the non-detected and non-quantified data. The example of the serum dioxin data in the French dioxin and incinerators study. In *Dioxin Organohalogen Compounds*, 2007, vol. 69, p. 2288-2291.
- ZEMAN, F. AND C. BROCHOT. Evaluation de l'exposition à partir des données d'imprégnation. In L.T. DOC ed. *Risques chimiques liés aux aliments. Principes et applications*. Paris, 2018.

CHAPITRE 4 : COMMENT RELIER L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION EXTERNE ET INTERNE EN ERS ?

La synthèse bibliographique a mis en évidence la déconnexion entre l'évaluation des risques chimiques basée sur l'exposition externe et l'évaluation des risques basée sur l'exposition interne. Considérées séparément, chacune de ces évaluations présente des avantages mais aussi des limites établies dans les chapitres précédents. L'évaluation de l'exposition externe nécessite un grand nombre de données ; la non complétude des données ainsi que la formulation d'hypothèses et de scénarios d'exposition créent de l'incertitude sur l'estimation, et par conséquent sur la conclusion quant au risque. De son côté, l'évaluation de l'exposition interne est difficilement conclusive face au risque car il existe peu de valeurs critiques d'imprégnation ; l'identification des déterminants de l'imprégnation ne permet pas de calculer la contribution des vecteurs et des voies d'exposition. Ainsi, en connectant ces deux démarches d'évaluation des risques, il est possible de tirer avantage de chacune d'elles pour améliorer l'évaluation du risque sanitaire. A travers ce travail, plusieurs exemples illustrent la complémentarité de ces démarches. Ils décrivent comment chacune d'elle peut intervenir en complément de l'autre comme support pour pallier les manques d'une approche utilisée seule.

1 La démarche méthodologique

La **Figure 21** illustre la démarche méthodologique mise en œuvre dans cette thèse pour connecter les données et les méthodes utilisées en évaluation de l'exposition externe et interne dans le cadre d'une ERS.

Dans cette démarche, deux types d'approche sont identifiées. L'approche *via* un modèle statistique permet de modéliser les niveaux d'imprégnation en fonction des composantes du modèle d'exposition (*i.e.* facteurs d'exposition) et non des valeurs d'exposition externe (**Figure 22**, schéma de gauche). Cette approche permet d'identifier les leviers et facteurs importants qui concourent à l'exposition externe, sans toutefois quantifier leurs contributions (*cf.* **chapitre 3, paragraphe 3.1**). L'approche *via* un modèle toxicocinétique quant à elle permet de modéliser les niveaux d'imprégnation à partir des données d'exposition externe, ou à l'inverse de reconstruire l'exposition externe à partir des données d'imprégnation (**Figure 22**, schéma de droite). Avec cette approche, les contributions des voies et des vecteurs d'exposition peuvent être quantifiées (*cf.* **chapitre 3, paragraphe 3.2**).

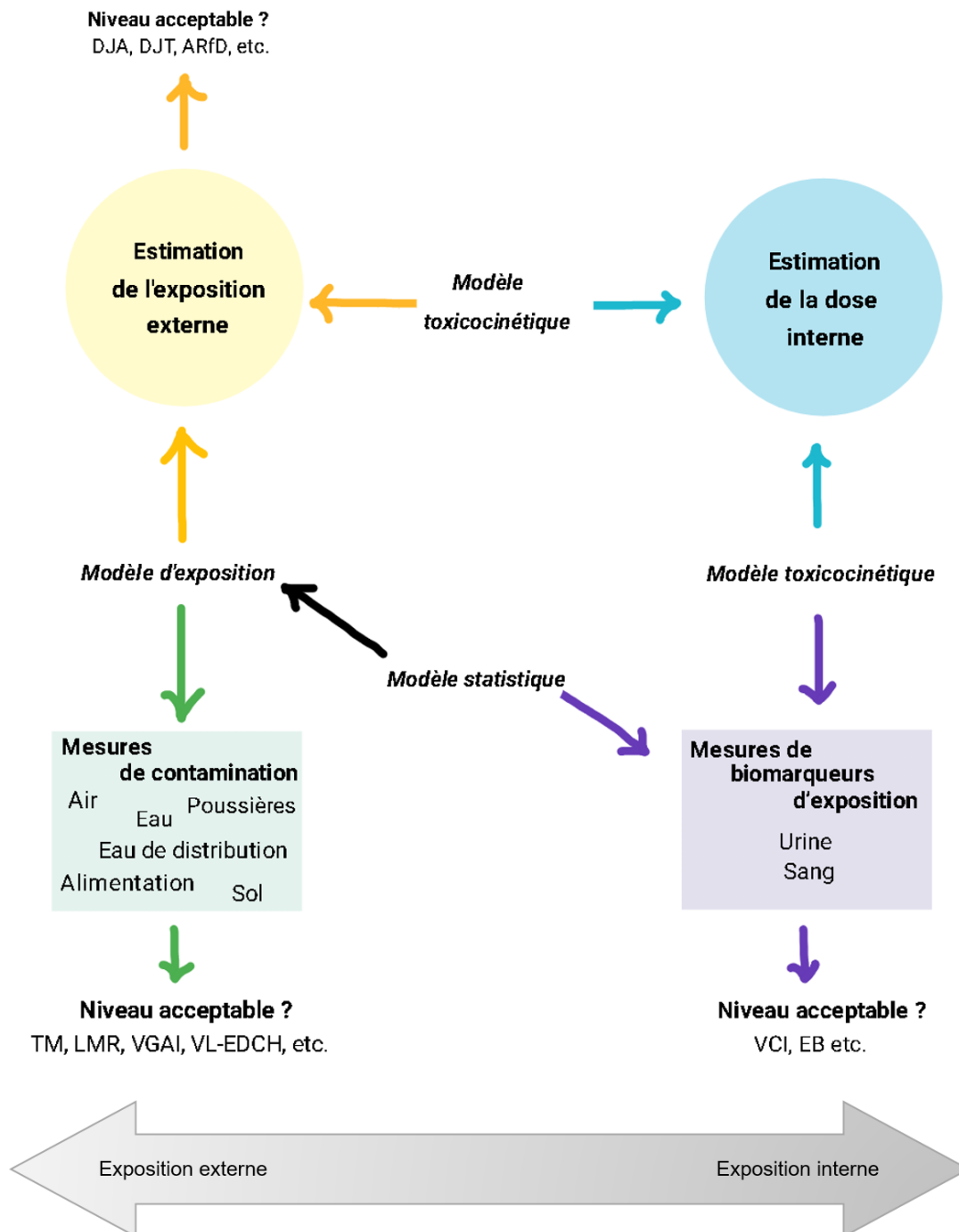


Figure 21 : Démarche méthodologique intégrant l'évaluation de l'exposition externe et interne, inspirée de (Sobus et al. 2011).

Dans ce schéma, les carrés symbolisent les valeurs mesurées et les cercles les valeurs estimées. Les flèches représentent, soit un modèle empirique⁷², soit un modèle mécanistique⁷³. TM : teneur maximale ; LMR : limite maximale de résidus ; VGAI : valeur guide de qualité d'air intérieur ; VL-EDCH : valeur limite de l'eau destinée à la consommation humaine ; DJA : dose journalière admissible, DJT : dose journalière tolérable ; ARfD : dose aiguë de référence ; VCI : valeur critique d'imprégnation ; EB : équivalent de biosurveillance.

⁷² Basé sur l'expérience, l'observation et non sur la théorie.

⁷³ Basé sur des processus/théories formalisés mathématiquement.

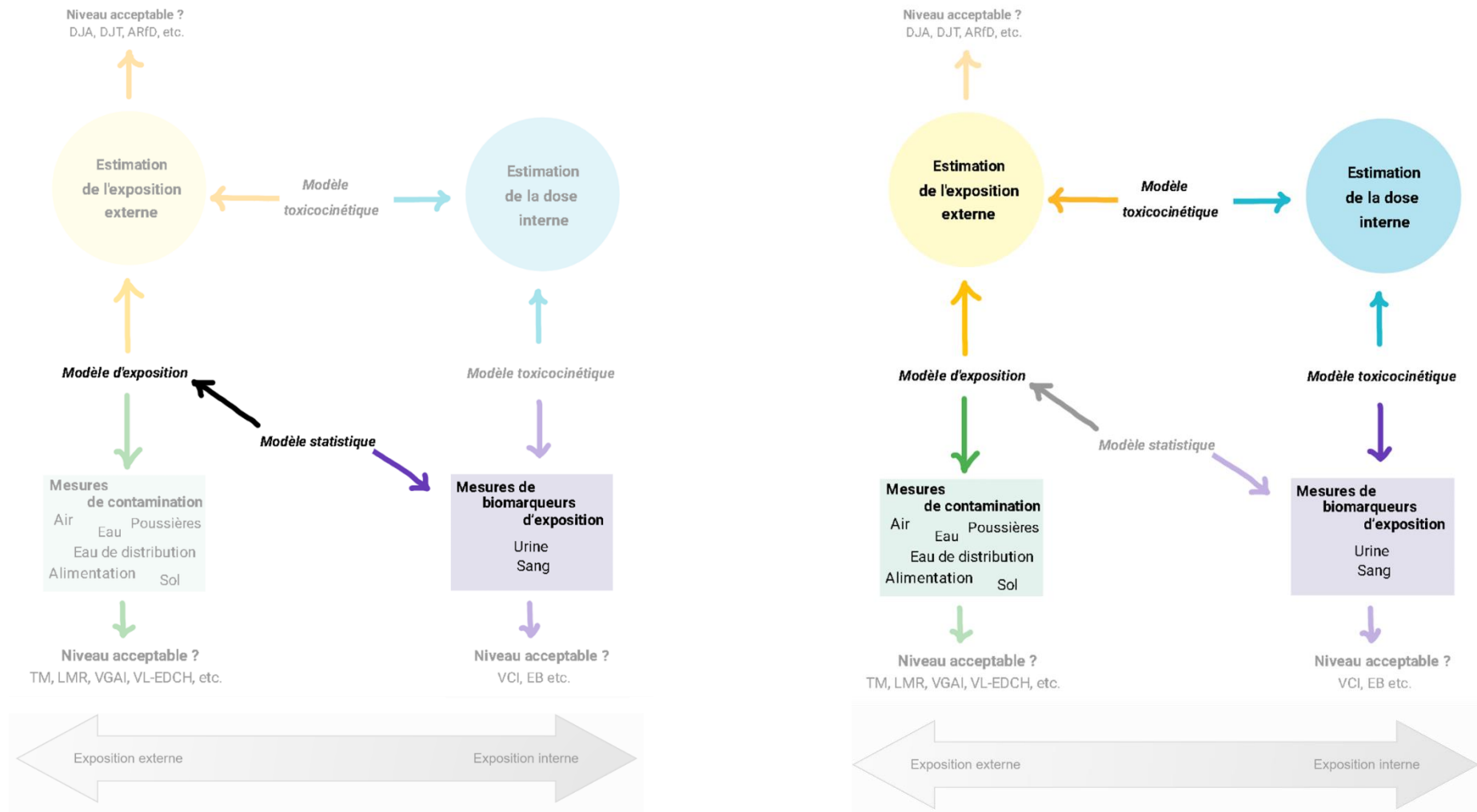


Figure 22 : Les deux approches de la démarche méthodologique proposée.

Les quatre articles s'inscrivent dans cette démarche, à différents niveaux comme illustré par la **Figure 23**. Dans l'article 1, les déterminants de l'imprégnation aux PCB sont identifiés par un modèle statistique dans une population de pêcheurs amateurs. Un travail complémentaire a été mené pour estimer l'exposition de ces individus à partir du modèle d'exposition établi avec ces déterminants (cf. **Annexe 5**). Dans l'article 2, la prédiction des niveaux d'imprégnation en fonction des déterminants identifiés dans l'article 1, associée à un travail d'expertise sur les niveaux de contamination des poissons, a permis de définir une valeur seuil de contamination en PCB amenant à moduler la consommation des poissons d'eau douce. Dans l'article 3, l'exposition externe aux pyréthrinoides est estimée à partir de données de contaminations environnementales (non alimentaires), en utilisant un modèle d'exposition.

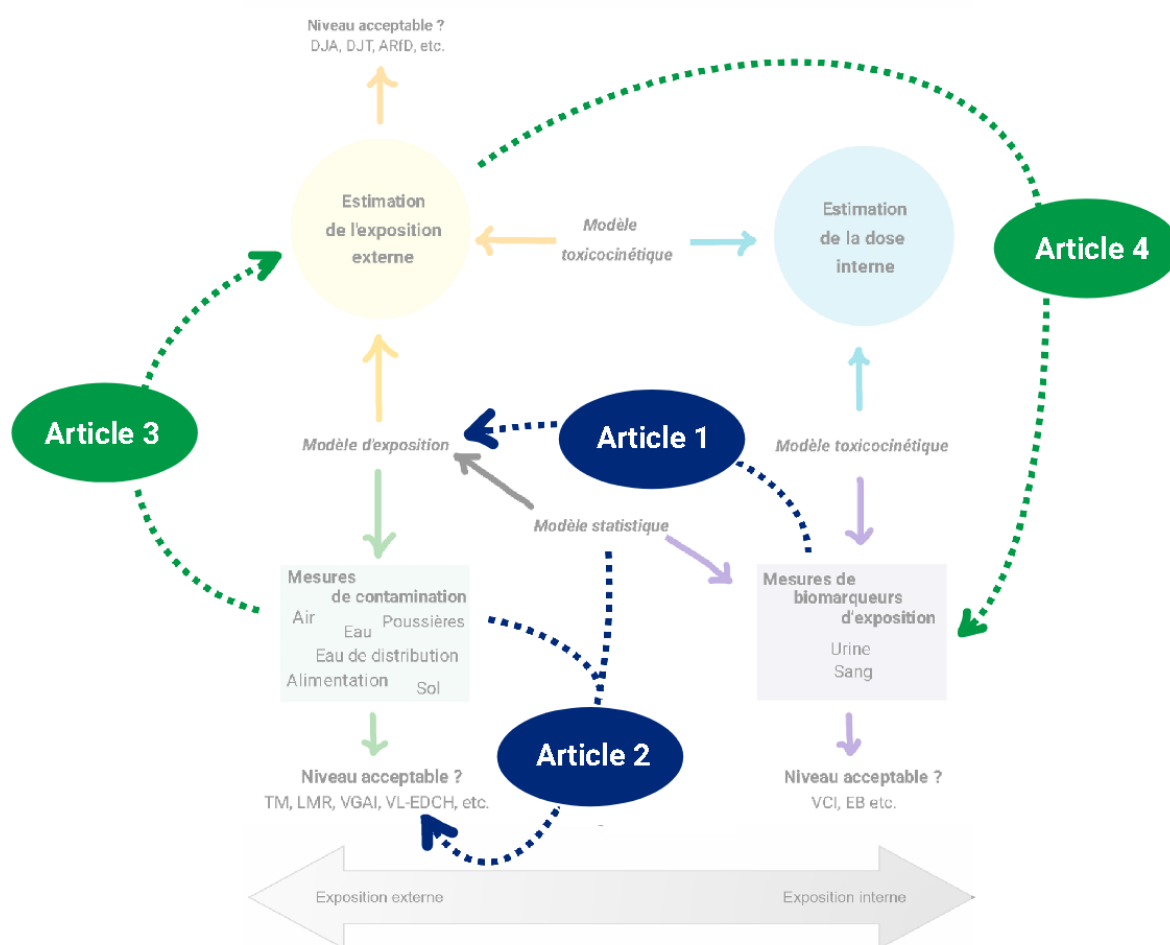


Figure 23 : Intégration du présent travail dans la démarche méthodologique d'évaluation des risques chimiques.

Article 1 : « Study on polychlorobiphenyl serum levels in French consumers of freshwater fish » ;

Article 2 : « Polychlorobiphenyls in freshwater fish: a new strategy to set maximum contamination limits » ;

Article 3 : « Environmental exposure of the adult French population to permethrin » ;

Article 4 : « Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids ».

En bleu sont représentés les deux articles relatifs aux PCB, et en vert ceux traitant des pyréthrinoides. Les flèches en pointillé représentent le sens du lien entre les blocs de la démarche, pressentant le but de chacune des analyses et modélisations effectuées dans les articles.

Enfin, dans l'article 4, les concentrations en biomarqueur d'exposition aux pyréthrinoïdes ont été simulées à partir des valeurs d'exposition calculées dans l'article 3 et de l'exposition alimentaire des individus, à l'aide d'un modèle PBTK dont les équations sont présentées en **Annexe 6**.

Les méthodes élaborées pour établir chacune de ces modélisations sont présentées plus en détail dans chaque article, ainsi que les sources d'incertitude identifiées pour chacune. Une analyse de l'incertitude a également été réalisée sur les travaux conduits sur les pyréthrinoïdes (cf. **Annexe 7**).

2 Le périmètre des articles présentés

2.1 Les substances étudiées

Les 4 articles s'intéressent à deux grandes familles de substances ayant des propriétés physico-chimiques différentes : les PCB-NDL (articles 1 et 2) et les pyréthrinoïdes (articles 3 et 4), plus précisément la perméthrine et un de ses métabolites, le DCCA. Ces deux familles de substances ont été choisies car elles présentent des devenir différents dans l'environnement et dans le corps humain comme évoqué dans **le chapitre 1**. Leur étude permet de couvrir un champ de caractéristiques physico-chimiques et de comportements relativement étendu comme synthétisé dans le **Tableau 6**.

2.1.1 Les polychlorobiphényles de type non-dioxine

Les PCB-NDL sont stables chimiquement, insolubles dans l'eau mais très solubles dans les lipides et peu biodégradables (**Tableau 6**). Une fois rejetés dans l'environnement (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.2.1**), ils s'accumulent dans les chaînes alimentaires et sont principalement retrouvés dans les tissus graisseux des animaux (poissons gras, produits laitiers, œufs, viandes) (Anses 2011a) – ils sont à ce titre classés comme POP. Rejetés dans l'atmosphère, les PCB-NDL se déposent sur les parties aériennes des végétaux. Les caractéristiques semi-volatiles et peu dégradables de certains PCB-NDL favorisent leur transport sur de longues distances. Les niveaux de PCB-NDL sont généralement supérieurs dans l'air intérieur des bâtiments que dans l'air extérieur (Fréry *et al.* 2013).

Du fait de leur bioaccumulation dans le corps par un apport alimentaire continu, les concentrations de PCB-NDL mesurées dans la population reflètent une exposition chronique sur le long terme. La concentration des PCB-NDL est à peu près constante dans la fraction lipidique de tous les tissus et liquides biologiques (INRS 2019). Dans le sang, les PCB-NDL sont liés aux lipoprotéines. Les PCB-NDL sont biotransformés en métabolites hydroxylés éliminés dans les fèces, et de façon moins importante dans les urines. Les métabolites des congénères fortement chlorés sont éliminés par la bile après conjugaison, et ont tendance à s'accumuler

dans les tissus adipeux et le plasma. Une bonne corrélation existe entre les concentrations plasmatiques et les concentrations dans le tissu graisseux (INRS 2019). Les PCB-NDL peuvent être dosés dans le sérum ou le plasma sanguin, et reflètent une exposition qui s'est accumulée au fil des années.

Tableau 6 : Principales caractéristiques des substances étudiées.

Caractéristiques	Les PCB	Les pyréthriinoïdes
Congénères/substances étudiés dans ce travail	PCB indicateurs : congénères 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180	Perméthrine
Emission non-anthropique Emissions anthropiques	Aucune observée ; non présents naturellement dans l'environnement Dans le milieu atmosphérique, le milieu aquatique, et vers les sols	
Autorisations / restrictions d'usage	Interdits d'utilisation ; décontamination et élimination d'anciens appareils en contenant	Interdite comme phytosanitaire ; autorisée en usage biocide (protection du bois, traitement de bâtiments recevant du public, de véhicules de transport, de marchandises transportées ou stockées, insecticides domestiques), médicaments vétérinaires et antiparasitaires humains
Rémanence	Très persistants	Peu persistante
Toxicité	Perturbateurs endocriniens avérés (catégorie 1, UE)	Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme (CIRC groupe 3)
Principaux métabolites	PCB hydroxylés pouvant être glucuro- ou sulfoconjugués	DCCA, 3-PBA
Matrice analysée	Sérum	Urine

PCB : polychlorobiphényles ; UE : Union européenne ; DCCA : acide 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique ; CIRC : Centre international de recherche sur le cancer ; 3-PBA : acide 3-phénoxybenzoïque.

2.1.2 Les pyréthriinoïdes

Les pyréthriinoïdes, et notamment la perméthrine, sont très liposolubles, peu volatils, instables chimiquement (à l'inverse des PCB-NDL) (**Tableau 6**) et sensibles en particulier à l'oxydation. Ce sont des insecticides qui, compte tenu de leurs usages domestiques et agricoles, et de leurs applications (aérosols, pulvérisation, fumigation), sont principalement émis dans l'air. À cause de leurs propriétés physico-chimiques, notamment de leur faible volatilité, ils contaminent les surfaces, les sols et les eaux superficielles par ruissellement. Dans l'air, ils sont dégradés rapidement par photolyse. Dans l'eau, ils subissent aussi une hydrolyse (lente à pH acide/neutre et rapide à pH alcalin) ou sont dégradés par les micro-organismes. Dans le sol, leur dégradation est un peu moins rapide et varie selon la nature du sol ; les dépôts de surface sont dégradés par photolyse alors qu'en profondeur la dégradation des pyréthriinoïdes est assurée par les micro-organismes (Fréry *et al.* 2013). Ils sont donc peu persistants (contrairement aux PCB).

N'étant pas autorisée en usage phytosanitaire, la perméthrine est peu retrouvée dans les aliments (Anses 2019).

Une fois absorbée dans l'organisme, la perméthrine est dégradée en acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), en acide *cis*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2- diméthylcyclopropane-carboxylique (*cis*-DCCA) et *trans*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2- diméthylcyclopropane-carboxylique (*trans*-DCCA) (Crow *et al.* 2007 ; Willemin *et al.* 2015). Cette dégradation par hydrolyse puis oxydation⁷⁴ a lieu principalement dans le foie chez l'Homme. Le DCCA est un métabolite hydrosoluble éliminé dans les urines, c'est pourquoi il est dosé dans cette matrice. Du fait de sa faible persistance, la mesure du DCCA reflète une exposition récente, de quelques jours à quelques semaines, (Fréry *et al.* 2013). Celle-ci a été choisie pour étudier l'exposition interne car le DCCA est commun à seulement trois composés parents (la perméthrine, la cyfluthrine et la cyperméthrine), contrairement à l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), commun à beaucoup plus de pyréthriinoïdes. Le DCCA a été envisagé comme un cas d'école pour développer la méthode, faisant le lien entre la concentration environnementale et l'imprégnation des individus. Après une revue de la littérature (*cf.* **chapitre 2, paragraphe 2**), peu de données environnementales étaient disponibles pour la cyfluthrine et la cyperméthrine : c'est pourquoi seule l'estimation des expositions à la perméthrine a été possible et que le 3-PBA n'a pas été choisi comme biomarqueur d'exposition car son étude aurait demandé encore plus de données, rendant l'évaluation plus difficile et peut être impossible.

2.2 Les populations considérées

Les 4 articles sont basés sur l'étude de deux populations différentes mais complémentaires : la population générale française (articles 3 et 4) et une population plus spécifique, les pêcheurs amateurs en rivière en France (articles 1 et 2).

2.2.1 Une population spécifique : les pêcheurs amateurs en rivière

Dans l'article 1, le but est de mettre en lumière s'il existe un lien entre la consommation des poissons d'eau douce fortement bioaccumulateurs de PCB et l'imprégnation aux PCB d'une population de pêcheurs amateurs. La contamination des poissons pêchés de façon récréative n'est pas surveillée dans le cadre des PS/PC. Des initiatives locales de mesure de la contamination des poissons avaient révélé de fortes teneurs conduisant à des arrêtés préfectoraux portant l'interdiction de consommation de toutes les espèces de poissons pêchés dans certaines portions de cours d'eau (Arrêté du 6 avril 2006). En 2008, un plan national d'action sur les PCB a été lancé dans lequel s'est inscrite l'étude présentée dans les articles 1 et 2.

⁷⁴ Action de la carboxyle estérase et des cytochromes P450.

L'étude du lien entre consommation et imprégnation permet de voir en partie l'impact indirect de la contamination sur l'imprégnation en PCB. L'hypothèse de travail est que la population de pêcheurs amateurs est une population dans laquelle la consommation de poissons d'eau douce est forte, et par conséquent leurs niveaux d'imprégnation sont plus élevés que ceux observés en population générale, pour laquelle cette consommation est plus faible.

2.2.2 La population générale

Les articles 3 et 4 ont une visée plutôt méthodologique. L'objectif est de développer une méthode permettant de modéliser le *continuum* concentrations environnementales – expositions externes – imprégnations. Le travail est basé sur la population générale française de l'ENNS car le point de départ était un constat de sur-imprégnation de la population française aux pyréthriinoïdes par rapport aux populations nord-américaines et allemandes (Fréry *et al.* 2013). Les études (Anses 2011b ; Fréry *et al.* 2013) n'ont pas expliqué cette observation par la voie alimentaire, c'est pourquoi l'hypothèse de travail à vérifier est que la source de cette sur-imprégnation est environnementale. Pour pousser l'exercice jusqu'au bout, l'imprégnation est modélisée pour être comparée aux données observées de biosurveillance dans la population générale, afin d'infirmer ou de confirmer l'hypothèse de travail.

2.3 La complémentarité entre les études menées

Comme indiqué précédemment, les études menées sont complémentaires, tant en termes de substances que de populations étudiées. Le **Tableau 7** synthétise les principales caractéristiques de ces études conduites dans le cadre d'une démarche globale intégrant à la fois l'évaluation de l'exposition externe et interne. Cette démarche est applicable à différentes substances chimiques et populations, en modulant les paramètres associés à chaque situation.

A l'issue de cette démarche, les résultats obtenus dans les deux premières études devraient permettre de formuler des recommandations spécifiques de consommation de poissons d'eau douce protectrices vis-à-vis du risque lié aux PCB, et d'y associer un seuil de contamination des poissons. Concernant la problématique des pyréthriinoïdes, la faisabilité de la méthode d'évaluation connectant l'exposition externe et interne pourra être confirmée ou infirmée. De plus, il sera possible d'identifier les difficultés inhérentes à l'évaluation des expositions externes, qu'elles soient environnementales ou alimentaires, et aux simulations de l'imprégnation. Leur étude devrait permettre d'améliorer la méthode afin de mener à bien de futures évaluations des risques.

Tableau 7 : Principales caractéristiques des études menées dans ce travail.

Caractéristiques	Les pêcheurs amateurs en rivière (articles 1 et 2)	La population générale française (articles 3 et 4)
Constat de départ	Peu de connaissances sur cette population, potentiellement très exposée aux PCB	Sur-imprégnation aux pyréthriinoïdes par rapport à d'autres pays
Hypothèse de travail	Forts consommateurs de poissons, et donc sur-imprégnation en PCB par rapport à la population générale	Source(s) environnementale(s) exposant la population
Effectif étudié	606 participants	384 participants
Données d'imprégnation	Sang humain (sérum) (606 échantillons)	Urine du matin (384 prélèvements, 219 échantillons quantifiés)
Données de contamination	Poissons pêchés dans 23 sites répartis sur 7 grands fleuves et confluent : - 907 échantillons : article 1 - 5 540 échantillons : article 2	Air intérieur Poussières sédimentées Air ambiant Aliments
Enquêtes réalisées	Consommation alimentaire (questionnaire, carnet de consommation 7 j)	Consommation alimentaire (questionnaire, 3 rappel de 24 h)
Modélisation	Modèle additif généralisé	Modèle d'exposition Modèle PBTK

3 La bibliographie

- ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 - Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines. 2011a.
- ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 2 - Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. 2011b.
- ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif à l'évaluation de l'exposition agrégée aux pyréthriinoïdes en population générale. 2019.
- ARRÊTÉ DU 6 AVRIL 2006 portant interdiction de consommation des poissons pêchés dans le fleuve Rhône et le canal de Miribel, du barrage de Sault-Brenaz à l'amont, à la confluence aval du canal de Miribel avec le canal de Jonage.
- CROW, J. A., A. BORAZJANI, P. M. POTTER AND M. K. ROSS. *Hydrolysis of pyrethroids by human and rat tissues: Examination of intestinal, liver and serum carboxylesterases. Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007/05/15/ 2007, 221(1), 1-12.
- FRÉRY, N., L. GULDNER, A. S. SAOUDI, R. GARNIER, et al. 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.
- INRS. Biotox - Polychlorobiphényles. In., 2019.
- SOBUS, J. R., Y.-M. TAN, J. D. PLEIL AND L. S. SHELDON *A biomonitoring framework to support exposure and risk assessments. Science of The Total Environment*, 2011/10/15/ 2011, 409(22), 4875-4884.

WILLEMEN, M. E., A. KADAR, G. DE SOUSA, E. LECLERC, et al. *In vitro human metabolism of permethrin isomers alone or as a mixture and the formation of the major metabolites in cryopreserved primary hepatocytes. Toxicology in Vitro*, 2015/06/01/ 2015, 29(4), 803-812.

CHAPITRE 5 : LES RESULTATS ET PUBLICATIONS

Cette partie est présentée sous la forme d'articles scientifiques publiés. Les articles 1 et 2 portent sur les résultats de l'« Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce » (ICAR-PCB) et leurs utilisations dans des travaux périphériques. Les articles 3 et 4 concernent l'autosaisine Anses n°2015-SA-0203 « Exposition agrégée » dont j'étais en charge. Ils portent sur le développement d'une méthode d'évaluation globale de l'exposition agrégée aux pyréthriinoïdes dans la population générale française, avec notamment un travail d'encadrement de deux étudiants en Master 2.

1 La présentation de l'article 1 intitulé « Study on polychlorobiphenyl serum levels in French consumers of freshwater fish »

L'**Encadré 5** présente les informations relatives à la publication de cet article.

1.1 Le résumé

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des polluants organiques persistants très largement répandus dans l'environnement et dans les denrées alimentaires, et plus particulièrement dans les poissons d'eau douce qui dépassent fréquemment les teneurs maximales imposées par le règlement (CE) n°1881/2006. En effet, les PCB s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire. Il est désormais bien connu que l'ingestion d'aliments contaminés constitue la voie d'exposition quasi-exclusive aux PCB, avec les produits de la mer comme principaux vecteurs alimentaires de ces polluants, en particulier les poissons gras (les PCB s'accumulant dans les tissus lipidiques des poissons en raison de leur caractère hydrophobe très marqué). Par ailleurs, en raison de leur forte persistance, les PCB sont très peu métabolisés chez les organismes vivants (poissons, Homme). Ainsi, ce sont ces polluants qui sont recherchés dans les aliments vecteurs contaminés et dans les matrices biologiques humaines. Dans ce contexte, l'Anses et l'InVS ont lancé en 2008 une étude multisites sur l'imprégnation sanguine aux PCB des consommateurs réguliers de poissons d'eau douce. Cette étude a permis de mettre en lumière un lien statistique, grâce à un modèle de régression, entre la consommation de poissons fortement bioaccumulateurs et l'imprégnation aux PCB. Les résultats de cette étude ont abouti à la formulation de recommandations de consommations de poissons fortement bioaccumulateurs de PCB, protectrices et adaptées à la population à savoir :

- Une fois tous les deux mois pour les femmes en âge de procréer, les enfants et adolescents ;
- Une fois par mois pour le reste de la population.

Encadré 5 : Informations de publication relatives à l'article 1

Virginie Desvignes^{a, *}, Jean-Luc Volatier^a, Frédéric de Bels^b, Abdelkrim Zeghnoun^c, Marie-Christine Favrot^d, Philippe Marchand^e, Bruno Le Bizec^e, Gilles Rivière^a, Jean-Charles Leblanc^a, Mathilde Merlo^a.

^a *Risk Assessment Department, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses), 27–31, avenue du Général Leclerc, Maisons-Alfort, F-94701, France.*

^b *Division for Public Health and Care, French National Cancer Institute (INCa), 52, avenue André Morizet, Boulogne Billancourt Cedex, F-92513, France.*

^c *Department of Environmental Health, French Institute for Public Health Surveillance (InVS), 12, rue du Val d'Osne, Saint-Maurice, F-94415, France.*

^d *Ministry of Health, 14, avenue Duquesne, Paris, F-75350, France.*

^e *LUNAM Université, Oniris, Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA), USC INRA 1329, Nantes, F-44307, France.*

Article information

Journal: *Science of the Total Environment* 505 (2015) 623–632.

Article history:

- Received 3 June 2014.
- Received in revised form 7 October 2014.
- Accepted 7 October 2014.

Editor: Adrian Covaci.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.024>

Conflict of interest

The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Acknowledgements

This research was entirely funded by the French Ministry of Health.

The authors are grateful to all those who participated in the study, to the scientific committee of the study and to everyone who contributed directly or indirectly to the study.

Appendix A. Supplementary data

<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.024>.

L'**Encadré 6** indique le résumé en anglais et les mots clés associés à l'article.

Encadré 6 : Résumé et mots-clés en anglais de l'article 1

Highlights

- French consumption of freshwater fish was relatively infrequent.
- People most at risk, eating PCB-BP⁺ fish, represented 13% of the study population.
- Serum PCB level predictors in French angler population were investigated.
- Main predictors of serum PCB level: age and consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish.
- Recommendations for safe consumption of freshwater fish were proposed.

Abstract

Introduction: Polychlorobiphenyls (PCBs) are persistent pollutants that are widespread in the environment and in foodstuffs, particularly in freshwater fish, which frequently exceed the maximum levels set by European regulations.

Objectives: First, we describe the consumption of freshwater fish and serum PCB levels in French anglers, a population expected to have the highest level of dietary PCB exposure. Second, we investigated whether there is a statistical relationship between serum PCB levels and the angler consumption of freshwater fish with high PCB bioaccumulation potential (PCB-BP⁺ freshwater fish) in order to make recommendations with regard to safe consumption of freshwater fish.

Methods: We conducted a survey of anglers from six sites with contrasting PCB contamination levels. The survey included a food consumption frequency questionnaire and blood samples were taken to assess serum PCB levels. We used a regression model to determine the main factors contributing to serum PCB levels.

Results: Consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish was relatively infrequent. Serum PCB levels of the study population and of women of childbearing age were in the same range as those observed in the French population and in neighbouring European countries, but higher than in the North American population.

The two factors with the highest positive association with serum PCB levels were age ($R^2 = 61\%$) and the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish ($R^2 = 2\%$). Using the regression model, we calculated, for several scenarios depending on the age and gender of the population, the maximum annual frequencies for PCB-BP⁺ freshwater fish consumption that do not exceed the critical body burden threshold.

Conclusion: Following the results of this study, the French agency for food, environmental and occupational health and safety (Anses) issued an opinion and recommended some specific maximum freshwater fish consumption frequencies to protect the French general population.

Keywords

Fish consumption, freshwater fish, polychlorobiphenyls, predictor, serum level, anglers.

1.2 Introduction

Polychlorobiphenyls (PCBs) are persistent contaminants that bioaccumulate in the environment. PCBs, associated with a wide range of health effects, banned in France in 1987. Due to past uses, these lipophilic substances are still widespread in the environment and in foodstuffs. In the general population, diet represents 90% of PCB exposure, with fish being a major source of PCB exposure (Arnich *et al.* 2009). In December 2006, the European Commission set maximum levels for certain contaminants in foodstuffs, in particular for dioxins (PCDD/Fs) and dioxin-like PCBs (DL-PCBs) in marketed fish (Regulation (EC) n°1881/2006). The primary aim of these regulatory limits is to eliminate the most contaminated fish from the market. This regulation was updated in December 2011 and non-dioxin-like PCBs (NDL-PCBs) were also included (Regulation (EU) N°1259/2011). In France, freshwater fish exceeding these maximum regulatory levels have been found in several rivers. Surveillance plans have distinguished two types of freshwater fish: freshwater fish species with high bioaccumulation potential (PCB-BP⁺ freshwater fish) (*i.e.* eel (*Anguilla anguilla*), barbel (*Barbus barbus*), bream (*Abramis brama*), carp (*Cyprinus carpio*), wels catfish (*Silurus glanis*) and roach (*Rutilus rutilus*) (Afssa 2009b) as opposed to other freshwater fish species that are less likely to accumulate PCBs (PCB-BP⁻ freshwater fish) (bleak (*Alburnus alburnus*), gudgeon (*Gobio gobio*), pike (*Esox lucius*), largemouth black bass (*Micropterus salmoides*), crucian carp (*Carassius carassius*), chub (*Leuciscus cephalus*), common nase (*Chondrostoma nasus*), European perch (*Perca fluviatilis*), black bullhead (*Ameiurus melas*), pike-perch (*Sander lucioperca*), tench (*Tinca tinca*), rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), dace (*Leuciscus leuciscus*) and minnow (*Phoxinus phoxinus*)). Furthermore, consumption of freshwater fish may increase blood PCB levels. For example, American studies in the Great Lakes area (GL), particularly affected by PCB pollution, have highlighted higher blood PCB levels in freshwater fish consumers (Turyk *et al.* 2006).

In 2008, the French Ministry of Health requested that the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses) and the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) set up a national study (ICAR-PCB study) to investigate whether there is a statistical relationship between serum Polychlorobiphenyl levels and the consumption of PCB-BP⁺ freshwater.

Regarding the benefits and risks of fish consumption, the French Food Safety Agency issued an opinion (Afssa 2010b) and recommended that, as part of a balanced diet, the general population should consume two servings of fish per week, one of which should be high in EPA (eicosapentaenoic acid) and DHA (docosahexaenoic acid), and from different species and sources (wild, farmed, fishing location, etc.). However, the recommendations regarding the consumption of freshwater fish were not as specific as those of marine fish. Afssa recommended that women of childbearing age, pregnant and breastfeeding women, children under the age of 3, young girls and adolescent girls avoid, as a precautionary measure, the consumption of so-called PCB-bioaccumulating freshwater fish, particularly eel, barbel, bream, carp and wels catfish.

Freshwater fish, except certain species such as trout, are not as frequently sold on the commercial market as marine fish. It has been suggested that the most-exposed population is anglers who consume fish caught in contaminated areas. The ICAR-PCB study therefore focused on anglers and members of their households.

In this article, we first describe the selection of participants, their demographic characteristics, their consumption of freshwater fish and their serum PCB levels. Second we present a regression model to establish a statistical association between the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish and serum PCB levels, and then, based on this relationship, we third suggest maximum consumption frequencies for these fish, *i.e.* frequencies at which there is no long-term risk of exceeding the critical body burden threshold, as derived from epidemiological studies (Afssa 2010a).

1.3 Materials and methods

1.3.1 Study participants

The ICAR-PCB study was carried out between April 2009 and May 2010. The target population was anglers and their families, a large population in France with roughly 1.5 million members of the French Angler Association (FNPF, Fédération Nationale de la Pêche en France) (FNPF 2009). A national database did not exist at the beginning of the study, so we chose to recruit the individuals on six sites having a sharp contrast in river PCB contamination levels (sediment and fish media) and a specific database of individuals was created for the study, collecting information from these six sites only. We selected six sites representing 23 river sections (**Figure 24**) and a total of 900 km of river. We assumed to include, based on sediment contamination, two rivers with high levels of PCBs (Seine and Somme Rivers), two rivers with medium levels (Rhône and the Rhine-Moselle river system) and two rivers with low levels (Loire and Garonne Rivers) (**Figure 27** in supplementary material). The data on fish PCB contamination collected during the same period of this study confirmed this preliminary classification and thereby helped define areas of similar contamination level, as described in statistical method part (Anses 2012, 2013a,b,c,d,e).

Not all freshwater fish species have the same ability to bioaccumulate PCBs. PCB bioaccumulation depends on the species life history and/or diet, and, in particular, whether they feed on sediments and individual age. We assumed that the consumption of PCB-BP⁺ species was an important contributor to human dietary PCB exposure in the study population. For this reason, consumers and non-consumers of these fish made up the study sample. Given the small number of consumers identified in our survey, we considered as a consumer a person eating PCB-BP⁺ freshwater fish more than twice per year.

The final survey database was constituted by 21,180 households composed of individuals being between 18 and 75 years old, living in one of the six study sites (current residence) and holding a fishing license. A complex sampling design, which has been described elsewhere (Anses/InVS

2011), was used to obtain a representative sample of anglers on the study sites. In few words, the study population was selected through a two-stage sampling design: the angler households and members from these households. The data were also weighted for unequal sampling probabilities as over-representation of the 18-to-44 year-old age class in non-consumer angler households, and for differential non-response. Finally, response rate was 44%, which is satisfactory for this kind of study. The participants were 606 anglers or members of their families, representing 21,180 angler households. The step-by-step selection of participants was detailed in supplementary material (**Figure 28** et **Figure 29**).

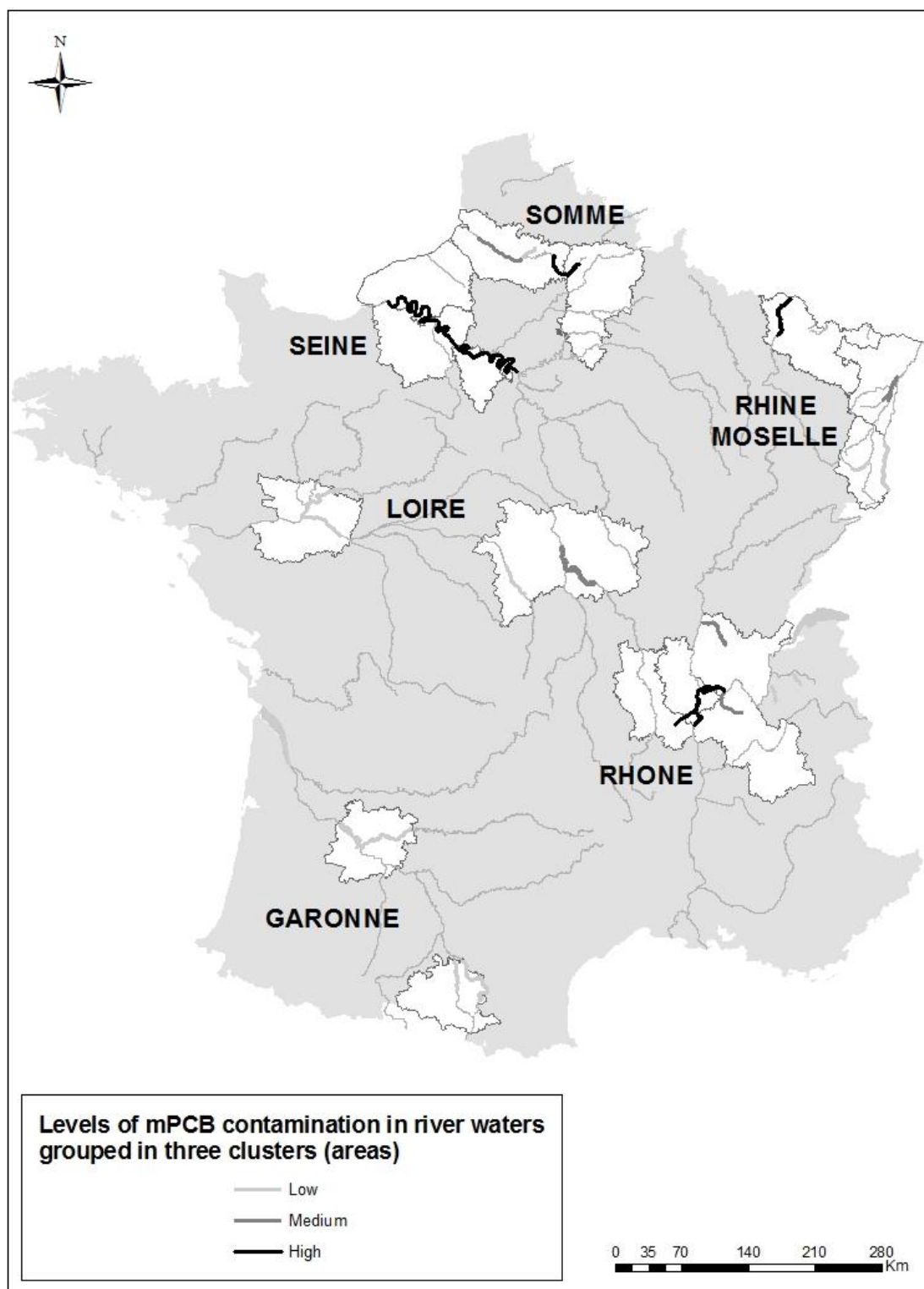
1.3.2 Data collection

Anglers were interviewed by phone and asked to describe their consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish. They also described the consumption of these fish for all members of the household (between 18 and 75 years old). This step identified the households of interest and eligible individuals. Sampled people (consumers and non-consumers) were then interviewed in their home to obtain data on their anthropometric and demographic characteristics such as age, gender, body mass index (BMI), socio-economic status, among others. They also detailed their consumption of specific freshwater fish (PCB-BP⁺ freshwater fish; PCB-BP⁻ freshwater fish) and their consumption of specific seafood (sea bass, cod, sea bream, mackerel, whiting, sardine, salmon, tuna, anchovy, herring, pilchard, crab, velvet swimming crab and scallop).

Lastly, anglers or household members reported their general dietary habits, covering the potential predictors of serum PCB levels, presented below. Data were collected with a food frequency questionnaire of 90 food items based on the questionnaire used in the FLVS study (Lafay *et al.* 1997). These 90 items included potential predictors of serum PCB levels identified in the literature such as fish, eggs, dairy products, poultry or meat (Agudo *et al.* 2009; Turyk *et al.* 2006).

1.3.3 Analytical methods

Fish contamination data (n = 907) used in this study were obtained from Onema (French National Agency for Water and Aquatic Environments). In the context of the French Action Plan on PCBs launched in 2008, Onema established a national fish sampling plan in aquatic environments. This plan focused specifically on freshwater fish species. Target compounds were the seven marker PCBs (PCB-28, 52, 101, 118, 138, 153, 180), analyses were performed by LABERCA (Laboratory for Research on Residues and Contaminants in Food). Only edible parts (*i.e.* fillets) were analysed. Overall, the sample preparation method was the one commonly used in the field, details of which can be found elsewhere (Costera *et al.* 2006). Briefly, fish fillets were freeze-dried and ground to a powder. Extraction of fat and target compounds was carried out using pressurised liquid extraction. Purification and fractionation included three chromatographic steps with successive silica, Florisil and carbon columns.



Sources : BD Carthage, anses

Figure 24: Location of study sites and contamination areas.

For analysis in human blood samples (n = 606), a preliminary addition of formic acid was followed by the extraction procedure performed on a C18 silica column with two hexane extractions. The total lipid content of the analysed samples was determined using an enzymatic

assay covering four classes of lipids from 50 µl aliquots. Further clean-up and separation processes were carried out using classic liquid–solid adsorption chromatography with silica, Florisil and CarboxpackC/Celite. The solvents used for the elution were hexane and toluene. An external standard was added for the recovery calculation.

After the completion of the specific steps for fish and human samples, the method of PCB quantification was the same. According to the isotopic dilution method used for quantification, six ¹³C-labeled marker PCB standards were added to each sample before extraction. GC-HRMS measurement was performed on an Agilent 7890A gas chromatograph equipped with a DB-5MS capillary column (30 m, Ø 0.25 mm, 0.25 µm and coupled to a Jeol JMS 800D high-resolution mass spectrometer, at a resolution of 10,000 (10% valley) in selected ion-monitoring (SIM) mode using electronic ionisation (EI). Results were generally expressed on a lipid weight basis. However, additional results expressed on a fresh weight basis were also calculated. A QA/QC and a blank were added in each series of 10 samples. This analytical method was fully validated and accredited according to the ISO 17025 standard.

All samples were above the limit of quantification (LOQ) for each congener. An extrapolation of the total PCB concentration was done by multiplying the sum of three PCB markers (138-153-180) by a factor of 1.7 (PCB Risk Fifth Framework Programme 2004). This value was verified on 83 blood samples randomly selected and for which all congeners were quantified (209 congeners).

1.3.4 Statistical methods

1.3.4.1 Study site clustering and description of the study population

Fish contamination levels in river sections were different within the same site. Considering the low enrolment rate of angler household members from the designated study sites and the levels of fish contamination, the study sites were grouped on the basis of fish contamination data to increase the robustness of the analysis and make the interpretation of results easier. A hierarchical agglomerative algorithm defined clusters using Euclidean distances (as the metric) and Ward's method (as the linkage criterion) (Ward 1963), avoiding any chaining effect. The analysis resulted in three clusters of contamination levels (high, medium and low), hereafter called "contamination level area". This new geographic variable (**Figure 24**) was confirmed by using a partitioning clustering method, the fuzzy c-means clustering (Kaufman and Rouseeuw 2005). These results were consistent with Anses opinions with regard to the interpretation of fish PCB contamination data in French rivers, and increased the relevance of the clustering (Anses 2012, 2013a,b,c,d,e). The arithmetic mean of PCB contamination levels were presented in **Table 1**.

We used log-transformation for serum PCB levels. This transformation was indicated through residual diagnostics to improve normality of the distribution of the residuals. Consumption data and serum PCB concentrations were described by the arithmetic or geometric mean,

percentile and range. They were calculated by taking into account the complex survey sampling design (clustering and sampling weight). Means were compared using an adjusted Wald test.

Table 1: Fish contamination levels in the three areas.

Fish	mPCBs ng/g of wet weight, (mean and 95% CI)
<i>Eels</i>	1103.8*** (934.4, 1273.2)
High contaminated area	1708.4 (1455.0, 1961.7)
Medium contaminated area	604.0 (494.5, 713.5)
Low contaminated area	242.8 (204.5, 281.1)
<i>PCB-BP⁺ freshwater fish</i>	221.1*** (184.8, 257.4)
High contaminated area	364.1 (304.2, 424.0)
Medium contaminated area	76.5 (35.5, 117.6)
Low contaminated area	53.0 (38.5, 67.5)
<i>PCB-BP⁻ freshwater fish</i>	92.4*** (65.7, 119.1)
High contaminated area	171.4 (101.9, 241.0)
Medium contaminated area	80.5 (60.5, 100.5)
Low contaminated area	27.2 (22.8, 31.5)

PCB-BP⁺: fish species with high bioaccumulation potential; PCB-BP⁻: fish species with low bioaccumulation potential; ***: Significant at the 0.001 level.

1.3.4.2 Regression model

Potential explanatory covariates were identified from the literature (Agudo *et al.* 2009; Turyk *et al.* 2006) and from the description of the study population (in the first part of this study). They included demographic and lifestyle characteristics as well as dietary habits (consumption of freshwater fish and marine fish, all foodstuffs containing PCBs, homemade food consumption). To assess the shape of the relationships between the log-transformed serum congener concentrations and the continuous explanatory factors, we used mathematical transformations such as log transformation, square-root transformation or a spline regression with three degrees of freedom, when necessary.

We used a regression model (generalized additive model) to identify significant explanatory factors of the serum PCBs concentrations. The model was built in three steps. First, the model contained the basic demographic and lifestyle characteristics (age, sex, BMI, etc.). After analysis, we subsequently only included those explanatory factors for which the p-value turned out to be less than 0.3. Second, the previous model was used to screen for association with other co-variables of consumption, expressed in terms of yearly frequencies. Co-variables were tested separately and adjusted for the previous model.

Again, we subsequently only included explanatory factors for which the p-value turned out to be less than 0.3. Third, significant factors were then added to the final model for multivariate analysis. Stepwise procedures were applied to select variables that best predicted serum PCB levels in multivariate models. We only kept the explanatory factors that were statistically significant ($p < 0.1$). The Akaike information criterion (AIC) was examined. To confirm the

goodness of fit, we calculated a coefficient of determination (R^2) for the model and verified the pattern of residuals for a normal distribution and homoscedasticity. We examined explanatory factors for collinearity using a correlation matrix of variables, a correlation matrix of model parameters and variance inflation factors. We calculated Cook's distances to study the influence of outliers. We used sensitivity analyses to investigate the model's robustness according to the variation of age and the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish.

Model diagnostic procedures allowed us to explore the assumptions of the regression model and showed no violation of these assumptions, allowing to assure the robustness of the model and its ensuing results.

1.3.4.3 Estimated frequencies of PCB-BP⁺ freshwater fish consumption

The final model was used to estimate the consumption frequencies of PCB-BP⁺ freshwater fish that pose no long-term risk to consumer health, *i.e.* frequencies that do not lead to serum PCB levels higher than the given serum PCB threshold (Afssa 2010a), based on epidemiological studies. To define these frequencies, two scenarios and hypotheses were considered in a simulation. First, the "moderately conservative" scenario simulated an individual with the average characteristics of the survey sample for continuous variables, and for categorical variables an individual living in the most contaminated area and with no weight gain during the last 5 years. This scenario was applied to three subsamples: women of childbearing age, women over 45 and all men. Second, the "worst case" scenario simulated an individual with the characteristics of a population having serum PCB levels equal to or higher than the 95th percentile, for continuous variables, and for categorical variables an individual, living in the most contaminated area and with no weight gain during the last 5 years. This scenario was applied to two sub-samples: females and males. We could not apply this scenario to the previous groups of women due to the low numbers of women participants of childbearing age having PCB serum levels equal to or higher than the 95th percentile.

For the model determination and the estimation of frequencies of freshwater fish consumption, we did not take into account the complex survey design, to keep a high exposure contrast. The use of sampling weights in these statistical analyses should have led to a poor representation of exposure of consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish, due to their low number in the population.

Statistical analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA); R 2.12 software (R Core Team 2010) and Stata v10 software (StataCorp 2007).

1.4 Results and discussion

1.4.1 Demographic characteristics and dietary habits

The population had a mean age of 44.8 years (95% CI, 43.4, 46.3) and 61.4% were men. The proportions of males and females were roughly similar for each age category (**Table 2**). Mean body mass index (BMI) of the population was 25.5 (95% CI, 25.0, 26.1) and a little more than half of the population (51%) had a BMI inferior to 25. The population was predominantly non-smoking. The major socio-economic categories of the population were the working class, followed by retirees. The study population was roughly equally distributed among low and high contaminated areas (respectively 39.4% (95% CI, 33.2, 45.7) vs. 38.7% (95% CI, 32.6, 44.8)), but was lower in areas with medium contamination (21.9% (95% CI, 16.7, 27.1), $p = 0.0001$).

Table 2: Distribution of age classes by gender.

Age	Gender			
	Male (95% CI)		Female (95% CI)	
	Percentage	N _{weighted}	Percentage	N _{weighted}
18-44 years	52.9 (%) (45.1, 60.7)	6 880	51.6 (%) (41.2, 62.0)	4 218
45 years and more	47.1 (%) (39.3, 54.9)	6 125	48.4 (%) (38.0, 58.8)	3 957
Total	100 (%)	13 005	100 (%)	8 175

The study population ate seafood on average 1.5 times per week. This is less than in the general population in France (Afssa 2009a) (INCA2 study) (more than twice per week), because in our questionnaire we focused on a limited number of PCB-BP⁺ marine species. Consumers and non-consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish consumed similar amounts of seafood, even though we would expect that consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish consume less seafood. There was no substitution effect whereby one fish species was eaten to replace a different fish species (**Figure 25**): PCB-BP⁺ freshwater fish were consumed in addition to the regular fish consumption. In this respect, regardless of general dietary habits, our study population was quite similar to the general French population. There were a few differences, but these were due to the manner in which data were collected: in this study a food frequency questionnaire was used whereas a seven day record covering seven days was used for the INCA2 study.

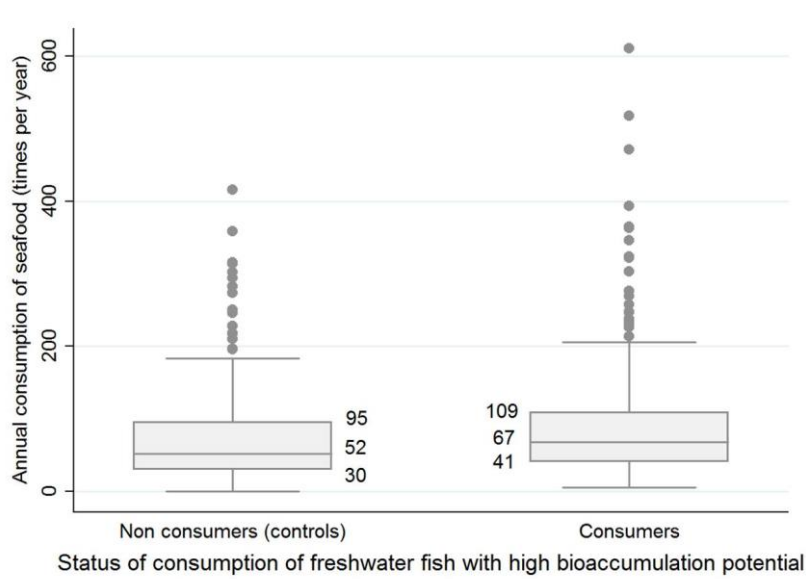


Figure 25: Box-and-whiskers plot describing of seafood consumption according to the status of consumption of freshwater fish with high PCB bioaccumulation potential.

1.4.2 Freshwater fish consumption

The yearly freshwater fish consumption of the study population was on average infrequent (13.0 times per year; 95% CI, 11.2, 14.8). Only 5% of the study population ate freshwater fish once a week. The study population preferentially consumed PCB-BP⁻ freshwater fish (10.5 vs. 2.5 times per year for PCB-BP⁺ freshwater fish, $p < 0.0001$). The most consumed fish species were trout, perch and chub. This can be attributed to the fact that PCB-BP⁺ freshwater fish are mainly benthic species living in the mud and require more preparation to be consumed and enjoyed.

About 13% of the population ate PCB-BP⁺ freshwater fish. These consumers ate these fish more than once a month (14.8 times/year; 95% CI, 11.3, 18.4) (**Table 3**). Their consumption of PCB-BP⁻ freshwater fish was two to three times per month (29 times per year; 95% CI, 25.3, 32.6). Like the study population as a whole, they consumed more PCB-BP⁻ freshwater fish. The non-consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish ate PCB-BP⁻ freshwater fish up to eight times per year, this consumption was four times lower than in PCB-BP⁺ freshwater fish consumers. The proportion of consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish was similar for both sexes (11.4% for female vs. 14.8% for male), meaning that they had similar behaviour regarding fish consumption. The proportion of consumers from the medium and low contamination areas was respectively 15.7% and 17.8%, with a lower percentage of PCB-BP⁺ fish consumers in the high contamination area (8%). These data on consumption were collected before measures implementing fishing bans were in effect (when there were any). The consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish were older than non-consumers (52.6 vs. 43.6 years old, $p < 0.0001$), the consumers had higher BMI than non-consumers but the difference was small (probably

because of their higher age), BMI: 27.1 vs. 25.3, $p = 0.0001$) and lived mainly in low contamination areas.

Table 3: Description of freshwater fish consumption according to consumption status.

Annual frequencies of consumption	Consumers of PCB-BP ⁺ freshwater fish	Non-consumers of PCB-BP ⁺ freshwater fish
	Mean and 95% CI	Mean and 95% CI
PCB-BP ⁺ freshwater fish	14.8 (11.3, 18.4)	0.6 (0.4, 0.7)
PCB-BP ⁻ freshwater fish	29 (25.3, 32.6)	7.6 (6.0, 9.2)
Total freshwater fish	43.8 (38.4, 49.2)	8.2 (6.5, 9.9)

PCB-BP⁺: fish species with high bioaccumulation potential.

PCB-BP⁻: fish species with low bioaccumulation potential.

1.4.3 Serum PCB levels

For the study population, the geometric mean of total PCB level in the serum was 399.1 ng/g lipid (95% CI, 374.6, 425.3) (**Table 4**). Only 2.5% of the population showed values greater than the French critical PCB body burden thresholds (Afssa 2010a) (700 ng/g lipid for women of childbearing age, 1800 ng/g lipid for the rest of the population). The comparison of serum PCB levels between studies had some limitations. The screened congeners were not identical and analytical techniques used were also different and had changed considerably over time. The PCB congener 153 was screened for in most studies, therefore this was the indicator used to compare serum PCB levels with those of other studies (median values). Serum PCB-153 levels (median) in this study population were 101.5 ng/g lipid and were within the range of the current general French population (Frery *et al.* 2013) (130 ng/g lipid), but a little lower in our study except for the PCB-BP⁺ freshwater fish consumers. These differences can be attributed to several factors; in particular, the serum PCB samples of the general population were collected several years before our study. In addition, given the moderate consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish, it was not surprising that the observed serum PCB levels, in our population, were quite similar to those of the French general population. Although freshwater fish consumption was relatively low, our study population had the same seafood consumption (high contributor to PCB exposure) as the general French population. Serum PCB-153 level was also in the same range as observed in general population in European countries (between 41 ng/g lipid and 204.4 ng/g lipid, according to the country) (Agudo *et al.* 2009; Apostoli *et al.* 2005; Becker *et al.* 2002; Hagmar *et al.* 2006; Thomas *et al.* 2006). Nevertheless, serum PCB-153 levels of our study population were higher than in the North American population levels (101.5 ng/g lipid vs. 19.5 and 24.2 ng/g lipid respectively in Canada and in the United States) (Health Canada 2010; US CDC 2009). These differences may be explained by higher

contamination in France and in Europe and different dietary habits; in North America, there is less consumption of fish, which is a major contributor to PCB exposure in France.

Table 4: Serum PCB levels in the study population (ng/g lipid).

	PCB-138 (ng/g lipid)	PCB-153 (ng/g lipid)	PCB-180 (ng/g lipid)	Total PCB (ng/g lipid)
<i>Study population (N_{weighted} = 21,180)</i>				
Geometric mean	43.6	95.5	92.4	399.1
95% CI	(41.0, 46.4)	(89.6, 101.8)	(86.3, 98.9)	(374.6, 425.3)
Median	47.6	101.5	98.6	411.6
95th percentile	158.5	328.3	312.0	1355.7
<i>Women of childbearing age (N_{weighted} = 4,218)</i>				
Geometric mean	30.2	59.2	49.9	238.9
95% CI	(25.9, 35.1)	(50.7, 69.2)	(41.9, 59.6)	(203.6, 280.4)
Median	33.9	76.0	63.6	310.2
95th percentile	71.6	131.3	126.9	585.3
<i>PCB-BP⁺ freshwater fish consumers (N_{weighted} = 2,753)</i>				
Geometric mean	63.4	141.9	134.8	586.9
95% CI	58.7,68.6)	(131.0,153.6)	(123.6,147.0)	(542.0,635.6)
Median	68.2	155.9	150.6	654.6
95th percentile	187.2	363.4	396.5	1587.4
<i>PCB-BP⁺ freshwater fish non consumers (N_{weighted} = 18,427)</i>				
Geometric mean	41.1	89.8	87.1	375.8
95% CI	(37.6,45.0)	(81.9,98.5)	(78.9,96.2)	(342.7,412.1)
Median	45.9	96.6	93.1	397.2
95th percentile	141.3	308.9	301.9	1259.8
<i>Individuals in high contaminated area (N_{weighted} = 8,350)</i>				
Geometric mean	43.4	96.4	94.8	404.3
95% CI	(38.4, 49.0)	(85.2, 109.0)	(83.2, 107.9)	(357.8,456.9)
Median	46.5	101.0	92.0	401.4
95th percentile	169.6	375.5	425.6	1589.1
<i>Individuals in medium contaminated area (N_{weighted} = 4,637)</i>				
Geometric mean	44.9	96.8	92.6	403.9
95% CI	(49.0, 50.4)	(85.4, 109.8)	(79.9, 107.3)	(355.2,459.2)
Median	53.8	107.1	102.6	438.8
95th percentile	117.1	287.1	271.6	1206.8
<i>Individuals in low contaminated area (N_{weighted} = 8,193)</i>				
Geometric mean	43.1	93.8	89.9	391.3
95% CI	(39.4, 47.2)	(85.8, 102.7)	(81.9, 98.7)	(357.8,427.9)
Median	48.8	101.2	99.2	411.4
95th percentile	143.7	296.5	256.2	1145.8

GM: geometric mean; PCB-BP⁺: fish species with high bioaccumulation potential; PCB-BP⁻: fish species with low bioaccumulation potential.

For women of childbearing age (between 18 and 44 years old), the geometric mean of the total PCB level in the serum was 238.9 ng/g lipid (95% CI, 203.6, 280.4). Serum PCB-153 levels

observed in our study (76.0 ng/g lipid) were similar to those of women of childbearing age in neighbouring European countries (between 38.9 and 67.2 ng/g lipid, according to the country) (Glynn *et al.* 2007; Halldorsson *et al.* 2008; Ibarluzea *et al.* 2011). However, it was higher than in that observed in North American populations (respectively 14 and 9 ng/g lipid in the United States and Canada) (Axelrad *et al.* 2009; Takser *et al.* 2005). In certain countries, populations continue to be highly exposed (in the general population or in women of childbearing age). For example, in the Czech Republic population, even young people show high serum PCB levels (438 and 332 ng/g lipid for PCB-153 in the general population and in women of childbearing age, respectively) (Cerna *et al.* 2008) and in Inuit populations whose level of persistent organic pollutants in the blood is widely documented (200 and 110 ng/g lipid in the general population and in women of childbearing age, respectively) (Jonsson *et al.* 2005).

In the late 1980s, the first French study on serum PCB levels in the general population (n = 569) highlighted a mean serum PCB-153 level of 360 ng/g lipid. The survey population was even younger than in our study (mean age: 38.1 years *vs.* 44.8 years) (Dewailly *et al.* 1988). In the literature, others have already reported a decrease in serum PCB levels and can attribute it to a birth cohort effect (Glynn *et al.* 2007; Ibarluzea *et al.* 2011). Since the ban on PCBs in the late 1980s, environmental exposure levels have gradually decreased, which has also resulted in a gradual decrease of serum PCB levels in the population. Thus, an individual born today, with equal consumption, would be less exposed than a person born during the PCB production phase and the widespread use of PCBs. (Hagmar *et al.* 2006) described a decline of 34% in serum PCB levels between 1991 and 2001 in a Swedish cohort of consumers and non-consumers of fish. (Knobeloch *et al.* 2009) reported an annual decrease of 3.5% in serum PCB levels in a cohort of consumers of fish in the US GL region between the periods 1994–1995 and 2001–2005.

1.4.4 Factors contributing to PCB levels in the study sample

The regression model explained 66.5% of the variation in total serum PCB levels and showed that a large part of this variation was explained by demographic and lifestyle characteristics (63%), unlike dietary factors which explained only a small percentage of variation (**Table 5**). The two major factors positively associated with serum PCB levels were age ($R^2 = 61\%$) and, to a much lesser extent, current consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish ($R^2 = 2\%$). Other factors showed a positive association with serum PCB levels, such as gender (male), area (high contamination) and consumption of PCB-BP⁻ freshwater fish (not caught in the study area). Factors, such as BMI, weight gain, cheese consumption and egg consumption, were negatively associated with serum PCB levels. We found a non-monotonic association between milk consumption and serum PCB levels. Dietary factors, except the current consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish, were correlated with serum PCB level and explained about from 0.3% to 0.5% of model variability. These variables allowed for dietary background. However some factors were not significantly associated with serum PCB levels, such as smoking status, socio-

economic category, seafood consumption, meat consumption and homemade food consumption.

Table 5: Contribution of variables to adjusted R^2 (%).

Factors	Parameters	P-value	R^2 (%)
Full model			66.5
Age	1.97	<0.0000	61
Current consumption of freshwater fish with high PCB bioaccumulation potential (fished in the study area)	0.036	<0.0000	2
BMI (coefficients of b-spline)	-0.51/0.028/-0.7	0.008	0.7
Weight gain (more than 5 kg in the last 5 years)	-0.14	0.004	0.5
Gender (male)	0.09	0.004	0.5
Cheese consumption	7.4×10^{-5}	0.002	0.5
Milk consumption (coefficients of b-spline)	0.68/-0.89/0.35	0.08	0.4
Area (high / medium contamination levels)	0.037/0.013	0.07	0.3
Current consumption of freshwater fish with low PCB bioaccumulation potential (not fished on the study area)	0.025	0.02	0.3
Egg consumption	-6.9×10^{-4}	0.01	0.3

According to our model, serum PCB levels increased by 14 ng/g lipid per year of age between 18 and 44 years of age, whereas serum PCB levels increased by about 26 ng/g lipid per year of age for those older than 44. The consumption range between a non-consumer and a consumer of PCB-BP⁺ freshwater fish (10 times per year) corresponded to a serum PCB concentration range of 87.7 ng/g lipid (*i.e.* 446.9 ng/g lipid for PCB-BP⁺ freshwater fish non-consumers and 534.6 ng/g lipid for PCB-BP⁺ freshwater fish consumers). This corresponded to an increase in PCB levels by 8.5 ng/g lipid per meal of PCB-BP⁺ freshwater fish.

Our study protocol used the methodology and the results of the American study in the Great Lakes (GL) region (Turyk *et al.* 2006). We therefore first compared our results with this previous study. The GL study, conducted between 1993 and 1994, focused on the angler population and compared 95 fish consumers to 92 non-consumers (referents) with similar demographic characteristics. Their total annual number of fish meals was lower than that determined in this study, with respectively 36.7 (referents) *vs.* 74.5 (95% CI, 65.4, 83.5) for non-consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish and 51.9 (GL fish consumers) *vs.* 126.6 (95% C: 114.5, 138.7) for consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish. These results may differ due to the different number of fish species considered in these two studies. However, the lower fish consumption in North America has been already observed (Tard *et al.* 2007). Among consumers, the frequencies of freshwater fish consumption were similar, with 42.8 *vs.* 43.8 per year (total freshwater species: PCB-BP⁺ and PCB-BP⁻). However, when considering only PCB-BP⁺ freshwater fish, consumption frequencies were higher than those in our study population (14.8 meals per year). Serum PCB levels in participants showed a positive association with GL fish consumption. GL fish consumers had mean serum PCB levels of 588.1 ng/g lipid and non-consumers 181.4 ng/g lipid, *i.e.* an absolute deviation of 407 ng/g lipid. This difference translates to 8.8 ng/g lipid provided by each meal with fish. This result is similar to the amount of PCBs ingested as part of the current consumption of a meal with PCB-BP⁺ freshwater fish in our study. Nevertheless, our protocol

differed from the GL fish study. The participants in our study lived in areas of three different contamination levels (high, medium and low), whereas the individuals of the American study lived in high contamination areas. In addition, the American samples were collected almost 20 years before our study in France. During this period of time, some confounder factors, for example restriction of uses or restriction of consumption or environmental contamination, might also explain the observed difference in serum PCB levels according to the consumption of fish between these two studies. In spite of the differences of freshwater fish consumption and serum PCB levels between these two studies, the observed gradients were of the same magnitude.

Other studies have demonstrated an association between the consumption of freshwater fish and serum PCB levels. In particular, a study conducted in young adults of the Akwesasne Mohawk Nation showed that the consumption of fish caught in the St. Lawrence River is a predictor of PCB-153 levels, the sum of 14 PCB congeners (PCB-28, 52, 74, 87, 95, 99, 101[90], 105, 110, 118, 138[+163 + 164], 153, 180, 187) and the levels of nine persistent PCBs (PCB-28, 74, 99, 105, 118, 138[+163 + 164], 153, 180, 187) (Gallo *et al.* 2011).

Cross-sectional studies in the general population showed a positive association between serum PCB levels and marine fish consumption (Agudo *et al.* 2009). These fish species are usually more frequently consumed than freshwater fish (in our study: between once and twice a week for marine fish *vs.* once a month for freshwater fish). Our study failed to demonstrate an association between the consumption of marine fish and serum PCB levels because our survey protocol used was not designed for this purpose. Consumers and non-consumers of PCB-BP⁺ freshwater fish consumed similar quantities of marine fish. Due to the absence of variability in marine fish consumption, it was not possible to demonstrate an effect of this variable on serum PCB levels. We would have to include, in our protocol, consumers and non-consumers of marine fish.

The main purpose of this study was not to identify an association between age and serum PCB levels. We nevertheless observed a strong positive statistical association between these two variables. This association has been established in most published studies on the predictors of serum PCB levels (Agudo *et al.* 2009; Dewailly *et al.* 1988; Fitzgerald *et al.* 2007; Glynn *et al.* 2007; Ibarluzea *et al.* 2011; Morland *et al.* 2008; Nichols *et al.* 2007; Rylander *et al.* 2012; Turyk *et al.* 2006). There are two main reasons behind these results: bioaccumulation potential of PCBs and birth cohort effect. The half-life of PCBs, *i.e.* the time required for the body to eliminate half of the bioaccumulated PCBs, is highly variable: it ranges from 0.5 to 23 years depending on the congener (Carrier *et al.* 2006; Efsa 2005). Moreover, it is not possible to estimate the contributions of age, study period and cohort separately. Other authors have highlighted this cohort effect (Glynn *et al.* 2007; Ibarluzea *et al.* 2011).

Other anthropometric and lifestyle factors are associated with serum PCB levels. (Agudo *et al.* 2009) also observed higher serum PCB levels in men compared to women, and that obese individuals had lower serum PCB levels. A cohort study of pregnant Spanish women confirmed

that BMI is negatively associated with serum PCB levels (Ibarluzea *et al.* 2011). This association can be interpreted as a dilution of PCB levels in adipose tissue for people with high BMI.

1.4.5 Estimated frequencies of the PCB-BP⁺ freshwater fish consumption

Given the previous description of the association between the current consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish (caught in the study river systems) and serum PCB levels, we defined frequencies of the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish that pose no long-term health risks for consumers. In other words, we estimated, from our regression model, frequencies of consumption of these fish that do not lead to serum PCB levels exceeding the given thresholds. In France, to interpret the impact of serum PCB levels on human health, two critical thresholds were established by the Anses expert committee on contaminants: 700 ng/g lipid for pregnant women, women of childbearing age, breastfeeding women and children under 3 years of age, and 1800 ng/g lipid for the rest of the population (Afssa 2010a). Considering the critical effects of PCB exposure in utero, the population of women of childbearing age (18–44 years old) was distinguished from the rest of the population.

Figure 26 shows how the estimated frequencies of consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish were calculated. Using the regression model, we set all variables according to a scenario, except the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish. In this case, serum PCB levels (grey curve) varied according to the variation in the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish until the critical threshold (black curve) was reached. When the upper bound of the confidence interval of estimated frequencies reached the threshold, the 'safe' frequency of consumption was determined. Serum PCB levels were thusly simulated for both scenarios. The estimated safe frequencies of PCB-BP⁺ freshwater fish consumption are given in **Table 6**. The predicted safe frequencies show that a woman aged 44, currently consuming PCB-BP⁺ freshwater fish no more than 13 or 5 times per year, according to the "moderately conservative" and "worst case" scenario, respectively, would not exceed the critical PCB threshold.

For a man aged 60, the estimated tolerable frequency of consuming PCB-BP⁺ fish would be 30 or 28 times per year, according to the "moderately conservative" and "worst case" scenario, respectively. These results provide quantitative guidelines and thereby supplement the previous qualitative recommendations for the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish and avoid overexposure to PCBs.

Our regression model made it possible to estimate the safe levels of consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish. As usual, in risk assessment, the most conservative scenario ("worst case") was used to issue an official Anses opinion and make recommendations for safe freshwater fish consumption (Anses 2011) in France.

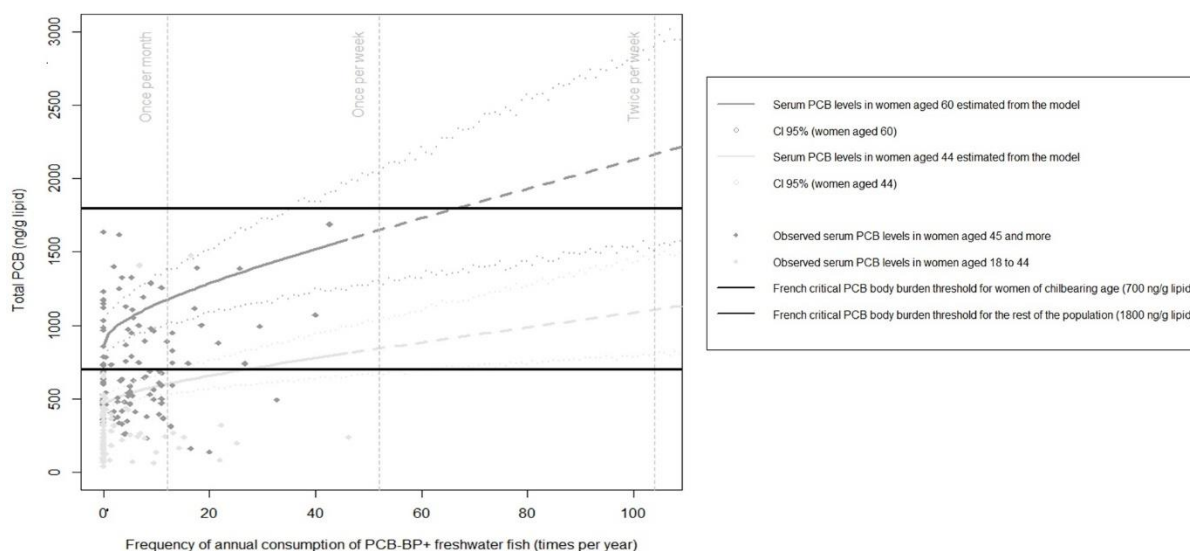


Figure 26: Variation in serum PCB levels according to the annual consumption of PCB-BP+ freshwater fish (women, "moderately conservative" scenario).

Anses now recommends limiting the consumption of freshwater fish with potentially high levels of PCB bioaccumulation (eel, barbel, bream, carp, catfish) to once every 2 months for women of childbearing age and pregnant or breastfeeding women, as well as children under the age of three years and young and adolescent girls; and, for the rest of the population, to twice a month.

Table 6: Predicted maximum frequency of safe consumption of PCB-BP+ freshwater fish.

Estimated annual frequency of the current consumption of freshwater fish with high PCB bioaccumulation potential	Female		Male
	Age 44	Age 60	Age 60
"Moderately conservative" scenario	13	35	30
"Worst case" scenario	5	30	28

Anses emphasises that the current PCB contamination map is based upon comprehensive information enabling it to identify the most contaminated areas, and recommends maintaining vigilance, continuous monitoring in these areas and continuous efforts to identify other highly contaminated areas. Recommendations from this study do not apply to situations of accidental contamination. However, our study has some limitations; in particular, the study protocol was based on a cross-sectional approach (observation of a population over a given period of time) and did not take into account any changes in serum PCB levels of an individual during his/her life, or any changes in consumption. Nevertheless, past consumption may be different than current consumption due to effect of recent bans on the consumption of certain fish species; the period studied here took place just before the bans. Moreover, our protocol did not consider the birth cohort effect. The consideration of these factors requires a longitudinal approach (*i.e.* monitoring a given cohort over time). Given the investment and costs associated with a cohort survey, studies on the association between serum PCB levels and consumption are rare. Furthermore, our study population was not representative of the general angler

population in France. Nonetheless, we made a special effort to represent accurately consumers of freshwater fish and the diversity of situations of environmental contamination.

In a risk assessment approach, these choices needed to cover adverse situations in the most conservative way. For these reasons and considering our conservative scenario hypothesis ("worst case scenario"), the recommendations for consumption derived from this snapshot to ensure sufficient consumer health protection. Many European countries, such as the United Kingdom, Belgium, Germany or Luxembourg, have implemented recommendations for recreational fishing to limit the consumption of certain species of freshwater fish due to their contamination by PCBs and other contaminants (primarily methylmercury). These recommendations supplement the general recommendations for fish consumption and may target specific subpopulations (OFEV 2010) and/or restricted geographic areas and aim to avoid or limit the consumption of certain freshwater fish species, particularly eels (ANB 2011; BfR 2010; OSQCA 2010; SACN 2004). Most countries have issued recommendations to limit consumption by girls and women of childbearing age or only for pregnant or lactating women, compared to the rest of the population. The recommendations for these subpopulations have often been made to avoid the consumption of freshwater fish potentially contaminated with PCBs. In the Baltic Sea and in some lakes of Finland or Sweden, the maximum recommended frequency of consumption is one fish meal per month. For the rest of the population, recommended frequencies of consumption range from once a week in moderately contaminated countries (Switzerland or Baltic countries) to once a month in Norway and Luxembourg. These recommendations for consumption have applied only to some freshwater fish species and sometimes for all oily fish. Eel is often treated as a special case.

1.5 Conclusions

This study was the first in France and one of the few European studies whose purpose was to analyse the association between freshwater fish consumption and serum PCB levels. To our knowledge, it is the only study that considers freshwater fish according to their PCB bioaccumulation potential.

The response rate was satisfactory for this kind of study and indicates that few anglers consume PCB-BP⁺ freshwater fish and they consume them less frequently than once a week. Furthermore, their serum PCB levels are close to those of general French population. Our statistical analysis showed a strong positive association between serum PCB levels and age. This association is attributed to the progressive bioaccumulation of PCBs in the body throughout an individual's life. There may also be a birth cohort effect due to the decline in environmental PCB contamination since the ban on PCBs. Our model also showed a positive association between serum PCB levels and the current consumption of freshwater fish species with high PCB bioaccumulation potential (Anses/InVS 2011), such as eels, barbels, breams, etc. However the study did not demonstrate a clear association between PCB-BP⁻ freshwater fish and serum PCB levels. Therefore, no limits were required with regard to the consumption of

these fish, and PCB-BP⁻ freshwater fish are species most frequently found on the market. The interpretation of the results of this study led to an Anses opinion which made recommendations for safe freshwater fish consumption (Anses 2011) in France. Anses now recommends limiting the consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish to once every 2 months for women of childbearing age and pregnant or breastfeeding women, as well as for children under the age of 3 years and young and adolescent girls, and to twice a month for the rest of the population.

1.6 Supplementary material

1.6.1 Recruitment of the study participants.

The French Angler association (FNPF, *Fédération Nationale de la Pêche en France*) provided a list of angler households who presumably lived in the selected study sites (60 410 angler households). For inclusion in the database, individuals had to be between 18 and 75 years old, living in one of the six study sites (current residence) and hold a fishing license. Based on these criteria, there were 35,050 angler households, but only those with a telephone number were included in the final survey database, *i.e.* 21,180 households. The study population was not representative of the French recreational angler population because the study sites were chosen in order to have a sharp contrast in river PCB contamination levels, and not according to recreational angler population density.

Not all freshwater fish species have the same ability to bioaccumulate PCBs. PCB bioaccumulation depends on the species life history and/or diet, and, in particular, whether they feed on sediments and individual age. We assumed that the PCB-BP⁺ species were the main contributors to human dietary PCB exposure. For this reason, consumers and non-consumers of these fish made up the study sample. From a statistical point of view, it was necessary to have sufficient, and roughly equal, numbers of PCB-BP⁺ freshwater fish consumers and non-consumers at each site to ensure contrasting exposure levels and to investigate the factors that may predict serum PCB levels. Given the small number of consumers identified in our survey, all high consumers (consumption of PCB-BP⁺ freshwater fish more than 10 times per year) were included. Only a portion of the relatively numerous PCB-BP⁺ freshwater fish non-consumers (consumption less than 2 times per year), occasional consumers (between 2 and up to 7 times per year) and intermediate consumers (between 7 and 10 times per year) were included in the study sample (Mc Graw and Willer 2009). In this article, a consumer was defined as a person eating PCB-BP⁺ freshwater fish more than twice per year.

Exclusion criteria had an ethical basis and/or involved occupational or accidental exposure to PCBs. People with chronic or serious pathologies, such as serious cardiac arrhythmias or type I diabetes, were excluded from the study. Pregnant women were not included due to the instability of blood PCB levels during pregnancy. Certain occupations, like dredging PCB-contaminated sediments or manufacture/maintenance/destruction of electrical transformers, may result in PCB exposure. Accidental exposure (exposure during PCBs leaked fluid, explosion,

and fire of closed system containing PCBs) was excluded to avoid interpretation bias with direct ingestion (dietary) exposure.

Therefore, recreational anglers and their families were sampled from six sites in France with a complex survey design. Eligible subjects had to agree to an interview and donate a 50 mL whole blood sample. All participants provided written informed consent, and the study protocol was approved by the Ile-de-France IX (Créteil Henri Mondor) Ethics Committee.

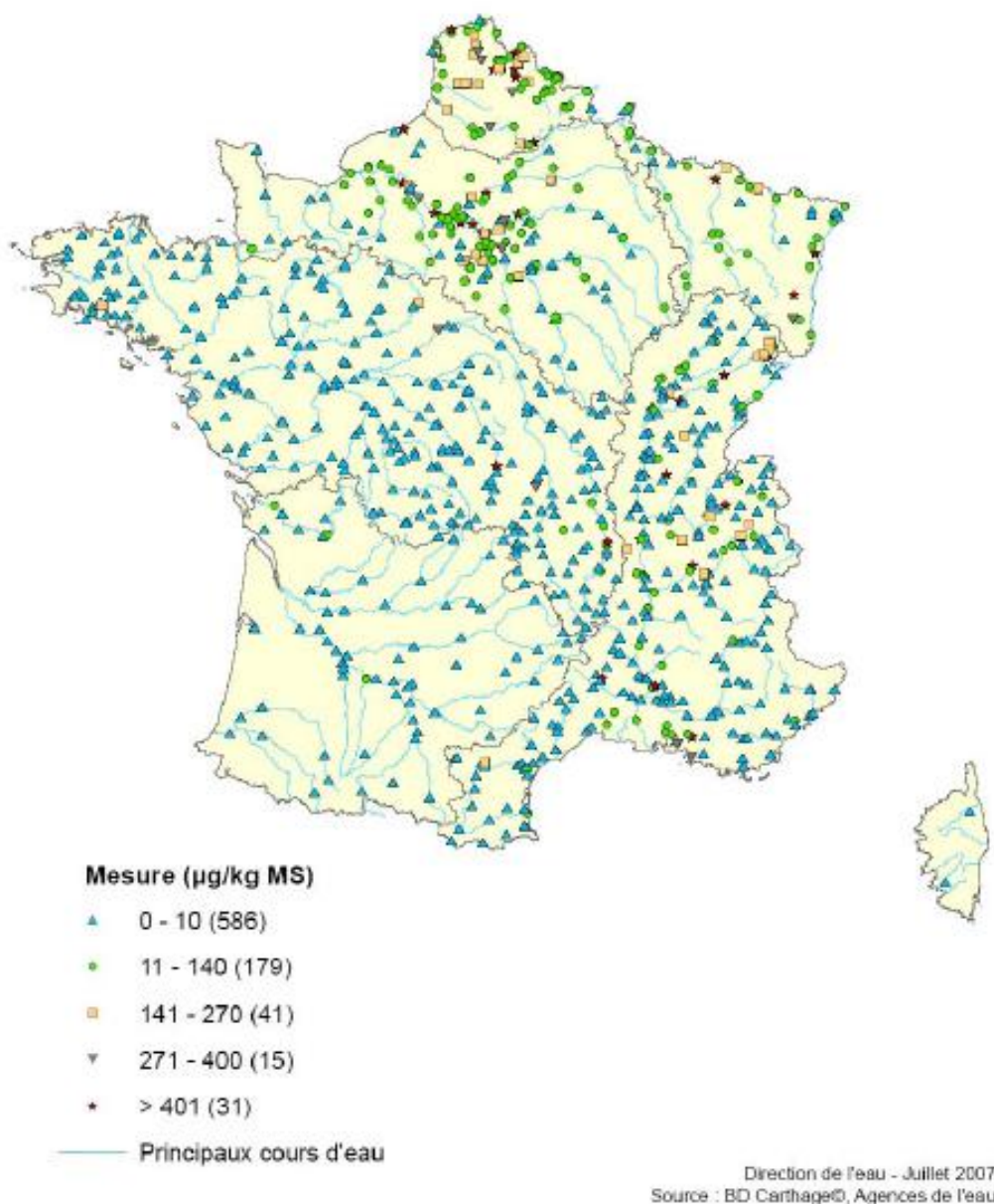


Figure 27: Sediment contamination levels (years 2000-2005) in µg/kg of dry weight (French Ecology Ministry).

1.6.2 Sampling design of the study.

Based on the international literature, we targeted consumers who ate PCB-BP+ freshwater fish at least once a month, the frequency necessary to test for an expected serum total PCB level difference of 100 ng/g lipid between consumers and non-consumers. This expected amount was observed in the US GL region study (Turyk *et al.* 2006), which reported fish contamination levels similar to those measured in the most contaminated zones in France. Considering this result, and using the serum level variability observed in the GL region, the calculation of statistical power indicated that it was necessary to survey about 75 consumers and 75 non-consumers per site, *i.e.* 150 individuals per site *i.e.* 900 persons for our six sites (Bouvenot and Vray 1996). This objective had to be downscaled due to the difficulty in obtaining a sufficient number of high PCB-BP+ freshwater fish consumers for the survey. The number of consumers and non-consumers per site was set to 50, *i.e.* 100 individuals per site, giving an overall sample size of 600 individuals. This enrolment rate corresponded to an a posteriori statistical power of 73%, which was satisfactory.

The study population was selected through a two-stage sampling design: the angler households and members from these households. Inclusion was conducted in two steps. In the first step, only high consumers and non-consumers of PCB-BP+ freshwater fish were investigated by limiting inclusion to one individual per household. Given the insufficient number of consumers compared to non-consumers, a second recruitment effort was conducted to include all high consumers and some occasional and intermediate consumers from households that had already been contacted. Individual probability of inclusion was the product of the probability of household inclusion and the inclusion probability of an individual in this household.

The probability of household inclusion was based on the status of PCB-BP+ freshwater fish consumption and on its recruitment step (first step or second step), especially for angler households included in the second step, for which the probability of agreeing to participate in the second recruitment step had to be taken into account.

Inclusion probabilities were calculated from the over-representation of the 18-to-44 year-old age class in non-consumer angler households, but also the probability of response. These probabilities were estimated at the household level and at the individual level.

The response probability of a household was calculated as

$$p_{response} = 1 - \frac{\text{number of households declining to respond}}{\text{number of households in the scope of the study}}$$

The sampling weight associated with each individual was the inverse of the probability of inclusion. The sample corrected by the survey sampling weight was representative of the initial population of 21,180 households.

Response rate was the ratio of the number of participants divided by the number of random sampled persons included in the study and who could be contacted by phone.

1.6.3 Study participation.

The main causes of household non-participation in the study were their ineligibility (26.2%) and phone contact problems (22.4%) (fax or modem number, wrong number, invalid number, with the latter two reasons arising from errors recorded on to paper membership forms). Only 5.4% of households could not be contacted (even after at least 12 calls at different moments of the day). The rate of non-eligibility was highest for the Rhône River site (32%) and lowest for the Loire River site (18.5%), which can be explained by a more urban population in the Rhône site, which showed more variability in visited fishing sites.

However, the non response rate was lower in the Rhône (16.2%), possibly due to increased media coverage and awareness of the problem of PCB contamination of the Rhône River. Lastly, 27.4% of all contacts led to a valid interview (5,793 households and 16,222 individuals). After interviewing the 5,793 households, 15,616 individuals could not participate in the study. The reasons for non-participation are described according to site and are presented in supplementary material (**Figure 29**). The main reason was non-consumption (63.9%) of PCB-BP⁺ freshwater fish (variable of interest in the study).

Some non-consumers were deliberately not included in the study in order to balance sample sizes for consumers and non-consumers. The high rate of non-participation explained by the non-consumption of these fish is, in itself, a result of the study because it indicated that these fish are consumed less frequently than expected. The other reasons for non-participation were age (21.2%), not sampled people (5.4%), refusal to participate (3%), medical reasons (2.6%), refusal to donate a blood sample (2.4%), and past accidental or occupational exposure to PCBs (1.2%). The distribution of reasons for non-participation was homogenous across sites except for the Somme site where fewer individuals were excluded due to the lower rate of PCB-BP⁺ freshwater fish non-consumption.

Response rate was 44%, which is satisfactory for this kind of study, and varied among sites, from 31.9% (Seine site) to 49.6% (Rhône, site in which anglers and local authorities are more aware of environmental PCB pollution). Response rate also varied according to the status of freshwater fish consumption. Consumers participated more than non-consumers (51.6% vs. 37.8%), probably because they were more aware of PCB contamination.

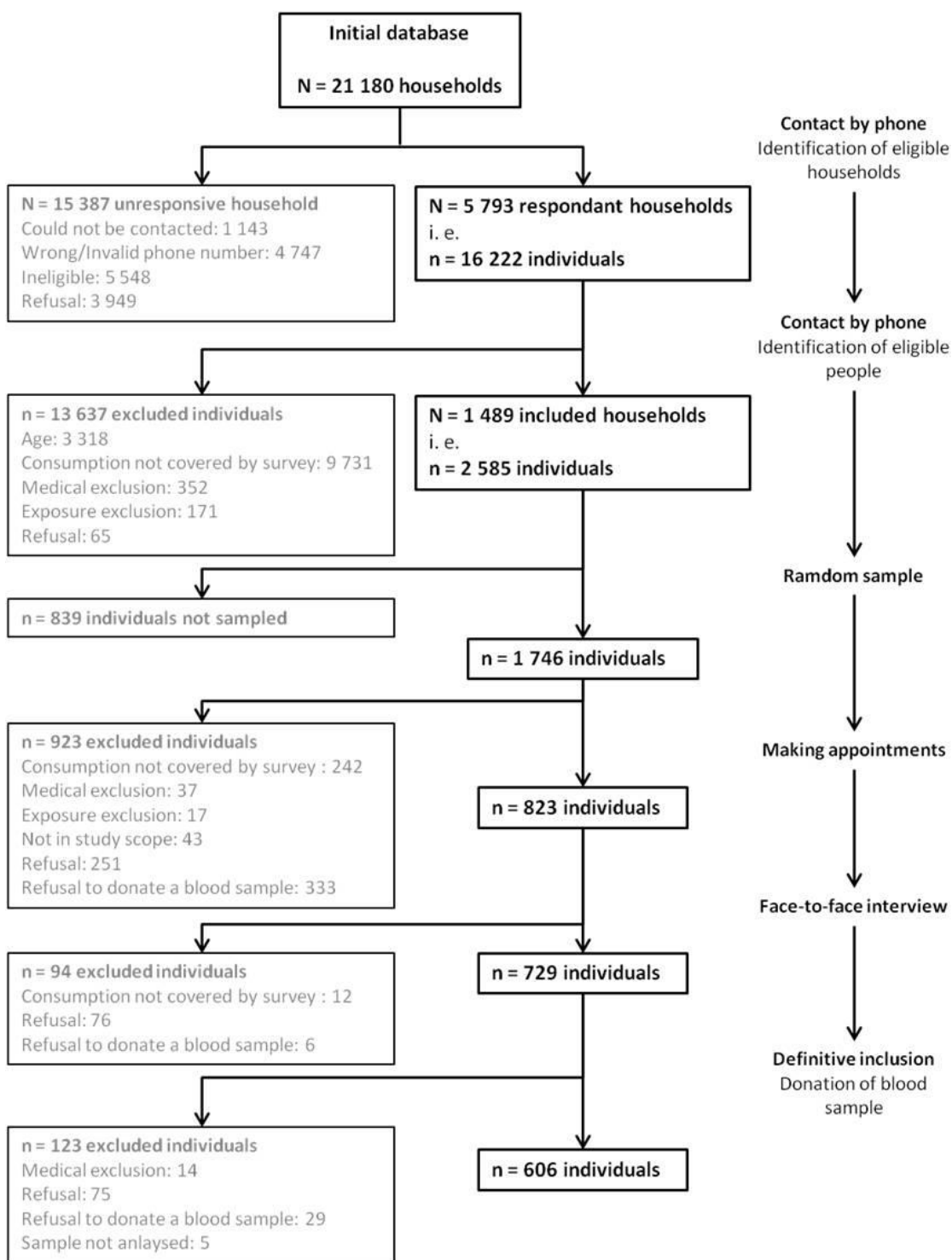


Figure 28: Step-by-step selection of survey participants.

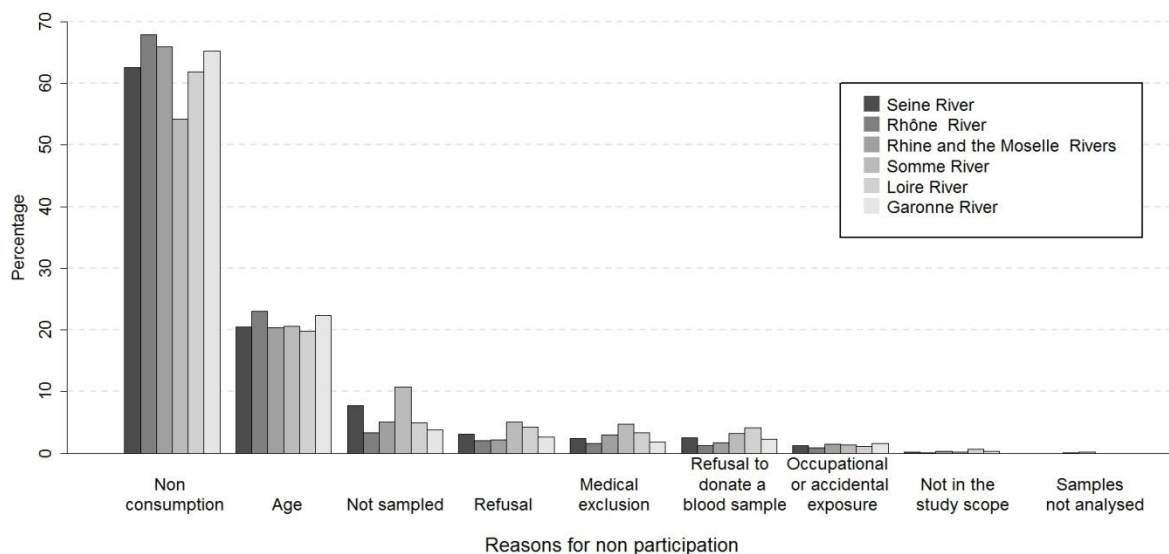


Figure 29: Reasons for non-participation according to study site.

1.7 References

- AFSSA. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006–2007). Maisons-Alfort, France: Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2009a.
- AFSSA. Opinion of the French Food Safety Agency of the 13th May 2009 regarding the interpretation of freshwater fish contamination data of the 2008 national PCB sampling plan and proposal for the 2009 national PCB sampling plan. Afssa – Request no. 2009-SA-0118; 2009b.
- AFSSA. Opinion of the French Food Safety Agency on interpreting the health impact of PCB concentration levels in the French population. AFSSA – Request no. 2008-SA-0053; 2010a.
- AFSSA. Opinion of the French Food Safety Agency regarding the benefits/risks of fish consumption; 2010b.
- AGUDO A, GONI F, ETXEANDIA A, VIVES A, MILLAN E, LOPEZ R, *et al.* Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: determinants of serum concentrations. *Environ Res* 2009;109(5): 620–8.
- ANB. Règlement de la pêche fluviale. Bruxelles, Belgique: Agence de la nature et des forêts; 2011.
- ANSES. Opinion on the interpretation of the results of the national Anses/InVS study of PCB concentrations in consumers of freshwater fish. Anses – Request no. 2011-SA-0118; 2011. (Maisons-Alfort, France).
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, furanes et PCB de type dioxine et PCB de type non dioxines des poissons pêchés dans les cours d'eau du bassin Adour-Garonne (estuaire de la Gironde, Dordogne, Garonne, Adour et Gave de Pau) dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB. Avis spécifique au bassin Adour-Garonne. Bilan du plan national PCB (2008–2010); 2012.

- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eau du bassin Rhin-Meuse (Ill, Rhin et Grand Canal d'Alsace) dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB; 2013a.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés en 2010 dans les cours d'eau des bassins Artois-Picardie, Rhin-Meuse, Loire-Bretagne, Rhône-Méditerranée et Seine-Normandie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB. Avis spécifique au bassin Artois-Picardie. Bilan du plan national PCB (2008–2010); 2013b.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés en 2010 dans les cours d'eau des bassins Artois-Picardie, Rhin-Meuse, Loire-Bretagne, Rhône-Méditerranée et Seine-Normandie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB. Avis spécifique au bassin Loire-Bretagne. Bilan du plan national PCB (2008–2010); 2013c.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés en 2010 dans les cours d'eau des bassins Artois-Picardie, Rhin-Meuse, Loire-Bretagne, Rhône-Méditerranée et Seine-Normandie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB. Avis spécifique au bassin Rhône-Méditerranée. Bilan du plan national PCB (2008–2010); 2013d.
- ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés en 2010 dans les cours d'eau des bassins Artois-Picardie, Rhin-Meuse, Loire-Bretagne, Rhône-Méditerranée et Seine-Normandie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB. Avis spécifique au bassin Seine-Normandie. Bilan du plan national PCB (2008–2010); 2013e.
- ANSES/INVS. Etude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce (ICAR-PCB); 2011 (Maisons-Alfort, Saint-Maurice, France).
- APOSTOLI P, MAGONI M, BERGONZI R, CARASI S, INDELICATO A, SCARCELLA C, *et al.* Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 2005;61(3):413–21.
- ARNICH N, TARD A, LEBLANC JC, LE BIZEC B, NARBONNE JF, MAXIMILIEN R. Dietary intake of non-dioxin-like PCBs (NDL-PCBs) in France, impact of maximum levels in some foodstuffs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;54(3):287–93.
- AXELRAD DA, GOODMAN S, WOODRUFF TJ. PCB body burdens in US women of childbearing age 2001–2002: an evaluation of alternate summary metrics of NHANES data. *Environ Res* 2009;109(4):368–78.
- BECKER K, KAUS S, KRAUSE C, LEPOM P, SCHULZ C, SEIWERT M, *et al.* German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205(4):297–308.
- BfR. Contamination of wild freshwater fish with dioxins and PCBs. Federal Institute for Risk Assessment; 2010.

- CARRIER G, BOUCHARD M, GOSELIN NH, EL MAJIDI N. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Institut national de santé publique du Québec; 2006.
- CERNA M, MALY M, GRABIC R, BATARIOVA A, SMID J, BENES B. Serum concentrations of indicator PCB congeners in the Czech adult population. *Chemosphere* 2008;72(8):1124–31.
- COMMISSION REGULATION (EC) N°1881/2006. Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Fed Reg 1881/2006; 2006 (19 December).
- COMMISSION REGULATION (EU) N°1259/2011. Amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for dioxins, dioxin-like PCBs and non dioxin-like PCBs in foodstuffs Text with EEA relevance; 2011 (2 December).
- COSTERA A, FEIDT C, MARCHAND P, LE BIZEC B, RYCHEN G. PCDD/F and PCB transfer to milk in goats exposed to a long-term intake of contaminated hay. *Chemosphere* 2006;64(4): 650–7.
- DEWAILLY E, FLAUGNATTI R, HAGUENOER JM, CORDIER S, DUBOIS G, HEMON D. National study of polychlorinated biphenyls (PCBs) residues in human plasma, France. Hazardous waste : detection, control, treatment; 1988.
- EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food (question n°Efsa-Q-2003-114). *Efsa J* 2005; 284:1–137.
- FITZGERALD EF, BELANGER EE, GOMEZ MI, HWANG SA, JANSING RL, HICKS HE. Environmental exposures to polychlorinated biphenyls (PCBs) among older residents of upper Hudson River communities. *Environ Res* 2007;104(3):352–60.
- FNPF. Available: http://www.federationpeche.fr/_m1_qui_sommes_nous/1_rols_FNPF.php, 2009.
- FRERY 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)Pesticides; 2013.
- GALLO MIA V, SCHELL LAWRENCE M, DECAPRIO ANTHONY P, AGNES JACOBS. Levels of persistent organic pollutant and their predictors among young adults. *Chemosphere* 2011; 83(10):1374–82.
- GLYNN A, AUNE M, DARNERUD PO, CNATTINGIUS S, BJERSELIUS R, BECKER W, *et al.* Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women: a cross-sectional study. *Environ Health* 2007;6:2.
- HAGMAR L, WALLIN E, VESSBY B, JONSSON BA, BERGMAN A, RYLANDER L. Intra-individual variations and time trends 1991–2001 in human serum levels of PCB, DDE and hexachlorobenzene. *Chemosphere* 2006;64(9):1507–13.
- HALLDORSSON TI, THORSOTTIR I, MELTZER HM, NIELSEN F, OLSEN SF. Linking exposure to polychlorinated biphenyls with fatty fish consumption and reduced fetal growth among Danish pregnant women: a cause for concern? *Am J Epidemiol* 2008; 168(8):958–65.
- HEALTH CANADA. Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada - Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007–2009); 2010 (Ottawa, Canada).
- IBARLUZEA J, ALVAREZ-PEDREROL M, GUXENS M, MARINA LS, BASTERRECHEA M, LERTXUNDI A, *et al.* Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere* 2011;82(1):114–20.

- JONSSON BA, RYLANDER L, LINDH C, RIGNELL-HYDBOM A, GIWERCMAN A, TOFT G, *et al.* Interpopulation variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p, p'-DDE): a cross-sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations. *Environ Health* 2005;4:27.
- KAUFMAN L, ROUSEEUW PJ. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. John Wiley & Sons Inc edition ed; 2005.
- KNOBELOCH L, TURYK M, IMM P, SCHRANK C, ANDERSON H. Temporal changes in PCB and DDE levels among a cohort of frequent and infrequent consumers of Great Lakes sportfish. *Environ Res* 2009;109(1):66–72.
- LAFAY L, BASDEVANT A, CHARLES MA, VRAY M, BALKAU B, BORYS JM, *et al.* Determinants and nature of dietary underreporting in a free-living population: the Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(7):567–73.
- MORLAND K, WOLFF M, BOPP R, GODBOLD J, LANDRIGAN P. Fish consumption and body burden of organochlorines among lower Hudson urban anglers. *Am J Ind Med* 2008;51(8): 587–94.
- NICHOLS BR, HENTZ KL, AYLWARD L, HAYS SM, LAMB JC. Age-specific reference ranges for polychlorinated biphenyls (PCB) based on the NHANES 2001–2002 survey. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(21):1873–7.
- OFEV. Polychlorobiphényles (PCB) dans les eaux en Suisse. Berne: Suisse; 2010.
- OSQCA. Recommandations de consommation des poissons originaires des rivières luxembourgeoises; 2010 (Luxembourg).
- PCB Risk Fifth Framework Programme. Evaluating human health risk from low-dose and long-term PCB exposure - Final report. Commission européenne; 2004.
- R Core, Team R. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010. <http://www.R-project.org/>.
- RYLANDER C, LUND E, FRØYLAND L, SANDANGER TM. Predictors of PCP, OH-PCBs, PCBs and chlorinated pesticides in a general female Norwegian population. *Environ Int* 2012;43: 13–20.
- STATA CORP, Stata Statistical Software. Release 10. College Station. StataCorp LP: TX; 2007.
- SACN. Advice on fish consumption: benefits and risks. London, United Kingdom: Committee on toxicity; 2004.
- TAKSER L, MERGLER D, BALDWIN M, DE GROSBOIS S, SMARGIASSI A, LAFOND J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 2005;113(8):1039–45.
- TARD A, GALLOTTI S, LEBLANC JC, VOLATIER JL. Dioxins, furans and dioxin-like PCBs: occurrence in food and dietary intake in France. *Food Addit Contam* 2007;24(9):1007–17.
- THOMAS GO, WILKINSON M, HODSON S, JONES KC. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. *Environ Pollut* 2006;141(1):30–41.
- TURYK M, ANDERSON HA, HANRAHAN LP, FALK C, STEENPORT DN, NEEDHAM LL, *et al.* Relationship of serum levels of individual PCB, dioxin, and furan congeners and DDE with Great Lakes sport-caught fish consumption. *Environ Res* 2006;100(2):173–83.
- US CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals; 2009 (Atlanta, United States).

WARD JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. J Am Stat Assoc 1963; 58(301):236–44.

2 La présentation de l'article 2 intitulé « *Polychlorobiphenyls in freshwater fish: a new strategy to set maximum contamination limits* »

L'**Encadré 7** présente les informations relatives à la publication de cet article.

2.1 Le résumé

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des polluants organiques persistants qui s'accumulent le long de la chaîne alimentaire et plus particulièrement dans les poissons. En conséquence la Commission Européenne a fixé des limites réglementaires pour les PCB à la fois dans les poissons de mer et d'eau douce.

En se focalisant sur les poissons d'eau douce, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a développé une méthode pour déterminer des zones en France où la consommation de poissons d'eau douce pêchés localement n'est pas recommandée au regard de la contamination environnementale aux PCB. Pour identifier ces zones de préoccupation sanitaire, un modèle de régression établissant un lien entre l'imprégnation d'une population de pêcheur, la consommation de poissons d'eau douce pêchés localement et le site de pêche est utilisé pour prédire des niveaux d'imprégnation qui sont ensuite comparés à une nouvelle valeur critique d'imprégnation en PCB.

La conclusion principale de cette étude est que la consommation fixée à deux fois par semaine de poissons d'eau douce pêchés dans une rivière où le niveau de contamination médian est supérieur à 250 ng/g, pourrait entraîner un dépassement de la valeur critique d'imprégnation.

L'**Encadré 8** indique le résumé en anglais et les mots clés associés à l'article.

Encadré 7 : Informations de publication relatives à l'article 2

Virginie Desvignes^a, Aurélie Mahé^a, Xavier Laffray^b, Carole Vigreux-Besret^a, Cyril Feidt^c, Pierre-Marie Badot^b, Jean-Luc Volatier^a and Gilles Rivière^a.

^a *French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety*, Maisons-Alfort, France.

^b *Chrono-Environment Lab, UMR6249 CNRS-University of Franche-Comté usc INRA*, Besançon, France.

^c *Université de Lorraine, Unité de Recherche Animal et Fonctionnalités des Produits Animaux*, Vandoeuvre-les-Nancy, France.

Article information

Journal FOOD ADDITIVES & CONTAMINANTS: PART A, 2017, VOL. 34, NO. 2, 241 – 247.

<http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2016.1263879>

Received 29 September 2016.

Accepted 5 November 2016.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Acknowledgements

The authors are grateful to the experts who participated in this analysis, namely J. C. Amiard, M. Babut, B. LeBizec, S. Blanchemanche, V. Camel, J. F. Narbonne, A. C. Roudot and J. P. Vernoux.

Encadré 8 : Résumé et mots-clés en anglais de l'article 2

Abstract

Polychlorinated biphenyls (PCBs) are persistent organic pollutants accumulating along the food chain, and particularly in fish. Consequently, the European Commission has set regulatory limits for PCBs in both sea- and freshwater fish. Focusing on freshwater fish, the French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety has developed a method to determine the areas in France where the consumption of locally caught freshwater fish is not recommended due to PCB contamination. To determine these areas of potential health concern, an existing statistical model of the relationship between the consumption of local fish by freshwater anglers and their PCB body burden is linked to a newly determined critical PCB body burden threshold for the population. The main conclusions of this study are that the consumption of two freshwater fish per week from rivers in the areas of France where the median contamination level in fish is greater than 250 ng/g could lead to some exceedance of the critical body burden threshold.

Keywords

PCB; areas of health concern; consumption recommendations.

2.2 Introduction

Polychlorinated biphenyls (PCBs) are chlorinated aromatic compounds constituting a family of 209 compounds or congeners. In the past, different congeners were formed during the production process, in highly variable concentrations, to the composition of commercial mixtures used for their insulating properties (electrical transformers) and their chemical and physical stability (cutting oils, inks and paints). These uses were restricted to closed systems (transformers and capacitors) during the 1970s, and the production and use of PCBs was then banned in France in 1987.

Chronic PCB toxicity is primarily correlated with cumulative tissue burden (PCB concentrations in the body, usually expressed in ng PCBs/ g of plasma lipids) and not directly with the amount an individual is exposed to at a given time. The toxicity of PCBs varies considerably depending on the considered species and the different congeners within the same species. The number of chlorine atoms on the phenyl rings determines the toxicity. The persistence of PCBs in the environment and in the body increases with the number of chlorine atoms. The higher the number of chlorine atoms of a congener, the slower its elimination and the longer its persistence in the body (Efsa 2005). PCBs are chemically stable and weakly biodegradable; consequently, they are classified as persistent organic pollutants (POPs). They are lipophilic substances that become concentrated in food chains (Borgå *et al.* 2001) and are mainly found in animal fats (Bernard *et al.* 2002). In humans, exposure occurs mainly through food

consumption (Efsa 2005; Afssa 2007; Bemrah *et al.* 2009) and mainly through fish consumption, as demonstrated by the results of the most recent French total diet study (Sirot *et al.* 2012).

Food is a vector of essential nutrients for our metabolism. Fish are known to be valuable sources of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs, particularly eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)). However, fish can also be vectors of chemical contaminants such as PCBs. To protect consumer health, a balance must therefore be maintained between the benefits and risks of consuming some food groups. The strategy is first to prevent nutritional imbalances and second to limit exposure to certain chemical contaminants.

In 2010, the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses) released an opinion analysing the benefits and risks of fish consumption based on these two aspects (AFSSA 2010). Briefly, it was recommended for the entire population and as part of a balanced diet that one consume two servings of fish per week (one serving being on average 100 g for adults and around 75 g for children; Dubuisson *et al.* 2010; Lioret *et al.* 2010), including one with high EPA and DHA levels, and varying the species and source (wild, farmed, fishing location, etc.). This consumption optimally meets nutritional requirements while limiting the risk of overexposure to chemical contaminants.

Due to the local accumulation of PCBs in sediments of rivers, freshwater fish may accumulate PCBs. Due to the lipophilicity of these compounds, fatty fish are the most likely to accumulate them. Fish species in contact with the sediments such as eels, carps or breams are also among the most contaminated. Starting in 2008, the French Ministry of Health set up an action plan aimed at determining the different areas where lean fish should not be consumed. Anses was asked to recommend appropriate management decisions based on the PCB concentration in fish. These recommendations were based on a statistical approach predicting the maximum weight or length of the fish having a PCB concentration lower than the maximum limits (AFSSA 2009) set by the Regulation (EC) n° 1881/2006 (EC 2006). For non-dioxin-like PCBs (NDL-PCBs), these limits are established on the basis of the sum of PCB-28, -52, -101, -138, -153 and -180, and are as of today 125 ng NDL-PCB/g fresh weight (fw) for all freshwater fish, except for eels for which the limit is 300 ng NDL-PCB/g fw. Considering PCB contamination data in fish, a hierarchical grouping (Ward 1963) was performed that clustered three groups of fish based on their PCB concentrations. The first group included fish with high PCB concentrations. The following fish were part of this group: barbel (*Barbus barbus*), bream (*Abramis brama*), carp (*Cyprinus carpio*), wels catfish (*Silurus glanis*) and roach (*Rutilus rutilus*). The second group was for fish with lower PCB concentrations, including the following: bleak (*Alburnus alburnus*), gudgeon (*Gobio gobio*), pike (*Esox lucius*), largemouth black bass (*Micropterus salmoides*), crucian carp (*Carassius carassius*), chub (*Leuciscus cephalus*), common nase (*Chondrostoma nasus*), European perch (*Perca fluviatilis*), black bull-head (*Ameiurus melas*), pike-perch (*Sander lucioperca*), tench (*Tinca tinca*), rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), dace (*Leuciscus leuciscus*) and minnow (*Phoxinus phoxinus*). Eel (*Anguilla anguilla*) was considered separately due its specific maximum limit. The statistical approach was performed for each group

independently. This analysis was performed on all water bodies in France, and enabled restriction of consumption of fish from areas in which the predicted fish contaminations were higher than the regulatory thresholds.

Desvignes *et al.* established a relationship between serum PCB concentrations and anglers' consumption of freshwater fish with high PCB bioaccumulation potential (Desvignes *et al.* 2015). This relationship was the basis to update recommendations with regard to safe consumption of freshwater fish. The established regression model explained 66.5% of the variation in total serum PCB concentrations. The two factors with the highest significant and positive association with total serum PCB concentrations were age (explaining 60% of the model) and, to a much lower extent, the consumption of freshwater fish with high PCB accumulation potential (explaining 2% of the model). In addition, the study showed that total serum PCB levels in the study population (anglers and their family) and in women of childbearing age were in the same range as those observed in the general population in France. This last result is explained by the low prevalence of regular consumption of fish with high PCB accumulation potential.

The impact of PCBs on human health has been investigated in various studies conducted in the United States, Canada and Europe. In 2007, the National Public Health Institute of Quebec conducted a critical review of epidemiological studies published since 1997 (INSPQ 2007) to analyse the causal relationships between exposure to PCBs (assessed in terms of levels in the body, which are estimated in most of these studies by measuring the PCBs in plasma lipids and in maternal milk) and the incidence of health problems in exposed subjects. Dose–response relationships have been established by correlating markers of exposure with markers of effects. Considering the entire set of data, Anses concluded that critical body burdens could be proposed (Anses 2010). Regarding pregnant women or women of childbearing age (*i.e.* women aged from 18 to 44 years), as well as breastfeeding women, the available literature converge to propose a critical concentration level between 700 and 1000 ng total PCB/g of maternal plasma lipids. This value corresponds to the level of prenatal PCB body burden (plasma concentration in pregnant women) above which the occurrence of significant effects on the mental and motor development of children exposed *in utero* cannot be ruled out. Anses consequently proposed to set the critical concentration threshold for pregnant women, women of childbearing age, breast-feeding women and children less than 3 years of age at 700 ng total PCB/g of plasma lipids. Due to the persistence of PCBs in the body and thus the gradual increase in concentrations with age, this threshold also applies to young and adolescent girls.

For boys over 3 years of age, adult men and women past childbearing age, data are fragmentary and sometimes contradictory, making clinical interpretation difficult. However, based on the study by Schantz *et al.* (1999) showing that below 1890 ng total PCB/g of plasma lipids, the effect of PCBs on neurological function (manual stability and/or mnemonic functions) can be excluded and on the PCB-RISK study (Pavuk *et al.* 2004; Jursa *et al.* 2006; Petrik *et al.* 2006; Park *et al.* 2007, 2008; Cerna *et al.* 2008), showing that variations of thyroid hormones occur in individuals with PCB body burden higher than 2300 ng/g plasma lipids, 1800 ng total

PCB/g of plasma lipids was considered as the critical concentration level for boys over 3 years of age, adult men and women over 45 years (considered not of childbearing potential). However, due to the difficulties in determining a threshold for the general population, this value was considered as indicative.

Taking advantage of the amount of available PCB contamination data in freshwater fish and of the statistical model previously developed (Desvignes *et al.* 2015), an analysis was performed that aimed to determine the criteria to use to identify areas that should be considered as of health concern, *i.e.* areas where the consumption of fish could lead to exceeding the critical body burden, and ultimately to propose health-based management measures rather than measures based on regulations.

2.3 Materials and methods

2.3.1 Data

All fish contamination data collected since 2008 in different rivers from the six water bodies in metropolitan areas (Artois-Picardie, Rhin-Meuse, Rhône-Méditerranée-Corse, Seine-Normandie, Loire-Bretagne and Adour-Garonne) were used to generate a database containing more than 5000 fish PCB-contamination values after database cleaning. The contamination values of fish from the parts of rivers studied to set the regression model were aggregated with those from the different surveillance plans and specific PCB plans performed from 2005 to 2013. Altogether, 824 contamination values were available over the 23 parts of rivers previously studied; 228 values from fish with high PCB accumulation potential were available and 596 from fish with low PCB accumulation potential (Desvignes *et al.* 2015). For these 23 parts of rivers, biomonitoring and freshwater fish consumption data were available for 606 anglers or members of their families.

The same areas as those studied previously (Desvignes *et al.* 2015) were considered in this study. A hierarchical agglomerative algorithm defined clusters using Euclidean distances (as the metric) and Ward's method (as the linkage criterion) (Ward 1963), avoiding any chaining effect. The analysis resulted in three clusters of contamination levels (high, moderate and low).

2.3.2 Regression model

The model used to predict the body burden correlated with the frequency of consumption of freshwater fish with high PCB accumulation potential coming from areas with different levels of contamination was fully described by Desvignes *et al.* (2015). The covariates age, current consumption of fresh water fish with high PCB bioaccumulation potential, gender and area were positively associated with serum PCB level.

The strategy here was to determine the areas where the consumption of two servings of fish with high PCB accumulation potential per week could lead to body burden exceeding the

critical values. Fish with high PCB accumulation potential were: barbel (*B. barbus*), bream (*A. brama*), carp (*C. carpio*), wels catfish (*S. glanis*) and roach (*R. rutilus*). Body burden values were predicted using the regression model in varying age, gender, current consumption of fresh water fish with high PCB bioaccumulation potential and area, and in setting the other covariate at the mean of the studied population. Four different populations were considered: 44-year-old women and men, and 60-year-old women and men. The 44-year-old female population was considered as the most at-risk population considering that this is the oldest population (and, therefore, the one that accumulated the most PCBs over the years) for which the critical body burden was set at 700 ng/g lipids. Three different consumption frequencies were tested: one serving every 2 months (this frequency was the one Anses recommended for women of childbearing potential based on the previously reported study (Desvignes *et al.* 2015); two servings per week (this frequency corresponded to the recommendation for the general population based on a benefit–risk approach; Anses 2010); and one serving per week (this last frequency was arbitrarily selected between the first two). These scenarios were carried out by taking account of the contamination level cluster described previously. Statistical analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA); R 2.12 software (R Core Team 2010) and Stata v10 software (StataCorp 2007).

2.4 Results and discussion

2.4.1 Simulated body burden

Based on the previously published regression model of the individual determinants of blood PCB levels (Desvignes *et al.* 2015), the body burden can be simulated in different conditions (different areas with different levels of fish PCB contamination, different populations and different frequencies of fish consumption). Body burden predictions were performed for four different populations (44-year-old men and women, and 60-year-old men and women). The populations of interest were 44-year-old women and 60-year-old men. The 44-year-old and below female population is the population of women of childbearing potential and consequently the associated critical body burden recommended by Anses is 700 ng/g plasma lipids. Moreover, this population is the oldest for which the 700 ng/g plasma lipids critical level applies, meaning that accumulation of PCBs over the years is more pronounced. On the other hand, the population of 60-year-old men is amongst the oldest within the general population and for which the critical body burden recommended by Anses is 1800 ng/g plasma lipids, and for which age-related PCB accumulation is limited compared with an older population. The results of these simulations are presented in **Table 7**.

Simulations were performed considering up to the consumption of two servings of fish (100 g) with high PCB accumulation potential per week. For a full description of the model, see Desvignes *et al.* (2015).

It appeared that for both men and women the body burden predicted at the age of 60 is twice that at the age of 44, for the same consumption of freshwater fish with high PCB

bioaccumulation potential. As described previously (Desvignes *et al.* 2015), consumption of fish with high PCB concentrations is responsible for approximately 2% of overall body burden, whereas 60% of PCB body burden results from age. The covariate age represented birth cohort effect, past exposure (*i.e.* over the entire lifespan, body accumulation of PCBs) and dietary exposure over the 16 years between 44 and 60. Unfortunately it was not possible to estimate separately the contribution of each factor.

Table 7: Simulated body burdens for different areas, frequencies of consumption of highly contaminated fish and populations.

Recommendations	Simulated mean body burdens (95% CI) (ng PCB/g plasma lipids)			
	44-year-old women	60-year-old women	44-year-old men	60-year-old men
<i>High contamination area</i>				
1 serving of fish every 2 months	546 (488, 611)	1330 (1120, 1600)	774 (659, 917)	1450 (1230, 1690)
1 serving of fish per week	834 (665, 1050)	1630 (1290, 2100)	950 (759, 1200)	1780 (1420, 2230)
2 servings of fish per week	1090 (798, 1490)	2130 (1550, 2990)	1240 (915, 1680)	2320 (1660, 3110)
<i>Moderate contamination area</i>				
1 serving of fish every 2 months	486 (435, 540)	1080 (884, 1320)	627 (522, 760)	1170 (1000, 1400)
1 serving of fish per week	619 (476, 815)	1210 (933, 1560)	705 (545, 928)	1320 (1000, 1670)
2 servings of fish per week	720 (487, 1040)	1410 (928, 2090)	821 (549, 1190)	1540 (1060, 2240)
<i>Low contamination area</i>				
1 serving of fish every 2 months	463 (420, 510)	991 (865, 1140)	577 (505, 653)	1080 (956, 1230)
1 serving of fish per week	551 (478, 636)	1080 (921, 1290)	628 (539, 738)	1180 (1020, 1370)
2 servings of fish per week	615 (497, 745)	1200 (960, 1470)	701 (575, 860)	1310 (1080, 1600)

Notes: Critical body burden is 1800 ng/g plasma lipids except for the 44-year-old women for whom it is 700 ng/g plasma lipids.

Values are rounded to three significant figures. Values in bold are those exceeding the respective critical body burden.

The simulations showed that in highly contaminated areas, the consumption of two servings of fish with high PCB accumulation potential per week can lead to an exceedance of the critical body burden in both considered populations. However, in the low-contamination areas, the same frequency of consumption of fish with high PCB accumulation potential does not lead to any exceedance of the critical values. In a moderately contaminated area, the consumption of two servings of fish with high PCB accumulation potential per week led to body burden below or very close to the critical values (mean values being 1540 versus 1800, and 720 versus 700 ng/g plasma lipids for the 44-year-old female population and the 60-year-old male population, respectively). The upper bound of the 95% CI for the 44-year-old female population exceeded the critical body burden (1040 ng/g plasma lipid). However, this should

not be considered as a public health concern since it was shown that the average consumption of freshwater fish with high PCB accumulation potential in anglers' families is on average 14.8 (95% CI, 11.3, 18.4) servings per year (Desvignes *et al.* 2015), far from the frequency we considered to perform the predictions that were used to draw conclusions. Moreover, the study showed that this average low consumption of fish with high PCB accumulation potential was associated with body burdens very close to those measured within the general population (492 ng/g in the present study versus 480 ng/g in the general French population; InVS 2010).

In conclusion, in moderately contaminated areas, the consumption of two servings of fish with high PCB accumulation potential per week is not anticipated to lead to any significant exceedance of the critical body burden in women of childbearing age. Since the simulations were performed considering the worst-case scenario, *i.e.* the most exposed (freshwater fish consumers) and the most at-risk population (44-year-old female population), this conclusion also applies to the general population.

2.4.2 Fish contamination database

Concentration data from the three categories of fish were available (fish with low PCB accumulation potential, fish with high PCB accumulation potential, and eels). Focusing on the population of anglers and their families and associated areas (in total, 23 zones representing 900 km across France) studied in the context of the previously published study (Desvignes *et al.* 2015), three clusters were created depending on fish contamination according to the Ward approach. The contamination data of fish with low PCB accumulation potential were used to perform the hierarchy since this category is the most represented amongst the three groups of fish. Within each of the clusters, the descriptive statistics of PCB concentrations of fish with high PCB accumulation potential are shown in **Table 8**. Eel was not included in this analysis due to its highly variable PCB contamination within the same body of water (Blanchet-Letrouvé *et al.* 2014). In some zones, the amount of available data was not sufficient to calculate descriptive statistics; consequently **Table 8** presents descriptive statistics for 14 zones.

The most contaminated zones were zones 1 and 4 of the Rhône-Méditerranée-Corse water body as well as zone 1 of the Seine-Normandie water body with median PCB concentrations ranging from 278 to more than 700 ng/g. In these areas, as shown above, the weekly consumption of two fish servings with high PCB accumulation potential can lead to an exceedance of the critical body burden concentration in the most at-risk population (women of childbearing potential). With the objective of proposing a threshold to characterize highly contaminated zones, the lowest PCB concentration median within the highly contaminated zone was selected. The median was selected instead of the mean to circumvent any non-normal distribution of the contamination data. This value was 278 ng NDL-PCB/g fresh weight (zone 1 of the Rhône-Méditerranée-Corse water body). On the basis of these data, 250 ng NDL-PCB/g in fish were considered as the threshold to discriminate the fishing zones. Below this value,

respecting the consumption of two fish servings per week, the body burden is not expected to exceed the critical value set for the most sensitive population, *i.e.* women of childbearing age.

Table 8: Descriptive statistics of fish concentrations (ng/g) in the different studied areas.

	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
<i>Adour-Garonne</i>				
Minimum	4.56	10.2	25.3	
P25	8.89	15.9	42.4	
Median	13.2	23.12	72.8	
Mean	13.3	24.6	88.7	
P75	17.7	31.7	103	
Maximum	22.1	42.0	197	
<i>Loire-Bretagne</i>				
Minimum	37.6	13.4	11.7	16.1
P25	44.0	18.3	12.8	21.8
Median	64.4	33.2	14.4	33.4
Mean	90.7	37.2	14.3	64.4
P75	111	55.6	15.8	109
Maximum	197	66.6	16.7	198
<i>Rhin-Meuse</i>				
Minimum	35.4	23.1		
P25	48.9	51.2		
Median	62.3	79.3		
Mean	62.3	63.1		
P75	75.8	83.1		
Maximum	89.2	86.9		
<i>Rhône-Méditerranée-Corse</i>				
Minimum	13.7	14.9	123	401
P25	171	29.8	181	607
Median	278	41.1	239	710
Mean	360	155	219	1030
P75	489	97.9	267	1070
Maximum	1660	784	294	2450
<i>Seine-Normandie</i>				
Minimum	413			
P25	495			
Median	665			
Mean	705			
P75	876			
Maximum	1080			

Notes: In some zones, the amount of available data was not sufficient to calculate descriptive statistics. Values are rounded to three significant figures.

However, areas with median PCB concentrations in fish above 250 ng ND-L-PCB/g are considered at risk for public health in the case of consumption. Considering the approach used in the present article (values of PCB concentrations based on anglers' consumption and body burdens), this threshold should apply to fish caught by anglers and not to fish available on the market. Altogether, these data allowed us to determine areas where consuming fish would be

of health concern, since the consumption of two servings of fish with high accumulation potential per week could lead to exceedance of the critical body burden set for women of childbearing potential, keeping in mind the fact that Anses's recommendation to meet optimal nutritional requirements is two servings of fish per week.

2.5 Conclusions

In Europe, certain maximum limits have been established for PCBs in fish and are currently 125 ng NDL-PCB/g for all fish, except eels for which the maximum limit is 300 ng NDL-PCB/g. These values, set according to the ALARA approach (as low as reasonably achievable), were also those applied as a default value to fish harvested by anglers. The present study describes a new approach to set PCB thresholds in fish above which the recommended consumption could lead to exceedance of a critical body burden. On the one hand, this was made possible thanks to the amount of data collected over almost 10 years in different water bodies in France.

On the other hand, the availability of body burden values associated with dietary data was also needed to reach the conclusions. It appears that due to the low consumption of freshwater fish in France and particularly of fish with high PCB accumulation potential, the PCB contamination limit could be 250 ng NDL-PCB/g. Due to the approach used, this limit would apply to fish caught by anglers and would not exceed the regulatory limits set by the European Commission that apply to fish supplied in the market. Moreover, considering that DL-PCBs and PCDD/Fs fish concentrations have been shown to be highly correlated with those of NDL-PCBs (Anses 2015), in the absence of industrial contamination, the limit set at 250 ng PCB/g appears valid.

The approach presented here changes the paradigm to set health-based regulatory limits, most of the time set according to the ALARA approach or to dietary toxicological credit calculation. In this study, the limit for fish contamination was established using a body burden determinants regression model and simulations relying on this model. The model allowed us to predict body burden values based on the frequency of fish consumption, sex, age and the contamination of the area. In France, various recommendations not to consume fish based on the regulatory limits currently apply; this limit could possibly be doubled without significant risk to consumers, should the approach described above be selected.

2.6 References

- AFSSA. 2007. Opinion of the French Food Safety Agency (AFSSA) on the establishment of relevant maximum levels for non dioxin-like polychlorobiphenyls (NDL-PCB) in some foodstuffs. Request 2006-SA-0305. Available from: www.anses.fr
- AFSSA. 2009. Opinion of the French Food Safety Agency regarding the interpretation of freshwater fish contamination data of the 2008 national PCB sampling plan and proposal for the 2009 national PCB sampling plan. Request n°2009-SA-0118. Available from: www.anses.fr

- AFSSA. 2010. Opinion of the French Food Safety Agency regarding the benefits/risks of fish consumption. Request n°2008-SA-0123. Available from: www.anses.fr
- ANSES. 2010. Opinion of the French food safety agency regarding critical PCB body burden (French). Available from: www.anses.fr
- ANSES. 2015. Avis relatif à l'évaluation du risque lié à la contamination des poissons de rivière par les PCB selon les mesures de gestion mises en œuvre. Available from: www.anses.fr
- BEMRAH N, SIROT V, LEBLANC JC, VOLATIER JL. 2009. Fish and seafood consumption and omega 3 intake in French coastal populations: CALIPSO survey. *Public Health Nutr.* 12:599–608.
- BERNARD A, BROECKAERT F, DE POORTER G, DE COCK A, HERMANS C, SAEGERMAN C, HOUINS G. 2002. The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environ Res.* 88:1–18.
- BLANCHET-LETROUVE I, ZALOUK-VERGNOUX A, VENISSEAU A, COUDERC M, LEBIZEC B, ELIE P, HERRENKNECHT C, MOUNEYRAC C, POIRIER L. 2014. Dioxin-like, non-dioxin like PCB and PCDD/F contamination in European eel (*Anguilla Anguilla*) from the Loire estuarine continuum: Spatial and biological variabilities. *Sci Total Environ.* 472:562–571.
- BORGÅ K, GABRIELSEN GW, SKAARE JU. 2001. Biomagnification of organochlorines along a Barents Sea food chain. *Environ Pollut.* Jul;113:187–198.
- ČERNÁ M, MALÝ M, GRABIC R, BATÁRIOVÁ A, ŠMÍD J, BENEŠ B. 2008. Serum concentrations of indicator PCB congeners in the Czech adult population. *Chemosphere.* 72:1124–1131.
- R Core Team. 2010. A language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>
- DESVIGNES V, VOLATIER JL, DE BELS F, ZEGHNOUN A, FAVROT MC, MARCHAND P, LE BIZEC B, RIVIERE G, LEBLANC JC, MERLO M. 2015. Study on polychlorobiphenyl serum levels in French consumers of freshwater fish. *Sci Total Environ.* 505:623–632.
- DUBUISSON C, LIORET S, TOUVIER M, DUFOUR A, CALAMASSI-TRAN G, VOLATIER JL, LAFAY L. 2010. Trends in food and nutritional intakes of French adults from 1999 to 2007: results from the INCA surveys. *Br J Nutr.* 103:1035–1048.
- EC, 2006. Commission of the European Communities (2006) Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Off J Eur Union.* L364:5–24.
- EFSA. 2005. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *Efsa J.* 2005:1–137.
- INSPQ. 2007. National Public Health Institute of Quebec. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés [Re-evaluation of the toxicological hazards of polychlorinated biphenyls]. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf
- INVS. 2010. French Institute for Public Health Surveillance. Exposure to environmental pollutants in the French population – Environmental component of the National Nutrition and Health Study. Available from: www.invs.sante.fr
- JURSA S, CHOVANCOVÁ J, PETRÍK J, LOKŠA J. 2006. Dioxin-like and non-dioxin-like PCBs in human serum of Slovak population. *Chemosphere.* 64:686–691.
- LIORET S, DUBUISSON C, DUFOUR A, TOUVIER M, CALAMASSI-TRAN G, MAIRE B, VOLATIER JL, LAFAY L. 2010. Trends in food intake in French children from 1999 to 2007: Results from

- the INCA (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) dietary surveys. *Br J Nutr.* 103:585–601.
- PARK J, BERGMAN Å, LINDERHOLM L, ATHANASIADOU M, KOCAN A, PETRIK J, DROBNA B, TRNOVEC T, CHARLES MJ, HERTZ-PICCIOTTO I. 2008. Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachloro-ophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere.* 70:1676–1684.
- PARK J, LINDERHOLM L, CHARLES MJ, ATHANASIADOU M, PETRIK J, KOCAN A, DROBNA B, TRNOVEC T, BERGMAN Å, HERTZ-PICCIOTTO I. 2007. Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites (OH-PCBS) in pregnant women from eastern Slovakia. *Environ Health Perspect.* 115:20–27.
- PAVUK M, CERHAN JR, LYNCH CF, SCHECTER A, PETRIK J, CHOVANCOVA J, KOCAN A. 2004. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere.* 54:1509–1520.
- PETRIK J, DROBNA B, PAVUK M, JURSA S, WIMMEROVA S, CHOVANCOVA J. 2006. Serum PCBs and organochlorine pesticides in Slovakia: age, gender, and residence as determinants of organochlorine concentrations. *Chemosphere.* 65:410–418.
- SCHANTZ SL, GARDINER JC, GASIOR DM, SWEENEY AM, HUMPHREY HE, MC CAFFREY RJ. 1999. Motor function in aging Great Lakes, fish eaters; *Environ. Environ Res.* 80: S46–S56.
- SIROT V, TARD A, VENISSEAU A, BROSSEAUD A, MARCHAND P, LE BIZEC B, LEBLANC JC. 2012. Dietary exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls of the French population: results of the second French Total Diet Study. *Chemosphere.* 88:492–500. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.03.004
- STATA CORP. 2007. Stata statistical software. Release 10. College Station (TX): StataCorp LP.
- WARD JH. 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *J Am Stat Assoc.* 58:236–244.

3 La présentation de l'article 3 intitulé « *Environmental Exposure of the Adult French Population to Permethrin* »

L'**Encadré 9** présente les informations relatives à la publication cet article.

3.1 Le résumé

Ce travail a pour but d'estimer l'exposition à la perméthrine dans la population française adulte à partir des mesures de contamination dans l'air intérieur et ambiant et les poussières sédimentées. La priorité est donnée à l'évaluation de l'exposition chronique, étant donné l'effet potentiellement cancérigène et perturbateur endocrinien de la perméthrine.

Une méthode est conçue pour calculer l'exposition à la perméthrine par différentes voies (inhalation, ingestion involontaire, voie cutanée). Cette méthode prend en compte les paramètres anthropométriques, le budget espace-temps de la population ainsi que les récentes méthodes pour calculer l'exposition par voie cutanée.

Considérant les milieux d'intérêt, les résultats indiquent les poussières sédimentées comme la vecteur principal d'exposition à la perméthrine, suivi de l'air intérieur puis de l'air ambiant. La voie cutanée et l'ingestion involontaire de poussières sont des voies d'exposition plus importantes que l'inhalation. Une analyse de sensibilité montre que les estimations de l'exposition sont principalement influencées par la variabilité des niveaux de contamination.

Cette étude est une première étape de l'évaluation de l'exposition agrégée et de l'évaluation des risques aux pyréthrinoïdes. L'air ambiant, l'air intérieur et les poussières sédimentées peuvent constituer des vecteurs significatives d'exposition, additionnellement aux aliments. La prochaine étape consiste en l'évaluation de l'exposition alimentaire, puis des imprégnations seront simulées afin d'estimer la contribution des vecteurs et voies d'exposition à l'exposition interne aux pyréthrinoïdes.

L'**Encadré 10** indique le résumé en anglais et les mots clés associés à l'article.

Encadré 9 : Informations de publication relatives à l'article 3

Marie Hermant¹, Olivier Blanchard², Guillaume Perouel¹, Guillaume Boulanger¹, Mathilde Merlo¹ and **Virginie Desvignes**^{1,*}.

¹ French agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (Anses), Maisons-Alfort, France.

² Ecole des Hautes Etudes en Sante Publique, Rennes, France.

Article information

Journal: Risk Analysis Apr;38(4):853-865.

DOI: 10.1111/risa.12866.

PMID: 28799652.

Epub 2017 Aug 11.

Conflict of interest

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Acknowledgements

We are grateful to the Nutritional Surveillance and Epidemiology Unit (USEN), which conducted the ENNS study with support from the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) and the University of Paris 13. We would also like to thank the French health examination centers and their laboratories, as well as CETAF, their support and training center within the CNAMTS national health insurance system, which collected ENNS data. We would finally like to thank Air PACA for providing the outdoor air contamination data and the families who participated in indoor measurements.

Encadré 10 : Résumé et mots-clés en anglais de l'article 3

Abstract

This work aims to assess the exposure to permethrin of the adult French population from available contamination measurements of outdoor air, indoor air, and settled dust. Priority is given to the assessment of chronic exposure, given the potential of permethrin to induce cancers and/or endocrine disorders. A statistical method was devised to calculate exposure to permethrin by different pathways (inhalation, indirect dust ingestion, and dermal contact). This method considers anthropometric parameters, the population's space-time budget, and recent methods for calculating dermal exposure. Considering the media of interest, our results pointed to house dust as the main environmental source of permethrin exposure, followed by indoor and outdoor air. Dermal contact and indirect dust ingestion may be more important exposure pathways than inhalation. A sensitivity analysis indicated that exposure estimates were mainly affected by variability within contamination data. This study is the first step in aggregated exposure and risk assessment due to pyrethroid exposure. Outdoor air, indoor air, and settled dust may constitute significant exposure sources, in addition to diet, which could be important. The next step entails assessing internal doses and estimating the proportion of each exposure source and pathway relative to internal exposure.

Keywords

Air and settled dust; environmental exposure; permethrin.

3.2 Introduction

Permethrin is one of the most commonly used pyrethroids in France for household activities. This insecticide has replaced organochlorine pesticides such as dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and gamma-hexachlorocyclohexane (also known as lindane) since the 1970s⁽¹⁾. Permethrin is mainly applied in the air by sprays or smoke bombs. This semi-volatile organic compound (SVOC) can partition between the gas phase and indoor surfaces, including airborne particles and settled dust^(2,3). Because of its low volatility, permethrin then rapidly settles on surfaces (e.g. soil, water, house dust, or even human skin)⁽⁴⁾. Permethrin is rapidly degraded in the gas phase (taking a few minutes to a few days)^(5,6), but is more persistent when this compound was adsorbed to airborne particles and house dust (taking several months to one year to degrade)^(6,7). The adult population can therefore be chronically exposed to permethrin via indirect ingestion of house dust, or via inhalation of the gas phase and/ or airborne particles in both indoor and outdoor air. Finally, dermal exposure may occur by skin contact with house dust or airborne particles, or direct transfer from the air to the skin^(2,8).

Toxicological studies showed that acute exposure to permethrin results in minor reversible health effects⁽⁹⁾. However, chronic exposure to permethrin has been associated with cancers and/or endocrine disorders^(10,11). In 2006, the U.S. Environmental Protection Agency (US-EPA) classified permethrin as probably carcinogenic to humans. In view of the lack of data, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified permethrin in Group 3 (*i.e.* not classifiable as to carcinogenicity in humans) in 1991. Several toxicological studies have been conducted on animals to evaluate the highest oral concentration to permethrin at which there are no biologically significant increases in the frequency or severity of adverse effects between the exposed population and its appropriate control group (*i.e.* no observed adverse effect level, NOAEL), but as far as we know, no studies have investigated the inhalation and dermal pathways⁽⁹⁾. The amount of permethrin that can be orally ingested on a daily basis over a lifetime without an appreciable health risk (*i.e.* acceptable daily intake, ADI) has been estimated at 0.05 mg/kg bw/day⁽¹²⁾. European regulations have fixed maximum permethrin contamination levels in food (*i.e.* maximum residue levels, MRLs, regulation 396/2005) and water (directives 98/83 and 75/440), but there is no European or French regulation on pesticide contamination levels in outdoor air, indoor air, or house dust. Neither is there any regulatory obligation to monitor pesticides in these environments. In France, the Air Quality Monitoring Network (AASQA) and the Observatory of Indoor Air Quality (OQAI) both take measurements of pesticide concentrations in outdoor air, indoor air, and house dust on a local scale, including permethrin. As part of the national survey (2003–2005) on the indoor air quality in French dwellings, the observatory published the concentration of SVOCs bound to indoor PM₁₀⁽¹³⁾. The biomonitoring section of the French National Nutrition and Health Survey (ENNS) revealed high internal exposure levels of the adult French population to pyrethroids⁽¹⁾. Concentrations of pyrethroid metabolites in urine were higher than those observed in German or North American populations. The French Total Diet Study (TDS 2) indicated that food might be a source of chronic exposure to pyrethroids⁽¹⁴⁾. However, dietary intakes did not explain the French population's total exposure to pyrethroids, suggesting that other exposure sources may be involved. Some pyrethroids were very rarely detected in food, but may be more concentrated in the environment. In 2000, European regulations classified permethrin as an active substance not approved for agricultural use, but it is still approved for residential use (regulations (EC) n°1107/2009 and 528/2012). Consequently, exposure to permethrin may be most likely to occur in a residential area via environmental sources (air and dust). Investigating environmental exposure to permethrin may be an important step toward identifying the contribution of the different sources and pathways to the French population's total exposure to pyrethroids and, therefore, correctly assessing human health risks.

Environmental exposure to permethrin has been documented in several studies^(5,15–21). However, most of these studies were performed on child populations and, to our knowledge, none have provided exposure estimates in France. This work aims to investigate the chronic environmental exposure of the adult French population to permethrin. We define exposure in this study as the amount of permethrin received by an organism up to its biological barriers (respiratory epithelium, digestive mucosa, or dermis) without crossing them, related to the

individual's weight and duration of daily exposure⁽²²⁾. Our specific goal is to assess exposure considering various environmental sources (*i.e.* outdoor air, indoor air, and house dust) and exposure pathways (*i.e.* inhalation, indirect dust ingestion, and dermal contact).

3.3 Materials and methods

3.3.1 Exposure Assessment Method

Exposure by inhalation, dermal contact, and indirect dust ingestion was assessed for the adult French population using equations derived from the literature^(5,16–19,23,24). These equations combined data on environmental permethrin concentrations (*i.e.* contamination levels in outdoor air, indoor air, and house dust) and exposure factors (*i.e.* anthropometric parameters and space–time budget of the adult population). Distributions of permethrin concentration were generated for each environmental compartment from measured data. As far as possible, individual data from the ENNS survey were used to characterize the human parameters. When individual data were not available, we used parameters from the literature (most often a single value for all individuals).

3.3.2 Study Population

The French Institute for Public Health Surveillance (InVS) conducted the ENNS study in 2006–2007⁽²⁵⁾. This cross-sectional survey was implemented in order to describe dietary intake, nutritional status, and physical activity in a national individual sample including 18- to 74-year-old adults living in France⁽²⁶⁾. Data were collected in relation to demographic, anthropometric, and socioeconomic characteristics, and pesticide use (**Table 9**). Urine samples were collected from 396 adults in order to measure pyrethroid metabolites. Individuals were selected according to a probabilistic stratified three-stage sampling plan. Each individual was therefore assigned a sampling weight, calculated according to his/her probability of inclusion and nonresponse.

Estimated values for the population's space–time budget are presented in **Table 10**. Indoor and outdoor times were calculated for each individual from data provided by the ENNS survey (age, gender, SEC, occupational status) and from the Time Use Survey performed by the National Institute of Statistics and Economic Studies from 2009 to 2010⁽²⁷⁾.

Table 9: Pesticide use, and demographic, anthropometric, and socioeconomic characteristics of the ENNS adult population.

Population Factors	n^a	Weighted Results: Percentage (SE)^b
<i>Gender</i>		
Male	139	49.2 (3.1)
Female	257	50.8 (3.1)
<i>Age</i>		
18–39 years old	123	41.8 (3.3)
40–59 years old	191	39.6 (3.1)
60–74 years old	82	18.6 (2.1)
<i>Body mass index (BMI)</i>		
Underweight (BMI < 18.5)	17	5.4 (1.7)
Normal (18.5 ≤ BMI < 25)	201	50.0 (3.4)
Overweight (25 ≤ BMI < 30)	121	28.9 (3.1)
Obese (BMI ≥ 30)	57	15.7 (2.4)
<i>Socioeconomic classification (SEC)</i>		
Farmers	4	0.9 (0.5)
Craftsmen	8	2.0 (0.9)
Managers	52	7.9 (1.0)
Intermediate occupations	77	18.8 (2.4)
Employees	109	22.7 (2.1)
Workmen	47	19.9 (3.1)
Retired persons	81	19.3 (2.1)
Others	18	8.4 (2.0)
<i>Occupational status</i>		
Student/working person	255	67.3 (2.6)
Unemployed/nonworking/handicapped person	38	8.2 (1.8)
Retired person	81	19.3 (2.1)
Housewife/husband	22	5.2 (1.2)
<i>Pesticides use</i>		
Treatment of garden	76	17.6 (2.6)
Treatment of vegetable patch	24	7.7 (2.0)
Treatment of fruit trees	39	10.6 (2.1)
Treatment of indoor plants	25	4.7 (0.9)
Control of cockroaches and crawling insects	136	36.2 (3.8)
Electric vaporizer against insects	154	35.0 (3.6)
Moth repellent	141	30.2 (2.3)
Veterinary treatments	138	38.3 (3.2)

^a: Sample size.^b: Standard error of the percentage.

Table 10: Summary of the variables used for exposure calculations: contamination data, anthropometric parameters, and space-time budget parameters.

Parameter	Definition	Value*	Reference
<i>Individual contamination data</i>			
C_{ij}	Indoor air permethrin concentration	0.08 (0.06, 0.10) ng/m ³	34
C_{dj}	House dust permethrin concentration	2.55 (1.96, 3.15) µg/g	34
C_{oj}	Outdoor air permethrin concentration	3.2×10^{-3} (2.0×10^{-3} , 4.4×10^{-3}) ng/m ³	33
<i>Individual anthropometric parameters</i>			
BW_j	Body weight	M : 76.0 (74.0, 77.9) kg F : 66.5 (62.6, 70.4) kg	1
IR_j	Inhalation rate	M : 14.9 (14.7, 15.1) m ³ /d F : 10.3 (10.1, 10.7) m ³ /d	29, 31
S_j	Body surface area	M : 1.91 (1.88, 1.93) m ² F : 1.71 (1.67, 1.76) m ²	29
<i>Anthropometric parameters</i>			
Q	Daily dust ingestion rate	30 mg/d	29
f_s	Fraction of the skin's surface area exposed to dust or airborne particles	M: 0.67 F: 0.63	29
f_d	Fraction of permethrin in dust adhering to skin that is available for absorption	0.15	23, 35
M_d	Amount of dust adhering to skin	0.96 g/m ²	23
vp	Deposition velocity of airborne particles onto the skin's surface	2.15 m/h	36
<i>Individual space-time budget parameters</i>			
T_{ij}	Daily indoor time	22.3 (22.1, 22.5) h/d	Time Use Survey (www.insee.fr)
T_{oj}	Daily outdoor time	1.7 (1.5, 1.9) h/d	–
<i>Space-time budget parameters</i>			
T_d	Daily duration of exposure to dust	24 h/d	–

Thereby, daily times spent in various activities (e.g. work, transport, household activities, etc.) were attributed to each individual according to his or her age, gender, and occupation. A proportion of indoor time was applied to each activity. Indoor times were calculated for each individual from Equation (1):

$$T_{ij} = \sum_{a=1}^{N_a} p_{a,j} \times T_{a,j} \quad (1)$$

T_{ij} : the indoor time (h/d) of individual j .
 a : a given activity among the N_a activities.

p_{aj} : the proportion of indoor time spent by individual j in activity a .

T_{aj} : the daily time spent by individual j in activity a (h/d).

Outdoor times (To_j) were deduced for each individual from total indoor time. As no data were available in the literature, dermal exposure by contact with dust was considered to occur all day long (worst-case scenario). Thus, the daily duration of exposure to dust (Td) was assumed to be equal to 24 h/d (**Table 10**).

Estimated values for the individual anthropometric parameters are summarized in **Table 10**. Body weight was directly provided for each individual by the ENNS study. Daily inhalation rate and body surface area were calculated for each individual from ENNS survey data (age, gender, body weight, and individual height). Daily inhalation rate (IR_j) was calculated for each individual from the ratio of total energy expenditure to basal metabolic rate (BMR_j) according to Equation (2) proposed by Ref. 28 and recommended by the US-EPA Exposure Factor Handbook (EFH)⁽²⁹⁾:

$$IR_j = BMR_j \times U \times VQ \times A \quad (2)$$

IR_j : the daily inhalation rate (m^3 /d) of individual j .

BMR_j : the basal metabolic rate (MJ/d) of individual j .

U : the oxygen uptake ($U = 0.05 m^3 /MJ$, US-EPA, 2011).

VQ : the ventilation equivalent ($VQ=27^{(29)}$).

A : the ratio of total energy expenditure to BMR_j (male: 1.59, female: 1.38⁽²⁹⁾).

Basal metabolic rate (BMR_j) was calculated from the body weight and height according to Equation (3) proposed by Ref. 30 and recommended by the European Food Safety Authority⁽³¹⁾:

$$BMR_j = aBW_j + bH_j + c \quad (3)$$

BMR_j : basal metabolic rate.

BW_j : the body weight of individual j (kg bw).

H_j : the height of individual j (cm).

a , b , and c terms depending on sex and age (unitless)⁽³¹⁾.

Body surface area (S_j) was calculated for each individual according to Equation (4) proposed by Gehan and George⁽³²⁾ and recommended by the EFH⁽²⁹⁾:

$$S_j = c \times H_j^d \times BW_j^e \quad (4)$$

S_j : the body surface area of individual j (m^2).

c , d , and e terms depending on age⁽³²⁾.

H_j : the height of individual j (cm).

BW_j : the body weight of individual j (kg).

When individual anthropometric parameters were not available in the ENNS study or could not be calculated, we used parameters from the literature (**Table 10**). However, the same value was often applied to all individuals and the variability of these parameters within the population is unknown, particularly for daily dust ingestion, the amount of dust adhering to skin, and the fraction of permethrin in dust adhering to skin that is available for absorption.

Several values were available in the literature for the fraction of the skin's surface area exposed to dust or airborne particles (f_s) and the deposition velocity of airborne particles onto the skin's surface (v_p). A worst-case scenario was applied by default to these parameters by attributing the highest available value.

3.3.3 Contamination Data

We obtained raw data from two relevant French studies, the first one conducted by the AASQA⁽³³⁾ for outdoor air concentrations and the second one by Blanchard *et al.*⁽³⁴⁾ for indoor air and house dust concentrations (**Table 11**).

The Air PACA (2012) study measured permethrin concentrations in 113 outdoor air samples from five locations in both urban and rural settings. Blanchard *et al.*⁽³⁴⁾ provided simultaneous measurements of permethrin concentrations in the gas phase, airborne particles, and house dust of 30 dwellings. For both studies, air samples were collected over a period considered to be long enough to be representative of chronic exposure (seven months for indoor air and one week for outdoor air). Both studies provided low limits of quantification (LOQ) of permethrin (**Table 11**).

There were not enough concentration values for each contamination source to be able to attribute a value to each adult in the ENNS studies in order to calculate their individual exposure. The concentration distributions were therefore reconstructed using the @RISK software in Microsoft Excel (version 5.0, copyright 2008, Palisade Corporation). Two different methods were used, the first for indoor air and house dust concentrations and the second for outdoor air concentrations, due to their percentage of left-censored data (e.g. observations below the LOQ).

Table 11: Description of permethrin concentrations obtained from the Air PACA (2012) and Blanchard *et al.* (2014) studies.

Source	Sampling Sites	n	FQ (%)	LOQ	Min	P50	P95	Max	Reference
<i>Indoor air</i>									
Gas phase	Rennes	30	0	0.6 ng/m ⁻³	< LOQ	< LOQ	< LOQ		Blanchard <i>et al.</i> (2014)
Airborne particles (PM ₁₀)		30	40	0.002 ng/m ⁻³	< LOQ	< LOQ	0.89	1.50	
<i>House dust</i>									
Dust < 100 µm	Rennes	25	84	0.09 µg/g	< LOQ	0.55	22.9	36.7	
<i>Outdoor air</i>									
Sum of gas and particle phases (Total particles)	Arles	21	9.5	0.071 ng/m ⁻³	< LOQ	–	0.10	0.47	Air PACA (2012)
	Avignon	23	0		< LOQ	–	< LOD	< LOQ	
	Cannes	17	29		< LOQ	–	0.20	0.31	
	Les Vignères	23	4		< LOQ	–	0.01	0.25	
	Toulon	23	52		< LOQ	–	0.31	0.39	

n: sample size; FQ: frequency of quantification; LOQ: limit of quantification; PM₁₀: particulate matter with a diameter of 10 µm or less; –: not relevant

There were respectively 60% and 16% of left-censored values in indoor air and house dust concentrations. These left-censored values were replaced by random values from uniform distribution $U(0, \text{LOQ})$. Empirical cumulative distributions were then built using minima, maxima, and percentiles calculated from raw distributions of indoor air and house dust concentrations. These simulated distributions contained 396 values; one for each sample individual. For the second method, left-censored values of outdoor air concentrations could not be replaced by random values from a uniform distribution because of the high percentage of censoring (81%). Asymmetric concentration distributions were commonly observed, with a spike on the left and a spread on the right. A log-normal distribution was built and bound by the minimum and maximum values from the raw distribution of the outdoor air concentration. This calculation led to simulated distribution $\ln N(0.003, 0.007)$ containing 396 values; one for each sample individual.

3.3.4 Exposure Assessment

In light of the available contamination data, various hypotheses were formulated. First, permethrin was measured but not quantified in the indoor gas phase (**Table 11**). In the study of Air PACA, the outdoor gas phase was not measured. In order to estimate outdoor and indoor air exposure in the same way, permethrin concentrations were also considered as negligible in the outdoor gas phase. The measurement of outdoor air concentrations was therefore simply considered as outdoor airborne particle concentrations. Secondly, the sampled indoor airborne particles were PM_{10} (**Table 11**), so they were considered inhalable. Thirdly, the outdoor airborne particle size was unknown (**Table 11**), so the same hypothesis was applied to the outdoor airborne particles in order to estimate outdoor and indoor exposure in the same way. Fourthly, in the absence of contamination data for certain indoor microenvironments such as vehicles or offices, the available indoor air and house dust permethrin concentrations of dwellings were extended to all indoor microenvironments. Finally, contamination data distributions were extended from some sites in France to the whole of France because of a lack of measurements.

Inhalation, indirect dust ingestion, and dermal exposure were calculated as chronic daily exposure (DE). DE is the amount of permethrin received by an organism up to its biological barriers (respiratory epithelium, digestive mucosa, and dermis) without crossing them, related to the individual's weight and the duration of exposure in a day⁽²²⁾. Inhalation exposure was calculated for each individual from Equation (5)^(5,16-18):

$$DE\ inh_j = \frac{(C_i \times IR_j \times Ti_j) + (C_o \times IR_j \times To_j)}{BW_j} \quad (5)$$

$DE\ inh_j$: the daily inhalation exposure of individual j (ng/kg bw/d).

C_i : the indoor air permethrin concentration (ng/m³).

C_o : the outdoor air permethrin concentration (ng/m³).

IR_j : the daily inhalation rate (m³/d).

T_{ij} : the indoor time (h/d).

To_j : the outdoor time (h/d).

BW_j : the body weight (kg).

Exposure by indirect ingestion was calculated for each individual from Equation (6)^(5,17-19):

$$DE\ ing_j = \frac{Cd_j \times Q}{BW_j} \quad (6)$$

$DE\ ing_j$: the daily indirect dust ingestion exposure of individual j (ng/kg bw/d).

Cd_j : the house dust permethrin concentration (ng/g).

Q : the daily dust ingestion rate (g/d).

BW_j : the body weight (kg).

Dermal exposure by contact to dust was calculated for each individual from Equation (7)⁽²³⁾:

$$DE\ dd_j = \frac{f_d \times M_d \times C_d \times S_j \times f_s \times \frac{T_d}{24}}{BW_j} \quad (7)$$

$DE\ dd_j$: the daily dermal exposure by contact with dust of individual j (ng/kg bw/d).

f_d : the fraction of permethrin in dust adhering to skin available for absorption (unitless).

M_d : the amount of dust adhering to skin (g/m²).

C_d : the house dust permethrin concentration (ng/g).

S_j : the body surface area (m²).

f_s : the fraction of the skin's surface area exposed to dust (unitless).

T_d : the daily duration of exposure to dust (h/d).

BW_j : the body weight (kg).

Finally, dermal exposure by contact with airborne particles was calculated for each individual from Equation (8)^(23,24):

$$DE\ dp_j = \frac{(vp \times Ci_j \times S_j \times f_s \times Ti_j) + (vp \times Co_j \times S_j \times f_s \times To_j)}{BW_j} \quad (8)$$

$DE\ dp_j$: the daily dermal exposure by contact with airborne particles of individual j (ng/kg bw/d).

vp : the deposition velocity of airborne particles onto the skin's surface (m/h).

Ci_j : the indoor air permethrin concentration (ng/m³).

Co_j : the outdoor air permethrin concentration (ng/m³).

S_j : the body surface area (m²).

f_s : the fraction of the skin's surface area exposed to dust (unitless).

Ti_j : the indoor time (h/d).

To_j : the outdoor time (h/d).

BW_j : the body weight (kg).

3.3.5 Statistical Analyses

Exposure estimates were first described according to their statistical dispersion, median and mean. The effect of population factors (age, gender, BMI, SEC, and occupational status) on exposure levels was then analyzed using an adjusted Wald test. We applied a Bonferroni correction to the results in order to account for the multiplicity of tests.

A sensitivity analysis was performed in order to investigate the impact of input variables such as contamination variables, anthropometric parameters, and space–time budget parameters on exposure estimates⁽³⁷⁾. Correlations between input variables and exposure estimates were analyzed using a Spearman rank correlation test⁽³⁷⁾. The closer the result was to 1 (the absolute value of the Spearman correlation coefficient (r_s)), the higher was the effect of the input variable on the exposure estimates. Note that the Spearman rank correlation test did not include parameters Q , fd , fs , Md , vp , and Td , as rank calculation required variability.

All the analyses were performed using the R software (version 3.1.0, copyright 2014, The R Foundation for Statistical Computing). We accounted for sample design and survey weights of the ENNS study in the analyses using the “Survey” R package so as to ensure that our results were representative of the adult French population (nearly 42 million people).

3.4 Results

3.4.1 Permethrin Concentrations in Outdoor Air, Indoor Air, and House Dust

Distributions of permethrin concentrations in the three environmental compartments (outdoor air, indoor air, and house dust) are presented in **Table 12**. Permethrin concentrations varied greatly between individuals, with a standard deviation of the distribution equal to 0.01 ng/m³, 0.20 ng/m³, and 5.99 µg/g for outdoor air, indoor air, and house dust, respectively. The mean concentration of permethrin was higher in indoor air than in outdoor air, respectively, 0.08 (0.06, 0.10) ng/m³ versus 3.2×10^{-3} (2.0×10^{-3} , 4.4×10^{-3}) ng/m³. The mean concentration of permethrin was equal to 2.55 (1.96, 3.15) µg/g in house dust.

Table 12: Distributions of permethrin concentrations ($n = 396$).

Permethrin Concentration	Min	P50	P95	Max	Mean	SD
Indoor air (ng/m ³)	1×10^{-5}	2×10^{-3}	0.31	1.44	0.08	0.20
Outdoor air (ng/m ³)	3×10^{-5}	7×10^{-4}	0.01	0.22	3×10^{-3}	0.01
House dust (µg/g)	9×10^{-4}	0.57	15.8	36.0	2.55	5.99

3.4.2 Environmental Exposure

Estimated exposure by inhalation, indirect dust ingestion, and dermal contact are presented in **Table 13**. House dust may be the main source of exposure to permethrin, with a mean dermal

exposure by contact with dust of 5.8 (4.5, 7.1) ng/kg bw/d and a mean exposure by indirect dust ingestion of 1.1 (0.8, 1.3) ng/kg bw/d. Exposure via settled dust may reach 92.2 ng/kg bw/d by dermal contact and 20.7 ng/kg bw/d by indirect dust ingestion for the most exposed individuals. Indoor air may be the second source of exposure to permethrin, with a mean dermal exposure from airborne particles of 0.07 (0.06, 0.08) ng/kg bw/d and a mean exposure by inhalation of 0.014 (0.012, 0.016) ng/kg bw/d. Outdoor air may be the least important exposure source, with a mean dermal exposure by contact with airborne particles of 1.2×10^{-4} (9.0×10^{-5} , 1.5×10^{-4}) ng/kg bw/d and a mean exposure by inhalation of 2.5×10^{-5} (1.9×10^{-5} , 3.1×10^{-5}) ng/kg bw/d. Dermal contact with dust and indirect dust ingestion may thus be the main pathways of exposure to permethrin, while inhalation may be a secondary pathway.

Estimated exposure values did not differ according to sex, age, BMI, or occupational status, but were significantly related to socioeconomic classification (SEC) (**Table 14**). Inhalation and dermal exposure by contact with airborne particles were higher for craftsmen, intermediate occupations, and employees than for managers and other intellectual professions ($p < 0.001$). In contrast, indirect dust ingestion and dermal exposure by contact with dust were lower for craftsmen than for managers ($p < 0.001$).

3.4.3 Sensitivity Analysis

Spearman rank correlation tests indicated that all the exposure estimates were mostly affected by contamination variables C_{ij} , Co_j , and Cd_j . The absolute values of the Spearman correlation coefficient were significantly positive for these three variables ($r_s = 0.12$ to 0.99 ; $p < 0.001$) and very close to 1 for C_{ij} and Cd_j (**Figure 30**). Body weight may be the most sensitive human parameter, with a significantly positive r_s value for exposure by indirect dust ingestion ($r_s = 0.23$; $p < 0.001$). The other individual human parameters (IR_j , S_j , Ti_j , and To_j) may be the least sensitive input variables, as they all showed non significant r_s values ($0.008 < r_s < 0.12$; $p > 0.01$).

Table 13: Distribution of permethrin exposure (ng/kg bw/d).

Exposure ^a	Min	P25	P50	P95	Max	Mean	95% CI
<i>Daily exposure by inhalation</i>							
Total (DE inh)	1.5×10^{-6}	1.9×10^{-4}	3.9×10^{-4}	0.046	0.261	0.014	(0.012, 0.016)
Indoor air	1.4×10^{-6}	1.7×10^{-4}	3.3×10^{-4}	0.046	0.261	0.014	(0.012, 0.016)
Outdoor air	1.7×10^{-8}	1.7×10^{-6}	6.1×10^{-6}	1.0×10^{-4}	2.0×10^{-3}	2.5×10^{-5}	$(1.9 \times 10^{-5}, 3.1 \times 10^{-5})$
<i>Daily exposure by indirect dust ingestion (DE ing)</i>							
	4.3×10^{-4}	0.1	0.2	7.2	20.7	1.1	(0.8, 1.3)
<i>Daily exposure by dermal uptake (dust and air)</i>							
Dust (DE ddj)	2.2×10^{-3}	0.8	1.4	38.4	92.2	5.8	(4.5, 7.1)
Total airborne particles (DE dpj)	8.0×10^{-6}	9.4×10^{-4}	1.8×10^{-3}	0.22	1.31	0.07	(0.06, 0.08)
Indoor airborne particles	7.4×10^{-6}	9.0×10^{-4}	1.6×10^{-3}	0.22	1.31	0.07	(0.06, 0.08)
Outdoor airborne particles	8.7×10^{-8}	8.8×10^{-6}	2.9×10^{-5}	5.6×10^{-4}	0.010	1.2×10^{-4}	$(9.0 \times 10^{-5}, 1.5 \times 10^{-4})$

a : Weighted results.

Table 14: Effect of population factors on the exposure levels (ng/kg bw/d).

Population Factor	<i>DE inh_j</i>		<i>DE ing_j</i>		<i>DE dd_j</i>		<i>DE dp_j</i>	
	M	95% CI	M	95% CI	M	95% CI	M	95% CI
<i>Gender</i>								
Male*	0.02	(0.01, 0.02)	0.91	(0.56, 1.26)	5.59	(3.44, 7.74)	0.07	(0.05, 0.09]
Female	0.01	(0.01, 0.02)	1.21	(0.85, 1.57)	6.07	(4.3, 7.84)	0.06	(0.05, 0.08]
<i>Age</i>								
18–39 years old*	0.02	(0.01, 0.02)	0.98	(0.60, 1.35)	5.19	(3.22, 7.16)	0.07	(0.06, 0.09]
40–59 years old	0.01	(0.01, 0.02)	1.04	(0.74, 1.34)	5.87	(3.96, 7.77)	0.06	(0.05, 0.08]
60–74 years old	0.01	(0.01, 0.02)	1.3	(0.47, 2.13)	7.17	(2.81, 11.5)	0.06	(0.3, 0.09]
<i>BMI</i>								
Normal (18.5 ≤ BMI < 25)*	0.01	(0.01, 0.01)	0.99	(0.61, 1.37)	5.05	(3.19, 6.92)	0.05	(0.04, 0.06]
Underweight (BMI < 18.5)	0.05	(0.02, 0.06)	1.19	(0.18, 2.19)	5.05	(0.98, 9.13)	0.19	(0.08, 0.31]
Overweight (25 ≤ BMI < 30)	0.01	(0.01, 0.02)	1.07	(0.67, 1.47)	6.26	(3.95, 8.57)	0.06	(0.05, 0.08]
Obese (BMI ≥ 30)	0.02	(0.01, 0.02)	1.23	(0.49, 1.99)	7.73	(2.88, 12.6)	0.07	(0.03, 0.11]
<i>SEC</i>								
Managers and other intellectual professions*	0.01	(0, 0.01)	0.55	(0.41, 0.7)	3.23	(2.33, 4.14)	0.03	(0.02, 0.04]
Farmers	0.02	(0.01, 0.02)	1.12	(0, 2.5)	6.59	(0, 14.6)	0.07	(0.03, 0.11]
Craftsmen	0.02	(0.01, 0.02)	0.27	(0.18, 0.36)	1.52	(1.18, 1.86)	0.08	(0.05, 0.11]
Intermediate occupations	0.02	(0.01, 0.04)	1.47	(0.78, 2.16)	8.42	(4.29, 12.6)	0.1	(0.06, 0.14]
Employees	0.02	(0.01, 0.02)	1.39	(0.87, 1.92)	7.12	(4.51, 9.74)	0.07	(0.06, 0.09]
Workmen	0.01	(0.01, 0.01)	0.48	(0.27, 0.69)	2.87	(1.59, 4.14)	0.04	(0.03, 0.06]
Other	0.01	(0.02, 0.02)	1.41	(0.59, 2.23)	7.36	(2.87, 11.9)	0.07	(0.04, 0.09]
<i>Occupational status</i>								
Student / working person*	0.01	(0.01, 0.02)	0.84	(0.58, 1.09)	4.58	(3.2, 5.96)	0.06	(0.05, 0.07]
Unemployed / nonworking / handicapped person	0.01	(0.12, 0.02)	1.12	(0.35, 1.9)	5.92	(1.61, 10.2)	0.06	(0.04, 0.09]
Retired person	0.01	(0.01, 0.02)	1.31	(0.76, 1.87)	7.09	(4.01, 10.1)	0.06	(0.04, 0.08]
House wife / husband	0.04	(0.02, 0.07)	2.95	(0.93, 4.96)	17.5	(5.5, 29.5)	0.19	(0.09, 0.3]

M: mean; *: reference class for test. All the results marked in bold differ significantly from the reference category.

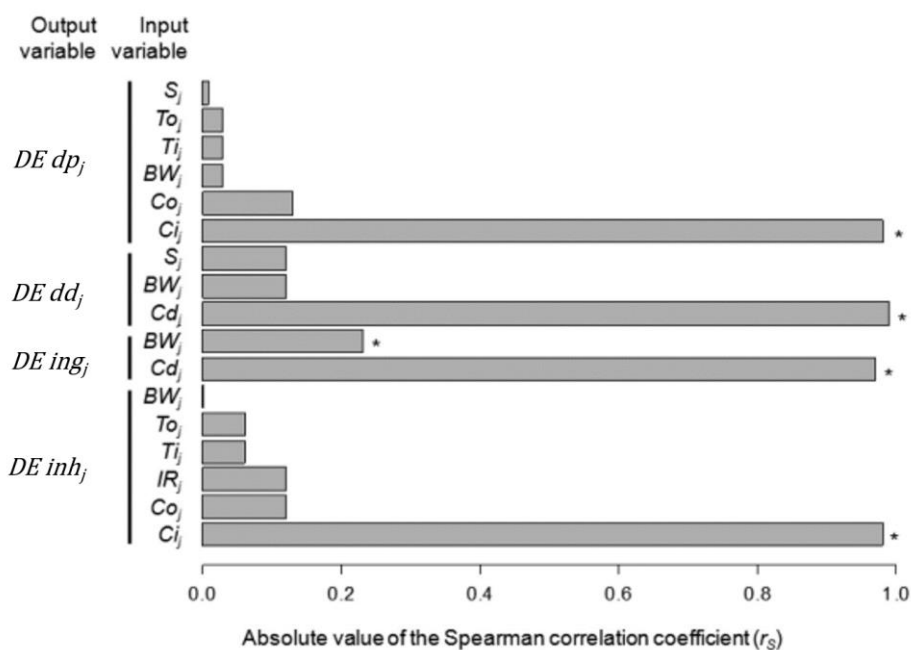


Figure 30: Spearman correlation coefficients between the input variables and environmental exposure levels.

3.5 Discussion

3.5.1 Exposure and Health Risk Assessment

Exposure to permethrin via outdoor air, indoor air, and house dust has been documented in several studies, but most of these studies were performed on children and none have provided exposure estimates in France^(5,17,18,20,21,38). To our knowledge, the study performed by Li *et al.*⁽¹⁶⁾ is the only one to assess permethrin exposure in adults. These authors assessed the inhalation exposure to atmospheric pyrethroid pesticides of an urban community in South China. They found an exposure by permethrin inhalation of 1.6×10^{-3} ng/kg bw/d, which was 100 times higher than exposure levels found in this research. However, the results by Li *et al.*⁽¹⁶⁾ can hardly be compared to ours because of the much higher atmospheric permethrin concentrations in China compared to France (0.07 ng/m^3 in Li *et al.* study⁽¹⁶⁾ against a mean of $3 \times 10^{-3} \text{ ng/m}^3$ in our research).

Our results appear to indicate that house dust constitutes the main environmental source of permethrin exposure, followed by both indoor and outdoor air. This may be explained by permethrin's behavior in the environment. Indeed, permethrin is a low-volatility SVOC⁽⁴⁾ that tends to rapidly settle and accumulate on indoor surfaces such as settled dust. It also has a short lifetime in air because of its high photosensitivity^(6,7). Moreover, our results showed that indoor air may be a greater environmental source of permethrin exposure than outdoor air. This result may be easily explained by the higher permethrin concentrations in indoor air than in outdoor air (**Table 14**) and the time spent indoors compared to outdoors.

This research also appears to indicate that dermal contact with dust and indirect dust ingestion constitute the main exposure pathways to permethrin. This result is consistent with the study performed by Ertl *et al.*⁽¹⁵⁾ on chemical exposure due to house dust in Germany. Indeed, they found that permethrin exposure was higher by dermal contact, followed by indirect dust ingestion, and, at much lower levels, by inhalation. The presence of permethrin in French dwellings may be partially explained by the large number of pets in France. The veterinary treatment of domestic animals was related to concentrations of pyrethroid metabolites in urine in the ENNS adult population⁽¹⁾. However, the absence of further data did not permit us to investigate this exposure factor. Uncertainty in our results may be associated with the equations used to calculate dermal exposure, which have been recently developed for children in accordance with the principle of equilibrium partitioning from the gas phase to the skin⁽²⁾. These equations did not consider many everyday events such as washing, the skin's metabolic process, and inter-individual variability of skin properties (e.g. dust adherence to the skin, skin thickness, etc.). More research may be required to integrate these factors into the equations.

We found that exposure levels may depend on the socioeconomic classification. In the literature, it is quite common to find a relationship between exposure levels to various chemicals and socioeconomic position. Indeed, low-income households may be more exposed to pesticides due to both dietary habits (*i.e.* food choices and origin) and the more frequent use of insecticides⁽³⁹⁾. In this study, the second factor may be predominant, as permethrin was classified in 2000 as an active substance not approved for agricultural use, but remains approved for residential use (regulations (EC) n°1107/2009 and 528/2012). A study performed on children from the North American CTEPP cohort (Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants) revealed higher indoor air and house dust concentrations of *cis*- and *trans*-permethrin in low-income households than in middle- and upper-income households⁽⁴⁰⁾. The influence of socioeconomic factors such as household income on exposure patterns may be important topics for future research.

Exposure through indirect dust ingestion was much lower than the acceptable daily intake of permethrin (ADI = 0.05 mg/kg bw/d⁽¹²⁾). However, assessing the level of risk involves comparing the ADI to the expected ingestion exposure from both non-dietary and dietary sources. To our knowledge, dietary exposure to permethrin remains little documented in France. The French Total Diet Study (TDS 2) provided dietary exposure estimates of deltamethrin, but no information was available for permethrin⁽¹⁴⁾. Future work is planned to assess dietary exposure to permethrin in adults using data from the ENNS survey. Studies performed on children indicated that dietary and non-dietary ingestion pathways may be predominant for permethrin absorbed dose, followed by inhalation and dermal contact^(18,21). However, these results cannot be transposed to adults, given the much higher frequency of hand- and object-mouthing in children.

3.5.2 Limitations and Improvements of the Exposure

Assessment Method Sensitivity analyses indicated that exposure estimates were the most affected by contamination variables. In this article we used data from 30 dwellings and we simulated concentration distributions from these data. It would be interesting to use raw data from the OQAI survey⁽¹³⁾ and compare these with our results. Sensitivity analyses also underlined that exposure estimates were unaffected by individual parameters. The inhalation rates (IR_j) calculated in this study (**Table 10**) were consistent with the values of 13.0–17.0 m³/d for males and 9.9–11.0 m³/d for females recommended by the EFH⁽²⁹⁾. Moreover, body surface areas (S_j) were consistent with the values of 1.84–2.15 m² for males and 1.69–1.89 m² for females recommended by the EFH⁽²⁹⁾. They were also consistent with values used by other studies for the calculation of dermal exposure^(15,35). Finally, indoor times (Ti_j) were consistent with most estimates in other studies, such as the European EX-POLIS study⁽⁴¹⁾ and the American NHAPS study⁽⁴²⁾, which reported estimates of indoor times between 21 and 23.5 hours per day. These results might indicate that concentration data were the most sensitive parameters in exposure calculations.

In the absence of individual parameters, it was necessary to calculate dermal and indirect dust ingestion exposures using parameters from the literature (e.g. daily dust ingestion rate, Q). However, these parameters may have induced some level of uncertainty on exposure because their variability in the population was unknown and was not therefore taken into consideration in the analyses. Moreover, some of these parameters may be not totally relevant for permethrin. This is the case of the fraction of permethrin in dust adhering to skin and available for absorption (fd), and the amount of dust adhering to skin (Md), which were both obtained from studies calculating dermal exposure to phthalates^(23,35). Finally, the value attributed to the daily dust ingestion rate (Q), the fraction of permethrin in dust adhering to skin and available for absorption (fd) and the amount of dust adhering to skin (Md) may not be representative of the French population, as they derived from American^(43,44) and Chinese⁽⁴⁵⁾ studies. French studies may be required to estimate the variability of these parameters in the general population.

When several values were available in the literature for a parameter, a worst-case scenario was applied by default to this parameter. Thus, the highest available value was applied for the fraction of the skin's surface area exposed to dust or airborne particles (fs), the deposition velocity of airborne particles onto the skin's surface (vp), and the daily duration of exposure to dust (Td). This may result in an overestimation of dermal exposure in this study. Moreover, we considered that all uncovered body parts (*i.e.* head, arms, hands, legs, and feet) were exposed to dust according to studies performed on toddlers⁽²³⁾. Given that adults are usually less frequently in contact with the ground than toddlers, the fs parameter may thus be overestimated in this study.

Uncertainty on our exposure estimates may be associated with the statistical data processing and analysis. First, our processing of left-censored values consisted in replacing them by random values following a uniform distribution from 0 to LOQ. Other possibilities include

assuming that left-censored values are equal to zero, half the LOQ, or the LOQ. These approaches were not suitable in this work because of the small number of raw values, and, in particular, would not have allowed us to correctly assess quantitative concentrations, and wouldn't allow assessing permethrin exposure. The sensitivity analysis results validated our decision to simulate concentration data to evaluate exposure. Secondly, we decided to reconstruct the concentration distributions in order to simulate variability in contamination levels within the population. These reconstructions were independent, but there is a correlation in concentration between indoor air and house dust. It would be an improvement to consider this relationship in data simulation. Finally, our sensitivity analysis was performed using Spearman rank correlation tests assuming independence. However, some input variables were related to each other (e.g. inhalation rates were calculated from the body weight). We could further improve data processing by taking into account the relationship between input variables in sensitivity analysis⁽⁴⁶⁾.

Overall, although debatable, our methodological approach aimed to make the best possible use of the available data. Individual data were used as far as possible to characterize the human parameters instead of using a single value from the literature. This use of individual data allowed us to closely approximate the actual variability within the population.

3.6 Conclusions

In conclusion, this study is the first to have evaluated the chronic environmental exposure of the adult French population to permethrin, considering various environmental sources (*i.e.* outdoor air, indoor air, and house dust) and exposure pathways (*i.e.* inhalation, indirect ingestion, and dermal contact). The proposed method generates population exposure distributions from individual data, as far as possible, for permethrin concentration, anthropometric parameters, and space–time budget parameters. For the adult French population, dermal contact and its indirect ingestion appear to be the main pathways of exposure to permethrin, followed by dermal contact with airborne particles and inhalation of indoor and outdoor air. Uncertainty may be associated with the high variability in concentrations and the use of a single value for certain parameters.

Future work may focus on tailoring this method to the most sensitive populations, such as children and professionals. Exposure estimations may also be improved using the results of the Pesti'Home study performed by Anses, the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. This study is currently ongoing in mainland France and French overseas departments to characterize the use of household pesticides among the general French population. Finally, the potentially substantial contribution of environmental exposure underscores the importance of characterizing aggregate exposure and cumulative risk. More toxicological data may in particular be required for the inhalation and dermal pathways. The results of this work will be used as input data to model the internal dose of permethrin metabolites through physiologically based toxicokinetic (PBTK) models^(47,48).

3.7 References

1. 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.
2. WESCHLER CJ, NAZAROFF WW. Semivolatile organic compounds in indoor environments. *Atmospheric Environment*, 2008; 42(40):9018–9040.
3. WESCHLER CJ, NAZAROFF WW. SVOC partitioning between the gas phase and settled dust indoors. *Atmospheric Environment*, 2010; 44(30):3609–3620.
4. US-EPA. Risks of Permethrin Use to Federally Threatened—Pesticide Effects Determinations. United States Environmental Protection Agency—Environmental Fate and Effects Division Office of Pesticide Programs, 2010.
5. BERGER-PREIB E, LEVSEN K, LENG G, IDEL H, SUGIRI D, RANFT U. Indoor pyrethroid exposure in homes with woollen textile floor coverings. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2002; 205(6):459–472.
6. LENG G, BERGER-PREIB E, LEVSEN K, RANFT U, SUGIRI D, HADNAGY W, IDEL H. Pyrethroids used indoor - ambient monitoring of pyrethroids following a pest control operation. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2005; 208(3):193–199.
7. BERGER-PREIB E, PREIB A, IELAFF K, RAABE M, ILGEN B, LEVSEN K. The behaviour of pyrethroids indoors: A model study. *Indoor Air*, 1997; 7(4):248–262.
8. WESCHLER CJ, NAZAROFF WW. SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways. *Indoor Air*, 2012; 22(5):356–377.
9. ATSDR. Toxicological profile for Pyrethrins and pyrethroids. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003.
10. JI G, XIA Y, GU A, SHI X, LONG Y, SONG L, WANG S, WANG X. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reproductive Toxicology*, 2011; 31(2):171–176.
11. MEEKER JD, BARR DB, HAUSER R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reproductive Toxicology*, 2009; 27(2):155–160.
12. EUROPEAN COMMISSION. EU Pesticides database, 2008. Available at: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=1687>, Accessed January 2017.
13. MANDIN C, MERCIER F, RAMALHO O, LUCAS J-P, GILLES E, BLANCHARD O, BONVALLOT N, GLORENNEC P, LEBOT B. Semi-volatile organic compounds in the particulate phase in dwellings: A nationwide survey in France. *Atmospheric Environment*, 2016; 136:82–94.
14. ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 2 - Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du Travail. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2011.
15. ERTL H, BUTTE W. Bioaccessibility of pesticides and polychlorinated biphenyls from house dust: In-vitro methods and human exposure assessment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2012; 22(6):574–583.

16. LI H, MA H, LYDY MJ, YOU J. Occurrence, seasonal variation and inhalation exposure of atmospheric organophosphate and pyrethroid pesticides in an urban community in South China. *Chemosphere*, 2014; 95(0):363–369.
17. MORGAN MK, SHELDON LS, CROGHAN CW, JONES PA, CHUANG JC, WILSON NK. An observational study of 127 preschool children at their homes and daycare centers in Ohio: Environmental pathways to *cis*- and *trans*-permethrin exposure. *Environmental Research*, 2007; 104:266–274.
18. MORGAN MK, WILSON NK, CHUANG JC. Exposures of 129 preschool children to organochlorines, organophosphates, pyrethroids, and acid herbicides at their homes and daycares in North Carolina. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2014; 11(4):3743–3764.
19. QUIROS-ALCALA L, BRADMAN A, NISHIOKA M, HARNLY M, HUBBARD A, MCKONE T, FERBER J, ESKENAZI B. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California: An observational measurement study. *Environmental Health*, 2011; 10(1):19.
20. TULVE NS, EGEHY PP, FORTMANN RC, WHITAKER DA, NISHIOKA MG, NAEHER LP, HILLIARD A. Multimedia measurements and activity patterns in an observational pilot study of nine young children. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2008; 18:31–44.
21. ZARTARIAN V, XUE J, GLEN G, SMITH L, TULVE N, TORNERO-VELEZ R. Quantifying children's aggregate (dietary and residential) exposure and dose to permethrin: Application and evaluation of EPA's probabilistic SHEDS-Multimedia model. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2012; 22(3):267–273.
22. INVS. Glossaire. French Institute for Public Health Surveillance, 2005.
23. BEKÖ G, WESCHLER CJ, LANGER S, CALLESEN M, TOFTUM J, CLAUSEN G. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PLoS One*, 2013; 8(4): e62442.
24. SHI S, ZHAO B. Modeled exposure assessment via inhalation and dermal pathways to airborne semivolatile organic compounds (SVOCs) in residences. *Environmental Science & Technology*, 2014; 48(10):5691–5699.
25. FRÉRY N, SAOUDI A, GARNIER R, ZEGHNOUN A, FALQ G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes. Institut de veille sanitaire, 2011.
26. SAOUDI A, FRÉRY N, ZEGHNOUN A, BIDONDO M-L, DESCHAMPS V, GOEN T, GARNIER R, GULDNER L. Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: The French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006-2007. *Science of the Total Environment*, 2014; 472:1089–1099.
27. INSEE. Résultats de l'enquête emploi du temps 2009–2010 2012. Available at: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id = edt2010®_id = 0&page = irweb/edt2010/synt/cad/cadrage.htm, Accessed January 2017.
28. LAYTON DW. Metabolically consistent breathing rates for use in dose assessments. *Health Physics*, 1993; 64(1):23–36.
29. US-EPA. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final), 2011.
30. HENRY CJK. Basal metabolic rate studies in humans: Measurement and development of new equations. *Public Health Nutrition*, 2005; 8(7a):1133–1152.

31. EFSA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Energy, 2013.
32. GEHAN EA, GEORGE SL. Estimation of human surface body area from height and weight. Cancer Chemotherapy Report, 1970.
33. Air PACA. Observatoire des Résidus de Pesticides en PACA Marseille, France: Certified Associations of Air Quality Monitoring - Association ATMO, 2012.
34. BLANCHARD O, GLORENNEC P, MERCIER F, BONVALLOT N, CHEVRIER C, RAMALHO O, MANDIN C, BOT BL. Semivolatile Organic Compounds in Indoor Air and Settled Dust in 30 French Dwellings. Environmental Science & Technology, 2014; 48(7):3959–3969.
35. WORMUTH M, SCHERINGER M, VOLLENWEIDER M, HUNGERBÜHLER K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Analysis, 2006; 26(3):803–824.
36. SHI S, ZHAO B. Deposition of indoor airborne particles onto human body surfaces: A modeling analysis and manikin-based experimental study. Aerosol Science and Technology, 2013; 47(12):1363–1373.
37. JACQUES J. Contributions à l'analyse de sensibilité et à l'analyse discriminante généralisée: Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2005.
38. QUIRÓS-ALCALÁ L, ALKON AD, BOYCE WT, LIPPERT S, DAVIS NV, BRADMAN A, BARR DB, ESKENAZI B. Maternal prenatal and child organophosphate pesticide exposures and children's autonomic function. NeuroToxicology, 2011; 32(5):646–655.
39. RIEDERER AM, PEARSON MA, LU C. Comparison of food consumption frequencies among NHANES and CPES children: Implications for dietary pesticide exposure and risk assessment. J Expos Sci Environ Epidemiol. 2010; 20(7):602–614.
40. MORGAN, MK. SHELDON LS, CROGHAN C, CHUANG JC, LYU C, WILSON NK, LORDO RA, BRINKMAN MC, MORSE N, CHOU YL, HAMILTIN C, FINEGOLD JK, HAND K, GORDON SM. A pilot study of children's total exposure to persistent pesticides and other persistent organic pollutants (CTEPP). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-04/193 (NTIS PB2006-101286), 2005.
41. SCHWEIZER C, EDWARDS RD, BAYER-OGLESBY L, GAUDERMAN WJ, ILACQUA V, JUHANI JANTUNEN M, LAI HK, NIEUWENHUIJSEN M, KÜNZLI N. Indoor time-microenvironment-activity patterns in seven regions of Europe. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2007; 17(2):170–181.
42. LEECH JA, NELSON WC, BURNETT RT, AARON S, RAIZENNE ME. It's about time: A comparison of Canadian and American time-activity patterns. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2002; 12(6):427–432.
43. HAWLEY JK. Assessment of health risk from exposure to contaminated soil. Risk Analysis, 1985; 5(4):289–302.
44. US-EPA. Pyrethrins/Pyrethroid Cumulative Risk Assessment. Office of Pesticides Programs, 2011.
45. GUO Y, KANNAN K. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. Environmental Science and Technology, 2011; 45(8):3788–3794.
46. JACQUES J, LAVERGNE C, DEVICTOR N. Sensitivity analysis in presence of model uncertainty and correlated inputs. Reliability Engineering & System Safety, 2006; 91(10–11):1126–1134.
47. TORNERO-VELEZ R, DAVIS J, SCOLLON EJ, STARR JM, SETZER RW, GOLDSMITH M-R, CHANG DT, XUE J, ZARTARIAN V, DEVITO MJ, HUGHES MF. A pharmacokinetic model of *cis*-

- and *trans*-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicological Sciences*, 2012; 130(1):33–47.
48. US-EPA. *Assessing Approaches for the Development of PBPK Models of Pyrethroid Pesticides*. United States Environmental Protection Agency, 2007.

4 La présentation de l'article 4 intitulé « *Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids* »

L'**Encadré 11** présente les informations relatives à la publication de cet article.

4.1 Le résumé

L'étude nationale nutrition santé (ENNS) a montré des niveaux de biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes plus élevés que ceux observés dans les études de biosurveillance nord-américaines et allemande. L'exposition agrégée à la perméthrine a été choisie comme une étude de cas initiale car cette substance fait partie des insecticides, contenant des pyréthrinoïdes, les plus utilisés. Plusieurs vecteurs de contamination ont été évalués comme l'air intérieur et ambiant, les poussières sédimentés et l'alimentation, ainsi que plusieurs voies d'exposition incluant la voie orale, l'inhalation et la voie cutanée. Les niveaux d'exposition à la perméthrine, estimés partir des données de l'étude ENNS, et un modèle PBTK calibré avec des données de cinétiques humaines (6 individus), ont été utilisés pour simuler la dose interne de *cis*- et *trans*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthyl-(1-cyclopropane) carboxylique acide (*cis*- et *trans*-DCCA) chez 219 individus. Les concentrations urinaires en *cis*- et *trans*-DCCA prédites par le modèle PBTK à partir de 3 scénarios d'exposition (« bas », « intermédiaire » et « haut ») sont comparées aux concentrations urinaires mesurées dans l'ENNS. Les niveaux observés dans l'ENNS sont situés entre les simulations des deux scénarios d'exposition à la perméthrine « bas » et « intermédiaire ». Le scénario « haut » conduit à une forte surestimation des niveaux de concentrations urinaires de *cis*- et *trans*-DCCA comparés à ceux mesurés dans l'ENNS. Le scénario le plus réaliste est le scénario « bas », celui où la valeur de contamination des données censurées à gauche est remplacée par 0. Grâce à la modélisation PBTK, la contribution de chaque voie et vecteur d'exposition à l'imprégnation a été évaluée. D'après les résultats simulés à partir du scénario bas, la principale voie d'exposition est la voie orale (98 %), avec l'alimentation en principal vecteur (87 %) suivi des poussières sédimentées (11 %) ; la deuxième voie est la voie cutanée (1,5 %) et enfin la dernière voie d'exposition est l'inhalation (0,5 %). Ce travail a permis de valider la faisabilité d'une méthode générale modélisant le *continuum* contamination – exposition – imprégnation.

L'**Encadré 12** indique le résumé en anglais et les mots clés associés à l'article.

Encadré 11 : Informations de publication relatives à l'article 4

Keyvin Darney^{a,*}, Laurent Bodin^a, Michèle Bouchard^b, Jonathan Côté^b, Jean-Luc Volatier^a, **Virginie Desvignes^a**.

^a Risk Assessment Department, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses), 14 rue Pierre et Marie Curie, Maisons-Alfort F-94701, France.

^b Department of Environmental and Occupational Health, Chair in Toxicological Risk Assessment and Management, Institute of Research in Public Health, University of Montreal, Roger-Gaudry Building, U424, P.O. Box 6128, Main Station, Montreal, Quebec H3C 3J7, Canada.

Article information

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.007>.

Received 15 January 2018; Received in revised form 5 May 2018; Accepted 8 May 2018.

Toxicology and Applied Pharmacology 351 (2018) 21–31.

Available online 09 May 2018.

0041-008X/ © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We are grateful to the Nutritional Surveillance and Epidemiology Unit (USEN) which conducted the ENNS study with support from the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) and the University of Paris 13. We would also like to thank the French health examination centers and their laboratories, as well as CETAF - their support and training center within the CNAMTS national health insurance system - which collected ENNS data. We would finally like to thank Air PACA for providing the outdoor air contamination data and the families who participated in indoor measurements.

Encadré 12 : Résumé et mots-clés en anglais de l'article 4Abstract

The French Nutrition and Health Survey (ENNS) reported higher biomarker levels of exposure to pyrethroids than those observed in North American and German biomonitoring studies. The authors therefore investigated aggregate exposure to permethrin as an initial case study because this compound is one of the most widely-used pyrethroid insecticides. We assessed several contamination sources - such as indoor and outdoor air, settled dust and diet - and several pathways, including oral, inhalation and dermal routes. We used permethrin exposure level estimations (computed from ENNS data) and a PBTK model calibrated with human kinetic data (from 6 individuals) to simulate an internal dose of *cis*- and *trans*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-(1-cyclopropane) carboxylic acid (*cis*- or *trans*-DCCA) in a population of 219 individuals. The urinary concentrations of *cis*- and *trans*-DCCA predicted by the PBTK model according to three permethrin exposure scenarios ("lower", "intermediate", and "upper"), were compared to the urinary levels measured in the ENNS study. The ENNS levels were between the levels simulated according to permethrin exposure scenarios "lower" and "intermediate". The "upper" scenario led to an overestimation of the predicted urinary concentration levels of *cis*- and *trans*-DCCA compared to those measured in the ENNS study. The most realistic scenario was the "lower" one (permethrin concentration of left-censored data considered as 0). Using PBTK modeling, we estimated the contribution of each pathway and source to the internal dose. The main route of permethrin exposure was oral (98%), diet being the major source (87%) followed by dust (11%) then the dermal route (1.5%) and finally inhalation (0.5%).

Keywords

Aggregate exposure, Permethrin, PBTK model, Pyrethroid, Diet, Air and dust, DCCA.

4.2 Introduction

Permethrin (3-phenoxybenzyl (1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-*cis,trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclo-propanecarboxylate) is a synthetic pyrethroid insecticide. It is one of the most commonly used in France. In 2000, permethrin was not approved as an active substance for agricultural use by European regulations, but it is still approved for residential use (regulations (EC) n°1107/2009 and 528/2012). Permethrin is widely applied through sprays or smoke bombs in households against insects such as flies or mosquitoes. Permethrin can therefore be present in various environments, including air and dust, but is rarely detected in food. Environmental exposure to permethrin of the adult French population was already assessed in a previous study (Hermant *et al.* 2017) using the data available from the French National Nutrition and Health Survey (ENNS) (Fréry *et al.* 2013). This chronic environmental exposure was evaluated considering various environmental sources (*i.e.* outdoor air, indoor air, and house dust) and

exposure pathways (*i.e.* inhalation, indirect ingestion, and dermal contact). The results of this study suggested that house dust was the main environmental source of exposure, and dermal contact and indirect ingestion the major exposure pathways.

The toxicity of permethrin and its metabolites involves interactions with sodium channels, receptor-ionophore complexes and neurotransmitters. It has been suggested that oxidative stress might also be one of the toxicological mechanisms of permethrin (Wang *et al.* 2016). Like other Type I pyrethroids (which do not contain a cyano substituent on the α -methylene of the alcohol moiety), permethrin has elicited neurotoxic behavior among laboratory animals referred to as T-syndrome: aggressiveness, hyperexcitability, fine tremor, prostration, increased body temperature, coma and death. This is considered to be an acute response to permethrin exposure and is dose-dependent. After dermal exposure, adverse effects include paresthesia, a tingling to burning sensation of the skin (U.S. EPA, 2007).

In humans, permethrin is metabolized in the gastrointestinal (GI) tract and the liver. It mainly involves hydrolysis by carboxylesterases and oxidation by cytochrome P450 (CYP450), multiple CYP450 isoforms being involved (Scollon *et al.* 2009). Permethrin is metabolized into 3-PBA (3-phenoxybenzoic acid) and *cis*- or *trans*-DCCA (*cis*- or *trans*-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-(1-cyclopropane) carboxylic acid), specific to each isomer (Willemin *et al.* 2015).

Based on this knowledge, physiologically-based toxicokinetic (PBTK) models have been developed to quantify the kinetic behavior of permethrin (Tornero-Velez *et al.* 2012; Wei *et al.* 2013). This kind of model can predict the time course of a chemical and its metabolite concentrations in biological tissues according to various exposure and pharmacokinetic scenarios. Several research groups have demonstrated the utility of PBTK models in conducting reverse dosimetry. The PBTK model for permethrin consists of seven essential compartments representing the lungs, fat, skin, brain, liver, rapidly-perfused tissues, and slowly-perfused tissues. Model parameters were calibrated against experimental rat data, and scaled to human anatomical and physiological parameter values.

The model predictions were compared to data from a study among rats of oral exposure to permethrin. The rats were dosed orally with 1 or 10 mg/kg permethrin in corn oil (1 ml/kg) and sacrificed at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 or 48 h (Tornero-Velez *et al.* 2012). The model was used to accurately predict metabolite *cis*- and *trans*-permethrin urine concentrations during exposure, and once the exposure was stopped. Because liver clearance parameterization in humans was based on data relating to human hepatic microsomes (Scollon *et al.* 2009) (QIVIVE extrapolation), we instead considered human data based on cryopreserved primary hepatocytes from three donors (Willemin *et al.* 2015) to better estimate the clearance of *cis*- and *trans*-permethrin.

This work suggests a method for characterizing aggregate exposure beginning with contaminated environmental sources such as air, dust, and food, and leading up to individual internal doses *i.e.* urinary concentration levels available from the human biomonitoring section of the ENNS study (Fréry *et al.* 2013). This method began with the aggregate exposure

assessment of the adult French population and then with the definition of a refined human PBTK model for permethrin allowing us to bridge the gap between external exposure and internal dose.

4.3 Material and methods

Our method relating external exposure to internal dose is summarized in **Figure 31**. The exposure calculations required for each individual (1) to obtain levels of contamination in each environment of interest (outdoor air, indoor air, settled dust, and food), (2) human parameters such as body weight (bw) or food consumption and (3) space-time budgets. This approach focused on French data in order to obtain exposure estimates as close as possible to the real exposure of the French population and individual data, in order to best describe variability in individual exposure. In this work, we wanted to bridge the above described approach with the approach of PBTK modeling to estimate internal doses from external exposure calculation and assess the impact of the hypothesis of aggregated exposure estimation. Forward dosimetry was only considered, indeed, reverse dosimetry does not allow to distinguish the different pathways and sources of exposure. The individual exposure estimates were then used as input for the PBTK model that simulated the internal dose of each individual. These models established the link between exposure (parent substance concentration) and internal dose (metabolite concentration). They described the kinetics of chemical compounds fairly realistically in each compartment - corresponding to predefined organs or tissues - irrigated by blood flow. The simulated internal doses were then compared with the internal doses measured during the ENNS study.

4.3.1 Study population and biomonitoring data

The ENNS study was conducted from 2006–2007 by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) (Fréry *et al.* 2011; Fréry *et al.* 2013; Saoudi *et al.* 2014). This cross-sectional study was designed to be representative of the French general population and included three parts: a diet study, an interview (face-to-face and self-administered questionnaires), and a clinical and biological examination. French residents aged between 18 and 74 years old were interviewed. The data collected provided a description of anthropometric, demographic and socioeconomic characteristics, dietary intake, physical activities, pesticide uses, and biological samples. First morning urine samples were collected in order to determine the *cis*- and *trans*-DCCA concentration in a sub-sample of ENNS participants (396 adults). The limit of detection was 0.03 µg/L and the limit of quantification was 0.1 µg/L (Fréry *et al.* 2013). Urine samples of 219 individuals were quantified and described in **Table 15**.

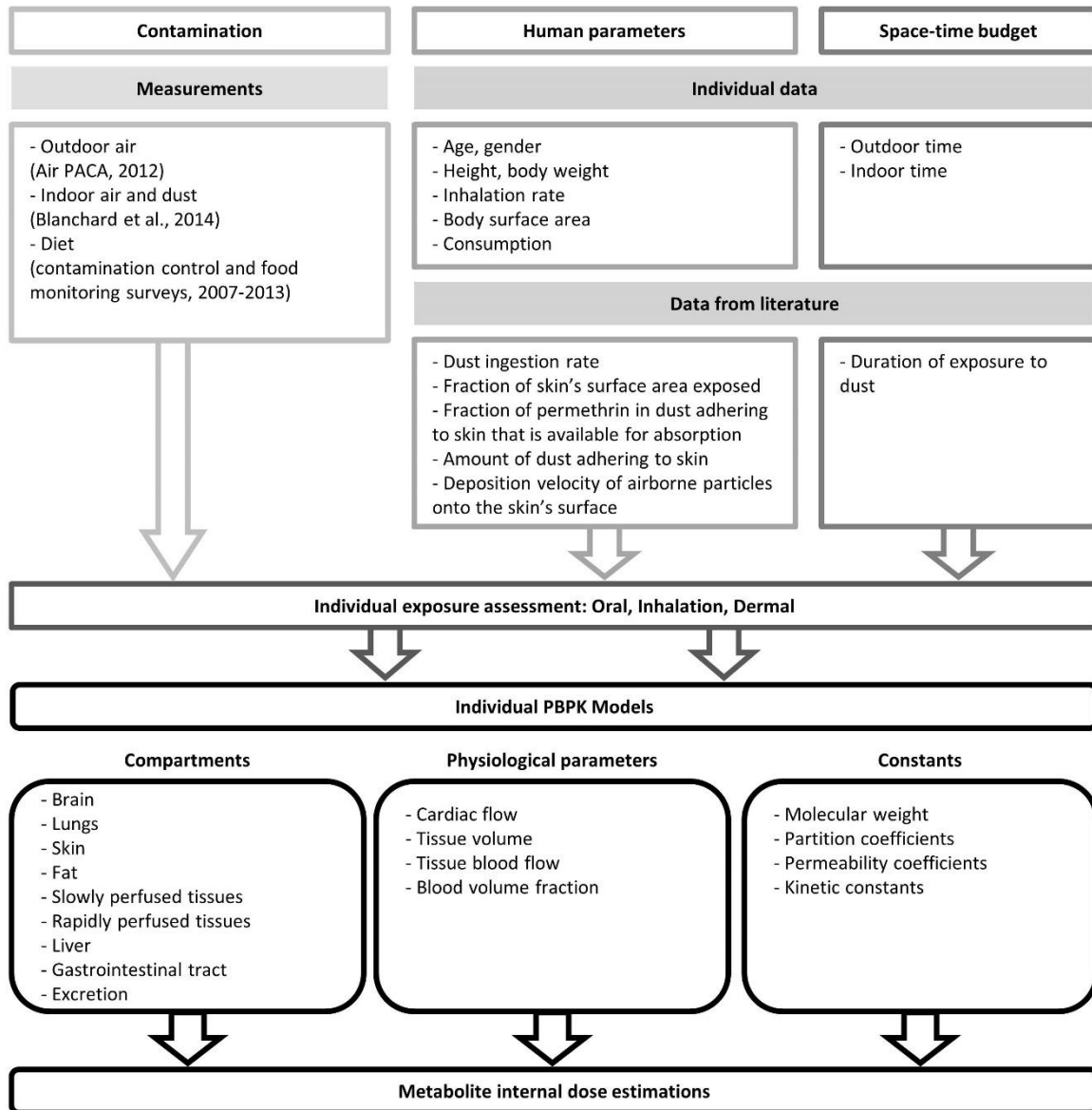


Figure 31: Diagram of the method.

Table 15: Distribution of *cis*- and *trans*-DCCA urinary concentration levels in a sub-sample of ENNS participants (n = 219 adults).

	GM	95% CI	Min	P25	P50	P75	P95	Max
<i>cis</i> -DCCA urinary concentration ($\mu\text{mol/g creatinine}$)								
Total (n = 219)	0.28	(0.24, 0.32)	0.05	0.14	0.23	0.49	1.87	17.9
Male (n = 74)	0.23	(0.19, 0.28)	0.05	0.13	0.18	0.46	1.05	2.18
Female (n = 145)	0.31	(0.26, 0.37)	0.05	0.16	0.24	0.50	2.34	17.9
<i>trans</i> -DCCA urinary concentration ($\mu\text{mol/g creatinine}$)								
Total (n = 219)	0.68	(0.59, 0.79)	0.09	0.32	0.53	1.30	5.77	66.0
Male (n = 74)	0.57	(0.46, 0.72)	0.09	0.26	0.48	1.17	5.56	5.77
Female (n = 145)	0.74	(0.61, 0.90)	0.09	0.35	0.57	1.32	6.30	66.0

GM: geometric mean; CI: confidence interval; P: percentile.

4.3.2 Permethrin exposure data

In this work, exposure is defined as the amount of permethrin received by an organism up to its biological barriers (respiratory epithelium, digestive mucosa or dermis) without crossing them, related to the individual's weight and duration of daily exposure (InVS, 2005).

4.3.2.1 Environmental exposure data

Environmental exposure of the adult French population to permethrin has already been assessed (Hermant *et al.* 2017). Inhalation, indirect dust ingestion and dermal exposure were calculated as chronic daily exposure. **Table 16** presents the environmental exposure distribution according to the source of contamination and the gender of the subsample of 219 individuals for whom the concentration levels of urinary metabolites were quantified.

The main pathway of exposure to permethrin was by dermal uptake, with a mean dermal exposure by contact to dust of 6.83×10^{-3} (95% CI, 4.77×10^{-3} , 8.89×10^{-3}) $\mu\text{g/kg bw/d}$ and a mean dermal exposure by contact to airborne particles of 7.98×10^{-5} (95% CI, 5.33×10^{-5} , 1.06×10^{-4}) $\mu\text{g/kg bw/d}$. The second main pathway of exposure to permethrin was by indirect ingestion of dust, with a mean exposure of 1.31×10^{-3} (95% CI, 8.93×10^{-4} , 1.72×10^{-3}) $\mu\text{g/kg bw/d}$. The last pathway was by inhalation, with a mean exposure of 1.63×10^{-5} (95% CI, 1.09×10^{-5} , 2.18×10^{-5}) $\mu\text{g/kg bw/d}$.

4.3.2.2 Dietary exposure assessment

The dietary exposure assessment combined three kinds of data: individual food consumption data, permethrin contamination levels in raw agricultural commodities (RACs) and recipes to disaggregate food into RACs.

Table 16: Environmental exposure distribution ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$) in an adult subgroup of the ENNS participants (n = 219).

Exposure ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$)	n	Min	P25	P50	P75	Max	Mean	95% CI
<i>Daily exposure by inhalation</i>								
Total	219	7.83×10^{-9}	1.76×10^{-7}	3.04×10^{-7}	1.22×10^{-5}	2.61×10^{-4}	1.63×10^{-5}	(1.09×10^{-5} , 2.18×10^{-5})
Men	74	8.40×10^{-9}	2.12×10^{-7}	6.19×10^{-7}	1.58×10^{-5}	1.5×10^{-4}	1.28×10^{-5}	(7.56×10^{-6} , 1.81×10^{-5})
Women	145	7.83×10^{-9}	1.71×10^{-7}	2.98×10^{-7}	1.13×10^{-5}	2.61×10^{-4}	1.81×10^{-5}	(1.03×10^{-5} , 2.59×10^{-5})
<i>Daily exposure by indirect dust ingestion</i>								
Total	219	4.31×10^{-7}	1.49×10^{-4}	2.79×10^{-4}	6.82×10^{-4}	2.07×10^{-2}	1.31×10^{-3}	(8.93×10^{-4} , 1.72×10^{-3})
Men	74	1.94×10^{-6}	1.54×10^{-4}	2.83×10^{-4}	7.85×10^{-4}	2.07×10^{-2}	1.58×10^{-3}	(7.22×10^{-4} , 2.44×10^{-3})
Women	145	4.31×10^{-7}	1.49×10^{-4}	2.72×10^{-4}	6.81×10^{-4}	1.98×10^{-2}	1.16×10^{-3}	(7.15×10^{-4} , 1.61×10^{-3})
<i>Daily exposure by dermal uptake(dust and air)</i>								
Dust(total)	219	2.20×10^{-6}	8.13×10^{-4}	1.46×10^{-3}	3.63×10^{-3}	9.22×10^{-2}	6.83×10^{-3}	(4.77×10^{-3} , 8.89×10^{-3})
Men	74	1.27×10^{-5}	8.98×10^{-4}	1.49×10^{-3}	3.79×10^{-3}	8.24×10^{-2}	8.15×10^{-3}	(4.10×10^{-3} , 1.22×10^{-2})
Women	145	2.20×10^{-6}	8.00×10^{-4}	1.46×10^{-3}	3.45×10^{-3}	9.22×10^{-2}	6.15×10^{-3}	(3.79×10^{-3} , 8.50×10^{-3})
Airborne particles (total)	219	3.43×10^{-8}	8.71×10^{-7}	1.52×10^{-6}	6.20×10^{-5}	1.31×10^{-3}	7.98×10^{-5}	(5.33×10^{-5} , 1.06×10^{-4})
Men	74	3.97×10^{-8}	9.59×10^{-7}	3.03×10^{-6}	8.45×10^{-5}	6.52×10^{-4}	6.29×10^{-5}	(3.81×10^{-5} , 8.77×10^{-5})
Women	145	3.43×10^{-8}	8.66×10^{-7}	1.43×10^{-6}	5.82×10^{-5}	1.31×10^{-3}	8.84×10^{-5}	(5.03×10^{-5} , 1.27×10^{-4})

P: percentile; CI: confidence interval.

During the ENNS study, individual food consumption data were collected with three 24-hour recalls over one year to take account of seasonal effects. Survey respondents were asked about the amount of food consumed per occasion. Sometimes food could be an RAC such as vegetables or fruit, but sometimes it could be a composite dish like a pizza. In order to assess permethrin exposure, all food had to be disaggregated into RACs. For example, a pizza could be initially disaggregated into a cereal-based product, vegetables, meat, and cheese. The cereal-based product could then be further disaggregated into flour (wheat), water, olive oil, salt etc. In this way, nearly 900 food items were disaggregated into RACs.

The daily intake ($C_{k,i}$) of each RAC (g/d) was calculated for each individual i from the three 24-hour recalls, with $C_{s1,k,i}$ the daily intake of RAC k from the first 24-hour recall of the week (g/d), $C_{s2,k,i}$ the daily intake of RAC k from the second 24-hour recall of the week (g/d) and $C_{w,k,i}$ the daily intake of RAC k from the 24-hour recall for the weekend (g/d).

$$C_{k,i} = \left[\left(\frac{1}{2} \times (C_{s1,k,i} + C_{s2,k,i}) \times \frac{5}{7} \right) + \left(C_{w,k,i} \times \frac{2}{7} \right) \right] \quad (1)$$

The permethrin contamination data were obtained from the contamination control and food monitoring surveys carried out by the Ministry in charge of consumption (DGCCRF), the Ministry in charge of agriculture (DGAL) and the Ministry in charge of Health (DGS), from 2007 to 2013. We selected the contamination levels of RACs identified during the disaggregation of food into RACs in the previous step, described above. A total of 35,113 samples were used, grouped into 136 different RACs (**Table 17**). Only 0.11% of the samples were quantified and 0.34% of all the samples had a concentration level between the limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ).

Table 17: Raw agricultural commodity contamination data.

Source	Type of data	Number of RACs and food	Number of samples
DGCCRF 2010-2013	RAC of plant origin	126	17,252
DGAL 2010, 2012 et 2013	RAC of animal origin	10	1,151
DGS 2007-2013	Public drinking water	1	16,710

RAC: Raw agricultural commodity.

In order to assess dietary exposure, the left-censored data, i. e. contamination values below the analytical limit (LOD or LOQ), were replaced according to three scenarios, two of which complied with World Health Organization recommendations (WHO, 2013). According to these guidelines, in cases where less than 50% of the samples are quantified, a lower bound (scenario "lower") and an upper bound (scenario "upper") should be set. In the "lower" scenario, the lower bound is calculated by setting all non-detects and non-quantifiables to zero. In the "upper" scenario, the upper bound is calculated by setting all non-detects to the limit of detection and all non-quantifiables to the limit of quantification. A third, "intermediate", scenario was also defined, in which the left-censored value was replaced by the median of

1,000 values sampled between 0 and the LOD or LOQ (depending on the limit available for the sample) according to a uniform distribution. This number of samples was sufficient to take into account the sampling error. For some samples, the permethrin concentration was between the LOD and LOQ, in which case the left-censored data were replaced by the median of 1,000 values randomly selected between the LOD and LOQ according to a uniform distribution.

All the scenarios considered differences between and any change in analytical methods *i.e.* the LOD or LOQ because the left-censored value was replaced for each sample separately so as to take into account the fact that the level of information is not always uniform. However, the contamination level was not measured in all RACs. Either the missing value was replaced by the mean contamination level for the food group to which the missing value belonged in accordance with Foodex 2 classification (European Food Safety, 2015) and the three scenarios or the missing value was replaced by 0 (scenario "lower"), by the maximum residue limit (MRL) divided by two (scenario "intermediate") or by the MRL (scenario "upper") when the RAC was a food group such as hops.

The total daily dietary exposure ($E_{dietary,i}$) of individual i (ng/kg bw/d) was calculated by combining the daily intake ($C_{k,i}$) of RAC k (g/d) with the permethrin concentration (Q_k) of RAC k (ng/g) and then dividing by the body weight (BW_i) of individual i (kg). Dietary exposure was estimated according to the three contamination level scenarios using the SAS software package, version 9.3.

$$E_{dietary,i} = \sum_{k=1}^n \frac{C_{k,i} \times Q_k}{BW_i} \quad (2)$$

Dietary exposure varied highly according the three scenarios (**Table 18**). The distribution values ranged from 6.58×10^{-4} to 0.06 and from 6.73×10^{-2} to $1.57 \mu\text{g/kg bw/d}$ for the "lower" and "upper" scenarios respectively. However, the maximum exposure estimation according to the "upper" scenario was below the admissible daily intake (ADI = $50 \mu\text{g/kg bw/d}$). The mean values for the adult French population's dietary exposure to permethrin were 8.68×10^{-3} (95% CI, 7.47×10^{-3} , 9.89×10^{-3}), 0.42 (95% CI, 0.39, 0.44) and 0.83 (95% CI, 0.77, 0.88) $\mu\text{g/kg bw/d}$ respectively for the "lower" scenario, the "intermediate" scenario and the "upper" scenario.

Table 18: Distribution of dietary intake according to gender ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$).

Exposure $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{d}$	n	Min	P25	P50	P75	Max	Mean	95%CI
<i>Scenario "lower"</i>								
Total	219	6.58 $\times 10^{-4}$	3.42 $\times 10^{-3}$	5.72 $\times 10^{-3}$	9.59 $\times 10^{-3}$	6.73 $\times 10^{-2}$	8.68 $\times 10^{-3}$	(7.47×10^{-3} , 9.89×10^{-3})
Men	74	1.02 $\times 10^{-3}$	3.34 $\times 10^{-3}$	5.68 $\times 10^{-3}$	9.26 $\times 10^{-3}$	6.73 $\times 10^{-2}$	8.91 $\times 10^{-3}$	(6.57×10^{-3} , 1.13×10^{-2})
Women	145	6.58 $\times 10^{-4}$	3.48 $\times 10^{-3}$	5.72 $\times 10^{-3}$	9.82 $\times 10^{-3}$	5.73 $\times 10^{-2}$	8.57 $\times 10^{-3}$	(7.16×10^{-3} , 9.97×10^{-3})
<i>Scenario "intermediate"</i>								
Total	219	0.06	0.28	0.38	0.52	1.57	0.42	(0.39, 0.44)
Men	74	0.13	0.28	0.39	0.51	1.57	0.42	(0.37, 0.48)
Women	145	0.06	0.28	0.37	0.52	0.98	0.41	(0.38, 0.44)
<i>Scenario "upper"</i>								
Total	219	0.12	0.56	0.75	1.02	3.13	0.83	(0.77, 0.88)
Men	74	0.25	0.55	0.77	1.01	3.13	0.84	(0.73, 0.95)
Women	145	0.12	0.57	0.73	1.02	1.96	0.82	(0.76, 0.88)

4.3.3 Human aggregate PBTK model

4.3.3.1 Model development and structure

In order to confront the biomonitoring results of the ENNS study with the established exposure scenarios, we developed a human aggregate PBTK model which predicts the disposition of permethrin and urinary excretion of its metabolites after oral, dermal and inhalation exposure to the parent chemical. The structure of this model is based on that of pre-existing human permethrin PBTK models (Tornero-Velez *et al.* 2012; Wei *et al.* 2013). Tissue groups/compartments were included based on consideration of the route of exposure (lungs for inhalation, skin for dermal and gastrointestinal (GI) tract for oral route), metabolism (liver), storage (fat, due to permethrin's lipophilic properties) and neurotoxicity (brain) (Shafer *et al.* 2005; Sethi *et al.* 2014), as well as body mass balance and future expansion of the model (excretion compartment such as kidney, or poorly- and richly-perfused tissue groups). The oral route, inhalation absorption and skin absorption are described as first-order processes. The individual compartments are connected by systemic circulation. The model has distinct arterial and venous blood compartments, while tissues are described as homogeneous well-mixed compartments and diffusion-limited compartments, as described in Mirfazaelian *et al.* (2006).

Since we were using estimated daily exposure data for each individual, most of the formulas used by Tornero-Velez *et al.* (2012) and Wei *et al.* (2013) were adapted. We calculated the concentration of permethrin in arterial blood using an adapted formula of Ramsey and Andersen (1984). Daily inhalation exposure was used for each individual and, as permethrin has low volatility, all inhaled permethrin was assumed to be fully absorbed in lung blood, with no permethrin exhaled (Wei *et al.* 2013).

The skin compartment was simplified with respect to the model of Tornero-Velez *et al.* (2012). We chose to describe dermal absorption by the equation proposed by Wei *et al.* (2013). Daily dermal exposure by contact to dust and to airborne particles was used to estimate dermal absorption rate.

As for inhalation and dermal exposure, we used the daily exposure value for oral exposure, which takes into account daily dietary exposure and daily indirect dust ingestion.

The model describes metabolism by two concurrent metabolic pathways in the GI tract and in the liver, *i.e.* oxidative metabolism via microsomal CYP450 (Michaelis-Menten equation). To estimate hepatic metabolism, we used parameters from an *in vitro* study on human cryopreserved primary hepatocytes of permethrin isomers (Willemin *et al.* 2015). We were then able to describe the formation rate of permethrin metabolites.

Since 3-PBA is a metabolite common to most pyrethroids, whereas *cis*- and *trans*-DCCA are specific to permethrin, cypermethrin, and cyfluthrin (Tornero-Velez *et al.* 2012; Fréry *et al.* 2013), we studied only people whose *cis*- and *trans*-DCCA had been simultaneously quantified in urine samples.

We had the urinary concentration levels of 219 individuals (74 men and 145 women), a population varying widely in terms of anthropometric parameters. In order to accurately describe the fate of permethrin in each one of them, the tissue volume of all the described compartments was estimated according to age, gender and body mass index (BMI). We thus simulated 219 individual urinary excretions of *cis*- and *trans*-DCCA. *Cis*- and *trans*-DCCA were described by a one-compartment PK model (**Figure 32**).

Finally, the model was calibrated with human data. Healthy male and female volunteers were given permethrin, then their urinary excretion of permethrin metabolites was measured over time. The individual data used for calibration were provided by the author (Ratelle *et al.* 2015).

4.3.3.2 Model equations

The arterial concentration in permethrin for an individual *i* (CA_i) is described in the model by the adapted formula of Ramsey and Andersen (1984).

$$CA_i = \frac{BW_i \times DE_{inh_i} + QC_i \times CV_i}{QC_i} \quad (3)$$

with DE_{inh_i} the daily inhalation exposure of individual *i* (ng/kg bw/d) (Hermant *et al.* 2017), BW_i is the body weight of individual *i* (kg), QC_i is the cardiac output (l/h) and CV_i is the concentration in the venous blood ($\mu\text{mol/l}$). The inhalation rate does not appear in this equation because DE_{inh_i} already takes it into account. It was estimated for each individual

according to the equation proposed by and recommended by the U.S. EPA Exposure Factor Handbook (U.S. EPA, 2011).

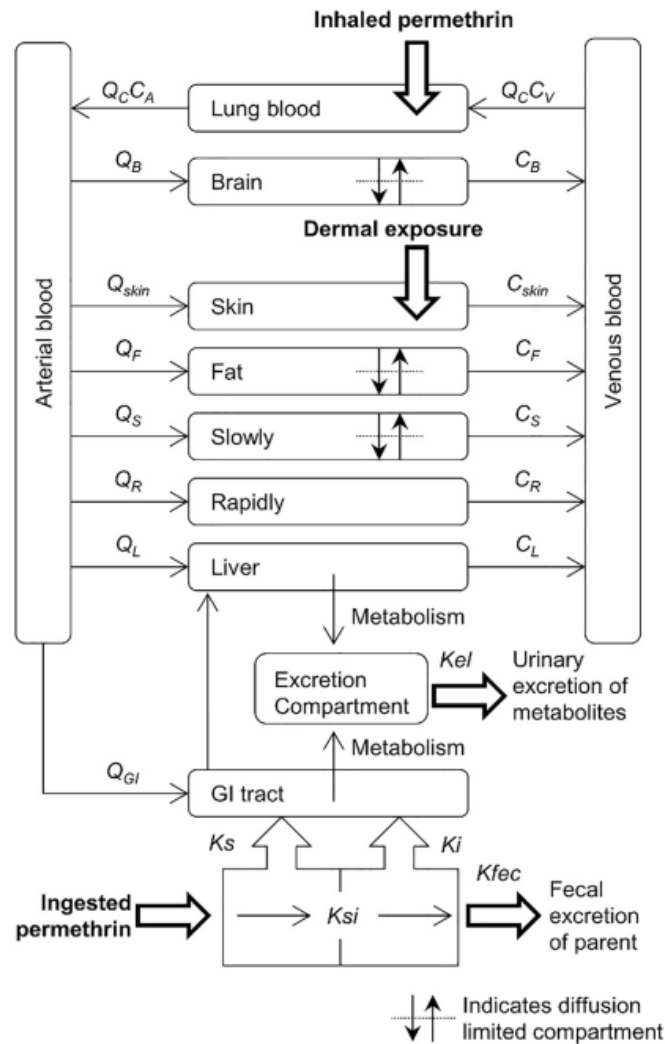


Figure 32: Human aggregate PBTK model of permethrin.

For ingested permethrin, we considered the daily food exposure and daily indirect dust ingestion of each individual (Hermant *et al.* 2017). The oral absorption of permethrin in the model takes into account stomach absorption, the gastric emptying rate constant, intestinal absorption, fecal excretion and intestinal clearance.

The amount of permethrin absorbed by the skin ($dADERM_i$) is calculated as follows:

$$\frac{dADERM_i}{dt} = BW_i \times \left(\frac{DE dd_i + DE dp_i}{M} \right) \times DABS$$

(4)

With $DE dd_i$ and $DE dp_i$ the daily dermal exposure of individual i by contact with dust and with airborne particles respectively (Hermant *et al.* 2017) and $DABS$ the dermal absorption. $DE dd_i$

considers the fraction of permethrin in dust adhering to skin and available for absorption, the amount of dust adhering to skin, the permethrin concentration in house dust, the body's surface area, the fraction of the skin's surface area exposed to dust, and the daily duration of exposure to dust. $DE dp_i$ considers the deposition velocity of airborne particles onto the skin's surface, the permethrin concentration in indoor and outdoor air, the body's surface area, the fraction of the skin's surface area exposed to dust, and the time spent indoors and outdoors (Hermant *et al.* 2017).

The single compartment model of *cis*- and *trans*-DCCA was designed to predict the urinary concentration of metabolites in order to compare the predicted results with those from the biomonitoring study. As we wished to consider daily exposure to permethrin, the model was thus designed to give us the concentration of metabolites in daily urine. This urinary concentration was normalized by the creatininuria which is quantified in the urinary samples of each participant of the ENNS study. We considered a daily urinary volume of 1.5 l and estimated daily excreted creatinine for each individual.

Physiological parameters were taken from Brown *et al.* (1997), except for blood volume fraction (Tornero-Velez *et al.* 2012) (**Table 19**). We decided to describe tissue volume for each individual by taking into account their respective body weight. According to the equation proposed by Deurenberg *et al.* (1991), we estimated the body fat volume (KVF_i) of individual i as follows:

$$KVF_i = \frac{(1.20 \times BMI_i + 0.23 \times age_i - 10.8 \times gender_i - 5.4)}{(100 \times FD)} \quad (5)$$

where KVF_i is the percentage of total body weight, BMI is expressed in m^2/kg bw, age in years, and $gender_i$ is equal to 1 if it is a man and 0 if it is a woman. FD stands for fat density.

As the sum of all tissue volume has to equal 100%, the corresponding volume of a tissue j of individual i ($KV_{j,i}$) was calculated with the following equation:

$$KV_{j,i} = \left(\frac{KV_j}{(1 - KVF)} \right) \times (KVF - KVF_i) + KV_j \quad (6)$$

with KV_j and KVF the volume of tissue j and of fat respectively as given by Brown *et al.* (1997). Tissue volumes thereby remain consistent with individual anthropometric data and are not only influenced by body weight.

The partition and permeability coefficients were mostly taken from Tornero-Velez *et al.* (2012). Since the authors did not provide the GI tract:blood partition coefficient, it was assumed by structural analogy that deltamethrin partition coefficients could be used by default (Mirfazaelian *et al.* 2006). The modifications to the skin compartment led us to use the skin:blood partition coefficient and dermal absorption from Wei *et al.* (2013).

Table 19: Physiological parameters used in the permethrin PBTK model (Brown *et al.* 1997).

Parameter	Mean	
	Man	Woman
Cardiac flow (l/h/kg ^{0.75})	15.3	15.3
<i>Tissue volume (% of body weight)</i>		
Brain (<i>KVB</i>)	2	2
Fat (<i>KVF</i>)	21.4	21.4
Skin (<i>KVSK</i>)	3.7	3.7
Liver (<i>KVL</i>)	2.6	2.6
GI tract (<i>KVGI</i>)	1.7	1.7
Rapidly-perfused (<i>KVR</i>)	9.6	9.6
Slowly-perfused (<i>KVBS</i>)	59	59
<i>Tissue blood flow (% of cardiac output)</i>		
Brain	12	12
Fat	5	8.5
Skin	5	5
Arterial (hepatic artery)	6	6
Portal vein	19	21
Rapidly-perfused	25.5	25
Slowly-perfused	27.5	22.5
<i>Blood volume fraction (% of tissue)</i>		
Brain	4 ^a	4 ^a
Fat	2 ^a	2 ^a
Slowly-perfused	1 ^a	1 ^a

^a:Tornero-Velez *et al.* (2012).

The data on the hepatic metabolism of permethrin are derived from an in vitro study in which the kinetic constants V_{max} and K_m of the depletion of *cis*- and *trans*-permethrin, and the formation of 3-PBA, *cis*- and *trans*-DCCA in human primary hepatocytes were estimated (Willemin *et al.* 2015) (**Table 20**). A ratio of 2.6 was observed between the clearance (V_{max}/K_m) of *cis*- and *trans*-permethrin, a result much lower than that observed in a previous study (ratio of 12) carried out on human microsomes (Scollon *et al.* 2009). Moreover, the estimated clearance in this study was lower than that calculated for human microsomes (1.6 l/h/kg bw *vs.* 3.1 l/h/kg bw for *cis*-permethrin and 4 l/h/kg bw *vs.* 38.2 l/h/kg bw for *trans*-permethrin). The authors studied the interaction between the two isomers. A mixture of *cis:trans*-permethrin (40:60) was also used, but revealed no difference in the kinetics of the parent compounds or metabolites compared to incubating the isomers separately (Willemin *et al.* 2015).

Parameters specific to permethrin and DCCA are summarized in **Table 20**. K_m and V_{max} are specific to each isoforms, *cis*- and *trans*-permethrin (depletion of parent compound) and *cis*- and *trans*-DCCA (formation of metabolites). They are all taken from the study Willemin *et al.* (2015).

Table 20: Parameters of the PBTK model specific to permethrin (Tornero-Velez et al. 2012).

Parameter	<i>cis</i> -permethrin	<i>trans</i> -permethrin
Molar mass (g/mol)	391.3	391.3
<i>Partition coefficients (tissue:blood)</i>		
Brain	1.5	0.4
Fat	150	50
Skin	5.6 ^a	5.6 ^a
Liver	0.44	0.44
GI tract	0.44 ^b	0.44 ^b
Rapidly-perfused	0.44	0.44
Slowly-perfused	5.59	5.59
<i>Permeability coefficients (l/h)</i>		
Brain	0.003	0.003
Fat	0.1	0.1
Slowly-perfused	0.7	0.7
<i>Kinetic constants</i>		
Stomach uptake (<i>K_s</i> , per h)	0.01	0.01
Intestine uptake (<i>K_i</i> , per h)	0.9	0.9
Stomach-intestine transfer (<i>K_{si}</i> , per h)	0.7	0.7
Fecal excretion (<i>K_{fec}</i> , per h)	0.59	0.59
Dermal absorption (%)	1.5 ^a	1.5 ^a
Intestinal clearance (l/h)	0	0.78
<i>K_m</i> (μmol/l)	42 ^c	138 ^c
<i>V_{max}</i> (μmol/kg bw/h)	65 ^c	552 ^c
	<i>cis</i>-DCCA	<i>trans</i>-DCCA
Molar mass (g/mol)	209.1	209.1
<i>Kinetic constants</i>		
Urinary excretion (<i>K_{el}</i> , per h)	0.06	0.06
<i>K_m</i> (μmol/l)*	36 ^c	36 ^c
<i>V_{max}</i> (μmol/kg bw/h)*	43 ^c	133 ^c

*: Parameter values before calibration; ^a: Wei *et al.* (2013); ^b: Mirfazaelian *et al.* (2006); ^c: Willemin *et al.* (2015).

4.3.3.3 Sensitivity analysis

In order to identify the influence of each of the model's parameters on the variable of interest in this case the urinary excretion rate of *cis*- and *trans*-DCCA we performed a sensitivity analysis.

The equation used to calculate the normalized sensitivity coefficient (NSC) of output i with respect to parameter j is as follows:

$$NSC_{ij} = \frac{\Delta r_{ij}}{r_{ij}} \times \frac{\Delta p_{ij}}{p_{ij}} \quad (7)$$

where p_j is the value of parameter j , Δp_j is the change in parameter j (used at 10% of p_j), r_{ij} is the corresponding model estimate for output i and Δr_{ij} is the corresponding change in output i .

4.3.3.4 Calibration of the model with human data

The objective of calibration was to improve the model's prediction capability in order to describe the experimental data as well as possible. For this, one or more of the model's parameters (those identified by the sensitivity analysis described previously as being the most sensitive) were adjusted by maximizing the "maximum likelihood" function through the algorithms provided by acsIX (here the Nelder-Mead algorithm seems to be the most suitable).

The study by Ratelle *et al.* (2015) is unique in that measurements specific to certain scenarios (time course measurements of venous blood concentration, and urine concentration levels) were available for individual subjects for controlled exposures.

The experimental data used are derived from a kinetic study on healthy volunteers who were administered oral permethrin (0.1 mg/kg bw, ratio *cis:trans* 40:60). The study included three men (age: 24–37 years, body weight: 78–95 kg) and three women (age: 31–36 years, body weight: 54–70 kg). Blood samples were taken at set periods over 72 h following ingestion and complete timed-urine voids were collected over 84 h post-dosing.

The predictive capacity of the model was evaluated using a Monte Carlo simulation. This method results in drawing randomly the weight of individuals in a uniform distribution between the lowest and highest weights (500 iterations between 78 and 95 kg for men and between 54 and 70 kg for women). We used the means of age and BMI computed from data from the three men and the three women.

4.3.4 Software

All the analyses were performed using R software (version 3.1.0, copyright 2014, The R Foundation for Statistical Computing) and Stata 14 software (StataCorp. 2015. Stata Statistical

Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP). The PBTK model and calibration were achieved using acsIX™ software (version 3.0.0 The Aegis Technologies Group, Huntsville, AL, USA)).

4.4 Results

4.4.1 Model calibration

The model was parameterized prior to testing its ability to predict the biomonitoring data which were described in detail in the ENNS study.

The sensitivity analysis showed that the parameters describing the hepatic metabolism of permethrin (depletion of permethrin and formation of DCCA, *i.e.* CYP450 pathway) strongly influenced the estimation of urinary *cis*- and *trans*-DCCA excretion. It was therefore important to refine the estimation of parameters K_m and V_{max} in order to improve the model's prediction using experimental human data from Ratelle *et al.* (2015). These data were converted into cumulative *cis*- and *trans*-DCCA to incorporate them in our model during the calibration step. Since the gender of the "simulated" individual was taken into account in the model, these parameters were calibrated for men and women separately. **Table 21** shows the K_m and V_{max} (for DCCA formation) parameter values before and after the calibration phase. The new values were determined by optimization with the Nelder-Mead algorithm.

Table 21: Calibrated kinetic parameters.

Parameter	Initial value	Calibrated for men	Calibrated for women
<i>cis</i> -DCCA			
K_m ($\mu\text{mol/l}$)	36	49.2	40.0
V_{max} ($\mu\text{mol/h/kg bw}$)	43	41.9	37.0
<i>trans</i> -DCCA			
K_m ($\mu\text{mol/l}$)	36	28.8	34.1
V_{max} ($\mu\text{mol/h/kg bw}$)	133	114.4	139.9

After using Monte Carlo simulations during the calibration step, the simulated *cis*- and *trans*-DCCA excretion were compared to the experimental data obtained in the study by Ratelle *et al.* (**Figure 33**). Graphs A and C versus B and D revealed that the model tended to over-predict the urinary DCCA concentrations before the calibration phase. It was observed at all time points for male volunteers that predicted urinary excretion was higher than urinary concentration levels measured by Ratelle *et al.* (2015). For women volunteers, simulations were equivalent to measured urinary concentration before and after the calibration phase during the first hours after exposure but after 24 h, the model over-predict the urinary DCCA concentrations before the calibration phase.

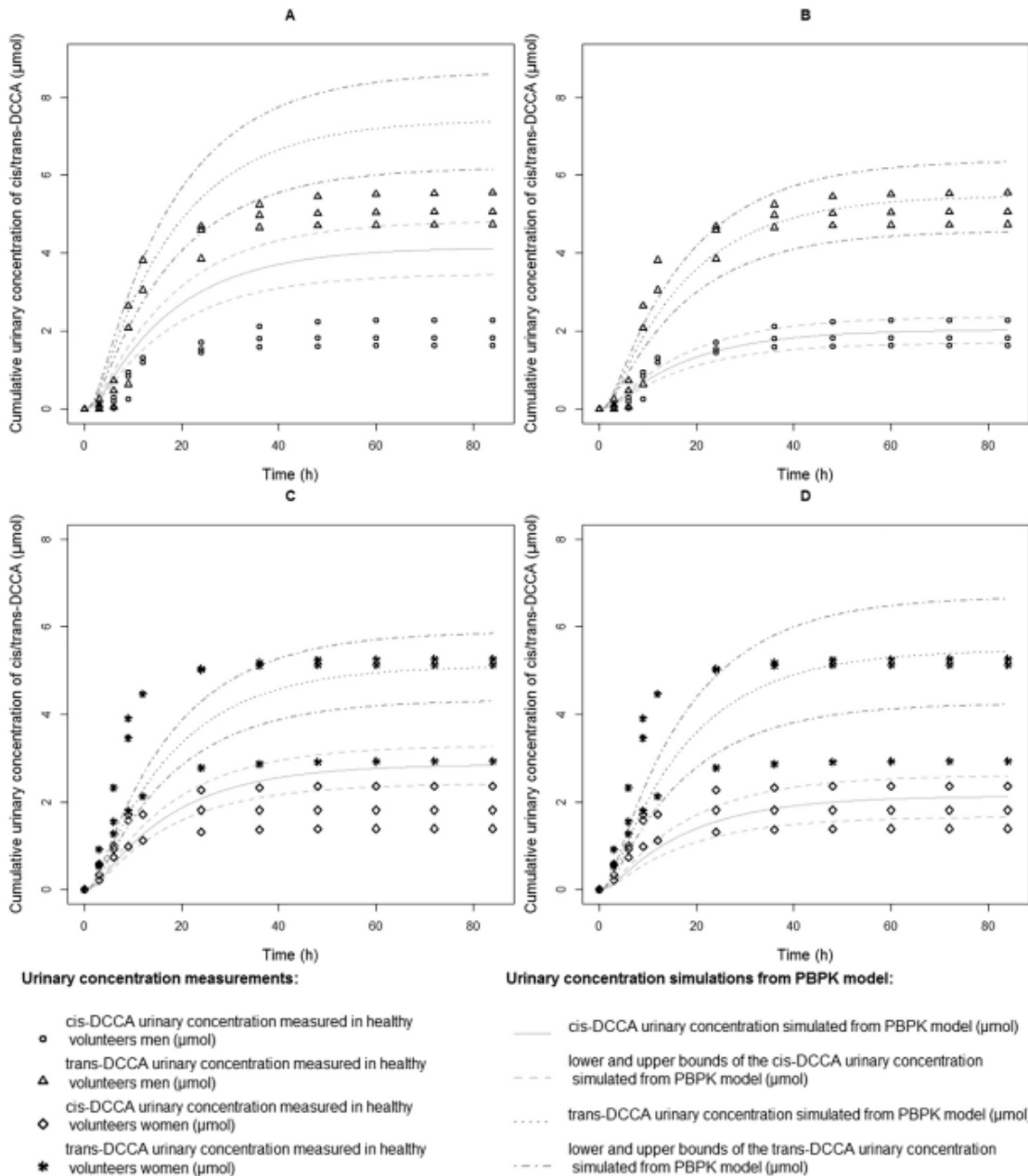


Figure 33: Modeling cumulative urinary excretion of *cis*- and *trans*-DCCA in three men (A–B) and three women (C–D) before (A–C) and after (B–D) calibration, and measured cumulative urinary concentration after 0.1 mg/kg bw of oral permethrin.

4.4.2 Simulated *cis*- and *trans*-DCCA urinary excretion

The urinary excretion of *cis*- and *trans*-DCCA was simulated with the calibrated model according to our three exposure scenarios and for the subgroup (n = 219). These simulations were then compared through a paired t-test with the measurements of metabolite urinary concentrations performed on these same individuals in the ENNS study. The geometric mean of the predicted urinary concentrations of *cis*-DCCA, according to the “lower”, “intermediate”

and “upper” scenarios, were respectively 0.019 (0.017, 0.021) $\mu\text{mol/g}$ creatinine, 0.96 [0.88–1.05] $\mu\text{mol/g}$ creatinine and 1.91 (1.75, 2.08) $\mu\text{mol/g}$ creatinine. The geometric mean of the urinary concentrations of *cis*-DCCA measured in the ENNS study (0.28 (0.25, 0.32) $\mu\text{mol/g}$ creatinine) appeared to be located between the predicted urinary concentrations of the “lower” and “intermediate” scenarios. The statistical comparison of the urinary concentrations of *cis*-DCCA simulated according to our three scenarios versus the ENNS urinary concentrations of *cis*-DCCA was significantly unequal (all p-values < 2.2×10^{-16}). The geometric mean concentrations of the predicted urinary concentrations of *trans*-DCCA, according to the “lower”, “intermediate” and “upper” scenarios, were respectively 0.049 (0.043, 0.055) $\mu\text{mol/g}$ creatinine, 2.51 (2.30, 2.73) $\mu\text{mol/g}$ creatinine and 4.96 (4.56, 5.41) $\mu\text{mol/g}$ creatinine. The geometric mean of the urinary concentration of *trans*-DCCA measured in the ENNS study (0.68 (0.59, 0.79) $\mu\text{mol/g}$ creatinine) appeared to be located between the predicted urinary concentrations of the “lower” and “intermediate” scenarios, like for *cis*-DCCA urinary concentrations. The statistical comparison of the urinary concentrations of *trans*-DCCA simulated according to our three scenarios versus the ENNS urinary concentrations of *trans*-DCCA was significantly unequal (all p-values < 2.2×10^{-16}), just like for the *cis*-DCCA urinary concentration comparisons. The hypotheses of scenarios “intermediate” and “upper” appear to overestimate permethrin exposure in relation to DCCA urinary concentrations. **Table 22** and **Table 23** present the simulated urinary excretion of *cis*- and *trans*-DCCA in men and women. The simulations from the “upper” scenario were well above both the *cis*-DCCA urinary concentrations measured in the ENNS population and the *trans*-DCCA urinary concentrations measured. These results were observed in both men and women. The comparison of mean concentrations of *cis*- and *trans*-DCCA with paired t-tests corroborated these higher concentration levels because the test results were significantly different (all p-values being less than 2.2×10^{-16}). For both *cis*- and *trans*-DCCA urinary excretions and for both men and women, the concentration measured in the ENNS study appeared to be located between the predicted urinary concentrations according to the “lower” and “intermediate” scenarios. All the comparisons between predicted concentration levels and concentration levels measured in the ENNS study were significantly unequal for both *cis*- and *trans*-DCCA concentrations and for both men and women (all p-values < 2.2×10^{-16}).

Table 22: Distribution of measured and simulated *cis*- and *trans*-DCCA urinary concentration levels ($\mu\text{mol/g}$ creatinine) after calibration for men.

Men (n = 74)	GM*	95% CI	min	P25	P50	P75	P95	max
<i>cis</i> -DCCA urinary concentration ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)								
Scenario "lower"	0.01	(0.01, 0.02)	0.002	0.01	0.01	0.03	0.06	0.14
Scenario "intermediate"	0.74	(0.64, 0.85)	0.20	0.49	0.67	1.10	2.20	5.48
Scenario "upper"	1.45	(1.26, 1.68)	0.39	0.96	1.34	2.19	4.37	10.9
ENNS study	0.23	(0.19, 0.28)	0.05	0.13	0.18	0.46	1.05	2.18
<i>trans</i> -DCCA urinary concentration ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)								
Scenario "lower"	0.04	(0.03, 0.05)	0.006	0.02	0.03	0.08	0.17	0.37
Scenario "intermediate"	1.97	(1.71, 2.28)	0.55	1.31	1.81	2.95	5.91	14.7
Scenario "upper"	3.91	(3.38, 4.51)	1.04	2.61	3.61	5.88	11.7	29.4
ENNS study	0.57	(0.46, 0.72)	0.09	0.26	0.48	1.18	5.56	5.77

Table 23: Distribution of measured and simulated *cis*- and *trans*-DCCA urinary concentration levels ($\mu\text{mol/g}$ creatinine) after calibration for women.

Women (n = 145)	GM*	95% CI	min	P25	P50	P75	P95	max
<i>cis</i> -DCCA urinary concentration ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)								
Scenario "lower"	0.02	(0.02, 0.02)	0.003	0.01	0.02	0.04	0.1	0.22
Scenario "intermediate"	1.11	(1.00, 1.22)	0.17	0.73	1.07	1.82	2.9	6.65
Scenario "upper"	2.19	(1.98, 2.43)	0.34	1.43	2.15	3.54	5.81	13.1
ENNS study	0.31	(0.26, 0.37)	0.05	0.16	0.24	0.5	2.34	17.9
<i>trans</i> -DCCA urinary concentration ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)								
Scenario "lower"	0.06	(0.05, 0.06)	0.006	0.03	0.06	0.1	0.25	0.57
Scenario "intermediate"	2.83	(2.56, 3.13)	0.43	1.88	2.74	4.66	7.43	17
Scenario "upper"	5.61	(5.07, 6.21)	0.86	3.67	5.5	9.05	14.9	33.6
ENNS study	0.74	(0.61, 0.90)	0.09	0.35	0.57	1.32	6.3	66

4.4.3 Contribution of sources and routes of exposure to simulated urinary concentrations of DCCA

Table 24 presents the contribution of the different sources and pathways of exposure. For all three scenarios, the most important route of permethrin exposure is the oral pathway, which contributes from 98% to nearly 100%. The second route is the dermal pathway, which contributes from 0.03% to 1.51%. Finally, the last route is the inhalation pathway, which contributes from 0.004 to 0.49%. Considering the sources of permethrin exposure, the main one is diet, which contributes from 86.7% to 99.8%, followed by dust (oral and dermal pathways) which accounts for 0.23% to 12.8% of permethrin exposure. The last source is air, which contributes 0.004% to 0.74% according to the different scenarios of exposure and thus appears to be a negligible source of exposure.

Table 24: Contribution (percent) of sources and pathways of exposure to simulated *cis*- and *trans*-DCCA concentrations.

Contribution (percent)	Scenario "lower"	Scenario "intermediate"	Scenario "upper"
<i>Oral pathway</i>	98 (97.6, 98.4)	99.9 (99.9, 100)	99.97 (99.96, 99.98)
Dietary source	86.7 (84.2, 89.2)	99.6 (99.4, 99.7)	99.8 (99.7, 99.9)
Dust source	11.3 (9, 13.5)	0.38 (0.25, 0.52)	0.2 (0.13, 0.27)
<i>Dermal pathway</i>	1.51 (1.22, 1.82)	0.05 (0.03, 0.07)	0.03 (0.02, 0.04)
Dust source	1.48 (1.18, 1.78)	0.05 (0.032, 0.068)	0.026 (0.016, 0.035)
Airborne particles source	0.25 (0.08, 0.43)	0.006 (0.002, 0.01)	0.003 (0.001, 0.005)
<i>Inhalation pathway</i>	0.49 (0.27, 0.72)	0.008 (0.005, 0.011)	0.004 (0.003, 0.006)

4.5 Discussion

This study is an initial attempt to estimate the aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids via various sources and routes of exposure. The authors' proposed method of exposure estimation used data about environmental contamination (indoor and outdoor air, settled dust), dietary contamination and urinary concentration levels, all taking into consideration the variability of the population.

Urinary concentrations measured in the ENNS study for both *cis*- and *trans*-DCCA are between the levels of urinary excretion simulated according to the "lower" and "intermediate" exposure scenarios. The difference between these two scenarios arises from the treatment of the left-censored data for food contamination. In the "lower" scenario, left-censored data are considered as zero, whereas the "intermediate" scenario considered left-censored data as the median of values sampled between zero and the limit of detection or quantification. Aggregate exposure estimates based on the "lower" scenario appear to under-estimate exposure, while the hypothesis of the "intermediate" scenario may, on the other hand, lead to an overestimation of exposure. In 2000, European regulations classified permethrin as an active substance not approved for agricultural use. Its contamination of food should thus be closer to the hypothesis formulated in the "lower" scenario, *i.e.* considered as zero, this scenario appearing to be more "realistic". However, its underestimation of exposure may have several causes. Due to a lack of data, some environmental exposure situations were not taken into account in the development of scenarios. This is notably the case for certain determinants which were highlighted in the ENNS study results but for which no information was available or collected during the ENNS study and which would have allowed us to build robust scenarios about the use of pesticides in indoor environments (insecticides, indoor plants or pets, occupational exposure) or outdoor environments (treatment of flower or vegetable gardens, etc.). The number of treatments performed, their duration, frequency, type or the quantity of product used (active substance) were not specified, thus making it difficult to refine the exposure scenarios integrating these kinds of activities. Yet the ENNS study showed that people treating their pets with flea treatments have a significantly higher level of metabolite concentrations than those who do not treat their animals. These treatments usually contain

pyrethroids. People who treat pets can be acutely exposed during the treatment by inhalation or dermal contact but they can also be chronically exposed after the treatment due to the treatment's efficiency, prolonged over several months. This exposure is possible via the dermal route, by indirect ingestion or by inhalation during daily care and games with the animal (pyrethroids being released into the air and/or dust, hand-to-mouth contact, etc.).

This lack of data makes it difficult to evaluate the underestimation of exposure. Furthermore, DCCA compounds are not a specific metabolite of permethrin but are also common to cypermethrin and cyfluthrin, which are authorized in Europe, especially for agricultural use. The urinary concentrations measured in the ENNS study are therefore not entirely due to exposure to permethrin. Therefore, an aggregate PBTK model integrating permethrin, cypermethrin, and cyfluthrin should better describe the urinary excretion of DCCA. In addition, but to a lesser extent, the scenarios do not take into account the probable presence of DCCA in the environment or food. This molecule is more hydrophilic than permethrin (DCCA: LogP = 4, permethrin: LogP = 6.5) and once ingested will be minimally absorbed. To our knowledge, no information is available on levels of DCCA contamination in the environment, but this may not be ruled out.

Dietary exposure contributes to 86.7% of DCCA concentrations according to the "lower" scenario. However, the quantification of permethrin concentration in raw agricultural commodities (RACs) was 0.11%. Only commodities for which permethrin is quantified contribute to permethrin exposure even if they are not frequently consumed. Despite the low quantification percentage, diet is the main source of exposure. Dust is the second source of exposure, with a total contribution to urinary excretion of 12.8%, 11.3% via the oral route and 1.48% via dermal contact. Dust exposure by dermal contact is higher than dust exposure via indirect ingestion, with exposure medians of 1.4 ng/kg bw/d and 0.24 ng/kg bw/d, respectively. Nevertheless, the results of the PBTK model indicate that oral exposure contributes more to DCCA excretion. This could indicate that the skin is a substantial barrier to exposure.

PBTK models for permethrin in humans have already been published (Tornero-Velez *et al.* 2012; Wei *et al.* 2013). Enhancements to the current model include using new experimentally-determined chemical-specific human parameters for model evaluation that were unavailable at the time earlier models were published. In addition, sensitivity analyses were used to determine which model inputs (parameters) were most influential for specific model responses (e.g. toxicologically relevant dose metrics or experimental measurements, for which data are or may become available). In the previous model, the scaled in vitro Vmax and Km were experimentally derived from a human hepatic microsome study (Scollon *et al.* 2009) with in vitro in vivo extrapolation (QIVIVE). Nevertheless the model failed to describe the time-related pharmacokinetic data from the study by Ratelle *et al.* (2015). We decided to optimize metabolic parameters using the oral data for individual subjects: the use of data on human metabolism in this model limits the uncertainties related to QIVIVE that affected previous models. Obtaining gender-specific metabolic parameters reduced uncertainty about these parameters for individual men and women studied by Ratelle *et al.* (2015).

During the calibration phase, a sufficient number of DCCA urinary concentration measurements over time allowed us to precisely observe the kinetics of urinary excretion of metabolites during the first hours after ingestion. Before this step, the *cis:trans*-DCCA ratio was 1:1.79. The calibration phase produced a ratio of 1:2.60 which is closer to that measured in the ENNS study (1:2.43). However, the low number of subjects did not allow inter- and intra-individual variability of the kinetics of permethrin to be taken into account. Data on the differences between men and women with respect to carboxyl esterase (CaE) activity, which is responsible for permethrin hydrolysis and DCCA formation, are divergent. Studies have shown that in adult rats, CaE activity is lower in females (Morgan *et al.* 1994; Moser *et al.* 1998). In the study by Zhu *et al.* (2009), the authors concluded that gender is unlikely to be a regulatory factor of CaE activity in mouse and human liver. Butte and Kemper (1999) did not demonstrate a correlation between CaE activity and the age and/or gender of 48 human subjects either.

However, measured urinary concentrations in the ENNS study of *cis*- and *trans*-DCCA were both higher for women than for men, especially for maximal measured values which were higher than simulated ones according to the "upper" exposure scenario. Measured urinary concentrations of 3-PBA were also higher for women than for men, and seemed to be highly correlated with *cis*- and *trans*-DCCA urinary concentration. The same difference between men and women was observed for 3-PBA or 5 pyrethroids metabolites (including 3-PBA, *cis*- and *trans*-DCCA) among New York City adult population (NYC HANES, McKelvey *et al.* 2013) and the Canadian general population (Canadian Health Measures Survey, Ye *et al.* 2016). This difference could come from a greater exposure of women to a source that the ENNS study would not have taken into account, like indirect exposure in the workplace (Fréry *et al.* 2013). For instance, among the 7 individuals with the highest urinary levels of pyrethroids metabolites in the ENNS study, 3 worked in hospitals.

In risk assessment, uncertainty may be due to a lack of or limited knowledge about the routes of exposure, target population, exposure scenario, models or data used (Anses, 2016). Uncertainties remain in the proposed method, particularly because of the sensitivity of exposure models to contamination data, the analytical limits used during the contamination control and food monitoring surveys being too high. This explains why, although permethrin has been banned for agricultural use in Europe since 2000, the results from the "intermediate" scenario are higher than those measured in the ENNS study. Another uncertainty lies in the choice of the *cis:trans*-permethrin ratio used (40/60). This is the most frequently found ratio in literature for household products, but other ratios can be found (e.g. 25/75). Moreover, the first morning urine samples taken in the ENNS study mostly reflect exposure from the day before. It would have been better to have several samples taken at different times in order to obtain a better correlation between measured DCCA urinary concentration levels and data from the diet study and interviews. The implementation of PBTK models in risk assessment and especially in exposure assessment can contribute to the development of more realistic or refined exposure scenarios, particularly when using contamination data from food control surveys. The potential endocrine-disrupting effect of permethrin and its effects at low doses should prompt further investigations to refine exposures for risk characterization (Meeker *et al.* 2009; Jin *et al.* 2012).

This work is an initial step in estimating the aggregate exposure of French adults to pyrethroids, from contaminated media to individuals' simulated urinary concentrations. While this study focused on French adults, the method could be adapted to more sensitive populations or those more at risk especially children due to the contribution of dust in exposure to pyrethroids and frequent hand-to-mouth activity. In addition, exposure scenarios considered only one compound permethrin but the DCCA metabolite is common to two other pyrethroid substances: cypermethrin and cyfluthrin. With additional complementary information, particularly on parameters and compounds, exposure could be better characterized and closer to that observed in the ENNS study. Moreover, the proposed method could be a baseline for a generic model of aggregate exposure to pyrethroids using 3-PBA as a biomarker. The PBTK model could later be used to carry out inverse dosimetry studies, allowing us to build pyrethroid exposure scenarios based on measured urinary metabolite concentrations. This model could also help interpret biomonitoring data: our next focus will be on evaluating the toxicological implications of multi-route exposure, with a particular emphasis on how various routes of exposure contribute to internal dose metrics that could be relevant to neurotoxicity associated with exposure to permethrin in epidemiologic studies.

4.6 References

- ANSES, 2016. Avis et rapport d'étape de l'Anses: Analyse sur la prise en compte des incertitudes dans les évaluations des risques sanitaires et élaboration d'un cadre d'analyse d'incertitude harmonisée applicable à tous les domaines d'activités de l'Anses.
- BROWN, R. DELP, M. LINDSTEDT, S. RHOMBER, L. BELILES, R. 1997. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Ind. Health* 13, 407–484.
- BUTTE, W. KEMPER, K. 1999. A spectrophotometric assay for pyrethroid-cleaving enzymes in human serum. *Toxicol. Lett.* 107, 49–53.
- DEURENBERG, P. WESTSTRATE, J.A. SEIDELL, A.C. 1991. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Brit. J. Nutr.* 65, 105–114.
- EUROPEAN FOOD SAFETY, 2015. The Food Classification and Description System FoodEx 2 (revision 2). 12 EFSA Supporting Publications 804E-n/a.
- FRÉRY, N. SAOUDI, A. GARNIER, R. ZEGHNOUN, A. FALQ, G. 2011. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes. Institut de veille sanitaire.
- FRÉRY, N. GULDNER, L. SAOUDI, A. GARNIER, R. ZEGHNOUN, A. BIDONDO, M. 2013. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Institut de veille sanitaire, pp. 178.
- HERMANT, M. BLANCHARD, O. PEROUEL, G. BOULANGER, G. MERLO, M. DESVIGNES, V. 2017. Environmental exposure of the adult French population to permethrin. *Risk Anal.* 38, 853–865.
- INVS, 2005. Glossaire. French Institute for Public Health Surveillance.
- JIN, Y. LIU, J. WANG, L. CHEN, R. ZHOU, C. YANG, Y. LIU, W. FU, Z. 2012. Permethrin exposure during puberty has the potential to enantioselectively induce reproductive toxicity in mice. *Environ. Int.* 42, 144–151.

- MCKELVEY, W. JACOBSON, J.B. KASS, D. BARR, D.B. DAVIS, M. CALAFAT, A.M. ALDOUS, K.M. 2013. Population-based biomonitoring of exposure to organophosphate and pyrethroid pesticides in New York City. *Environ. Health Perspect.* 121, 1349–1356.
- MEEKER, J.D. BARR, D.B. HAUSER, R. 2009. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod. Toxicol.* 27, 155–160.
- MIRFAZAEIAN, A. KIM, K.B. ANAND, S.S. KIM, H.J. TORNERO-VELEZ, R. BRUCKNER, J.V. FISHER, J.W. 2006. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for deltamethrin in the adult male Sprague-Dawley rat. *Toxicol. Sci.* 93, 432–442.
- MORGAN, E.W. YAN, B. GREENWAY, D. PARKINSON, A. 1994. Regulation of two rat liver microsomal carboxylesterase isozymes: species differences, tissue distribution, and the effects of age, sex, and xenobiotic treatment of rats. *Arch. Biochem. Biophys.* 315, 513–526.
- MOSER, V.C. CHANDA, S.M. MORTENSEN, S.R. PADILLA, S. 1998. Age- and gender-related differences in sensitivity to chlorpyrifos in the rat reflect developmental profiles of esterase activities. *Toxicol. Sci.* 46, 211–222.
- RAMSEY, J. ANDERSEN, M. 1984. A physiologically based description of pharmacokinetics of styrene monomer in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73, 159–175.
- RATELLE, M. COTE, J. BOUCHARD, M. 2015. Toxicokinetics of permethrin biomarkers of exposure in orally exposed volunteers. *Toxicol. Lett.* 232, 369–375.
- REGULATION (EC) N°1107/2009, of The European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC, pp. 2009
- REGULATION (EU) N°528/2012, 2012 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products.
- SAOUDI, A. FRÉRY, N. ZEGHNOUN, A. BIDONDO, M.-L. DESCHAMPS, V. GÖEN, T. GARNIER, R. GULDNER, L. 2014. Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: The French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006–2007. *Sci. Total Environ.* 472, 1089–1099.
- SCOLLON, E.J. STARR, J.M. GODIN, S.J. DEVITO, M.J. HUGHES, M.F. 2009. In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 isoforms. *Drug Metab. Dispos.* 37, 221–228.
- SETHI, P.K. MURALIDHARA, S. BRUCKNER, J.V. WHITE, C.A. 2014. Measurement of plasma protein and lipoprotein binding of pyrethroids. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 70, 106–111.
- SHAFER, T. MEYER, D. CROFTON, K. 2005. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environ. Health Perspect.* 113, 123–136.
- TORNERO-VELEZ, R. DAVIS, J. SCOLLON, E.J. STARR, J.M. SETZER, R.W. GOLDSMITH, M.R. CHANG, D.T. XUE, J. ZARTARIAN, V. DEVITO, M.J. HUGHES, M.F. 2012. A pharmacokinetic model of *cis*- and *trans*-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicol. Sci.* 130, 33–47.
- U.S. EPA, 2007. Assessing Approaches for the Development of PBPK Models of Pyrethroid Pesticides.
- U.S. EPA, 2011. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA/600/R-09/052F, 2011).

- WANG, X. MARTINEZ, M.A. DAI, M. CHEN, D. ARES, I. ROMERO, A. CASTELLANO, V. MARTINEZ, M. RODRIGUEZ, J.L. MARTINEZ-LARRANAGA, M.R. ANADON, A. YUAN, Z. 2016. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environ. Res.* 149, 86–104.
- WEI, B. ISUKAPALLI, S.S. WEISEL, C.P. 2013. Studying permethrin exposure in flight attendants using a physiologically based pharmacokinetic model. *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.* 23, 416–427.
- WHO, 2013. Reliable evaluation of low-level contamination of food - Addendum of the report on GEMS/Food-EURO Second Workshop of the 26-27th May 1995
- WILLEMEN, M.E. KADAR, A. DE SOUSA, G. LECLERC, E. RAHMANI, R. BROCHOT, C. 2015. In vitro human metabolism of permethrin isomers alone or as a mixture and the formation of the major metabolites in cryopreserved primary hepatocytes. *Toxicol. In Vitro* 29, 803–812.
- YE, M. BEACH, J. MARTIN, J.W. SENTHILSELVAN, A. 2016. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites and its association with lung function in a Canadian general population. *Occup. Environ. Med.* 73, 119–126.
- ZHU, H.-J. APPEL, D.I. JIANG, Y. MARKOWITZ, J.S. 2009. Age- and Sex-Related Expression and Activity of Carboxylesterase 1 and 2 in Mouse and Human Liver. *Drug Metab. Dispos.* 37, 1819–1825.

CHAPITRE 6 : LA DISCUSSION GENERALE

La méthode présentée dans ce travail de thèse propose de connecter l'approche classique d'évaluation de l'exposition (basée sur les niveaux d'expositions externes) et les données produites dans les études de biosurveillance humaine. L'intégration des données de biosurveillance dans le processus classique d'évaluation du risque représente un vrai challenge en termes de méthodologie. Ces deux approches peuvent être reliées grâce à la connaissance des vecteurs et voies d'exposition, la construction de modèles statistiques ou toxicocinétiques, outils indispensables pour caractériser le processus ADME. Ainsi il est possible de traduire l'exposition externe en dose interne et *vice versa*, permettant l'intégration des données de biosurveillance dans le paradigme conventionnel de l'évaluation des risques.

Dans le présent travail, les données de biosurveillance sont utilisées selon deux objectifs distincts. Dans le premier cas, elles servent de point d'entrée à l'évaluation du risque (**Figure 34**). Dans l'article 1, les niveaux d'imprégnation en PCB sont expliqués en fonction de différents facteurs d'exposition grâce à un modèle GAM pour une population spécifique, les pêcheurs amateurs français en eau douce. L'exploitation du modèle, couplée à une approche basée sur le risque en utilisant une VCI, conduit à la formulation de recommandations de consommation de poissons d'eau douce, en portant une attention particulière aux espèces réputées fortement bioaccumulatrices de PCB. L'utilisation des données de biosurveillance, couplée à l'existence et l'utilisation d'une VCI permet donc d'identifier un levier pour réduire l'exposition aux PCB par le suivi des recommandations de consommation de poissons d'eau douce. Dans l'article 2, le croisement des résultats de l'article 1 et d'un travail d'expertise sur les cours d'eau français, les pratiques de pêche, ainsi que la contamination des poissons dulçaquicoles, permet de définir des zones de préoccupation sanitaire (ZPS), dans lesquelles il est conseillé de suivre ces recommandations de consommation. L'identification de ces ZPS offre la possibilité d'une gestion plus rationnelle de la problématique PCB dans les cours d'eau, basée sur l'évaluation des risques car elle facilite la mise en œuvre des recommandations de restriction de consommation sur les tronçons de rivière pertinents, et non sur tous les cours d'eau.

Dans le deuxième cas, les données de biosurveillance sont utilisées avec un objectif de « validation » d'un développement méthodologique (**Figure 35**). Les articles 3 et 4 constituent une première étape dans l'estimation de l'exposition agrégée aux pyréthriinoïdes en population générale française. Les travaux réalisés permettent de mettre en place une méthode d'estimation des expositions externes de la population adulte, à partir des informations disponibles sur la contamination de l'air ambiant, de l'air intérieur, des poussières, et des aliments, jusqu'à l'imprégnation aux pyréthriinoïdes des individus, et de calculer la contribution relative des différents vecteurs et voies d'exposition.

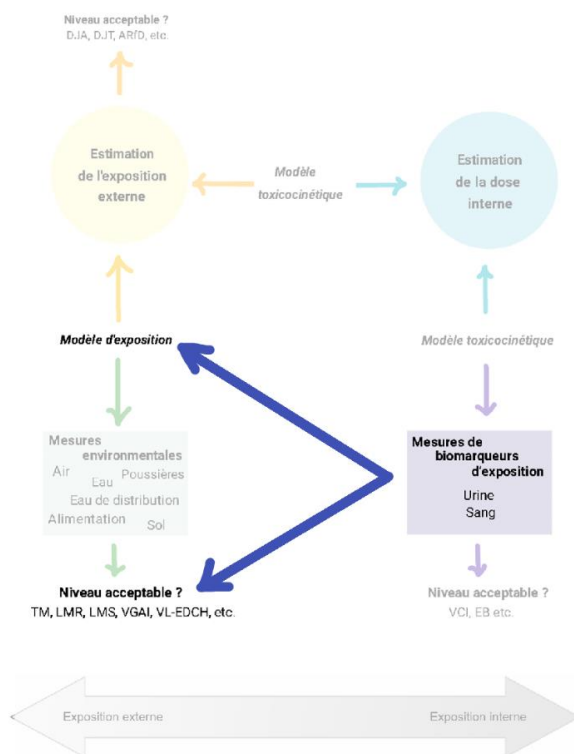


Figure 34 : Utilisation des données de biosurveillance comme point de départ théorique pour l'évaluation des risques.

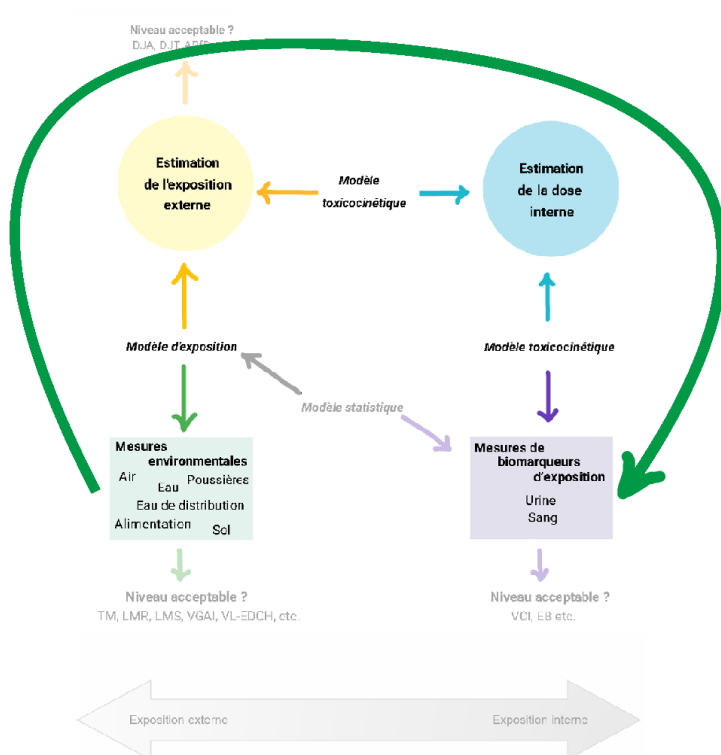


Figure 35 : Utilisation des données de biosurveillance comme point d'arrivée théorique pour l'évaluation des risques.

Les résultats de l'évaluation de l'exposition environnementale à la perméthrine (article 3) complétée par l'estimation de l'exposition alimentaire (article 4) servent de données d'entrée au modèle PBTK présenté dans l'article 4. L'utilisation de ce modèle permet d'estimer la contribution des vecteurs et des voies d'exposition à l'imprégnation aux pyréthrinoïdes. Cette méthode constitue une autre façon d'identifier les facteurs d'exposition et donc des leviers pour diminuer l'exposition. La confrontation des simulations d'imprégnation issues du modèle PBTK, avec les niveaux d'imprégnation observés en population générale, permet de mieux caractériser les scénarios d'estimation de l'exposition externe. En effet, les scénarios de traitement de la censure « *intermediate* » et « *upper* » sont finalement irréalistes car ils surestiment grandement l'imprégnation de la population générale. Dans la méthode développée dans les articles 3 et 4, un effort particulier est mené pour préserver la variabilité des données, afin d'améliorer la prédiction individuelle de la concentration en DCCA et se rapprocher au mieux de la réalité.

Le **Tableau 8** et le **Tableau 9** synthétisent les principaux résultats et points de méthodes des quatre articles. Ils mettent en lumière les différences majeures de traitement de la donnée en accord avec les problématiques définies dans les articles.

Ce travail illustre le *continuum* contamination environnementale – expositions externes – biomarqueurs humains. Comme indiqué par l'ICPS (IPCS 2009 ; IPCS 2010a ; IPCS 2010b), l'utilisation de biomarqueurs constitue un outil précieux pour évaluer l'exposition humaine à une substance chimique, en plus de l'évaluation usuelle de l'exposition externe. L'intégration de données de biosurveillance en ERS présente donc d'importants avantages, mais elle comporte aussi de nombreuses limites, autant de challenges à relever pour réduire leurs impacts.

Tableau 8 : Rappel des éléments méthodologiques des articles.

Caractéristiques	Etude sur les PCB	Etude sur les pyréthrinoïdes
Substances	Très persistantes	Peu persistantes
Matrice biologique	Sang	Urine
Population	Population spécifique : Pêcheurs amateurs français	Population générale française
Valeur sanitaire de référence	VCI selon population : 700 ng/g lipides et 1800 ng/g lipides (Afssa 2010a)	Pas de VCI disponible
Objectif	Evaluation des risques sanitaires	Développement méthodologique
Types de modèle	Modèle additif généralisé	Modèles d'exposition par voie et vecteur Modèle PBTK
Utilisation des données de biosurveillance	Point de départ de l'évaluation	Point d'arrivée de l'évaluation

VCI : valeur d'imprégnation critique ; PBTK : toxicocinétique à fondement physiologique.

Tableau 9 : Rappels des résultats principaux et des sources d'incertitudes relatifs aux articles.

Caractéristiques	Etude sur les PCB	Etude sur les pyréthriinoïdes
Résultats marquants	<p><u>Article 1 :</u> Age : explique presque la totalité de la variabilité du modèle Levier : consommation des poissons d'eau douce Formulation de recommandations de consommation</p> <p><u>Article 2 :</u> Définition de zones prioritaires sanitaires à partir d'un seuil de contamination des poissons = zones d'application des recommandations de consommation</p>	<p><u>Article 3 :</u> Niveaux d'exposition externe (voies) : cutanée > ingestion > inhalation Niveaux d'exposition externe (vecteurs) : poussières sédimentées > air intérieur > air ambiant</p> <p><u>Article 4 :</u> Calibrage des paramètres du modèle avec des données de cinétiques humaines Contribution des voies à l'exposition interne : ingestion > cutanée > inhalation Contribution des vecteurs à l'exposition interne : aliments > poussières sédimentées > air intérieur > air ambiant Permet d'affiner le choix de scénarios d'exposition externe plus réalistes</p>
Incertaines	<p>Recrutement de la population : pas représentatif de la population de pêcheurs amateurs français</p> <p>Echantillonnage des poissons et mesure des niveaux de contamination, et des biomarqueurs d'exposition</p> <p>Méthode de collecte des facteurs d'exposition (questionnaire semi-quantitatif)</p> <p>Hypothèses du modèle de régression statistique</p>	<p>Echantillonnage des matrices et mesure des niveaux de contamination des matrices (aliment, air, poussière) et des biomarqueurs d'exposition</p> <p>Hypothèses d'élaboration des modèles : Exposition externe Modèle PBTK</p> <p>Méthode de collecte des facteurs d'exposition (rappel 24 h, questionnaire)</p> <p>Hypothèses sur les paramètres des modèles : scénario de contamination, paramètres physiologiques, budget espace-temps</p>

PBTK : toxicocinétique à fondement physiologique.

1 L'apport des données de biosurveillance en évaluation des risques

1.1 Gérer la problématique environnementale : d'une approche basée sur la conformité à une approche basée sur le risque

En 2006, des teneurs maximales européennes en PCB-DL dans les poissons d'eau douce ont été fixées par le règlement (CE) n°1881/2006. En 2008, dans le cadre du plan national d'actions

sur les PCB, adopté par les ministères de l'écologie, de l'agriculture et de la santé, des plans de surveillance de la contamination des poissons dans les cours d'eau français ont été mis en œuvre. Ils ont fait état de dépassements des teneurs maximales réglementaires, en particulier dans les bassins de la Seine, de la Somme et du Rhône. Les limites réglementaires évoluant⁷⁵, l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) puis l'Anses ont été saisies pour analyser les données de contamination des poissons issues de ces plans de surveillance. Une trentaine d'avis et de notes ont été rendus (cf. **Annexe 8**) afin d'évaluer la conformité des niveaux de contamination en PCB des poissons d'eau douce au regard des limites réglementaires. Les non-conformités détectées ont conduit à des décisions d'interdiction de pêche et/ou de commercialisation des poissons en vue de leur consommation.

La gestion de cette problématique basée sur la conformité a entraîné la formulation d'avis à répétition (cf. **Annexe 8**) car elle se faisait site par site. Un avis était rendu sur la stratégie d'échantillonnage des poissons par tronçon de rivière et bassin. Cependant, sachant la mobilité forte des poissons, l'interprétation des mesures de contamination n'était pas toujours aisée. C'est pourquoi, en parallèle de ce travail, l'Anses et l'InVS ont proposé au Ministère chargé de la santé de réaliser une étude sur l'imprégnation aux PCB des pêcheurs amateurs, consommateurs réguliers de poissons d'eau douce. La problématique PCB n'était donc plus appréhendée sous l'angle de la conformité mais par une approche basée sur le risque pour le consommateur.

Les données d'imprégnation de la population de pêcheurs ont été comparées à la VCI, prenant en compte l'exposition provenant de la consommation des poissons d'eau douce, mais aussi l'accumulation de toutes les expositions passées. Cette rupture dans l'approche a permis de relativiser le risque lié aux PCB pour le consommateur, malgré la forte contamination des poissons. Les résultats ont montré en effet que peu de personnes dépassaient la VCI, et que la consommation de poissons d'eau douce était finalement peu fréquente dans une population supposée à risque (article 1). Le modèle GAM a montré que la consommation actuelle des poissons d'eau douce réputés fortement bioaccumulateurs de PCB, n'expliquait que 2 % de la viabilité du modèle alors que la variable « âge » 61 %. Grâce à l'utilisation de la VCI, des recommandations de consommation des poissons d'eau douce ont été formulées pour protéger les individus ayant une très forte consommation et les femmes en âge de procréer compte tenu des effets néfastes des PCB sur le fœtus, ainsi que sur les nourrissons et sur les enfants. L'Anses recommande de limiter la consommation des poissons réputés fortement bioaccumulateurs de PCB à une fois tous les deux mois pour les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants âgés de moins de trois ans, les jeunes filles et adolescentes ; et à deux fois par mois pour le reste de la population (Anses 2011a).

⁷⁵ Poissons réglementés sur les dioxines et PCB-DL puis sur les PCB-NDL.

1.1.1 La définition de seuil de contamination : approche ALARA vs approche basée sur le risque

La définition des ZPS, basée sur le risque et non plus sur la conformité, a permis de gérer spatialement le problème de pollution environnementale aux PCB, non plus avec une application à l'ensemble des cours d'eau mais tronçon par tronçon. Dans ces zones, les interdictions de pêche récréative ne sont plus préconisées et sont remplacées par les recommandations sur la consommation des poissons d'eau douce. Cependant, dans les ZPS, la pêche commerciale des poissons d'eau douce reste soumise au respect du règlement (CE) n°1881/2006. Le seuil de contamination définissant une ZPS est fixé à 250 ng PCB/g poids frais, alors que la teneur maximale réglementaire est de 125 ng PCB-NDL /g poids frais. Dans ces zones, les poissons peuvent être pêchés et consommés en suivant les recommandations mais ne peuvent pas être commercialisés, ce qui peut être difficilement compréhensible par la population. Cette différence de seuil est due aux deux approches employées pour déterminer ces valeurs : risque vs « *As Low As Reasonably Achievable* » (ALARA). L'approche ALARA vise à définir la plus basse concentration que l'on puisse raisonnablement atteindre dans les aliments sans affecter durablement les filières de production, c'est donc un compromis qui permet d'écarter de la consommation les percentiles les plus contaminés. Ainsi la consommation d'aliments conforme ne garantit pas le non dépassement de la VTR. Dans l'article 2, l'approche basée sur le risque est plus souple, le seuil de contamination est plus élevé mais il est accompagné de recommandations de consommation. Avec l'approche ALARA, le seuil est plus bas mais il n'y a pas de restriction de consommation. L'approche basée sur le risque n'est pas toujours la plus adaptée car elle dépend grandement du choix de la VTR. Au fur et à mesure de l'avancée des connaissances, les VTR sont mises à jour pour rechercher un effet néfaste à la plus petite dose possible. Le **Tableau 10** illustre l'évolution des VTR pour une autre famille de substances, les composés perfluorés. Chacune de ces VTR a été définie sur la base d'effets différents, mais à chaque réévaluation, leur valeur a diminué de façon notable. Le choix de l'effet critique est donc très important. Ainsi il serait souhaitable de pouvoir opter pour l'approche basée sur le risque ou pour l'approche ALARA, pour celle étant le mieux adaptée à la situation.

Tableau 10 : Valeurs sanitaires de référence des composés perfluorés.

Substance chimique	Valeur sanitaire de référence	Valeur retenue	Effet retenu	Référence
PFOS	DJT	150 ng/kg pc/j	Taux sérique de lipide, hormone thyroïdienne	(Efsa 2008)
	RfD	20 ng/kg pc/j	Cancérogène	(U.S. EPA 2016a)
	DHT (DJT)	13 ng/kg pc/sem (1,86 ng/kg pc/j)	Augmentation cholestérol sérique	(Efsa 2018)
PFOA	DJT	1500 ng/kg pc/j	Hépatotoxicité	(Efsa 2008)
	RfD	20 ng/kg pc/j	Cancérogène	(U.S. EPA 2016b)
	DHT (DJT)	6 ng/kg pc/sem (0,86 ng/kg pc/j)	Augmentation cholestérol sérique	(Efsa 2018)
Somme PFC (PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS)	DHT (DJT)	4,4 ng/kg pc/sem (0,63 ng/kg pc/j)	Diminution de la réponse vaccinale	(Efsa 2020)

sem : semaine ; PFC : composés perfluorés.

1.1.2 La consommation des poissons et les ZPS

Il existe plusieurs recommandations de consommations de poissons en France :

- des recommandations générales⁷⁶ (Afssa 2010b) ;
- des recommandations de consommation de poisson d'eau douce (Anses 2011c) ;
- des espèces de poisson dont la consommation est à éviter ou à limiter, comme l'anguille (Anses 2016) ;
- des recommandations spécifiques pour la population des femmes enceintes, allaitantes, et enfants de moins de trois ans (Anses 2013b).

La définition des ZPS avait pour but de simplifier les recommandations de consommation de poisson en leur donnant un cadre d'application : la consommation de poissons d'eau douce pêchés dans la ZPS est limitée à 1 fois tous les deux mois et, en dehors des ZPS, la recommandation générale de consommation de poisson s'applique.

Il est possible d'aller plus loin dans l'exploitation des résultats de l'article 2 afin de mieux protéger le consommateur. La définition des ZPS est basée sur l'interprétation de la simulation moyenne d'imprégnation aux PCB chez les femmes en âge de procréer (population la plus à risque) en fonction des trois zones de contamination et de trois fréquences de consommation de poissons d'eau douce. Le groupe de travail « PCB en milieu aquatique » ainsi que le comité

⁷⁶Il est recommandé, dans le cadre d'une alimentation diversifiée, de consommer deux portions de poissons par semaine, dont une à forte teneur en EPA et DHA, en variant les espèces et les lieux d'approvisionnement (sauvage, élevage, lieux de pêche etc.).

d'experts scientifiques « Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments »⁷⁷ avaient conclu que la consommation de deux portions de poissons réputés fortement bioaccumulateurs de PCB, en zone modérément contaminée, n'entraînait pas de dépassement de la VCI. Une approche plus protectrice, tenant compte de l'incertitude de prédiction du modèle de régression, privilégie l'utilisation de la borne haute de l'intervalle de confiance (IC) de la prédiction moyenne, plutôt que la prédiction moyenne elle-même, pour identifier la fréquence de consommation correspondante (**Table 8** de l'article 2, cf. **chapitre 5, paragraphe 2.4**). Les recommandations de consommation n'entraînant pas de dépassement de la VCI chez les femmes en âge de procréer, estimées avec chacune des deux approches, sont présentées dans le **Tableau 11**. Avec l'approche utilisant la prédiction moyenne, la seule zone dans laquelle il est impératif de respecter la fréquence de consommation d'une fois tous les deux mois est celle avec un niveau de contamination « fort ». En revanche avec l'approche utilisant la borne haute de l'IC, il est impératif de respecter la fréquence de consommation d'une fois tous les deux mois dès que la zone présente un niveau de contamination « moyen ».

Tableau 11 : Définition des recommandations de consommation des poissons réputés fortement bioaccumulateurs de PCB n'entraînant pas de dépassement de la VCI chez les femmes en âge de procréer, par zone.

Niveau de contamination de la zone	Approche utilisant une prédiction moyenne d'imprégnation aux PCB	Approche utilisant la borne haute de l'intervalle de confiance de la prédiction moyenne d'imprégnation aux PCB
Fort	1 fois tous les 2 mois	1 fois tous les 2 mois
Moyen	2 fois par semaine	1 fois tous les 2 mois
Faible	2 fois par semaine	1 fois par semaine

En s'appuyant sur la **Table 8** de l'article 2, il est possible de caractériser le niveau de contamination de la zone « moyennement » contaminée. La moyenne des niveaux médians de contamination⁷⁸ peut servir de seuil à l'application des recommandations spécifiques de consommation, soit 120 ng PCB-NDL/g de poids frais. Ce nouveau seuil est très proche de la teneur maximale de 125 ng PCB-NDL/g de poids frais fixée par le règlement (CE) n°1881/2006, qui, par souci de simplification pourrait être retenue. Au final, dans une zone où le niveau de contamination des poissons serait supérieur à 125 ng PCB-NDL/g de poids frais, il serait recommandé de consommer du poisson 1 fois tous les deux mois. En dehors de cette zone, il

⁷⁷ Dont les missions sont : instruire des sujets généraux transversaux ou émergents sur les risques physico-chimiques liés aux aliments, conduire des évaluations des risques sanitaires liés à la présence de contaminants environnementaux d'origine anthropique ou naturelle en considérant aussi bien la population générale que des sous-groupes de populations comme les enfants, mettre à disposition des éléments scientifiques utiles (avis, appui scientifique et technique, recommandations) à l'élaboration et à la mise en œuvre de la politique nationale et communautaire dans le domaine des contaminants alimentaires et mener des réflexions méthodologiques dans le domaine général de l'évaluation des risques chimiques dans les aliments : mélanges, produits néoformés, etc.

⁷⁸ Zone regroupant le tronçon Z3 du bassin Rhône-Méditerranée-Corse, le tronçon Z1 du bassin Loire-Bretagne, le tronçon Z2 du bassin Rhin-Meuse et le tronçon Z3 du bassin Adour-Garonne.

serait recommandé de ne consommer du poisson d'eau douce qu'une fois par semaine. Cette recommandation porte sur la consommation des poissons réputés fortement bioaccumulateurs de PCB, déterminant du modèle GAM (cf. article 1). Il s'agit de poissons gras. Or la recommandation générale de consommation de poissons est de consommer une portion de poisson gras et une portion de poisson maigre par semaine. Cette recommandation est en adéquation avec celle proposée pour les poissons pêchés hors des ZPS.

D'autres instances ont formulé des recommandations de consommation de poissons d'eau douce associées à un seuil de contamination. Les recommandations proposées avec l'approche utilisant la borne haute de l'IC font écho aux recommandations appliquées dans l'état de Pennsylvanie présentées sur la **Figure 36**. En effet, le seuil de contamination de 125 ng PCB-NDL/g poids frais (soit 0,125 mg PCB-NDL /kg poids frais) correspond à la fourchette basse de contamination proposée par la Pennsylvanie (0,006-0,2 mg PCB-NDL/kg poids frais), et conduit à la même recommandation de consommation de poissons à hauteur d'une fois par semaine. Au-delà de ce seuil, il est recommandé de consommer une portion tous les deux mois, correspondant au niveau intermédiaire des recommandations proposées par la Pennsylvanie.

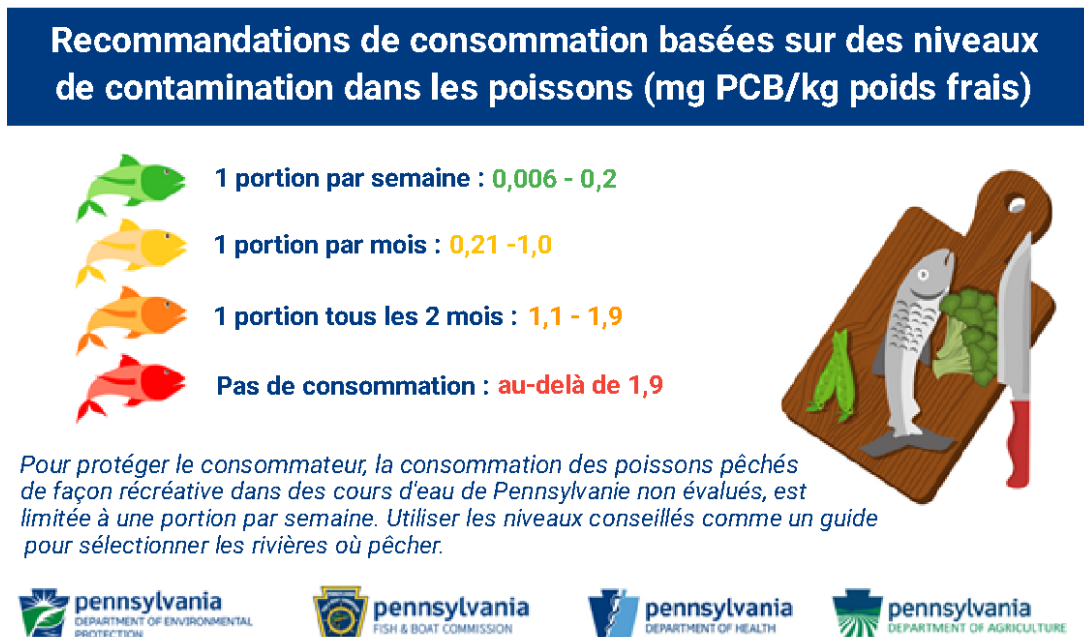


Figure 36 : Recommandations de consommation des poissons pêchés dans les eaux de Pennsylvanie en fonction des niveaux de contamination des poissons, adapté de (Pennsylvania Department of Environmental Protection 2020).

1.2 Les données d'imprégnation : un support à l'ERS

1.2.1 L'identification, l'infirmité ou la confirmation des populations réputées à risque

La biosurveillance humaine est un outil important pour évaluer l'exposition à une substance chimique dans la population générale ou dans des populations spécifiques (Angerer *et al.* 2007). En comparant les niveaux d'imprégnation avec la VCI correspondante comme vu dans le **paragraphe 4.1 du chapitre 3**, il est possible d'identifier des groupes d'individus pouvant développer des effets néfastes. Dans l'article 1, l'étude porte sur une population de pêcheurs amateurs supposés consommer régulièrement des poissons d'eau douce contaminés aux PCB. Seulement 15 individus, représentant 2,5 % de l'échantillon, dépassent les VCI. Ce faible pourcentage est plutôt rassurant pour une population qui était supposée être à risque. Lors de l'analyse des caractéristiques de ces 15 individus, il n'a pas été possible de distinguer de schéma particulier d'exposition entraînant cette sur-imprégnation. Le faible nombre d'individus et l'hétérogénéité des combinaisons de leurs caractéristiques n'a pas permis de distinguer d'aspects communs entre eux.

Le niveau d'imprégnation moyen dans la population de pêcheurs est de 399 [375 ; 425] ng/g de lipides. Dans cette population, le niveau moyen d'imprégnation des consommateurs de poissons fortement bioaccumulateurs de PCB est de 586 [542 ; 636] ng/g de lipides. Les deux niveaux sont en dessous des VCI de 700 ng/g de lipides et 1800 ng/g de lipides. Dans l'**Annexe 5**, l'estimation de l'exposition alimentaire aux PCB a été calculée à la fois pour la population générale et chez les consommateurs de poissons fortement bioaccumulateurs. Le niveau moyen d'exposition est de 13,6 [11,7 ; 15,5] ng/kg pc/j et 44 [36,1 ; 51,8] ng/kg pc/j, respectivement. Ils sont tous deux au-delà de la DJT de 10 ng/kg pc/j (Afssa 2007). Les niveaux moyens d'imprégnation ne sont pas critiques au regard de la VCI alors que les niveaux d'exposition alimentaires le sont au regard de la VTR. Cette différence de conclusions peut provenir des méthodes et études utilisées pour élaborer les VR. Dans le cas de la VCI, les données provenaient d'études épidémiologiques humaines (Afssa 2010a). Dans le cas de la DJT, les effets critiques avaient été observés chez des singes puis transposés à l'Homme employant entre autres des facteurs d'incertitudes. Il conviendrait donc d'harmoniser les outils à disposition pour évaluer le risque, comme utiliser les mêmes effets pour élaborer les VCI et VTR, confronter VCI et VTR pour vérifier l'emploi des facteurs d'incertitude, etc. afin d'obtenir une cohérence dans l'identification des populations à risques.

1.2.2 La biosurveillance et la modélisation

1.2.2.1 L'identification des facteurs d'exposition

Dans l'article 1, la caractérisation des facteurs d'exposition ou des déterminants de l'imprégnation, comme présentée au **paragraphe 3.1 du chapitre 3**, s'est faite par l'utilisation d'un modèle GAM. D'autres modèles de régression plus ou moins complexes, comme les

modèles de régression linéaire, de régression linéaire généralisée, ou encore les modèles additifs, relient les données de biosurveillance à des mesures de concentration environnementales et/ou à des facteurs d'exposition (Dufour *et al.* 2017 ; Etchevers *et al.* 2014 ; Falq *et al.* 2011 ; González-Alzaga *et al.* 2018 ; Pavuk *et al.* 2014 ; Pino *et al.* 2017 ; Saoudi *et al.* 2018 ; Sobus *et al.* 2011 ; Wyatt *et al.* 2017 ; Xue *et al.* 2014). Le choix de ces modèles dépend de la qualité des données, de la connaissance et des hypothèses reliant l'imprégnation aux facteurs d'exposition.

1.2.2.2 L'amélioration des modèles PBTK

S'agissant de l'élaboration d'un modèle PBTK, les données de biosurveillance peuvent aider à améliorer sa capacité de prédiction afin de mieux décrire les processus ADME. Un ou plusieurs paramètres sont alors ajustés à l'aide d'algorithmes maximisant la vraisemblance du modèle. Dans l'article 4, des données expérimentales humaines ont été utilisées à cette fin. Les données employées sont issues d'une étude cinétique sur des volontaires sains, qui ont reçu de la perméthrine par voie orale (0,1 mg/kg pc, ratio *cis:trans* 40:60) (Ratelle *et al.* 2015). A des temps déterminés, des prélèvements sanguins ont été effectués jusqu'à 72 h après l'ingestion et des prélèvements urinaires ont été collectés jusqu'à 84 h après l'administration de la perméthrine. L'utilisation de mesures de DCCA excrété suite à une exposition contrôlée a permis de recalibrer le modèle, améliorant ainsi sa capacité prédictive. D'autres études, comme celle de (Lin *et al.* 2020) ont intégré des mesures expérimentales humaines⁷⁹ afin d'optimiser leur modèle et d'améliorer sa capacité prédictive en affinant les paramètres liés à la clairance rénale V_{max} et K_m . Dans l'étude de (Dong *et al.* 2016), les données de biosurveillance de l'étude NHANES sont intégrées dans un modèle bayésien hiérarchique afin d'améliorer la prédiction finale du modèle PBTK en affinant notamment le coefficient de partage sang : foie, le taux métabolique maximal, ainsi que la constante d'élimination urinaire. L'intégration des données de biosurveillance permet d'améliorer significativement les prédictions et d'obtenir des paramètres de modèle PBTK plus en phase avec les observations en population générale.

1.2.2.3 L'approche de dosimétrie inverse

L'article 3 (*cf.* **chapitre 5, paragraphe 3.5**) et l'**Annexe 7** présentent les sources d'incertitude relatives à l'estimation de l'exposition environnementale à la perméthrine. Elles concernent la représentativité des niveaux de contamination, l'approximation des paramètres individuels et les facteurs d'exposition connus qui n'ont pu être pris en compte dans l'estimation. Parfois, ces incertitudes sont trop grandes pour estimer de façon fiable l'exposition externe « réelle » et permettre une évaluation des risques en toute confiance.

⁷⁹ C'est à dire des mesures de biomarqueurs d'exposition réalisées chez des volontaires sains qui ont acceptés d'ingérer une solution de substances chimiques.

Dans ce cas, une autre approche peut être envisagée : la dosimétrie inverse. Elle est basée sur l'estimation des expositions externes à partir des données de biosurveillance humaine grâce à un modèle PBTK (Clewell *et al.* 2008 ; Tan *et al.* 2006 ; Tohon *et al.* 2018), avec comme avantage l'intégration de tous les vecteurs et voies d'exposition (Hays *et al.* 2007) pour refléter l'exposition dans le temps. La dose reconstruite correspond à l'exposition externe nécessaire pour obtenir ce niveau d'imprégnation. Lorsque le biomarqueur d'exposition est bioaccumulé dans le temps, la dose reconstruite ne correspond pas à l'exposition externe au moment du prélèvement mais reflète aussi l'exposition passée. Une correction est nécessaire pour intégrer cette accumulation dans la reconstruction de la dose (Béchaux *et al.* 2014).

La distribution des expositions externes obtenues est ensuite comparée à une valeur sanitaire de référence pour évaluer le risque (Lin *et al.* 2020). L'utilisation de dosimétrie inverse et d'une VR permet de mettre en lumière, par exemple, l'importance des vecteurs ou voies d'exposition supposés non impactant auparavant, d'identifier les populations présentant finalement des niveaux expositions élevés pour certaines voies, et de caractériser le degré de variabilité des expositions de la population (Aylward 2018 ; Aylward *et al.* 2012 ; Stacy *et al.* 2017). Ce type de travail a notamment été conduit afin d'évaluer l'exposition française à un mélange de quatre pyréthrinoïdes (deltaméthrine, perméthrine, cyperméthrine et cyfluthrine) à partir des concentrations urinaires de cinq métabolites mesurées dans l'ENNS (Quindroit *et al.* 2021). L'évaluation de l'exposition cumulée au mélange des quatre pyréthrinoïdes a conclu qu'aucun des trois effets neurotoxiques considérés n'était attendu dans la population (pas de dépassement observé), malgré les incertitudes relevées dans le travail.

1.2.3 La construction et l'amélioration des modèles d'exposition externe grâce aux données de biosurveillance

L'interprétation des mesures de l'imprégnation peut donner des pistes pour élaborer un modèle d'exposition externe, en utilisant un modèle de régression. La caractérisation de l'imprégnation et l'identification des facteurs d'exposition aux pyréthrinoïdes ont été réalisées par l'InVS (SPF aujourd'hui) (Fréry *et al.* 2013) et ont servi de point de départ au travail présenté dans les articles 3 et 4. Les auteurs de l'étude (Fréry *et al.* 2013) concluaient que les concentrations urinaires de tous les métabolites des pyréthrinoïdes mesurés étaient plus élevées que celles observées dans les populations nord-américaine, canadienne et allemande⁸⁰. Quelques pistes ont été envisagées pour expliquer ces niveaux plus élevés, comme la contribution de l'exposition environnementale ou la consommation d'aliments contributeurs à l'exposition. La comparaison des niveaux d'exposition alimentaire entre la France (Anses 2011b) et les États-Unis (Riederer *et al.* 2010), montrait une exposition légèrement supérieure aux États-Unis pour certains pyréthrinoïdes, notamment pour la deltaméthrine, la cyperméthrine,

⁸⁰ Ces conclusions étaient basées sur les résultats de comparaisons entre les niveaux d'imprégnation ENNS et les valeurs RV95 (cf. **chapitre 3 paragraphe 4.2**).

la perméthrine et la cyfluthrine. A partir de ce constat, l'hypothèse de travail était que l'imprégnation au DCCA, métabolite de la cyperméthrine, de la perméthrine et de la cyfluthrine, provenait d'une surexposition environnementale en France. Après une revue des données disponibles, et notamment en l'absence ou l'inadéquation⁸¹ des données environnementales sur la cyperméthrine et la cyfluthrine, il a été fait le choix d'évaluer l'exposition environnementale à la perméthrine, travail présenté dans l'article 3.

L'usage des données de biosurveillance peut également améliorer la précision des scénarios d'exposition externe, ou permettre de privilégier des scénarios plus réalistes. Cet avantage est illustré dans l'article 4. Dans cet article, un modèle PBTK simule des concentrations en DCCA à partir de données d'exposition externe pour chaque individu. Trois salves de simulations de concentrations en DCCA sont lancées, correspondant aux trois scénarios d'exposition alimentaire (« *lower* », « *intermediate* » et « *upper* »⁸²), les autres données d'exposition pour l'inhalation, le contact cutané et l'ingestion des poussières ne changeant pas. Les prédictions du modèle PBTK se sont avérées du même ordre de grandeur que les observations du programme de biosurveillance ENNS. Plus particulièrement, les données mesurées dans la population générale se situaient entre les prédictions du scénario « *lower* » et celles du scénario « *intermediate* » (cf. **Annexe 9**). Le scénario d'exposition externe « *upper* » surestime donc l'exposition aux pyréthrinoïdes. Quel est alors le scénario le plus réaliste ? Pour rappel le DCCA est un métabolite commun à la cyperméthrine, la perméthrine et la cyfluthrine. Par manque de données, seule l'exposition externe à la perméthrine a pu être évaluée. De plus l'identification des déterminants d'imprégnation au DCCA (Fréry *et al.* 2013) a montré que traiter son animal de compagnie contre les puces augmentait l'imprégnation aux pyréthrinoïdes. Encore une fois, par manque de données, ce facteur d'exposition n'a pas pu être ajouté au modèle d'exposition externe à la perméthrine, signifiant qu'une partie de l'exposition n'a pas pu être évaluée, contribuant ainsi à la sous-estimation des valeurs d'imprégnation simulées par le modèle. Donc les simulations en DCCA devraient être en-dessous des concentrations observées dans la population, qui, elles, intègrent l'apport en DCCA lié à l'exposition à la cyperméthrine et à la cyfluthrine. Or les prédictions du scénario « *lower* » sont en-dessous des niveaux observés dans la population. Ce scénario d'exposition externe serait donc le plus réaliste. D'autres arguments vont dans ce sens, comme le fait que la perméthrine soit interdite en usage phytosanitaire. En effet, étant proscrite depuis 2000, les données censurées de concentration en perméthrine dans les aliments correspondraient plus vraisemblablement à de « vrais zéros », c'est-à-dire à l'absence de la perméthrine. Le scénario « *lower* » qui utilise cette hypothèse de traitement des valeurs censurées semble donc le plus réaliste.

⁸¹ Données agrégées non exploitables dans notre méthode, législation différente d'utilisation des pesticides, etc.

⁸² Pour rappel, ces trois scénarios reflètent les trois hypothèses de traitement des données censurées des concentrations en perméthrine dans les aliments : LB, MB et UB (cf. **chapitre 2, paragraphe 3.1.1**).

Partant de ce constat, comment peut-on observer une telle différence entre les simulations issues des autres scénarios d'exposition et l'imprégnation mesurée. La différence entre les trois scénarios réside dans le traitement des valeurs censurées de contamination dans les aliments. La surestimation de l'imprégnation et par conséquent la surestimation de l'exposition alimentaire des scénarios « *intermediate* » et « *upper* », indique que l'usage des limites analytiques des PSPC pour traiter la censure, n'est pas adapté à l'ERS lorsque le pourcentage de non quantification de la substance chimique est très important. Les estimations des expositions alimentaires sont « pilotées » par les limites analytiques. De plus, celles des PSPC sont plus élevées que celles définies dans le cadre des EAT (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.3.1**) car le but des PSPC n'est pas d'estimer au mieux le niveau de contamination d'une denrée mais de détecter une non-conformité. La différence entre les deux crée une contamination virtuelle. De plus, dans les plans de contrôle, certaines mesures sont faites dans des situations identifiées comme potentiellement problématiques, avec des niveaux de contamination élevés, qui ne sont pas applicables à l'ensemble des denrées consommées par la population. La méthode de substitution des valeurs censurées par les limites analytiques n'est peut-être pas la meilleure et nécessiterait une réflexion et un travail plus fin comme évoqué dans le **chapitre 2 paragraphe 3.2.1** et dans (Efsa *et al.* 2018).

Dans l'article 4, la voie orale apparaît comme prépondérante dans les trois scénarios alors que la perméthrine est interdite en agriculture depuis 2000 (Décision de la Commission du 27 décembre 2000) et qu'elle n'est pas rémanente dans l'environnement. Cette observation est expliquée par l'origine des données de contamination (cf. paragraphe ci-avant), mais aussi par l'utilisation de recettes pour décomposer les aliments en denrées brutes, afin de relier les données de consommation avec les données de contamination. L'impact de la préparation des aliments (épluchage, cuisson, etc.) sur la contamination n'a pas pu être pris en compte lors de l'estimation de l'exposition par manque de données. Par exemple, la quantité de perméthrine d'une pizza est estimée, entre autres, à partir de la concentration totale présente dans le blé⁸³ ayant servi à la fabrication de la pâte, alors que ce dernier a été transformé en farine, puis en pâte à pizza, puis en pizza cuite. Il est ainsi possible que la substance chimique ait été partiellement volatilisée, dégradée ou que sa bioaccessibilité et biodisponibilité aient été réduites. Dans l'étude de (Vanacker *et al.* 2020), l'exposition agrégée et cumulée à la cyfluthrine, la cyperméthrine, la perméthrine et la deltaméthrine a été estimée. L'estimation de l'exposition alimentaire a été calculée en utilisant une table de recettes et des données de contamination en perméthrine, en cyfluthrine et cyperméthrine provenant des PSPC (2010-2014). Ces données étaient très peu quantifiées comme celles de la perméthrine dans l'article 4 (de 0,02 % et 0,6 % de quantification). De la même façon, la voie orale a été identifiée comme prépondérante à l'exposition totale.

Comme évoqué au **paragraphe 1.2.2.3**, il est parfois difficile d'évaluer correctement l'exposition externe (Bevan *et al.* 2017) car les informations ne sont pas disponibles ou inadéquates pour les raisons également précisées dans le **chapitre 1** (cf. **paragraphe 1.3.3**)

⁸³ Mesure effectuée en plein champs ou à la benne après récolte.

et **chapitre 2** (cf. **paragraphes 2 et 5**). Dans l'étude de (von Goetz *et al.* 2017), étant données les nombreuses hypothèses sur les paramètres, dans l'estimation de l'exposition au bisphénol A alimentaire et non-alimentaire, les auteurs suggèrent que les données de biosurveillance pourraient être utilisées dans un contexte réglementaire comme un « contrôle de plausibilité » des estimations d'exposition calculées à partir d'une modélisation « *source-to-dose* »⁸⁴. Les sources d'incertitude associées aux données de biosurveillance sont moins nombreuses que celles associées aux simulations d'imprégnation à la sortie du modèle PBTK. En effet, l'incertitude des simulations englobe l'ensemble des incertitudes liées à l'obtention des données de contamination, des données relatives à la population, aux paramètres des modèles, aux facteurs d'exposition utilisés, etc. Il apparaît alors évident que les données de biosurveillance ont un rôle à jouer concernant l'ajustement et la validation des hypothèses et paramètres utilisés en évaluation des risques externes (Choi *et al.* 2015 ; Hays and Aylward 2012 ; Louro *et al.* 2019 ; Sexton *et al.* 2004).

1.3 Les conclusions

L'intégration des données de biosurveillance est un atout indéniable à l'évaluation des risques. En effet, elles permettent de confirmer l'exposition de la population, évaluer l'imprégnation, et soutenir les évaluations du risque afin de prioriser les mesures de gestion (Louro *et al.* 2019). Selon les évaluateurs européens du risque, les atouts des études de biosurveillance pour l'ERS sont : l'apport de données d'exposition interne réalistes, la mesure d'une exposition agrégée, la comparaison possible de sous-populations et l'identification des populations vulnérables. Cette étude a également montré que les scientifiques européens sont pleinement conscients du potentiel sous-exploité de l'utilisation des données de biosurveillance en ERS et l'expliquent par des obstacles méthodologiques non encore résolus.

2 Les défis méthodologiques

Malgré les avantages présentés dans la partie précédente, l'ERS ne tire pas encore suffisamment parti des données de biosurveillance. Les limites à leur utilisation sont principalement l'existence de difficultés liées à leur interprétation, le manque de standardisation dans la méthodologie des études de biosurveillance, le peu de disponibilité de biomarqueurs validés et d'information pour intégrer ces données dans les ERS (Choi *et al.* 2015). L'enquête de (Louro *et al.* 2019) confirme ces difficultés (**Figure 37**), notamment les réponses « Ne sais pas interpréter [...] biosurveillance » et « pas de valeur de référence »

⁸⁴ Modéliser la dose interne d'une substance chimique à partir de l'exposition externe estimée avec des données de contamination provenant de différentes sources ou vecteurs (« source » en anglais), et en intégrant plusieurs voies d'exposition.

montrent bien les difficultés d'interprétation des données. Ceux deux points sont entre autres discutés dans cette partie.

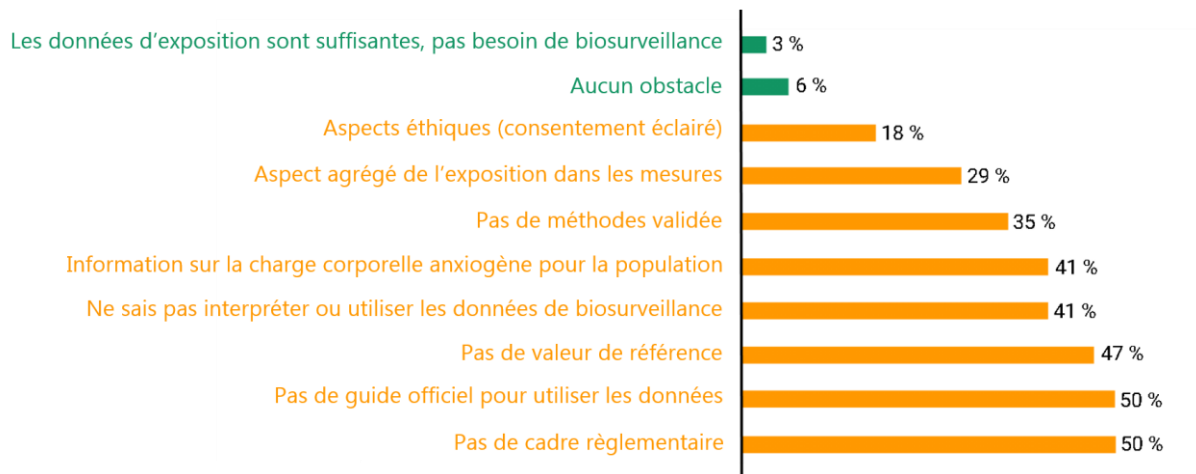


Figure 37 : Perception de l'utilisation des données de biosurveillance en évaluation des risques, d'après l'enquête de (Louro et al. 2019).

Les réponses en vert indiquent une perception sans obstacle des données de biosurveillance en ERS. Les réponses en orange soulignent les difficultés à leur utilisation.

2.1 Faciliter l'interprétation des données de biosurveillance

2.1.1 Améliorer la compréhension de la bioaccumulation dans le temps

L'article 1 a montré que la variable « âge » était un déterminant important de l'imprégnation aux substances chimiques persistantes. En revanche l'interprétation de ce facteur est complexe car il représente le cumul de plusieurs effets :

- l'âge lui-même : il représente le temps écoulé depuis la naissance jusqu'au moment de l'observation mais également les facteurs biologiques et physiologiques qui s'appliquent de la même façon à tous les individus du même âge, quelle que soit la période d'observation ou la cohorte à laquelle ils appartiennent, comme l'altération du métabolisme dû au vieillissement ou la bioaccumulation des substances au cours du temps ;
- la période : elle traduit les événements susceptibles d'affecter en même temps et de la même façon tous les individus, quel que soit leur âge ou leur cohorte. Dans le cas des PCB, il s'agit par exemple des périodes pré- et post-interdiction des PCB en France (1987) ;
- la cohorte : elle regroupe tous les individus nés dans un même intervalle de temps. L'idée sous-jacente est que tous les individus d'une même cohorte sont exposés aux substances chimiques de la même façon au cours du temps (les différentes cohortes n'étant pas exposées à la même pollution environnementale).

Il existe des modèles permettant de faire la différence entre ces trois effets. Le modèle « âge, période et cohorte » (APC) est un outil statistique permettant d'étudier l'évolution au cours du temps d'un phénomène ou d'une mesure, à travers les effets temporels de la cohorte (effet de génération) et de la période d'observation, ajustés sur l'âge des individus (Diouf *et al.* 2010 ; Sala 2009). Il aide à déterminer la contribution respective sur le phénomène étudié des effets âge, période et cohorte. Cependant, quelques précautions sont à prendre dans ce type de modélisation car les variables âge, période et cohorte sont interdépendantes. La multicolinéarité de ces variables peut entraîner des problèmes d'indentification des paramètres ou de stabilité dans le modèle. Des étapes de traitements préliminaires (catégorisation des variables, constitution du diagramme de Lexis, prise en compte d'effets non-linéaires des variables continues (Carstensen 2007)) sont donc nécessaires pour appréhender ces difficultés. Ces modèles nécessitent des données d'enquêtes longitudinales ou plusieurs enquêtes transversales portant sur des populations proches. Il serait intéressant de conduire une nouvelle étude comme celle l'article 1, pour acquérir de nouvelles données sur la population de pêcheurs, et pour pouvoir modéliser les effets des variables âge, période et cohorte sur la probabilité de dépasser la VCI dans cette population. Plus généralement, la connaissance de ces effets sur l'exposition aux substances chimiques pourrait indiquer quels sont les groupes d'individus intéressants à sur-échantillonner, pour mesurer certaines substances dans les programmes de biosurveillance car ils nécessitent des mesures répétées dans le temps.

Les études de biosurveillance menées en population générale adulte incluent des personnes âgées. Cette tranche de la population est particulièrement vulnérable à l'exposition aux substances chimiques car des dommages cellulaires et physiologiques ont pu s'accumuler au cours du temps. Le métabolisme de ces personnes peut être ralenti ou altéré par des pathologies. Ces changements physiologiques entraînent des difficultés à faire face aux facteurs de stress environnementaux actuels, affaiblissent et entravent progressivement la capacité du corps à réparer, et à atténuer les réactions biologiques et biochimiques causées par l'exposition aux substances chimiques. Le vieillissement diminuerait l'efficacité des systèmes organiques responsables de l'élimination des xénobiotiques et pourrait entraîner un allongement de la demi-vie des substances chimiques environnementales (Choi *et al.* 2017). Une étude commandée par l'Efsa (Choi *et al.* 2015) a montré l'avantage de mener des analyses de données ajustées en fonction de l'âge dans les programmes de biosurveillance, afin d'identifier les substances chimiques environnementales qui pourraient être préoccupantes pour les populations vulnérables. En France le programme Esteban (SPF 2019), dernier programme de biosurveillance nationale, exclut du recrutement les individus âgés de plus de 74 ans. Pourtant l'Insee indique une espérance de vie moyenne des français en 2018 de 79,4 ans pour les hommes et 85,3 ans pour les femmes. D'après leur site internet⁸⁵, les plus de 75 ans représentent 10 % de la population française. Dans le programme de biosurveillance américain NHANES (Chen *et al.* 2020), un focus particulier est fait chez les individus de 70-79 ans, et 80 ans et plus. A ma connaissance les données d'imprégnation de ces populations

⁸⁵ Consultation au 29 janvier 2021.

ne sont pas encore disponibles. Il serait intéressant que le prochain programme de biosurveillance en France prenne en compte ces populations.

2.1.2 Améliorer l'interprétation de l'imprégnation en termes de risque

Les données d'imprégnation aux pyréthrinoides, utilisées dans l'article 4, n'ont pas été interprétées par rapport au risque sanitaire. A ma connaissance il n'existe pas de VCI disponible pour ces biomarqueurs d'exposition. Plusieurs approches ont été envisagées pour l'évaluation et l'interprétation des données de biosurveillance des populations en l'absence de VCI (Angerer *et al.* 2011 ; Louro *et al.* 2019), comme présenté dans **le chapitre 3**. L'utilisation des valeurs HBM I et II et des EB permet de détecter les fortes expositions ou pouvant être problématiques, et de hiérarchiser les substances pour lesquelles un effort supplémentaire devrait être conduit afin de mieux caractériser l'exposition (Choi *et al.* 2015). Par exemple, si l'estimateur des données d'imprégnation choisi (moyenne géométrique, 95^{ème} centile) est inférieur à un EB établi à partir d'une VTR (EB_{VTR}), la substance présenterait un niveau de priorité faible pour mener une ERS ; si l'estimateur est supérieur à un EB établi à partir d'un PDD (EB_{PDD}), alors la substance présenterait un niveau de priorité fort pour mener une ERS ; enfin si l'estimateur se situe entre l'EB_{VTR} et l'EB_{PDD}, alors la substance serait considérée comme moyennement prioritaire (Aylward and Hays 2008 ; Choi *et al.* 2015).

Une revue des valeurs HBM I et II, des VRE, des EB et des VR, disponibles pour les substances chimiques, a été effectuée par (Choi *et al.* 2015). Sur 187 substances chimiques identifiées comme possédant une VR, 118 ne bénéficiaient pas de VRE. Le manque de données de biosurveillance n'a pas permis de les définir ; ces biomarqueurs appartiennent principalement à la famille des pesticides ou des mycotoxines. Sur 165 substances chimiques identifiées comme ayant une VRE, 92 ne possédaient pas de VR. C'est d'ailleurs un des principaux freins à l'utilisation des données de biosurveillance en évaluation des risques sanitaires liés aux aliments (Choi *et al.* 2015). Depuis, de nouvelles valeurs HBM I, EB et VRE sont disponibles (Apel *et al.* 2017 ; Santé Canada 2016). A ma connaissance il n'existe pas à l'Anses de base de données recensant l'ensemble des HBM I ou EB, HBM II et VCI disponibles pour la population (hors contexte professionnel). Pourtant, avec la sortie des résultats de l'étude Esteban⁸⁶ (Filloi *et al.* 2020), une évaluation des niveaux de biomarqueurs en fonction des valeurs listées ci-avant pourrait être menée afin de donner des indications sur les substances pour lesquelles il conviendrait de conduire une ERS. Selon le type de biomarqueurs sélectionnés, l'évaluation de l'exposition serait agrégée, cumulée, combinée ou « simplement » sur une seule voie d'exposition.

Afin d'encourager l'utilisation des données de biosurveillance en ERS, (Apel *et al.* 2020) proposent une stratégie pour dériver les VR définies pour la population générale afin de construire des valeurs internes. Cette méthode permet d'estimer des valeurs HBM I ou EB accompagnées d'un niveau de confiance. Cette stratégie pourrait être adoptée au niveau européen afin de définir une partie du cadre manquant nécessaire à l'utilisation des données

⁸⁶ Dernier programme de biosurveillance français.

de biosurveillance (**Figure 37**). Cette méthode favoriserait l'harmonisation des pratiques pour évaluer les valeurs aidant à l'interprétation des niveaux d'imprégnation et définirait des valeurs référentes européennes. Malheureusement cette stratégie ne répond pas aux besoins spécifiques de la problématique des mélanges, notamment dans le cas où le biomarqueur est un métabolite commun à plusieurs substances comme le DCCA. Dans (Aylward *et al.* 2018), une approche par palier est proposée pour appréhender cette problématique, avec le 3-PBA comme exemple de métabolites communs à plusieurs pyréthriinoïdes. Des valeurs provisoires de EB sont proposées selon 2 niveaux. Dans le niveau 1, la plus petite valeur de EB spécifique à un seul pyréthriinoïde est prise comme valeur provisoire de EB, pour confronter le niveau moyen d'imprégnation. Dans le niveau 2, la contribution à l'exposition externe des pyréthriinoïdes est évaluée puis utilisée pour pondérer le plus petit EB spécifique au pyréthriinoïde correspondant. Enfin l'EB final est calculé en sommant les EB pondérés, puis le niveau moyen d'imprégnation est comparé à cette valeur. L'inconvénient de cette méthode est que la valeur finale de l'EB perd de son sens en termes d'effet néfaste, puisqu'elle est estimée à partir de valeurs sanitaires de référence basées sur des effets différents.

2.2 Standardiser les études : stratégie d'échantillonnage des matrices biologiques

2.2.1 Le prélèvement et la temporalité de l'exposition

Dans les études de biosurveillance à grande échelle, un seul prélèvement est recueilli par matrice et par individu pour doser les substances pour des raisons logistiques et de coût. C'est le cas par exemple des études NHANES (Calafat 2012 ; Chen *et al.* 2020), GerES (Schwedler *et al.* 2020), ENNS (données utilisées dans l'article 4), et Esteban, ou encore l'étude FLEHS (Den Hond *et al.* 2013 ; Reynders *et al.* 2017) ; ces études ainsi que d'autres programmes de biosurveillance sont listés dans le **Tableau 4** du **chapitre 3** et l'**Annexe 3**. Les échantillons ponctuels ne fournissent qu'une vision à un temps donné du niveau d'imprégnation des individus. Pourtant, ces niveaux fluctuent considérablement en raison du schéma d'exposition (fréquence, durée), des processus ADME et de la demi-vie de la substance, tout particulièrement pour les composés non persistants (Paustenbach and Galbraith 2006), comme les pyréthriinoïdes (*cf.* article 4). La variabilité des niveaux pour différentes substances chimiques peut exister au cours d'une journée, d'une semaine, d'un mois, d'une année et évidemment au cours d'une vie (Sabbioni *et al.* 2020).

La connaissance de la toxicocinétique du biomarqueur est essentielle afin de sélectionner la bonne stratégie d'échantillonnage, et notamment le moment le plus approprié pour faire le prélèvement. Le temps de demi-vie de la substance est en général le déterminant le plus important (**Tableau 12**) (Berglund *et al.* 2001).

Pour les POP, le moment choisi pour effectuer le prélèvement n'est pas être impactant (**Tableau 12**). Les niveaux d'imprégnation fluctuent très peu sur une période courte comme expliqué par le **paragraphe 2.3** du **chapitre 3**, ils représentent alors fidèlement le niveau

d'exposition de la population. La variabilité des niveaux d'imprégnation en PCB de l'article 1 reflète bien la variabilité des niveaux d'exposition de la population. De plus, les résultats du modèle de régression GAM ne sont pas impactés par une variabilité intra-individuelle liée au processus ADME, puisque les mesures sont stables.

Tableau 12 : Importance du moment d'échantillonnage des substances chimiques en fonction de leur demi-vie et du reflet temporel de l'exposition (après une exposition continue), d'après (Berglund et al. 2001).

Temps de demi-vie	Exposition	Moment d'échantillonnage
< 2h	Récente	Très critique
2 – 5h	Jour	Critique
5 – 48h	Semaine	Fin d'exposition
> 48h	Mois-années	Non critique
Mois – années	Vie entière	Non critique

En revanche, le choix du moment de prélèvement est impactant pour les substances rapidement métabolisées et dosées dans les urines. La plupart des programmes de biosurveillance à grande échelle (cf. **chapitre 3, Tableau 4** et l'**Annexe 3**) ont recours à des échantillons d'urine ponctuels et uniques. Même si l'urine fait partie des matrices usuelles (Angerer *et al.* 2007), son volume est soumis à divers facteurs influençant la clairance rénale (Aylward *et al.* 2014 ; Smolders *et al.* 2014). Les échantillons d'urine ponctuels et uniques présentent une variabilité inhérente :

- au temps écoulé depuis la dernière miction ;
- au volume de l'échantillon ;
- à la concentration/dilution de la substance chimique dans l'échantillon ;
- au niveau d'hydratation de l'individu.

L'étude de (Aylward *et al.* 2017) a comparé les distributions d'échantillons urinaires uniques avec des échantillons composites de 24 h et des mesures effectuées sur plusieurs jours. La nature asymétrique des distributions des concentrations ponctuelles, due à une métabolisation rapide⁸⁷ fait que leur moyenne géométrique sera inférieure à la moyenne géométrique des échantillons composites. Cette constatation est faite pour le BPA par exemple, mais pas pour le triclosan qui a une demi-vie un peu plus longue (Aylward *et al.* 2017). À moins que l'exposition ne soit fréquente par rapport au temps de demi-vie d'élimination, le prélèvement unique peut donner une vision biaisée de l'exposition pour les substances non persistantes. Une étude sur l'évolution temporelle des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine a été menée dans une population professionnelle agricole (Ferland *et al.* 2015). Elle a montré, pour l'applicateur d'un produit contenant de la perméthrine, une augmentation progressive des valeurs de *trans*-DDCA excrétées jusqu'à atteindre un pic au bout de 29 h après une exposition d'une durée de 3 h 30. Puis une élimination s'en était suivie, indiquant un temps de demi-vie de 6,4 h pour le *trans*-DCCA. Cette étude préconisait un suivi avec plusieurs échantillons d'urine

⁸⁷ La distribution des concentrations possède donc peu de valeurs de concentration fortes car la substance est rapidement éliminée.

à différents moments et pas seulement un échantillon des urines du matin. Les conditions d'exposition sont différentes en population générale mais cela tend à confirmer que le prélèvement des urines du matin n'est peut-être pas adapté pour refléter l'exposition de la population générale aux pyréthriinoïdes. Ainsi des prélèvements ponctuels répétés d'échantillons d'urine pourraient permettre une meilleure évaluation de l'exposition dans le temps (Sobus *et al.* 2011) et fournirait davantage d'informations que la collecte totale sur 24 h (Bevan *et al.* 2017). Basées sur la connaissance toxicocinétique des substances chimiques, des indications sur les stratégies d'échantillonnages sont décrites dans l'étude de (Bevan *et al.* 2017) et présentées dans le **Tableau 13**.

Le recueil des échantillons d'urine sur 24 h semble présenter une meilleure approximation de l'excrétion des biomarqueurs. Cependant, cette collecte est laborieuse, et présente souvent des échantillons incomplets pouvant poser des problèmes (Aylward *et al.* 2012). De plus, la collecte et l'analyse d'échantillons répétés demandent de grands efforts et sont coûteuses (Gotti *et al.* 2019). Dans un souci de standardisation du moment de la collecte, à des fins de comparabilité, le choix se porte souvent sur les premières urines du matin. Mais que représente la concentration en biomarqueurs dans les premières urines du matin en termes d'exposition ? Toutes les substances ne sont peut-être pas à inclure dans les études de biosurveillance à grande échelle lorsque l'échantillonnage est unique. Celles reflétant une exposition inférieure à une semaine devraient peut-être faire l'objet de campagnes spécifiques, comportant des mesures répétées, calées dans le temps en fonction des propriétés toxicocinétiques de la substance. Ces campagnes seraient menées sur un effectif plus réduit d'individus représentatifs de la population cible, mais avec un effort d'échantillonnage plus important en termes de matrices biologiques.

Tableau 13 : Stratégies d'échantillonnage pour des études de biosurveillance, d'après (Bevan *et al.* 2017).

Temps de demi-vie de la substance	Fenêtre d'exposition représentée	Recommandation sur la stratégie de biosurveillance
Très court : < 1 h	1 à 2 h précédente(s)	Nécessite plusieurs échantillons urinaires dans l'heure
Court : 1-2h	5-10 h précédentes	Echantillonnage d'urine sur 24 h avec un échantillon tous les 3 ou 4 h
Moyen : 3-10 h	24 h précédentes	Un seul échantillon urinaire quotidien peut être suffisant mais un nombre important d'échantillons (individus) doit être prélevé pour une meilleure caractérisation du niveau d'imprégnation
Long : 10-50 h	semaine précédente (bioaccumulation possible)	Période d'échantillonnage moins critique. Un échantillon urinaire (urines du matin) ou sanguin semble approprié. Un échantillonnage répété permettra de mieux caractériser l'exposition
Très long : > 50 h	plusieurs mois, années ou même de toute une vie	Echantillonnage aléatoire

2.2.2 Le prélèvement et le schéma d'exposition

Le BPA est dosé dans les études de biosurveillance à grande échelle (CDC 2019 ; Fillol *et al.* 2020) ; or l'exposition totale au BPA provient principalement d'ingestion alimentaire (Anses 2013a). La **Figure 38** illustre une simulation de l'évolution de l'imprégnation à un métabolite conjugué du BPA, le glucuronide de BPA (BPA-Glu), en fonction de l'exposition alimentaire (Gotti *et al.* 2019). La concentration urinaire du BPA-Glu varie au cours de la journée et atteint un pic après chaque repas. Mesurer ce biomarqueur dans les urines du matin risque de sous-estimer l'exposition au BPA de la population (Sobus *et al.* 2011). C'est pourquoi, en plus du prélèvement des urines du matin, les auteurs de l'étude de (Gotti *et al.* 2019) recommandent de prélever un deuxième échantillon quelques heures après le repas de midi. S'il ne fallait garder qu'un seul prélèvement, (Ougier *et al.* 2021 ; Vernet *et al.* 2018) recommandent plutôt de procéder au prélèvement urinaire de façon aléatoire au cours de la journée. Bien sûr ce type de prélèvement est à effectuer dans une large population afin de bien représenter les niveaux d'imprégnation. D'autres études ont également observé une grande variabilité intra-individuelle dans les concentrations urinaires de substances rapidement métabolisées, comme (Ye *et al.* 2011), qui recommandaient d'accompagner les prélèvements d'informations complémentaires telles que le « temps écoulé depuis la dernière miction », toujours dans le souci d'interpréter au mieux les niveaux d'imprégnation observés.

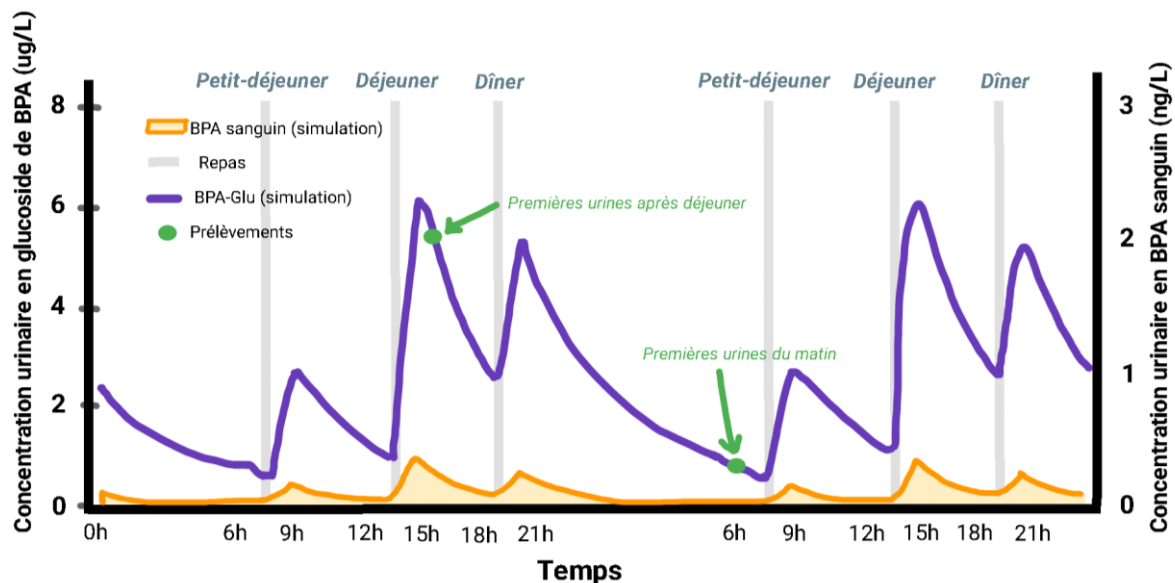


Figure 38 : Evolution au cours du temps de l'imprégnation au BPA-Glu, d'après (Gotti *et al.* 2019).

Pour les substances rapidement métabolisées, mais dont l'exposition est relativement constante au cours de la journée, car elles sont présentes dans beaucoup de produits du quotidien comme le diéthylhexylphtalate (DEHP), un seul prélèvement est suffisant pour représenter le niveau d'exposition (Gotti *et al.* 2019), par exemple les urines du matin. Pour les substances persistantes, peu importe le moment de prélèvement car la variabilité intra-individuelle est négligeable.

Les exemples du BPA et du DEHP montrent la difficulté à interpréter les concentrations de biomarqueurs dans le cas où peu d'informations sont connues sur le schéma d'exposition. Les analyses d'échantillons individuels et uniques permettent de saisir la variabilité de l'imprégnation dans la population sans distinguer la variabilité intra-, de la variabilité inter-individus (Aylward *et al.* 2017). Ceci peut conduire à une mauvaise interprétation des niveaux d'exposition. D'après la **Figure 38**, en analysant uniquement les urines du matin, il pourrait être conclu que l'individu est peu exposé au BPA, alors qu'au cours de la journée son exposition peut être bien plus élevée. Ceci est d'autant plus vrai avec des substances chimiques à demi-vie très courte accompagnée d'un schéma d'exposition discontinu (Aylward *et al.* 2014 ; Aylward *et al.* 2012). Les mesures répétées permettent de décomposer la variance totale des niveaux des biomarqueurs en variance inter- et intra-individu, conduisant à l'estimation du coefficient de corrélation intra-classe (ICC). L'ICC (Pleil and Sobus 2013 ; Pleil *et al.* 2018) se calcule comme le rapport entre la variabilité inter-individus sur la variabilité totale de la concentration du biomarqueur, il est compris entre 0 et 1. Plus il est faible et plus la variabilité intra-individu est forte ; par exemple un ICC de 0,13 a été estimé pour le BPA (Aylward *et al.* 2017). Il a été constaté que les ICC sont plus faibles pour les substances dont la voie d'exposition prédominante est l'ingestion d'aliments (par exemple le BPA), par rapport à celles pour lesquelles l'exposition est associée à l'utilisation de produits spécifiques (comme le méthyl-parabène, ICC=0,56) (Aylward *et al.* 2017). Cela reflète une plus grande variabilité entre les individus qui résulte des différences dans l'utilisation des produits, ainsi que des modes d'utilisation plus épisodiques des produits par rapport à l'ingestion d'aliments.

Un bon compromis consisterait à prélever un échantillon urinaire ponctuel et unique dans la population recrutée pour le programme de biosurveillance, et de sur-échantillonner une partie de cette population pour laquelle des échantillons seraient collectés sur 24 h (intensifier les prélèvements). Afin de comprendre et d'interpréter au mieux ces mesures répétées, une étude de repas dupliqués sur la journée de collecte, pourrait être menée, accompagnée du remplissage d'un journal d'activité retraçant l'ensemble de la journée des individus, en indiquant les produits utilisés au cours de cette même journée.

2.3 Améliorer l'intégration de l'exposition interne en évaluation de risques sanitaires

2.3.1 Comprendre l'influence des modèles d'exposition sur l'imprégnation

Comme il l'a été montré, la compréhension du modèle d'exposition est essentielle à l'interprétation des données d'imprégnation, surtout pour les substances chimiques rapidement métabolisées (**Figure 38**). Dans l'étude (Smolders *et al.* 2014), une relation claire entre l'exposition (consommation de poissons) et le biomarqueur (concentration urinaire en arsenic) avait été montrée. Les auteurs concluaient que, pour les substances chimiques ayant des épisodes d'exposition définis, il était important d'en tenir compte lors de la mise en place d'étude de biosurveillance.

Tenir compte du modèle d'exposition lorsque que l'on établit un lien entre l'exposition interne et externe ne signifie pas uniquement de considérer les facteurs d'exposition mais d'intégrer la réflexion autour du choix des données de contamination alimentaires ou non alimentaires. Lorsque plusieurs études sont choisies pour apporter les différentes données nécessaires à cette évaluation (cf. **chapitre 2, paragraphe 2**), divers problèmes apparaissent notamment sur la concordance temporelle ou spatiale des études. Par exemple, dans l'article 3, les mesures d'air ambiant utilisées pour calculer l'exposition par inhalation de la population générale, provenaient d'une étude menée dans la région PACA. Il aurait été préférable de disposer de données de concentrations mesurées sur l'ensemble du territoire. Idéalement les études de biosurveillance devraient être accompagnées de mesures de contamination environnementale et alimentaire, pour assurer la concordance temporelle et spatiale des données. Certains programmes de biosurveillance commencent à intégrer ces données, notamment en Allemagne, où la contamination des poussières a été mesurée, ou au Canada où des mesures d'eau du robinet ont été effectuées en même temps (Choi *et al.* 2015).

De plus en plus de projets s'intéressent à l'étude globale centrée sur l'individu en intégrant des mesures de biosurveillance, un suivi personnalisé de l'individu (mesures environnementales, alimentation, etc.), des informations sur l'activité, des déplacements etc. De telles études sont difficiles à monter car l'ampleur des expositions et des facteurs de risque varie sur une échelle à la fois temporelle et spatiale. La tâche de surveillance est très étendue et concerne des domaines très différents (Bae *et al.* 2013 ; Loh *et al.* 2017). De plus, assurer un suivi intégral de l'individu avec les méthodes de mesure de référence actuelles est long et coûteux, car il nécessite l'utilisation ou la mise au point d'équipements, l'accord du répondant pour l'utilisation de ces équipements, et une aide technique pour l'installation ou le réglage des équipements (U.S. EPA 2019). En outre les équipements sont parfois contraignants (lourd à porter, bruyant, pas facilement transportable, etc.). Ces contraintes, en plus de celles associées à la démotivation de participer à une étude sur plusieurs jours, limitent la durée des études. L'avènement des nouvelles technologies pour la collecte des données pourrait faciliter leur recueil.

2.3.2 Intégrer les nouvelles technologies pour un suivi personnalisé

La croissance et la popularité des technologies « *personal smart* »⁸⁸ permet la collecte de nombreux types de données personnelles intéressantes pour l'évaluation du risque (Loh *et al.* 2017 ; Nieuwenhuijsen *et al.* 2014 ; Turner *et al.* 2017). Les systèmes de capteurs portables deviennent moins coûteux, plus faciles à manipuler, et promettent la possibilité d'une surveillance à plus grande échelle et à plus long terme de l'exposition personnelle ou de l'environnement extérieur proche de la personne. Ainsi ces technologies contribueraient au

⁸⁸ Petits capteurs, programmes en « *open-source* », microcontrôleurs, technologie sans fil et « *cloud computing* ».

développement des méthodes directes d'estimation de l'exposition comme illustré par la **Figure 8** du **chapitre 1** (cf. **paragraphe 2.4**).

2.3.2.1 Les mesures des paramètres nécessaires à l'ERS

La connaissance de l'emplacement des individus ou de leur trajet est importante pour la mise en correspondance des données de contamination environnementales (Bae *et al.* 2016 ; Loh *et al.* 2017 ; Turner *et al.* 2017). L'utilisation des appareils de géo-positionnement par satellite (GPS) ou des smartphones avec GPS, permet la collecte de données détaillées sur l'emplacement et l'activité sur une période beaucoup plus longue que celle utilisée classiquement dans les études d'exposition. L'approche espace-temps permet le suivi de la localisation quotidienne (*via* le GPS du téléphone), de la localisation à long terme (*via* un questionnaire sur les antécédents résidentiels et professionnels), des activités, et comportements (*via* des questionnaires, des capteurs ou des applications pour smartphones, etc.) (Loh *et al.* 2017). L'utilisation d'appareil GPS ou de smartphones semblent être une bonne alternative pour recueillir ce type d'information car ces appareils sont faciles à porter, discrets, ils possèdent pour certains des applications gratuites de localisation avec une bonne précision, et les individus portent presque toujours leur téléphone sur eux. Cependant ils comportent également quelques limites : perte de signal dans les bâtiments, téléphone éteint ou non porté par l'individu, difficulté pour savoir si l'individu est à l'intérieur ou à l'extérieur de bâtiment. L'intérêt des données de géolocalisation est qu'elles peuvent être couplées à des données de pollution mesurées en tandem avec un moniteur personnel ou grâce à la modélisation pour reconstruire l'exposition d'une personne.

D'autres paramètres que la localisation se prêtent particulièrement bien à l'évaluation, à l'aide de technologies « *personal smart* » : activité physique, régime alimentaire, et qualité de l'environnement intérieur⁸⁹ (Loh *et al.* 2017 ; Nieuwenhuijsen 2015). L'activité physique est une variable importante pour l'ERS puisqu'elle permet par exemple l'estimation de l'exposition par inhalation, elle donne des indications sur le métabolisme des individus (dépense énergétique, estimation du taux d'inhalation, etc.) (cf. **chapitre 2**, **chapitre 5 paragraphe 3.3.2**). Les applications relatives à l'activité physique enregistrent les mouvements grâce à des capteurs (accéléromètre, gyroscopes), et les convertissent par exemple en nombre de pas ou en équivalents métaboliques (METS). Des appareils de type accéléromètre ont déjà été utilisés, notamment dans l'enquête nationale américaine NHANES (Loprinzi *et al.* 2012), mais demandent encore à être améliorés.

De nombreuses applications pour smartphones ont été développées pour permettre aux personnes de suivre leur consommation alimentaire (Rusin *et al.* 2013). Mais pour l'instant, les questionnaires de fréquence alimentaire, et les rappels sur 24 heures restent plus appropriés pour évaluer la consommation alimentaire de la population car ils permettent de valider les

⁸⁹ Comme le taux de ventilation par exemple.

apports nutritionnels ou énergétiques de la population, s'assurant ainsi de la qualité des données (Cade 2017).

D'autres dispositifs sans fil⁹⁰ permettent de surveiller la qualité de l'environnement intérieur et de suivre notamment la température, l'humidité relative ou le taux de ventilation (Loh *et al.* 2017). L'humidité relative et la température ont un impact sur les réactions chimiques qui se produisent en intérieur pour former des polluants secondaires comme le formaldéhyde. Le taux de ventilation peut être utilisé pour modéliser les niveaux de substances chimiques émises par des sources intérieures et des infiltrations provenant de l'extérieur (*cf.* **chapitre 2, paragraphe 4.1.2**).

2.3.2.2 Les mesures des contaminations environnementales

Il existe une nouvelle génération de capteurs d'air capables de mesurer la concentration de certaines substances⁹¹ dans l'air. Ils suscitent un grand intérêt du fait de leur petite taille, de leur capacité de mesure en temps réel et de leur coût relativement faible. Cependant il existe quelques problèmes d'assurance qualité, pour beaucoup de ces appareils, lorsqu'ils sont utilisés sur le terrain, en particulier pour la surveillance mobile ou personnelle (Loh *et al.* 2017) : sensibilités croisées, interférences avec les conditions extérieures (humidité), dérive de la mesure et diminution de la sensibilité avec le temps.

Il existe également des capteurs qui mesurent la quantité de particules dans l'air en utilisant généralement une méthode optique. La conversion des comptages de particules en une concentration de masse par volume nécessite, soit un étalonnage avec un dispositif gravimétrique, soit une estimation à l'aide d'une densité de particules supposée. Des recherches sont nécessaires afin d'améliorer leur capacité de mesure. De plus, leurs coûts restent encore relativement élevés (Loh *et al.* 2017).

2.3.2.3 L'utilisation des nouvelles technologies

Le suivi personnalisé de l'exposition des individus apparaît de plus en plus dans les études d'exposition, à la fois en population générale, ou sur des populations spécifiques comme les femmes enceintes (Donaire-Gonzalez *et al.* 2019 ; Robinson *et al.* 2015). Ce suivi permet de mieux comprendre les schémas d'exposition individuels.

Le projet européen de recherche « *Health and Environment-wide Associations based on Large Population Surveys* » (HEALS)⁹² a été lancé dans l'objectif d'intégrer de nouvelles technologies, de développer des méthodes d'analyses de données et de nouveaux outils de modélisation

⁹⁰ Avec un accès à distance aux données.

⁹¹ Comme le monoxyde de carbone, l'ozone, le dioxyde d'azote, l'ammoniac, le sulfure d'hydrogène et les composés organiques volatils totaux.

⁹² Financé par le « 7th EU Research Framework Programme » (FP7-Environnement).

pour aider et améliorer l'acquisition et le traitement des données dans les études d'exposition en Europe (Asimina *et al.* 2018 ; Li *et al.* 2019 ; Pitaraki *et al.* 2015 ; Sarigiannis 2019). Les données recueillies dans ce projet concernent l'activité quotidienne, la localisation de l'individu ainsi que les données environnementales (température, humidité relative) de l'individu en mouvement, mais aussi des mesures en environnement intérieur⁹³. Pour tester les équipements, 4 personnes ont été sélectionnées pour porter des capteurs (**Figure 39**) pendant 7 jours. Toutes les mesures ont été effectuées en continu : température et pH de l'air, localisation et activité.

Toutes ces nouvelles technologies sont séduisantes mais ne répondent pas toutes aux exigences de mesures des instruments de référence (« *gold standard* ») (Turner *et al.* 2017). Les données recueillies avec ces dispositifs répondraient plutôt à des objectifs secondaires et seraient collectées dans le but de compléter les connaissances actuelles (Loh *et al.* 2017). De plus, l'utilisation d'applications sur smartphone suscite des préoccupations en matière de sécurité, confidentialité et de protection de la donnée. Des questions de respect de la vie privée et d'éthique se posent. Les progrès technologiques offrent de nouvelles possibilités pour collecter les données nécessaires à l'évaluation de l'exposition, mais ces outils ne sont pas encore tout à fait opérationnels pour conduire des ERS sur la population générale (Loh *et al.* 2017 ; Turner *et al.* 2017).

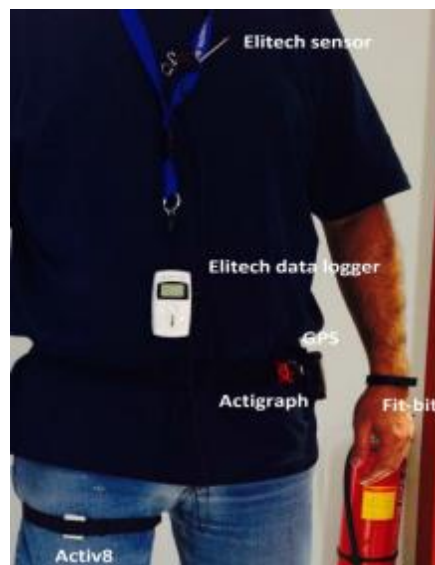


Figure 39 : Appareils de surveillance personnelle dans le cadre du projet HEALS, d'après (Pitaraki *et al.* 2015).

⁹³ Température de l'air, l'humidité relative, l'intensité lumineuse, CO₂, PM₄, PM_{2,5}, les particules de 0,01 à 1,0 µm et le NO₂.

2.3.3 Améliorer les modèles PBTK

Comme cela a été détaillé dans le [chapitre 3](#) au [paragraphe 5.4](#) et présenté dans l'article 4, les modèles PBTK comportent un certain nombre de limites liées à la difficulté de comprendre, décrire ou modéliser les interactions chimiques et biologiques pour une substance, et à la difficulté d'obtenir des données fiables pour paramétrer le modèle (Aylward 2018). Il n'existe pas de cadre⁹⁴ ou de stratégie consensuelle pour paramétrer et affiner les modèles PBTK. Le projet HBM4EU s'est employé à remédier à ces difficultés en proposant une feuille de route pour décrire dans quel cas un modèle doit être affiné et comment le faire, le cas échéant (Ougier *et al.* 2017). Cette proposition s'appuie sur un document de l'OMS dressant les bonnes pratiques pour élaborer un modèle PBTK dans le cadre d'une ERS (IPCS 2010a). La feuille de route est composée de plusieurs parties. La première consiste à décrire les caractéristiques du modèle à prendre en considération pour évaluer sa fiabilité, comme les paramètres toxicocinétiques. La deuxième étape consiste à procéder à une analyse de sensibilité et d'incertitudes sur ces paramètres. La troisième étape hiérarchise les besoins d'amélioration et propose des alternatives afin d'affiner la prédiction du modèle, comme l'intégration de données *in vivo*, *in vitro*, ou QSAR, ou encore la conduite d'études expérimentales.

2.3.4 Améliorer la prise en compte des mélanges de substances chimiques

Le [paragraphe 4.3](#) du [chapitre 2](#) a présenté la notion de « mélange » de substances chimiques en évaluation de l'exposition externe. Faute de données, les mélanges n'ont pu être traités dans le travail effectué dans les articles 3 et 4. Dans ce contexte de l'exposition interne, le terme de « mélange » fait référence à la mesure de plusieurs biomarqueurs d'exposition dans une ou plusieurs matrices biologiques d'une personne à un seul et même instant donné (Vlaanderen *et al.* 2017). Le challenge réside dans la représentation et la compréhension de ces mélanges dans la population. Pour cela des méthodes provenant du domaine de la bio-informatique et de la génomique sont employées⁹⁵. Par exemple un graphe de type « *Circos* » permet de visualiser les dépendances, comme les corrélations, entre les occurrences des biomarqueurs d'exposition chez les individus. La **Figure 40** présente le graphe réalisé dans le cadre du projet « *Human Early Life Exposome* » (HELIX)⁹⁶. D'après ce graphe, la présence des congénères de PBDE semble liée, mais elle ne semble pas être corrélée à la présence d'autres familles chimiques car il n'y a pas de lien bleu avec d'autres substances. En revanche la présence du cuivre et du cadmium semble corrélée à la présence de mono (2-éthylhexyl) phtalate (MEHP) : liens illustrés en rouge. Cette visualisation peut aussi être stratifiée selon différentes variables comme la région, la période d'échantillonnage, l'âge des individus, etc., afin de distinguer

⁹⁴ L'OCDE travaille actuellement sur un document intitulé « *Guidance on the Characterisation, Validation, and Reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) Models* ».

⁹⁵ Analyse des réseaux de corrélations pondérées (Langfelder and Horvath 2008) ; une analyse différentielle de réseaux (Gill *et al.* 2010 ; Vlaanderen *et al.* 2017).

⁹⁶ Projet collaboratif financé par le *European Commission seventh Framework Programme*.

d'éventuelles tendances spatiales ou temporelles, ou changements dans la combinaison des biomarqueurs d'exposition.

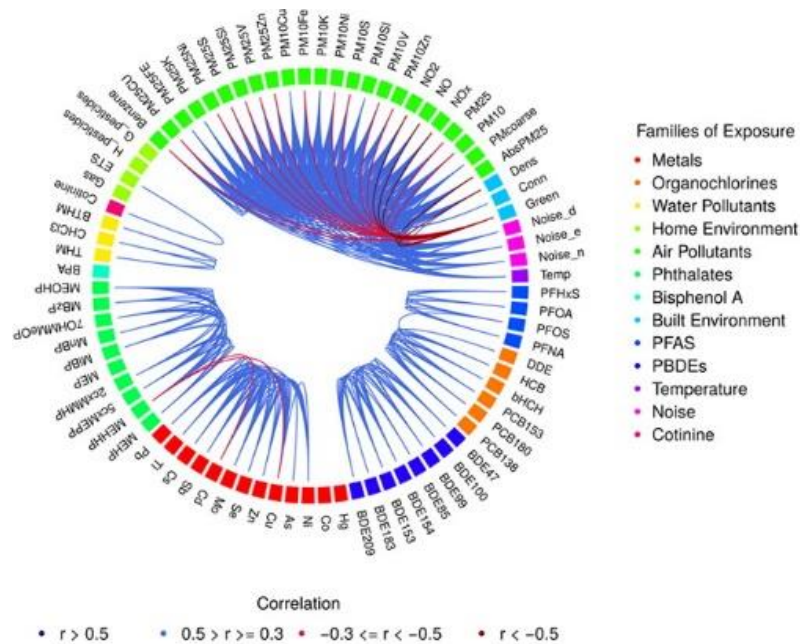


Figure 40 : Graphe Circos provenant du projet HELIX d'Horizon 2020, d'après (Robinson et al. 2015 ; Vlaanderen et al. 2017).

r : coefficient de corrélation ; HELIX : Human Early Life Exposome.

Les mélanges de biomarqueurs peuvent être évalués en utilisant le concept de quotient de danger (cf. chapitre 1, paragraphe 2.5 ; chapitre 3, paragraphe 4.2). Pour cela, les substances doivent avoir le même mode d'action. Le quotient de danger du mélange est exprimé par la somme des rapports de chaque concentration de biomarqueur d'exposition sur sa valeur de référence (HBM I, EB, etc.). Si le quotient de danger total est supérieur à 1, cela indique que le mélange est potentiellement préoccupant d'un point de vue sanitaire.

2.4 Les conclusions

Il reste encore un certain nombre de défis méthodologiques afin d'intégrer les données de biosurveillance en évaluation des risques de façon systématique. Certaines propositions devraient aider à promouvoir leur emploi comme la rédaction d'un guide d'utilisation et d'interprétation des données de biosurveillance en ERS (au niveau européen), augmenter les efforts de recherches à la fois sur les modèles, les méthodes analytiques et sur l'élaboration de valeurs sanitaires de référence (validées au niveau européen), et renforcer les études de biosurveillance (Louro et al. 2019).

3 Les perspectives et les pistes d'amélioration : aller vers l'évaluation de l'exposome

Ce travail de thèse s'est concentré sur l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition des individus aux substances chimiques à un moment donné. Actuellement le processus d'évaluation des risques s'oriente de plus en plus vers une évaluation plus complète de tous les effets potentiels et des risques liés aux expositions chimiques cumulées tout au long de la vie (Aylward 2018) (**Figure 41**).

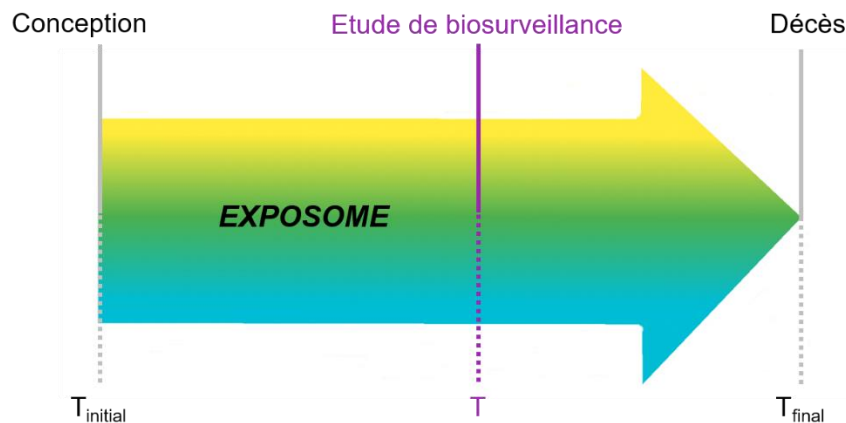


Figure 41 : Place illustrative d'une étude de biosurveillance dans la dynamique de l'exposome.

Le concept d'exposome fait référence à toutes les expositions à des facteurs environnementaux (non génétiques) auxquels un individu est soumis, de sa conception *in utero* à sa mort (Wild 2012), en tenant compte de la nature des expositions et de leur évolution dans le temps. L'exposome est composé de trois grandes catégories de facteurs pour décrire et comprendre ce qui détermine la survenue d'une maladie : les expositions internes, les expositions externes spécifiques et les expositions externes générales (**Figure 42**).

Les expositions sont issues de l'environnement externe et du mode de vie⁹⁷ des individus et sont aussi le résultat des processus biologiques internes et du métabolisme qui génèrent de nouveaux intermédiaires ou composés biologiques (Rappaport and Smith 2010). (Miller and Jones 2014) complètent cette définition en suggérant que l'exposome est la somme de toutes les forces externes et des réponses biologiques associées qui agiraient aussi sur le génome d'un individu tout au long de sa vie. L'étude de l'exposome entraîne le développement et l'application d'outils qui permettent d'aller vers une approche plus holistique de l'exposition dans les études épidémiologiques (Choi *et al.* 2015 ; Cui *et al.* 2016).

⁹⁷ Par exemple, l'alimentation, le stress, le tabagisme, les produits chimiques, les médicaments, les microbes, le bruit, etc.

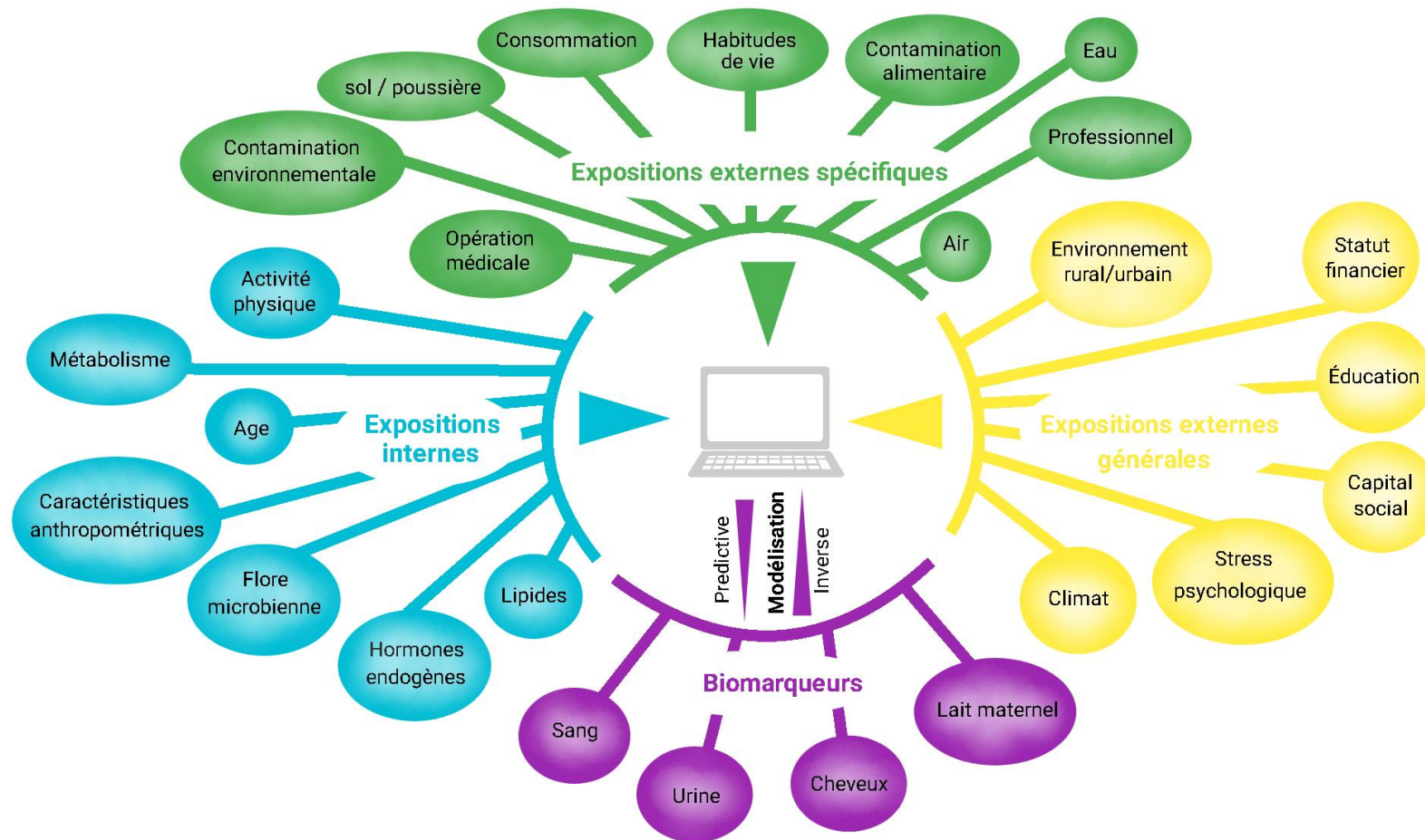


Figure 42 : Exemple de représentation de l'exposome d'un individu.

Les trois grandes catégories de facteurs décrivant l'exposome sont représentées avec des exemples. La catégorie des biomarqueurs comprend les biomarqueurs d'exposition, d'effet et de susceptibilité. La partie centrale de la figure représente un individu pour lequel le lien est fait entre les trois catégories de facteurs et la mesure de biomarqueurs grâce à des outils et modèles (exposition agrégée, combinée, cumulée ; modèles toxicocinétiques, toxicodynamiques, et à fondement physiologique).

Le développement du concept d'exposome, ainsi que sa mise en œuvre en épidémiologie environnementale et en évaluation des risques chimiques, sont intimement liés à la masse croissante de données de biosurveillance des substances chimiques (Aylward 2018).

3.1 Mesurer l'exposome

La mesure de l'exposome n'implique pas seulement la mesure des biomarqueurs d'exposition aux substances chimiques : elle intègre également la façon dont les substances chimiques vont affecter la biologie de l'individu (Dennis *et al.* 2016), en incluant les biomarqueurs d'effet⁹⁸ et de susceptibilité⁹⁹. Ces effets sont par exemple une liaison à des macromolécules, l'induction de changements structurels (mutation de l'ADN, adduits¹⁰⁰, modifications épigénétiques¹⁰¹, etc.), la perturbation des fonctions enzymatiques, ou des dommages causés par des espèces réactives d'oxygène ou d'azote, etc. Ces effets sont mesurés grâce aux méthodes dites « omiques »¹⁰² (approches exposomiques) :

- Epigénomique : étude de l'ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule ;
- Transcriptomique : étude de l'ensemble des acides ribonucléiques messager (ARNm) produits lors du processus de transcription d'un génome. Elle repose sur la quantification systématique de ces ARNm, permettant d'avoir une indication relative du taux de transcription de différents gènes dans des conditions données ;
- Protéomique : étude permettant d'identifier, de quantifier et caractériser finement les protéines présentes dans un échantillon biologique et ainsi d'obtenir des données fonctionnelles (localisation, modifications, identification de protéines partenaires, sites de liaison de ligands) ;
- Métabolomique : mesure quantitative du changement dynamique des métabolites de faible poids moléculaire et de leurs intermédiaires dans les organismes vivants en réponse à des stimuli externes ou à une modification génétique ;
- Métallomique : étude de la distribution des métaux et de leurs formes chimiques dans une matrice biologique ;
- Adductomique : détection des adduits d'ADN.

Les effets des expositions sont atténués par des processus continus comme la réparation de l'ADN, l'autophagie, la lyse des protéines endommagées, etc., mais parfois, ils peuvent aussi

⁹⁸ Altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte, confirmée ou possible, de l'état de santé, ou à une maladie.

⁹⁹ Indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique.

¹⁰⁰ Molécule liée à l'ADN provoquant une altération de l'information génétique.

¹⁰¹ Changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires.

¹⁰² Outils de biologie moléculaire permettant de décrire et de comprendre le fonctionnement biologique d'un organisme.

être majorés. L'impact biologique des expositions est constitué par l'effet de l'exposition et les processus mis en œuvre pour les atténuer ou les majorer.

Les méthodes analytiques présentées dans cette thèse sont basées sur des approches ciblées (cf. **chapitre 1, paragraphe 1.3** et **Annexe 4**). Elles permettent d'évaluer en routine quelques centaines de substances chimiques, alors que les approches exposomiques (non-ciblées) permettent d'examiner des milliers de substances chimiques auxquelles les individus sont exposés quotidiennement de façon directe ou par les conséquences des expositions (Dennis *et al.* 2017). Par exemple, la métabolomique à haute résolution permet de surveiller plus de 1 500 métabolites avec une quantité relativement faible d'échantillons biologiques ($\leq 100 \mu\text{L}$) et pour le coût d'une seule analyse de biosurveillance traditionnelle de 8 à 10 substances chimiques ciblées (Dennis *et al.* 2017).

Les approches non-ciblées sont capables de détecter, mesurer et d'identifier des analytes non ciblés à la fois dans les milieux environnementaux et dans les échantillons biologiques (Aylward 2018). Les approches ciblées et non ciblées sont complémentaires, car les méthodes non ciblées sont mieux adaptées pour identifier les composés émergents, et les méthodes ciblées sont les plus performantes pour générer des données de surveillance quantitatives sur des substances chimiques connues (Aylward 2018).

3.2 Les études sur l'exposome

L'étude de l'exposome repose sur l'évaluation de l'exposition, tant interne qu'externe, et sur l'utilisation des biomarqueurs pour faciliter cette tâche. Le facteur clé dans la description de l'exposome est la capacité à mesurer les expositions et leurs effets (Bevan *et al.* 2017). Plusieurs études tentent actuellement de décrire l'exposome de différentes populations et de développer les outils nécessaires à sa compréhension.

Le projet EXPOsOMICS¹⁰³ est l'un des premiers projets européens sur l'exposome à grande échelle (Turner *et al.* 2018 ; Vineis *et al.* 2017). Les résultats obtenus ont fait valoir que les contaminants environnementaux entraînaient la perturbation d'un ou plusieurs « chemin(s) de l'effet néfaste » (« *adverse outcome pathway* », AOP) qui est une construction conceptuelle rassemblant les connaissances sur le lien entre un événement moléculaire initiateur, tel qu'une interaction entre une substance chimique et un récepteur moléculaire, et un effet néfaste à un niveau pertinent pour l'évaluation des risques (réponses biochimiques, réponses cellulaires, réponses des organes tissulaires, réponses individuelles, réponses de la population). Le projet a apporté la preuve de principe qu'une approche « Exposome » peut conduire à des découvertes importantes qui ont un impact à la fois sur la connaissance des mécanismes liant l'exposition à des substances chimiques avec les maladies, et sur l'action préventive et réglementaire.

¹⁰³ Commencé en 2012 et 2017, financé par le « 7th EU Research Framework Programme » (FP7-Environment).

Un centre de recherches sur l'exposome « *Health and Exposome Research Center: Understanding Lifetime Exposure* » (HERCULES) est financé depuis 2013 par l'Institut national des sciences de la santé environnementale de l'Université Emory (Niedzwiecki and Miller 2018). Son but est de fournir l'infrastructure et l'expertise nécessaires pour développer et affiner de nouveaux outils et technologies afin de faire progresser la recherche sur l'exposome, ainsi que de promouvoir la recherche sur les sciences de la santé environnementale en général.

D'autres projets sont en cours comme le projet HELIX, (Maitre *et al.* 2018 ; Stratakis *et al.* 2020 ; Turner *et al.* 2018 ; Vrijheid *et al.* 2020 ; Warembourg *et al.* 2019a ; Warembourg *et al.* 2019b). Ce projet collaboratif porte sur six études longitudinales de cohortes de naissance, établies et en cours, dans six pays européens (France, Grèce, Lituanie, Norvège, Espagne et Royaume-Uni). Il a pour but de mettre en œuvre des outils et des méthodes¹⁰⁴ pour caractériser « l'exposome dans les premières années de vie » dans une cohorte prospective. La grossesse et les premières années de vie sont reconnues pour être des périodes très sensibles aux facteurs environnementaux, dont les conséquences surviennent tout au long de la vie. Il s'agit donc d'étudier le point de départ de l'exposome. Les résultats de ce projet devraient permettre de mieux comprendre la relation entre l'exposition, la santé, la croissance et le développement de l'enfant.

De son côté, le projet européen HEALS (*cf.* **paragraphe 2.3.2.3**) vise à estimer l'exposome externe d'un individu en intégrant des données de surveillance environnementale (phtalates, chrome, mercure et plomb), de SIG, et de facteurs de stress (champs électromagnétiques, lumière ultraviolette). Une approche probabiliste a été choisie pour modéliser l'exposition à long terme en incluant différents microenvironnements, des modèles temps-activité et trajectoire de vie, divers facteurs tels que l'âge, le sexe, la situation géographique ou encore le niveau d'éducation (Li *et al.* 2019 ; Sarigiannis 2019).

Enfin, le projet « *Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals* » (PARC)¹⁰⁵, coordonné par l'Anses, est un nouveau programme de recherche et d'innovation de l'Union européenne¹⁰⁶ (Horizon Europe, 2021-2027). Il vise à soutenir l'évaluation et la gestion du risque chimique au niveau national et européen, en intégrant de nouvelles données, connaissances, méthodes, réseaux et les compétences nécessaires pour relever les défis actuels en matière de sécurité sanitaire. Un partenariat sera engagé avec les différents projets financés par l'UE comme HBM4EU, EUROMIX, HELIX, HEALS, EXPOsOMICS, etc.

¹⁰⁴ Approches omiques, méthodes spatiales basées sur la télédétection et les SIG, dispositifs d'exposition individuelle, outils statistiques pour les expositions combinées et des méthodologies de la charge de morbidité.

¹⁰⁵ https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-chemical-risk-assessment.pdf.

¹⁰⁶ https://ec.europa.eu/info/horizon-europe_en.

3.3 Les conclusions

Il reste de grands défis à relever pour développer le concept d'exposome en une approche réalisable, notamment avec la prise en compte de fenêtres d'exposition d'intérêt multiples et longitudinales, de la variabilité temporelle, de la connaissance de l'incertitude de l'exposition dans une étude d'exposome, de l'intégration des données omiques et du développement de techniques statistiques puissantes pour analyser les associations entre les données d'exposome et les effets néfastes sur la santé (Choi *et al.* 2015).

4 La bibliographie

- AFSSA Opinion of the French Food Safety Agency (Afssa) on the establishment of relevant maximum levels for non dioxin-like polychlorobiphenyls (NDL-PCB) in some foodstuffs 2007.
- AFSSA Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaire des niveaux d'imprégnation de la population française en PCB.
- AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux bénéfices / risques liés à la consommation de poissons. 2010b.
- ANGERER, J., L. L. AYLWARD, S. M. HAYS, B. HEINZOW, et al. Human biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*, Sep 2011, 214(5), 348-360.
- ANGERER, J., U. EWERS AND M. WILHELM Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*, May 2007, 210(3-4), 201-228.
- ANSES. Avis relatif à l'interprétation des résultats de l'étude nationale Anses/InVS d'imprégnation aux PCB des consommateurs de poissons d'eau douce. Maisons-Alfort: 2011a.
- ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 2 - Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. 2011b.
- ANSES. Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011c.
- ANSES. Avis de l'Anses relatif à l'Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013a.
- ANSES Avis de l'Anses relatif aux recommandations sur les bénéfices et les risques liés à la consommation de produits de la pêche dans le cadre de l'actualisation des repères nutritionnels du PNNS 2013b.
- ANSES. Poissons et produits de la pêche, conseils de consommation. In., 2016.
- APEL, P., J. ANGERER, M. WILHELM AND M. KOLOSSA-GEHRING New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*, Mar 2017, 220(2 Pt A), 152-166.
- APEL, P., C. ROUSSELLE, R. LANGE, F. SISSOKO, et al. Human biomonitoring initiative (HBM4EU) - Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2020/09/01/ 2020, 230, 113622.

- ASIMINA, S., D. CHAPIZANIS, S. KARAKITSIOS, P. KONTOROUPI, et al. Assessing and enhancing the utility of low-cost activity and location sensors for exposure studies. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2018/02/20 2018, 190(3), 155.
- AYLWARD, L. L. Integration of biomonitoring data into risk assessment. *Current Opinion in Toxicology*, 2018/06/01/ 2018, 9, 14-20.
- AYLWARD, L. L. AND S. M. HAYS Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) (CAS No. 94-75-7). *Regul Toxicol Pharmacol*, Aug 2008, 51(3 Suppl), S37-48.
- AYLWARD, L. L., S. M. HAYS, R. SMOLDERS, H. M. KOCH, et al. Sources of variability in biomarker concentrations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2014, 17(1), 45-61.
- AYLWARD, L. L., S. M. HAYS AND A. ZIDEK Variation in urinary spot sample, 24 h samples, and longer-term average urinary concentrations of short-lived environmental chemicals: implications for exposure assessment and reverse dosimetry. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2017, 27(6), 582-590.
- AYLWARD, L. L., K. IRWIN, A. ST-AMAND, A. NONG, et al. Screening-level Biomonitoring Equivalents for tiered interpretation of urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) in a risk assessment context. *Regul Toxicol Pharmacol*, Feb 2018, 92, 29-38.
- AYLWARD, L. L., C. R. KIRMAN, J. L. ADGATE, L. M. MCKENZIE, et al. Interpreting variability in population biomonitoring data: role of elimination kinetics. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, Jul 2012, 22(4), 398-408.
- BAE, W. D., S. ALKOBAISI, W. MEYERS, S. NARAYANAPPA, et al. 2016. Voronoi maps: an approach to individual-based environmental exposure estimation. In *Proceedings of the Proceedings of the 31st Annual ACM Symposium on Applied Computing*, Pisa, Italy 2016 Association for Computing Machinery, 596–603.
- BAE, W. D., S. NARAYANAPPA, S. ALKOBAISI AND C. C. LIU A real-time health monitoring system for evaluating environmental exposures. *Journal of Software*, 2013, 8(4), 791-801.
- BÉCHAUX, C., M. ZEILMAKER, M. MERLO, B. BOKKERS, et al. An integrative risk assessment approach for persistent chemicals: A case study on dioxins, furans and dioxin-like PCBs in France. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2014/10/01/ 2014, 70(1), 261-269.
- BERGLUND, M., C.-G. ELINDER AND L. JÄRUP *Human exposure assessment - An introduction*. Edition ed.: WHO, 2001.
- BEVAN, R., T. BROWN, F. MATTHIES, C. SAMS, et al. Human biomonitoring data collection from occupational exposure to pesticides. *EFSA Supporting Publications*, 2017, 14(3), 1185E.
- CADE, J. E. Measuring diet in the 21st century: use of new technologies. *Proc Nutr Soc*, Aug 2017, 76(3), 276-282.
- CALAFAT, A. M. The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey and human exposure to environmental chemicals. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2012/02/01/ 2012, 215(2), 99-101.
- CARSTENSEN, B. Age–period–cohort models for the Lexis diagram. *Statistics in Medicine*, 2007, 26(15), 3018-3045.
- CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2019.
- CHEN, T., J. CLARK, M. RIDDLES, L. MOHADJER, et al. National Health and Nutrition Examination Survey, 2015–2018: Sample design and estimation procedures. 2020.

- CHOI, J., T. AARØE MØRCK, A. POLCHER, L. E. KNUDSEN, et al. Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. EFSA Supporting Publications, 2015, 12(2), 724E.
- CHOI, J., L. E. KNUDSEN, S. MIZRAK AND A. JOAS Identification of exposure to environmental chemicals in children and older adults using human biomonitoring data sorted by age: Results from a literature review. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2017/03/01/ 2017, 220(2, Part A), 282-298.
- CLEWELL, H. J., Y. M. TAN, J. L. CAMPBELL AND M. E. ANDERSEN Quantitative interpretation of human biomonitoring data. Toxicol Appl Pharmacol, Aug 15 2008, 231(1), 122-133.
- CUI, Y., D. M. BALSHAW, R. K. KWOK, C. L. THOMPSON, et al. The Exposome: Embracing the Complexity for Discovery in Environmental Health. Environ Health Perspect, Aug 1 2016, 124(8), A137-140.
- DÉCISION DE LA COMMISSION DU 27 DÉCEMBRE 2000 concernant la non-inscription de la perméthrine dans l'annexe I de la directive 91/414/CEE du Conseil et le retrait des autorisations accordées aux produits phytopharmaceutiques contenant cette substance active [notifiée sous le numéro C(2000) 4140] (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
- DEN HOND, E., M. PAULUSSEN, T. GEENS, L. BRUCKERS, et al. Biomarkers of human exposure to personal care products: Results from the Flemish Environment and Health Study (FLEHS 2007–2011). Science of The Total Environment, 2013/10/01/ 2013, 463-464, 102-110.
- DENNIS, K. K., S. S. AUERBACH, D. M. BALSHAW, Y. CUI, et al. The Importance of the Biological Impact of Exposure to the Concept of the Exposome. Environmental Health Perspectives, 2016, 124(10), 1504-1510.
- DENNIS, K. K., E. MARDER, D. M. BALSHAW, Y. CUI, et al. Biomonitoring in the Era of the Exposome. Environmental Health Perspectives, 2017, 125(4), 502-510.
- DIOUF, I., M. A. CHARLES, P. DUCIMETIÈRE, A. BASDEVANT, et al. Utilisation de l'approche âge-période-cohorte pour l'étude de l'évolution de la prévalence de l'obésité en France dans les études ObEpi. Obésité, 2010/12/01 2010, 5(4), 109-116.
- DONAIRE-GONZALEZ, D., A. CURTO, A. VALENTÍN, S. ANDRUSAITYTE, et al. Personal assessment of the external exposome during pregnancy and childhood in Europe. Environmental Research, 2019, 174, 95-104.
- DONG, Z., C. LIU, Y. LIU, K. YAN, et al. Using publicly available data, a physiologically-based pharmacokinetic model and Bayesian simulation to improve arsenic non-cancer dose-response. Environment International, 2016/07/01/ 2016, 92-93, 239-246.
- DUFOUR, P., C. PIRARD AND C. CHARLIER Determination of phenolic organohalogenes in human serum from a Belgian population and assessment of parameters affecting the human contamination. Science of The Total Environment, 2017/12/01/ 2017, 599-600, 1856-1866.
- EFSA. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) , perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts (Question No EFSA-Q-2004-163). Parma, Italy: 2008.
- EFSA Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. EFSA Journal, 2018, 16(12), 5194.
- EFSA Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal, 2020, 18(9), 6223.

- EFSA, D. ARCELLA AND J. A. GÓMEZ RUIZ Use of cut-off values on the limits of quantification reported in datasets used to estimate dietary exposure to chemical contaminants. EFSA Supporting Publications, 2018, 15(7), 1452E.
- ETCHEVERS, A., P. BRETIN, C. LECOFFRE, M.-L. BIDONDO, et al. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008–2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2014/04/01/ 2014, 217(4), 528-537.
- FALQ, G., A. ZEGHNOUN, M. PASCAL, M. VERNAY, et al. Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006-2007). *Environment International*, 2011, 37(3), 565-571.
- FERLAND, S., J. CÔTÉ, M. RATELLE, R. THUOT, et al. Detailed Urinary Excretion Time Courses of Biomarkers of Exposure to Permethrin and Estimated Exposure in Workers of a Corn Production Farm in Quebec, Canada. *Ann Occup Hyg*, 2015, 59(9), 1152-1167.
- FILLOL, C., A. BALICCO, A. OLEKO, M. BIDONDO, et al. Exposition aux polluants du quotidien de la population française en 2014-2016 d'après l'étude Esteban. *Bull Epidémiol Hebd*, 2020, 18.
- FRÉRY, N., L. GULDNER, A. S. SAOUDI, R. GARNIER, et al. 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.
- GILL, R., S. DATTA AND S. DATTA A statistical framework for differential network analysis from microarray data. *BMC Bioinformatics*, 2010/02/19 2010, 11(1), 95.
- GONZÁLEZ-ALZAGA, B., M. LACASAÑA, A. F. HERNÁNDEZ, J. P. ARREBOLA, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and predictors of exposure in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environmental Pollution*, 2018/06/01/ 2018, 237, 685-694.
- GOTTI, A., D. SARIGIANNIS, M. PERSICO, J. VISAVE, et al. Report on optimized sampling schemes for rapidly metabolized and persistent/bioaccumulative substances. 2019.
- HAYS, S. M. AND L. L. AYLWARD Interpreting human biomonitoring data in a public health risk context using Biomonitoring Equivalents. *Int J Hyg Environ Health*, Feb 2012, 215(2), 145-148.
- HAYS, S. M., R. A. BECKER, H. W. LEUNG, L. L. AYLWARD, et al. Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*, Feb 2007, 47(1), 96-109.
- IPCS *Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals*. Edition ed. Geneva, Switzerland: WHO, ILO, UNEP, 2009. ISBN 978 92 4 157239 2.
- IPCS *Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment*. Edition ed., 2010a. ISBN 978921500906.
- IPCS *WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards*. Edition ed., 2010b. ISBN 978 92 4 154807 6.
- LANGFELDER, P. AND S. HORVATH WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics*, 2008/12/29 2008, 9(1), 559.
- LI, N., R. FRIEDRICH, C. N. MAESANO, E. MEDDA, et al. Lifelong exposure to multiple stressors through different environmental pathways for European populations. *Environmental Research*, 2019, 179.

- LIN, Y.-J., J.-L. HSIAO AND H.-T. HSU Integration of biomonitoring data and reverse dosimetry modeling to assess population risks of arsenic-induced chronic kidney disease and urinary cancer. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020/12/15/ 2020, 206, 111212.
- LOH, M., D. SARIGIANNIS, A. GOTTI, S. KARAKITSIOS, et al. How Sensors Might Help Define the External Exposome. *Int J Environ Res Public Health*, Apr 18 2017, 14(4).
- LOPRINZI, P. D., H. LEE, B. J. CARDINAL, C. J. CRESPO, et al. The relationship of actigraph accelerometer cut-points for estimating physical activity with selected health outcomes: results from NHANES 2003-06. *Res Q Exerc Sport*, Sep 2012, 83(3), 422-430.
- LOURO, H., M. HEINÄLÄ, J. BESSEMS, J. BUEKERS, et al. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2019/06/01/ 2019, 222(5), 727-737.
- MAITRE, L., J. DE BONT, M. CASAS, O. ROBINSON, et al. Human Early Life Exposome (HELIX) study: A European population-based exposome cohort. *BMJ Open*, 2018, 8(9).
- MILLER, G. W. AND D. P. JONES The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci*, Jan 2014, 137(1), 1-2.
- NIEDZWIECKI, M. M. AND G. W. MILLER. HERCULES: An academic center to support exposome research. In *Unraveling the Exposome: A Practical View*. 2018, p. 339-348.
- NIEUWENHUIJSEN, M. J. *Exposure Assessment in Environmental Epidemiology*. Edition ed.: Oxford University PressPrint, 2015. ISBN 9780199378784.
- NIEUWENHUIJSEN, M. J., D. DONAIRE-GONZALEZ, M. FORASTER, D. MARTINEZ, et al. Using personal sensors to assess the exposome and acute health effects. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11(8), 7805-7819.
- OUGIER, E., L. BODIN, C. ROTH AND C. ROUSSELLE. Roadmap for PBTK/TD model refinement and analysis for priority substances 2017.
- OUGIER, E., F. ZEMAN, J.-P. ANTIGNAC, C. ROUSSELLE, et al. Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human Biomonitoring Guidance Value (HBM-GVs) derived for Bisphenol A. In submission, 2021.
- PAUSTENBACH, D. AND D. GALBRAITH Biomonitoring: is body burden relevant to public health? *Regul Toxicol Pharmacol*, Apr 2006, 44(3), 249-261.
- PAVUK, M., J. R. OLSON, W. A. WATTIGNEY, N. D. DUTTON, et al. Predictors of serum polychlorinated biphenyl concentrations in Anniston residents. *Science of The Total Environment*, 2014/10/15/ 2014, 496, 624-634.
- PENNSYLVANIA DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL PROTECTION. Commonwealth of Pennsylvania Fish Consumption Advisories. In., 2020.
- PINO, A., F. CHIAROTTI, G. CALAMANDREI, A. GOTTI, et al. Human biomonitoring data analysis for metals in an Italian adolescents cohort: An exposome approach. *Environmental Research*, 2017/11/01/ 2017, 159, 344-354.
- PITARAKI, N. I., E. I. TOLIS, I. A. SAKELLARIS, M. A. SIARGA, et al. 2015. Estimating individual exposure by human monitoring. In *Proceedings of the Conference: 18th MESAEP International Symposium* 2015.
- PLEIL, J. D. AND J. R. SOBUS Estimating lifetime risk from spot biomarker data and intraclass correlation coefficients (ICC). *J Toxicol Environ Health A*, 2013, 76(12), 747-766.
- PLEIL, J. D., M. A. G. WALLACE, M. A. STIEGEL AND W. E. FUNK Human biomarker interpretation: the importance of intra-class correlation coefficients (ICC) and their calculations based on

- mixed models, ANOVA, and variance estimates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2018, 21(3), 161-180.
- QUINDROIT, P., A. CRÉPET AND C. BROCHOT Estimating human exposure to pyrethroids' mixtures from biomonitoring data using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environmental Research*, 2021/01/01/ 2021, 192, 110281.
- RAPPAPORT, S. M. AND M. T. SMITH *Epidemiology. Environment and disease risks. Science* (New York, N.Y.), 2010, 330(6003), 460-461.
- RÈGLEMENT (CE) N° 1881/2006 DE LA COMMISSION DU 19 DÉCEMBRE 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires.
- REYNDERS, H., A. COLLES, B. MORRENS, M. MAMPAEY, et al. The added value of a surveillance human biomonitoring program: The case of FLEHS in Flanders (Belgium). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2017/03/01/ 2017, 220(2, Part A), 46-54.
- RIEDERER, A. M., R. E. HUNTER, JR., S. W. HAYDEN AND P. B. RYAN Pyrethroid and organophosphorus pesticides in composite diet samples from Atlanta, USA adults. *Environ Sci Technol*, Jan 1 2010, 44(1), 483-490.
- ROBINSON, O., X. BASAGANA, L. AGIER, M. DE CASTRO, et al. The Pregnancy Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environ Sci Technol*, Sep 1 2015, 49(17), 10632-10641.
- RUSIN, M., E. ARSAND AND G. HARTVIGSEN Functionalities and input methods for recording food intake: a systematic review. *Int J Med Inform*, Aug 2013, 82(8), 653-664.
- SABBIONI, G., J.-D. BERSET AND B. W. DAY Is It Realistic to Propose Determination of a Lifetime Internal Exposome? *Chemical Research in Toxicology*, 2020/08/17 2020, 33(8), 2010-2021.
- SALA, C.-A. Contribution du modèle Age-Période-Cohorte à l'étude de l'épizootie d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine en France et en Europe. *Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I*, 2009. Français. NNT : 2009LYO10280. tel-00830603. 2009.
- SANTÉ CANADA. Les équivalents de biosurveillance comme outil d'évaluation des données de biosurveillance à l'échelle de la population : Perspective de Santé Canada. Ottawa (Ontario): 2016.
- SAOUDI, A., C. DEREUMEUX, S. GORIA, B. BERAT, et al. Prenatal exposure to lead in France: Cord-blood levels and associated factors: Results from the perinatal component of the French Longitudinal Study since Childhood (Elfe). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2018/04/01/ 2018, 221(3), 441-450.
- SARIGIANNIS, D. A. The HEALS Project. In M.A. DAGNINO S. ed. *Unraveling the Exposome*. Springer, 2019.
- SCHWEDLER, G., A. CONRAD, E. RUCIC, H. M. KOCH, et al. Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014–2017. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2020/08/01/ 2020, 229, 113397.
- SEXTON, K., L. NEEDHAM AND J. PIRKLE *Human Biomonitoring of Environmental Chemicals*. Edtion ed., 2004.
- SMOLDERS, R., H. M. KOCH, R. K. MOOS, J. COCKER, et al. Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 1: metals. *Toxicol Lett*, Dec 1 2014, 231(2), 249-260.

- SOBUS, J. R., Y.-M. TAN, J. D. PLEIL AND L. S. SHELDON A biomonitoring framework to support exposure and risk assessments. *Science of The Total Environment*, 2011/10/15/ 2011, 409(22), 4875-4884.
- SPF. Imprégnation de la population française par les retardateurs de flamme bromés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice 2019.
- STACY, S. L., M. ELIOT, T. ETZEL, G. PAPANDONATOS, et al. Patterns, Variability, and Predictors of Urinary Triclosan Concentrations during Pregnancy and Childhood. *Environmental Science & Technology*, 2017/06/06 2017, 51(11), 6404-6413.
- STRATAKIS, N., D. V. CONTI, E. BORRAS, E. SABIDO, et al. Association of Fish Consumption and Mercury Exposure During Pregnancy With Metabolic Health and Inflammatory Biomarkers in Children. *JAMA network open*, 2020, 3(3), e201007.
- TAN, Y.-M., K. H. LIAO, R. B. CONOLLY, B. C. BLOUNT, et al. Use of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Identify Exposures Consistent With Human Biomonitoring Data for Chloroform. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2006/10/01 2006, 69(18), 1727-1756.
- TOHON, H., A. NONG, M. MOREAU, M. VALCKE, et al. Reverse dosimetry modeling of toluene exposure concentrations based on biomonitoring levels from the Canadian health measures survey. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2018/10/18 2018, 81(20), 1066-1082.
- TURNER, M. C., M. NIEUWENHUIJSEN, K. ANDERSON, D. BALSHAW, et al. Assessing the Exposome with External Measures: Commentary on the State of the Science and Research Recommendations. *Annu Rev Public Health*, Mar 20 2017, 38, 215-239.
- TURNER, M. C., P. VINEIS, E. SELEIRO, M. DIJMARESCU, et al. EXPOsOMICS: final policy workshop and stakeholder consultation. *BMC Public Health*, February 15 2018, 18(1), 260.
- U.S. EPA. Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). 2016a.
- U.S. EPA. Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). 2016b.
- U.S. EPA. Guidelines for Human Exposure Assessment. Washington, D.C.: 2019. EPA/100/B-19/001.
- VANACKER, M., P. QUINDROIT, K. ANGELI, C. MANDIN, et al. Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population. *Food and Chemical Toxicology*, 2020/09/01/ 2020, 143, 111519.
- VERNET, C., C. PHILIPPAT, A. M. CALAFAT, X. YE, et al. Within-Day, Between-Day, and Between-Week Variability of Urinary Concentrations of Phenol Biomarkers in Pregnant Women. *Environmental Health Perspectives*, 2018, 126(3), 037005-037005.
- VINEIS, P., M. CHADEAU-HYAM, H. GMUENDER, J. GULLIVER, et al. The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2017, 220(2 Pt A), 142-151.
- VLAANDEREN, J., I. OTTENBROS, R. VERMEULEN, E. GOVARTS, et al. HBM mixture database description and proposal statistical analysis plan 2017.
- VON GOETZ, N., R. PIROW, A. HART, E. BRADLEY, et al. Including non-dietary sources into an exposure assessment of the European Food Safety Authority: The challenge of multi-sector chemicals such as Bisphenol A. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2017/04/01/ 2017, 85, 70-78.

- VRJHEID, M., S. FOSSATI, L. MAITRE, S. MÁRQUEZ, et al. Early-life environmental exposures and childhood obesity: An exposome-wide approach. *Environmental Health Perspectives*, 2020, 128(6), 1-14.
- WAREMBOURG, C., X. BASAGAÑA, C. SEMINATI, J. DE BONT, et al. Exposure to phthalate metabolites, phenols and organophosphate pesticide metabolites and blood pressure during pregnancy. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2019a, 222(3), 446-454.
- WAREMBOURG, C., L. MAITRE, I. TAMAYO-URIA, S. FOSSATI, et al. Early-Life Environmental Exposures and Blood Pressure in Children. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019b, 74(10), 1317-1328.
- WILD, C. P. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, 2012, 41(1), 24-32.
- WYATT, L., E. J. ORTIZ, B. FEINGOLD, A. BERKY, et al. Spatial, Temporal, and Dietary Variables Associated with Elevated Mercury Exposure in Peruvian Riverine Communities Upstream and Downstream of Artisanal and Small-Scale Gold Mining. *Int J Environ Res Public Health*, Dec 15 2017, 14(12).
- XUE, J., S. V. LIU, V. G. ZARTARIAN, A. M. GELLER, et al. Analysis of NHANES measured blood PCBs in the general US population and application of SHEDS model to identify key exposure factors. *Journal Of Exposure Science And Environmental Epidemiology*, 01/15/online 2014, 24, 615.
- YE, X., L. Y. WONG, A. M. BISHOP AND A. M. CALAFAT Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect*, Jul 2011, 119(7), 983-988.

CONCLUSION GENERALE

L'évaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux substances chimiques suscite un intérêt croissant de la population. Depuis des décennies, elle est au cœur des préoccupations des instances nationales et internationales qui œuvrent à son amélioration, comme en témoigne leur investissement constant dans des projets d'innovations et de recherches dans ce domaine.

Cette évaluation des risques est conduite selon une méthode évolutive pour prendre en compte les résultats de ces innovations et travaux de recherches. Ainsi, elle tend à ne plus être conduite par rapport à une voie ou un vecteur d'exposition unique, mais dans sa globalité, intégrant l'exposition agrégée, cumulée, ou combinée aux substances. Les biomarqueurs d'exposition sont de bons indicateurs pour rendre compte de l'étendue de cette exposition. Le travail mené dans cette thèse a montré qu'il était possible de combiner les données provenant de l'évaluation des expositions externes et internes dans le cadre d'une évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques en proposant une démarche méthodologique rétablissant la connexion entre ces deux approches. Complémentaires, elles permettent, lorsqu'elles sont considérées ensemble, de réduire un certain nombre d'incertitudes dans l'ERS, qui persisteraient si elles étaient utilisées séparément. L'apport des données de biosurveillance en ERS est indéniable, mais il reste encore fragile compte tenu des limites évoquées dans ce mémoire.

Le travail réalisé dans cette thèse s'est focalisé sur l'étude de deux grandes familles de substances chimiques : les polychlorobiphényles et les pyréthriinoïdes. Elles permettent de couvrir un champ large en termes de propriétés physico-chimiques et de schémas d'exposition : substances persistantes *vs* peu persistantes dans l'environnement, substances peu ou lentement métabolisées *vs* substances rapidement métabolisées, substances présentes dans l'alimentation *vs* substances présentes dans l'environnement. La pluralité de ces situations a permis de construire une démarche méthodologique potentiellement applicable à toutes les familles de substances.

Le travail a également été conduit sur la population adulte, mais il est tout à fait transposable à d'autres populations, notamment celles plus à risque. Les populations spécifiques les plus étudiées en ERS sont les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les professionnels, du fait de leur sensibilité et/ou susceptibilité accrues. Les changements physiologiques ou de comportement, l'immaturation du système biologique ou encore les conditions particulières d'exposition, en font des populations de choix pour l'ERS, car la probabilité de survenue d'effets néfastes sur leur santé est plus importante. En disposant des informations pertinentes sur les voies et facteurs d'exposition, les processus ADME, les biomarqueurs d'exposition et sur les paramètres nécessaires à la modélisation, la démarche proposée permettrait d'évaluer les risques sanitaires pour ces populations.

Ainsi l'intégration des données de biosurveillance en ERS est un atout incontestable qui pourrait être renforcé en encourageant la transversalité multidisciplinaire entre les agences qui produisent des évaluations des expositions internes, comme SPF, et externes, comme l'Anses. Ceci se traduirait par l'harmonisation des concepts et des pratiques, comme l'élaboration des valeurs de référence, par la conduite d'études mêlant à la fois la mesure de la contamination environnementale, des biomarqueurs et des facteurs d'exposition en s'orientant vers un suivi personnalisé de l'individu, et en adaptant la stratégie de prélèvement biologique en fonction des schémas d'exposition aux substances chimiques. Ces efforts de recherche dans ces domaines contribuent à l'amélioration continue de l'évaluation des risques sanitaires pour la population.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LES MATRICES, LES POPULATIONS CIBLES ET LES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION MESURES DANS LES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE	288
ANNEXE 2 : LES METHODES D'IDENTIFICATION DU DANGER.....	291
ANNEXE 3 : LES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE A L'INTERNATIONAL.....	292
ANNEXE 4 : LES METHODES ANALYTIQUES EN BIOSURVEILLANCE.....	294
ANNEXE 5 : L'EVALUATION DE L'EXPOSITION ALIMENTAIRE AUX PCB	296
ANNEXE 6 : LE MODELE PBTK DE L'ARTICLE 4.....	297
ANNEXE 7 : L'ANALYSE DES SOURCES D'INCERTITUDE RELATIVES AUX TRAVAUX SUR LES PYRETHRINOÏDES	302
ANNEXE 8 : LES SAISINES RELATIVES A LA THEMATIQUE DES PCB DANS LES PRODUITS DE LA PECHE.....	304
ANNEXE 9 : LES REPRESENTATIONS GRAPHIQUES DES CONCENTRATIONS EN DCCA PROVENANT D'ENNS ET DU MODELE PBTK	307

Annexe 1 : Les matrices, les populations cibles et les biomarqueurs d'exposition mesurés dans les études de biosurveillance

Les tableaux ci-dessous présentent les matrices biologiques utilisées dans les études de biosurveillance en fonctions des populations étudiées ainsi que des biomarqueurs d'exposition d'intérêt. Les tableaux indiquent également les limites associées à l'utilisation de ces matrices. Des exemples de substances chimiques sont indiquées en italique.

Tableau 14 : Matrices biologiques bien documentées utilisées en biosurveillance humaine, d'après (WHO 2015) (1).

Matrice	Population	Avantages	Limites	Substances chimiques
Sang / sérum / plasma	Générale	Concentration en équilibre avec les organes et tissus	Méthode invasive, besoin de personnel formé et de matériel spécial Limiter en volume Conditions spéciales de transport et expédition	POP ETM COV <i>(alkylphénols, mercure, plomb, PBDE, PCDD/F, PCB, PFC, phtalates, pesticides organochlorés, pesticides organophosphorés)</i>
Urine	Générale	Méthode non-invasive, facile à collecter Pas de limite de volume Analyse des métabolites	Composition varie dans le temps	ETM COV <i>(mercure, cadmium, arsenic, composés organochlorés, BPA, pesticides organophosphorés, parabènes, phtalates, HAP, benzène)</i>
Cheveux	Générale, à l'exception des nouveau-nés, personnes chauves ou âgées	Méthode non-invasive. Formation courte requise pour échantillonnage Pas de condition spécifique de transport ou stockage Information sur l'exposition longue Analyse pas segmentation possible.	Matrice exposée à la contamination environnementale, contamination croisée Variabilité liée à l'utilisation de soins sur le cheveux	ETM POP <i>(mercure total, méthylmercure, arsenic, cadmium, parabènes, composés organochlorés).</i>

Référence

WHO: Human biomonitoring: facts and figures. Geneva: 2015.

Tableau 15 : Matrices biologiques bien documentées utilisées en biosurveillance humaine, d'après (WHO 2015) (2).

Matrice	Population	Avantages	Limites	Substances chimiques
Sang du cordon ombilical	Mères et enfants	Méthode non-invasive	Disponible uniquement à la naissance dans les maternités Contraintes éthiques Conditions spéciales de transport et stockage	POP COV ETM <i>(alkylphénols, mercure, plomb, PBDE, PCDD/F, PCB, PFC, phtalates, pesticides organochlorés, pesticides organophosphorés)</i>
Lait maternel	Mères et enfants	Contient des composés lipophiles	Méthode quelque peu invasive Disponibilité restreinte Relargage durant l'allaitement	POP COV ETM <i>(alkylphénols, BPA, PCDD/F, PCB, PBDE, PFC, pesticides organochlorés, plomb, cadmium, mercure, phtalate)s</i>
Liquide amniotique	Mères et enfants		Méthode invasive Limité aux femmes durant l'amniocentèse ou lors de césarienne	POP COV ETM <i>(phtalates, mercure, pesticides organochlorés)</i>
Placenta	Mères et enfants	Méthode non-invasive	Disponibilité restreinte Requiert une homogénéisation	POP COV ETM <i>(cadmium, plomb, phtalates, mercure, BPA, PBDE, PCDD/F, PCB, HAP, pesticides organochlorés)</i>
Meconium	Enfants	Méthode non-invasive Facile à collecter Reflète l'exposition prénatale	Disponible seulement à la naissance	POP COV ETM <i>(cadmium, plomb, phtalates, mercure, PCDD/F, PCB, pesticides organochlorés)</i>
Air exhalé	Générale	Méthode non-invasive. Evaluation direct de l'exposition par l'air	Limitée au composés volatils Difficile à échantillonner, transporter et stocker	ETM COV Produits de désinfection <i>(plomb, cadmium, trihalométhanes)</i>

Référence

WHO: Human biomonitoring: facts and figures. Geneva: 2015.

Tableau 16 : Matrices biologiques peu documentées utilisées en biosurveillance humaine, d'après (WHO 2015)

Matrice	Population	Avantages	Limites	Substances chimiques
Sperme	Homme	Principalement utilisé pour mesurer des biomarqueurs d'effet	Méthode invasive.	POP COV ETM (<i>phtalates, mercure, PCDD/F, PCB, pesticides organochlorés</i>)
Salive	Générale	Méthode non-invasive Facile à collecter	Concentration de contaminants plus faible que dans le sang Requiert des méthodes analytiques sensibles Variabilité de débit et de composition L'utilisation de tampons stimulants ou absorbants pour recueillir la salive peut interférer avec l'analyse	POP COV ETM (<i>phtalates; cadmium, PCDD/F, PCB, BPA</i>)
Ongles	Générale	Méthode non-invasive Facile à collecter Pas de conditions spéciales de stockage ou transport Fournit des informations sur une exposition à court et long terme	Contamination croisée (ongles des pieds moins exposés)	ETM (<i>arsenic, mercure, cadmium, plomb</i>)
Dents de lait	Enfants	Méthode non-invasive Pas de conditions spéciales de stockage ou transport	Disponibilité restreinte	COV ETM (<i>plomb, cadmium</i>)
Sueur	Générale	Méthode non-invasive	Difficile à collecter	COV ETM (<i>plomb, cadmium</i>)

Référence

WHO: Human biomonitoring: facts and figures. Geneva: 2015.

Annexe 2 : Les méthodes d'identification du danger

Tableau 17 : Différentes méthodes d'identification du danger, d'après (Printemps N. et Rousselle C. 2018)

Types de données /études	Utilisation	Avantages	Limites
Données humaines	Recherche d'une association entre une maladie dans une population donnée et une substance chimique	<ul style="list-style-type: none"> - Cible : l'Homme - Exposition en situation réelle - Exposition aiguë et chronique possible - Informations sur des populations sensibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés de démontrer une causalité - Nombreux facteurs de confusion possible - méthode très onéreuse - Méthode très longue (cohorte)
Etude <i>in vivo</i>	Identification des organes cibles, des doses-réponses	<ul style="list-style-type: none"> - Cible : animal entier - Conditions d'exposition contrôlées - Moins coûteuse que les études chez l'Homme - Exposition chronique possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation des résultats à l'Homme - Problème éthique
Etude <i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Identification du danger - <i>Screening</i> rapide - Analyse des mécanismes d'action - En compléments des étude <i>in vivo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction du nombre d'animaux - Réduction de la durée des études - Investigation des mécanismes moléculaires/cellulaires possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne reflète pas l'intégrité et la complexité de l'organe - Système exogène de métabolisation pouvant entraîner un biais - Toxicité chronique, reprotoxique difficile à étudier
Méthodes de modélisation <i>in silico</i> , <i>in chemico</i> , OMICS	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Screening</i> rapide - Analyse des mécanismes d'action - En complément des études <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Remplacement de l'animal - Rapides - Moins coûteuses que les études <i>in vivo</i> - Reproductibles (méthode <i>in silico</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de transparence des modèles <i>in silico</i> - Reproductibilité des données OMICS

Référence

PRINTEMPS N., ROUSSELLE. C. Identification du danger. In L.T. DOC ed. Risques chimiques liés aux aliments. Principes et applications. Paris, 2018.

Annexe 3 : Les études de biosurveillance à l'international

Tableau 18 : Revue des études de biosurveillance à l'international et des projets visant à améliorer les pratiques de biosurveillance (1).

Pays	Etudes	Année
Allemagne	<i>German Environmental Specimen Bank for Human Tissues (ESBHum)</i>	1974- aujourd'hui
	<i>German Environment Surveys (GerES I – VI)</i>	1985- 2019
Flandre	<i>Flanders human biomonitoring network (FLEHS I - IV)</i>	2002- aujourd'hui
Espagne	<i>BIOAMBIENT.ES</i>	2009-2010
Italie	<i>Program for biomonitoring the Italian population exposure (PROBE)</i>	2008-2010
République Tchèque	<i>Human Biomonitoring (Cz-HBM) as part of the Environmental Health Monitoring System (EHMS)</i>	Depuis 1994
Slovénie	<i>Slovenia's national HBM programme</i>	2010-2012
Autriche	<i>Schadstoffe im Menschen ("Pollutants in Humans")</i>	2008-2011
Suède	<i>First-time healthy mothers in Uppsala</i>	1996-2006
Danemark	<i>Danish HBM studies</i>	2006-2012
Norvège	<i>The Tromsø cohort study</i>	1997-2007
	<i>The Norwegian Mother and Children Cohort Study (MoBa)</i>	1999- aujourd'hui
Finlande	<i>Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers</i>	1985- aujourd'hui
Zone arctique	<i>Arctic Monitoring and Assessment programme (AMAP)</i>	Depuis 1997
Canada	<i>Canadian Health Measures Survey (CHMS I - VI)</i>	2007-2019
	<i>Cohort Profile: The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC)</i>	2008-2011
Etats-Unis d'Amérique	<i>Northern Contaminants Program</i>	En cours
	<i>National Human Monitoring Program (NHMP) devenu National Human Adipose Tissue Survey (NHATS)</i>	1967-1987
	<i>U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)</i>	1999- aujourd'hui
	<i>National Children's study (NCS)</i>	2009-2013
Corée du Sud	<i>The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)</i>	1998-2017
	<i>Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body (KorSEP)</i>	2005-2008
	<i>Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C)</i>	2011-2012
	<i>The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study</i>	2006-2010
Japon	<i>The Tohoku Study of Child Development</i>	2001-2003
	<i>The Hokkaido Study on Environment and Children's Health</i>	2002- aujourd'hui
	<i>Japan Environmental and Children's Study (JECS)</i>	2010-2027
	<i>National Monitoring on POPs in human milk of China</i>	2007
Chine	<i>National Human Biomonitoring Program</i>	2017-2018

Tableau 19 : Revue des études de biosurveillance à l'international et des projets visant à améliorer les pratiques de biosurveillance (2).

Pays	Etudes	Année
Europe	<i>Expert Team to Support Biomonitoring in Europe (ESBIO)</i>	2005-2008
	<i>Newborns and Genotoxic Exposure Risks (NewGeneris)</i>	2005-2010
	<i>Integrated Assessment of Health Risks from Environmental Stressors in Europe (INTARESE)</i>	2005-2010
	<i>Environmental Cancer Risk, Nutrition and Individual Susceptibility (ECNIS)</i>	2005-2013
	<i>Public Health Impact of Long-Term, Low-Level Mixed Element Exposure in Susceptible Population Strata (PHIME)</i>	2006-2011
	<i>EnviroGenomarkers – Genomics Biomarkers of Environmental Health Consortium to Perform Human Biomonitoring on an European Scale (COPHES)/Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on an European Scale (DEMOCOPHES)</i>	2009-2013
	<i>EXPOsOMICS</i>	2009-2013
	<i>EXPOsOMICS</i>	2013-2018
	<i>The Human Early Life Exposome (HELIX)</i>	2013-2018
	<i>Health and Environment-wide Associations based on Large Population Surveys (HEALS)</i>	2013-2019
	<i>European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU)</i>	2017-2021

Annexe 4 : Les méthodes analytiques en biosurveillance

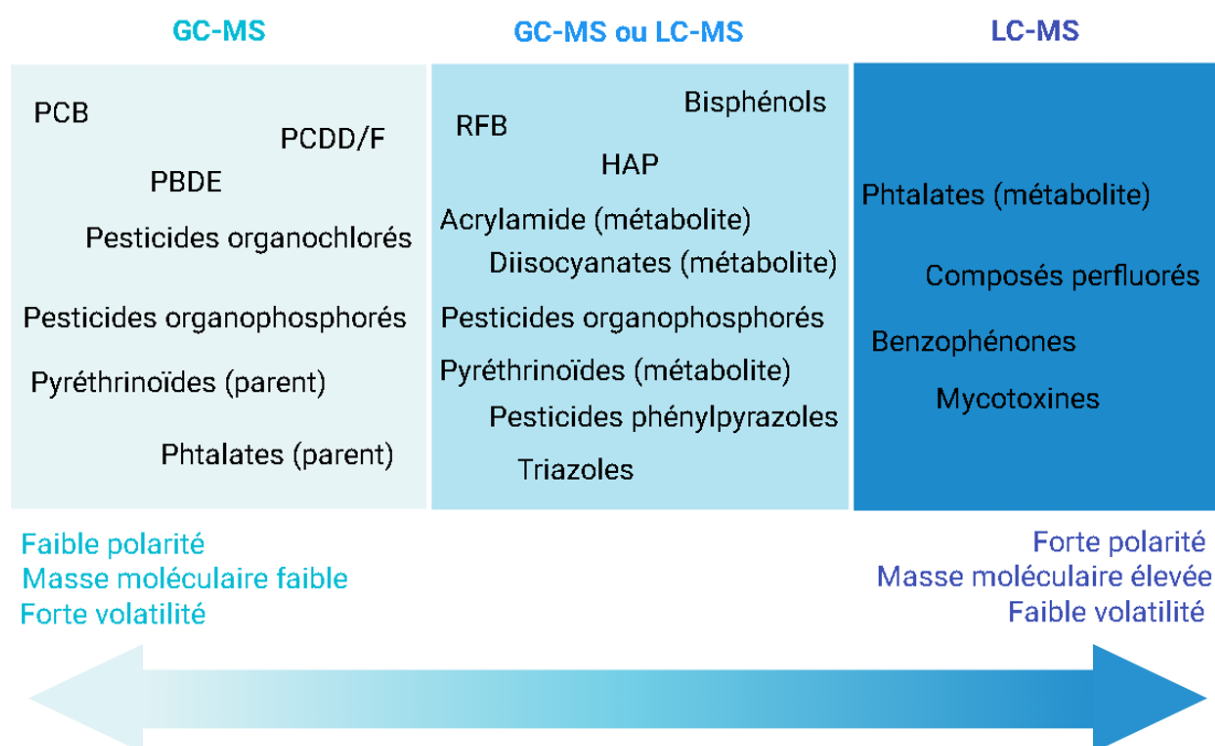


Figure 43 : Méthodes analytiques pour le dosage de biomarqueurs d'exposition organiques, d'après (Slimani et al. 2020).

PCB : polychlorobiphényles ; PCDD/F : Dioxines et furanes, PBDE : Polybromodiphényléthers ; RFB : Composés retardateurs de flammes bromés ; HAP : Hydrocarbure aromatique polycyclique.

Référence

Slimani K, Mercier F, Le Bot B, Antignac JP, Bichon E, David A, Quénel P. Enjeux métrologiques associés aux données de biosurveillance. Bull Epidemiol Hebd. 2020;(18-19):383-9.

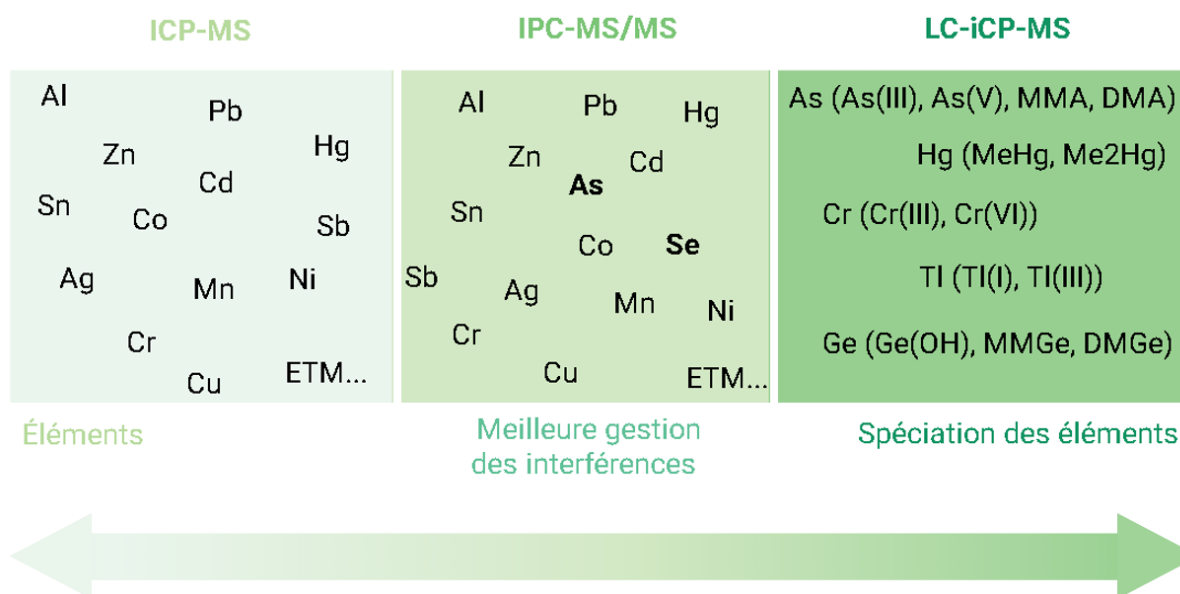


Figure 44 : Méthodes analytiques pour le dosage de biomarqueurs d'exposition inorganiques, d'après (Slimani et al. 2020).

Al : Aluminium ; Ag : Argent ; As : Arsenic ; Cd : Cadmium ; Co : Cobalt ; Cr : Chrome ; Cu : Cuivre ; DMA : acide diméthylarsinique ; DMGe : Diméthylgermanium ; ETM : Eléments traces métalliques ; Ge : Germanium ; Ge(OH) : Hydroxyde de germanium ; Hg : Mercure ; MeHg : Méthylmercure ; Me2Hg : Diméthylmercure ; MMA : acide monométhylarsonique ; MMGe : Monométhylgermanium ; Mn : Manganèse ; Ni : Nickel ; Pb : Plomb ; Sb : Antimoine ; Se : Sélénium ; Sn : Etain ; Tl : Thallium ; Zn : Zinc.

Référence

Slimani K, Mercier F, Le Bot B, Antignac JP, Bichon E, David A, Quénel P. Enjeux métrologiques associés aux données de biosurveillance. Bull Epidemiol Hebd. 2020;(18-19):383-9.

Annexe 5 : L'évaluation de l'exposition alimentaire aux PCB



National study on polychlorinated biphenyl levels in blood of French freshwater fish consumers (ICAR-PCB) (3): Dietary exposure assessment

Desvignes V¹, Merlo M¹, Volatier JL¹, Favrot MC¹, Rivière G¹, Denys S¹, Bechaux C¹, de Bels F², Marchand P³, Le Bizec B³, Leblanc JC¹

¹ ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), 27-31, avenue du Général Leclerc, F-94701 Maisons-Alfort

² InVS (Institut de Veille Sanitaire), 12, rue du Val d'Osne, F-94 415 Saint-Maurice

³ LUNAM Université, Oniris, LABERCA, Nantes, F-44307, France

BACKGROUND AND OBJECTIVES

PCBs

Polychlorinated biphenyls:

- Persistent and bioaccumulative environmental contaminants
- Banned in France since 1987
- Associated with a wide range of health effects
- In general population: diet represents 90% of PCB exposure
- Fish as a major contributor

■ In December 2006, the European Commission set maximum levels for certain contaminants in foodstuffs, in particular for dioxins (PCDD/Fs) and dioxin-like PCBs (DL-PCBs) in fish⁽¹⁾. This regulation was updated in December 2011 and completed regarding non-dioxin-like PCBs (NDL-PCBs)⁽²⁾.

■ Since the application of these regulations, freshwater fish exceeding maximum regulatory levels have been found in several rivers in France, and according to scientific opinions of ANSES Contaminants Panel during 2008-2011, several bans of fishing or fish consumption in rivers have been undertaken by risk managers.

■ In 2008, the French Ministry of Health asked to the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) and the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) to set up a national study to investigate the possibility of a statistical relationship between blood PCB levels and the consumption of freshwater fish with a high level of PCB bioaccumulation ("Bio+" freshwater fish as opposed to "Bio-" fish, in the following abstract). This poster presents marker PCB (mPCB) exposure of the study population calculated from all dietary sources including freshwater fish.

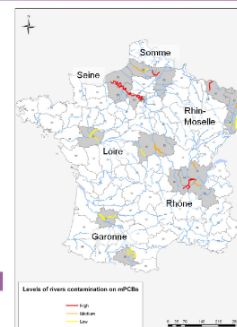


Figure 1: The study areas

MATERIALS AND METHODS

Study population

The population of anglers and their families were sampled from 6 sites in France (Figure 1) with a complex survey design. These six rivers or sections of rivers were assumed to include the different PCB contamination levels in their sediments: high levels of PCBs (Seine and Somme), medium levels (Rhône and Rhine-Meuse) and low levels (Loire and Garonne).

Food consumption data

All anglers were interviewed by phone and asked to describe their consumption of Bio+ freshwater fish (eel *Anguilla Anguilla*, barbell *Barbus barbus*, bream *Abramis brama*, carp *Cyprinus carpio*, sheatfish *Silurus glanis* and roach *Rutilus rutilus*⁽³⁾). They described the consumption of these fish for all members of the family (between 18 and 75 years old). Sampled people (consumers and non-consumers of Bio+ freshwater fish) were then interviewed at home about demographic characteristics (age, gender, BMI, etc), about consumption of specific freshwater fish (Bio+ freshwater fish; Bio- freshwater fish: bleak *Alburnus alburnus*, gudgeon *Gobio gobio*, pike *Esox lucius*, black-bass *Micropterus salmoides*, crucian carp *Carassius carassius*, chub *Squalius cephalus*, holt *Chondrostoma nasus*, perch *Perca fluviatilis*, catfish *Ameiurus nebulosus*, pike perch *Sander lucioperca*, tench *Tinca tinca*, trout *Oncorhynchus clarkii clarkii*, dace *Leuciscus leuciscus*, minnow *Phoxinus phoxinus*), and finally about general dietary habits. Data were collected with a food frequency questionnaire

Food contamination data

Fish contamination data were obtained from the national freshwater fish sampling plan of ONEMA (French National Agency for Water and Aquatic Environments). For this plan, ANSES proposed in February 2008 a methodology to select sampling stations to investigate. A total of 47 stations, located in study areas, were examined. Target compounds were the 6 mPCBs (PCB-28, 52, 101, 138, 153, 180).

For other dietary sources, mPCB contamination data were obtained from the second French Total Diet Study⁽⁴⁾ for all food excluding seafood, obtained from Calipso study⁽⁵⁾. Data were available for dairy products, seafood and seafood products, meat and meat products, eggs, animal oil and fat, mixed dishes and savory snacks (Table 1).

Statistical methods

It appeared that fish contamination levels are different between stretches of same river. Considering the low number of members of angler households enrolled (at all 606 participants) and the variability of levels of fish contamination on each river section, the sections were grouped on the basis of fish contamination data in order to increase robustness of analysis and facilitate interpretation of the results. A hierarchical agglomerative algorithm built clusters using Euclidean distances (as metric) and Ward's method (as linkage criterion)⁽⁶⁾ avoiding chaining effect. The analysis did 3 clusters of contamination levels (high, medium and low) as "area" (Figure 1). These results were confirmed by using a partitioning clustering method, fuzzy c-means clustering⁽⁷⁾.

Individual consumption data were combined with food contamination data described previously, and exposure was calculated according to the following formula:

$$E_{i,k} = \frac{C_{i,k} \times L_k}{BW_i} \quad \text{where } E_{i,k} \text{ is the daily exposure of the subject } i \text{ (ng/kg bw/day) and a food item } k$$

$C_{i,k}$ is the daily intake of the food item k by the subject i (g/day), L_k is the mPCB concentration of the food item k (ng/g) (sum of PCB-28, PCB-52, PCB-101 PCB-138, PCB-153 and PCB-180), BW_i is the individual body weight of the subject i (kg). The total exposure is the sum of all food item exposures.

RESULTS AND DISCUSSION

mPCB food contamination	Mean (ng/g FW)	Mean confidence interval
Eels	1103***	(934-1273)
Area with high contamination	1708	(1455-1962)
Area with medium contamination	604	(495-714)
Area with low contamination	243	(205-281)
Bio+ freshwater fish (without eel)	221***	(185-257)
Area with high contamination	364	(304-424)
Area with medium contamination	77	(36-118)
Area with low contamination	53	(39-68)
Bio- freshwater fish	92***	(66-119)
Area with high contamination	171	(102-241)
Area with medium contamination	81	(61-101)
Area with low contamination	27	(23-32)
Seafood	24	(12-37)
Meat and meat products	0.18	(0.16-0.20)
Animal oil and fat	0.39	(0.24-0.54)
Dairy products	0.12	(0.10-0.15)
Eggs	0.09	(0.07-0.11)
Savory snacks	0.15	(0.12-0.19)
Mixed dishes	2.65	(1.38-3.93)

*** significant at the 0.001 level

Table 1: Food contamination levels of mPCB

Contamination and consumption of freshwater fish

- Contamination levels for all type of freshwater fish (Bio+/Bio-) varied significantly from area to area (p-value<0.001) (Table 1).
- Eels was the most contaminated wherever areas. Nevertheless this specie was very little consumed.

Population

- The consumption of freshwater fish was on average infrequent, once a month. Only five percent of the population consumed freshwater fish once a week⁽⁸⁾. Consumption of Bio- freshwater fish > consumption of Bio+ freshwater fish
- The consumption of freshwater fish varied from area to area except for the Bio- freshwater fish (p=0.09)

Consumer population

- People who consumed Bio+ freshwater fish more than twice a year
- The consumption of freshwater fish was 2 to 3 times per month.
- Consumption of Bio- freshwater fish > consumption of Bio+ freshwater fish
- Only eel consumption varied from area to area (p=0.01)

Exposure assessment

Population

- Mean of mPCB exposure: 13.6 ng/kg bw/day (CI 95%, 11.7-15.5)
- Freshwater fish contributed approximately to 74% of the dietary mPCB exposure, seafood to 24% whereas the other dietary groups represented 2% (dairy products, seafood products, meat and meat products, eggs, animal oil and fat, mixed dishes and savory snacks)
- These results were consistent with ANSES/EAT2⁽⁴⁾ exposure from dietary sources other than freshwater fish (around 3-4 ng/kg bw/day).

Consumer of Bio+ freshwater fish

- Mean of mPCB exposure: 44 ng/kg bw/day (CI 95%, 36.1-51.8) (Table 2)
- mPCB exposures from freshwater fish consumption varied from area to area and were higher in the most contaminated area, whatever the type of freshwater fish (Bio+/Bio-)
- The consumption of freshwater fish contributed to 88% of the mPCB total exposure whereas 11% were calculated for seafood and less than 1% for the other groups of food.

Considering these results, that was necessary to act on the river contamination (with regulation) or on the consumption of freshwater fish (with recommendations), especially on the consumption of Bio+ fish, in order to reduce the mPCB exposure.

	Mean (ng/kg body weight/day)	CI 95%	95 th percentile
Total exposure	44.0	36.1-51.8	151.8
Freshwater fish	38.9	31.1-46.6	144.6
Bio+	24.2	18.2-30.1	88.3
Bio-	14.7	11.6-17.9	51.2
Seafood	4.9	4.2-5.5	14.4

Table 2: mPCB exposure

REFERENCES

- (1) Commission Regulation (EC) No 1831/2006 of 19 December 2006 Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (2) Commission Regulation (EU) No 1259/2011 of 2 December 2011 amending Regulation (EC) No 1831/2006 as regards maximum levels for dioxins, dioxin-like PCBs and non dioxin-like PCBs in foodstuffs (3) Alissa (2009) Opinion of the French Food Safety Agency of the 13th May 2009 regarding the interpretation of the 2008 national PCB sampling plan and proposal for the 2009 national PCB sampling plan. AFSSA - Request no. 2009-SK-0118 (4) Siret Vironque, et al. (2012) Dietary exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls of the French population. Results of the second French Total Diet Study. Chemosphere. (5) INRA/AFSSA. (2006) Calipso. Fish and seafood consumption study and biomarkers of exposure to trace elements, pollutants and Omega 3. (6) Ward JH. (1963). Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. Journal of the American Statistical Association. 58: 236-244. (7) Kaufman L. Rousseeuw P. Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis. John Wiley & Sons Inc edition e2005. (8) Anses/InVS. (2011) Etude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce (ICAR-PCB). [In French]

Annexe 6 : Le modèle PBTK de l'article 4

La structure du modèle PBTK pour la *cis*- et *trans*-perméthrine est basée sur celle de modèles préexistants de la perméthrine (Tornero-Velez *et al.* 2010, Wei *et al.* 2013).

Calcul du débit sanguin dans un compartiment à diffusion limitée (cerveau, tissus adipeux, tissus modérément perfusés) :

$$\frac{d AB_i}{d t} = Q_i \times (CA - CV_i) - PA_i \times \left(CV_i - \frac{CT_i}{PR_i} \right)$$

$$CV_i = \frac{AB_i}{VB_i}$$

$$\frac{d AT_i}{d t} = PA_i \times \left(CV_i - \frac{CT_i}{PR_i} \right)$$

$$CT_i = \frac{AT_i}{VT_i}$$

$$Cc_i = \frac{AB_i + AT_i}{V_i}$$

- AB_i* Quantité dans le sang du compartiment (mol).
t Temps (h).
Q_i Débit sanguin du compartiment (l/h).
AT_i Concentration dans le tissu du compartiment (mol).
Cc_i Concentration dans le compartiment (mol/l).
CA Concentration dans le sang artériel (mol/l).
CV_i Concentration dans le sang quittant le compartiment (mol/l).
PA_i Perméabilité du tissu (l/h).
CT_i Quantité dans le tissu du compartiment (mol/l).
PR_i Coefficient de partage tissu:sang (sans unité).
VB_i Volume de sang dans le compartiment (sans unité).
VT_i Volume de tissu dans le compartiment (sans unité).

Estimation du débit sanguin dans un compartiment à débit limité (poumons, la peau, le foie, tissus richement perfusés, cœur, les reins) :

$$\frac{d A_i}{d t} = Q_i \times (CA_i - CV_i)$$

Avec $CC_i = \frac{A_i}{V_i}$

et $CV_i = \frac{CC_i}{PR_i}$

- A_i Quantité dans le compartiment (mol).
 Q_i Débit sanguin du compartiment (l/h).
 t Temps (h).
 CA Concentration dans le sang artériel (mol/l).
 CV_i Concentration dans le sang quittant le compartiment (mol/l).
 CC_i Concentration dans le compartiment (mol/l)
 V_i Volume du compartiment (l).
 PR_i Coefficient de partage entre le tissu et le sang (sans unite).

Étant donné la faible volatilité de la perméthrine, la quantité de perméthrine inhalée est considérée comme totalement absorbée et non exhalée (Wei *et al.* 2013). La concentration en perméthrine dans le sang d'un individu i quittant les poumons est décrite par la formule adaptée de celle de (Ramsey et Andersen 1984) :

$$CA_i = \frac{P_{C_i} \times \frac{DJE_{inh_i}}{M} + QC_i \times CV_i}{QC_i}$$

- CA_i Concentration artérielle en perméthrine ($\mu\text{mol/l}$).
 P_{C_i} Poids corporel (kg).
 DJE_{inh_i} Exposition de perméthrine inhalée par jour (ng/kg pc/j).
 CV_i Concentration veineuse en perméthrine ($\mu\text{mol/l}$).
 QC_i Débit cardiaque (l/h).
 M Masse molaire (g/mol).

La quantité de perméthrine absorbée au travers de la peau est calculée pour chaque individu de la façon suivante :

$$\frac{d \text{ADERM}_i}{d t} = P c_i \times \left(\frac{\text{DJE}_{-cut_{p,i}} + \text{DJE}_{-cut_{ap,i}}}{M} \right) \times \text{DABS}$$

<i>ADERM</i>	Quantité de perméthrine absorbée (µmol/l).
<i>t</i>	Temps (h).
<i>Pci</i>	Poids corporel (kg).
<i>DJE_cutp</i>	Exposition à la perméthrine dans les poussières en contact avec la peau par jour (µg/kg pc/j).
<i>DJE_cutap</i>	Exposition à la perméthrine dans l'air en contact avec la peau par jour (µg/kg pc/j).
<i>DABS</i>	Absorption cutanée (1,5 %).
<i>M</i>	Masse molaire de la perméthrine (g/mol).

L'estimation de l'absorption de perméthrine par voie orale tient compte de l'absorption au niveau de l'estomac (*Ks*), du transfert estomac:intestin (*Ksi*), de l'absorption au niveau de l'intestin (*Ki*) et de l'excrétion fécale (*Kfec*) ainsi que de la clairance dans l'intestin (*CLi*) :

$$\frac{d \text{AS}_i}{d t} = P c_i \times \left(\frac{\text{DJE}_{-a \text{ lim}_i} + \text{DJE}_{-ing_i}}{M} \right) - \text{AS}_i \times (Ks + Ksi)$$

$$\frac{d \text{AI}_i}{d t} = \text{AS}_i \times Ksi - \text{AI}_i \times (Ki + Kfec)$$

$$\frac{d \text{AG}_i}{d t} = \text{QGI}_i \times \left(\text{CA}_i - \frac{\text{AG}_i}{\text{PRGI} \times \text{VGI}_i} \right) + \text{AS}_i \times Ks + \text{AI}_i \times Ki - \text{CLGI}_i$$

$$\text{CGI}_i = \frac{\text{AG}_i}{\text{VGI}_i}$$

$$\text{CLGI}_i = \text{CLi} \times \text{CGI}_i$$

<i>ASi</i>	Quantité dans l'estomac (µmol)
<i>t</i>	Temps (h)
<i>DJE_alimi</i>	Exposition alimentaire à la perméthrine par jour (µg/kg pc/j)
<i>DJE_ingi</i>	Exposition à la perméthrine ingérée <i>via</i> les poussières par jour r (µg/kg pc/j)
<i>Aii</i>	Quantité dans l'intestin (µmol)
<i>AGIi</i>	Quantité dans le tractus gastro-intestinal (µmol)
<i>VGIi</i>	Volume du tissu gastro-intestinal (l)
<i>CGIi</i>	Concentration dans le tractus gastro-intestinal (µmol/l)
<i>CLGIi</i>	Clairance dans le tractus gastro-intestinal (µmol/l)
<i>CLi</i>	Clairance dans l'intestin (µmol/l)

K_{si}	Constante d'absorption dans l'estomac (par j)
K_{ii}	Constante d'absorption dans l'intestin (par j)
K_{sii}	Constante de transfert estomac-intestin (par j)
K_{feci}	Constante d'excrétion fécale du composé parent (par j)
M	Masse molaire de la perméthrine (g/mol)
P_{ci}	Poids corporel (kg)

Le métabolisme hépatique de la perméthrine est calculé à l'aide de l'équation de Michaelis-Menten :

$$RHEP_i = \frac{V_{max_i} \times CVF_i}{K_m + CVF_i}$$

$RHEP$	Métabolisme hépatique ($\mu\text{mol/j}$)
CVF	Concentration veineuse dans le foie ($\mu\text{mol/l}$)
V_{max}	Vitesse maximale de la réaction ($\mu\text{mol/j}$)
K_m	Constante de Michaelis ($\mu\text{mol/j}$)

Le compartiment « Excrétion » correspond à un modèle mono-compartmental. Il permet de modéliser l'excrétion urinaire de DCCA à la suite d'expositions à la perméthrine. Le taux d'excrétion de DCCA est calculé de la façon suivante :

$$\frac{d ADCCA_i}{d t} = \frac{V_{max_i} \times CVF_i}{K_m + CVF_i} - Kel \times ADCCA_i$$

$$REXCR_i = Kel \times ADCCA_i$$

$$REXCR_{crea_i} = \frac{M_{DCCA} \times REXCR_i}{CREA_i}$$

$ADCCA$	Quantité de DCCA formée (μmol)
CVF	Concentration veineuse dans le foie ($\mu\text{mol/l}$)
V_{max}	Vitesse maximale de la réaction ($\mu\text{mol/j}$)
K_m	Constante de Michaelis ($\mu\text{mol/l}$)
Kel	Constante d'élimination urinaire de DCCA (par jour)
$REXCR$	Taux d'excrétion urinaire de DCCA ($\mu\text{mol/j}$)
$REXCR_{créa}$	Concentration en DCCA dans les urines de 24 h ($\mu\text{g g cr/j}$). Au lever la totalité de la vessie est vidée. Les urines sont recueillies tout au long des 24 h suivantes.
$CREA$	Créatininurie (g/j)

MDCCA Masse molaire du DCCA (g/mol)

La créatininurie de 24 h est estimée individuellement à partir de la concentration en créatinine quantifiée dans les prélèvements d'urines réalisés lors de l'ENNS. La quantité moyenne urinée par jour est estimée à 1,5 l pour tous les individus. La créatininurie de 24 h est donc estimée en multipliant la concentration quantifiée par 1,5 l/j.

Lors des simulations, chaque individu est exposé chaque jour aux mêmes doses de perméthrine estimées pour chaque source et voie d'exposition. À t_0 l'individu est exposé à la première dose, l'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 7 jours d'exposition. La simulation est effectuée sur 10 jours de façon à calculer la concentration urinaire en métabolites à l'équilibre. La valeur retenue est la dernière calculée lors de la simulation.

Les valeurs des paramètres du modèle complet sont présentées dans l'article 4.

Annexe 7 : L'analyse des sources d'incertitude relatives aux travaux sur les pyréthriinoïdes

Tableau 20 : Sources d'incertitudes identifiées lors de l'évaluation de l'exposition de la population aux pyréthriinoïdes, d'après (Anses 2019) (1).

Source de l'incertitude	Origine	Prise en compte	Impact
Typologie des incertitudes des scénarios			
<i>Hypothèses pour le calcul des expositions</i>			
Phase gazeuse dans l'air négligeable	Mesure de la contamination de l'air extérieur et intérieur différente	Sans objet	Négligeable
Phase particulaire entièrement inhalable	Manque de précision de mesure		Surestimation
Les microenvironnements intérieurs ont la même contamination que les logements	Manque de données	Sans objet	Inconnu
Fraction du corps exposé	Manque de données	Conditions estivales	Surestimation
Utilisation de traitement antipuce	Manque de données	Non	Sous-estimation
Ingestion de particules en suspension	Manque de données	Considérées comme inhalées	Inconnu
Typologie des incertitudes des modèles			
<i>Calcul d'exposition</i>			
Utilisation de recettes	Alignement des données de consommation et données des PS/PC	Sans objet	Surestimation
<i>Données de contaminations environnementales</i>			
Sélection des données	Manque de données	Revue bibliographique des critères	Inconnu
Représentativité	Peu de prélèvements	Simulation de lois de probabilité (variabilité)	Inconnu
	Localisation régionale	Sans objet	Inconnu
Précision des mesures	Données censurées	Traitement de la censure différent selon le pourcentage de quantification	Inconnu

Référence

ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif à l'Evaluation de l'exposition agrégée aux pyréthriinoïdes en population générale.

Tableau 21 : Sources d'incertitudes identifiées lors de l'évaluation de l'exposition de la population aux pyréthriinoïdes, d'après (Anses 2019) (2).

Source de l'incertitude	Origine	Prise en compte	Impact
<i>Données de contamination des denrées alimentaires</i>			
Sensibilité des méthodes d'analyse	Seuils de censure importants	Application de scénarios (WHO 2013)	Surestimation
Précision des mesures	Données censurées	Application de scénarios (WHO 2013)	Inconnu
<i>Paramètres des modèles</i>			
Calcul du volume respiratoire, surface corporelle	Manque de données	Au niveau individuel en fonction de l'âge, sexe, poids et taille	Inconnu
Quantité de poussières ingérée, quantité de poussières adhérant à la peau, vitesse de sédimentation des particules de l'air vers la peau, fraction de perméthrine contenue dans les poussières	Manque de données	Valeur de la littérature	Inconnu
Budget espace-temps	Manque de données	Calculé au niveau individuel en fonction de l'âge, sexe, PCS et situation professionnelle	Inconnu
Temps d'exposition aux poussières	Manque de données	Valeur maximale	Surestimation
<i>Typologie des incertitudes des modèles</i>			
<i>Modèle PBTK</i>			
Modélisation de la voie sublinguale	Manque de données	Sans objet	Inconnu
Modélisation du compartiment buccal	Manque de données	Sans objet	Inconnu
Estimation de la créatininurie	Manque de données	Estimé au niveau individuel	Inconnu
Volume des compartiments	Manque de données	Estimation individuelle. Prise en compte de la variabilité	Inconnu
Coefficient de partage et de perméabilité, constantes de cinétique, données de métabolisme hépatique	Manque de données	Valeur de la littérature	Inconnu

Référence

ANSES. Rapport AST de l'Anses relatif à l'Evaluation de l'exposition agrégée aux pyréthriinoïdes en population générale.

Annexe 8 : Les saisines relatives à la thématique des PCB dans les produits de la pêche

Tableau 22 : Saisines traitées entre 2007 et 2020 par l'Afssa puis l'Anses (1).

Référence	Intitulé des avis
Afssa 2007a	Appui scientifique et technique PCB dans la Somme : Teneurs dans les sédiments et les poissons - Éléments du plan d'échantillonnage
Afssa 2007b	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses du plan d'échantillonnage mis en place dans le cadre de la pollution en PCB des poissons du Rhône que ne doivent pas dépasser certaines denrées d'origine végétale et animale pour être reconnues propres à la consommation humaine
Afssa 2008a	Appui scientifique et technique de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif au plan d'échantillonnage national des PCB dans les poissons de rivière : proposition de méthodologie
Afssa 2008b	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses du plan d'échantillonnage des poissons pêchés dans le lac du Bourget mis en œuvre dans le cadre de la pollution en PCB
Afssa 2008c	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses de lavarets pêchés dans le lac du Bourget dans le cadre de la pollution en PCB
Afssa 2008d	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses du plan d'échantillonnage des poissons pêchés dans les lacs d'Annecy et Lemman mis en place dans le cadre de la pollution en PCB des lacs alpins
Afssa 2008e	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses du plan d'échantillonnage mis en place dans le cadre de la pollution en PCB des poissons du Rhône
Afssa 2009a	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des données du plan national PCB 2008 dans les poissons de rivière et à la proposition du plan d'échantillonnage 2009
Afssa 2009b	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines et PCB des poissons et mollusques pêchés en baie de Seine
Afssa 2009c	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines et PCB des poissons pêchés dans la rivière Doubs dans le cadre de la mise en œuvre du plan national d'action sur les PCB
Afssa 2009d	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines et PCB des poissons pêchés dans la rivière Saône
Afssa 2009e	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines et PCB des poissons pêchés dans le fleuve Rhône dans le cadre du plan national d'action sur les PCB (axe 3 sous-action 3.4 plan d'échantillonnage complémentaire dans les milieux aquatiques)
Afssa 2009f	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines et PCB des poissons pêchés dans le fleuve Somme et certains de ses affluents, et en vue de l'évaluation du risque, dans le cadre de la pollution en PCB, lié à la consommation de mollusques et crustacés récoltés en Baie de Somme
Afssa 2009h	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la détermination de valeurs seuils en PCB-NDL comme outil d'appréciation du risque de la contamination en PCB des poissons d'eau douce et de mer

Tableau 23 : Saisines traitées entre 2007 et 2020 par l'Afssa puis l'Anses (2).

Référence	Intitulé des avis
Afssa 2009g	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eau des départements du Nord et du Pas-de-Calais dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB
Afssa 2010a	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyses en dioxines et PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eaux du bassin Adour-Garonne dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB
Afssa 2010b	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyses en dioxines et PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eaux du bassin Loire Bretagne dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB
Afssa 2010c	Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaires des résultats d'analyses en dioxines et PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eaux du bassin Rhin-Meuse dans le cadre du plan national d'action sur les PCB
Anses 2010a	Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation des résultats d'analyses en dioxines et PCB des bars et maquereaux pêchés en zone FAO VII D (baie de Seine)
Anses 2010b	Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyses en dioxines et PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eau du bassin Artois Picardie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB
Anses 2011a	Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines et PCB de type dioxine et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eau du bassin Rhône-Méditerranée dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB
Anses 2011b	Avis de l'Anses relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines et PCB de type dioxine et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eau du bassin Adour-Garonne dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB
Anses 2011c	Avis de l'Anses relatif à une demande d'interprétation des résultats d'analyse en dioxines et PCB des poissons, crustacés et mollusques pêchés en zone FAO VII D (Baie de Seine) et à l'évaluation du risque sanitaire lié à leur consommation
Anses 2012	Avis de l'Anses relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, furanes et PCB de type dioxine et PCB de type non dioxines des poissons pêchés dans les cours d'eau du bassin Adour-Garonne (estuaire de la Gironde, Dordogne, Garonne, Adour et Gave de Pau) dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB - Avis spécifique au bassin Adour-Garonne : Bilan du plan national PCB (2008-2010)
Anses 2013a	Avis de l'Anses relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyses en dioxines et PCB des aloses feintes pêchées dans le bassin Adour-Garonne (Dordogne, Garonne et Isle)
Anses 2013b	Avis de l'Anses relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés en 2010 dans les cours d'eau des bassins Artois - Picardie, Rhin- Meuse, Loire -Bretagne, Rhône - Méditerranée et Seine - Normandie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB - Avis spécifique au bassin Seine-Normandie - Bilan du plan national PCB (2008-2010)
Anses 2013c	Avis de l'Anses relatif à une demande d'avis relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eau des bassins Artois-Picardie, Rhin-Meuse, Loire-Bretagne, Rhône-Méditerranée et Seine-Normandie dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB - Avis spécifique au bassin Artois-Picardie : Bilan du plan national PCB (2008-2010)

Tableau 24 : Saisines traitées entre 2007 et 2020 par l'Afssa puis l'Anses (3).

Référence	Intitulé des avis
Anses 2013d	Avis de l'Anses relatif à une demande d'avis relatif à l'interprétation sanitaire des résultats d'analyse en dioxines, PCB et mercure des poissons pêchés dans les cours d'eaux du bassin Rhin-Meuse (III, Rhin et Grand Canal d'Alsace)
Anses 2020	Note AST de l'Anses relative à un protocole d'échantillonnage des sardines en baie de Seine

AST : Appuis scientifique et technique

Annexe 9 : Les représentations graphiques des concentrations en DCCA provenant d'ENNS et du modèle PBTK

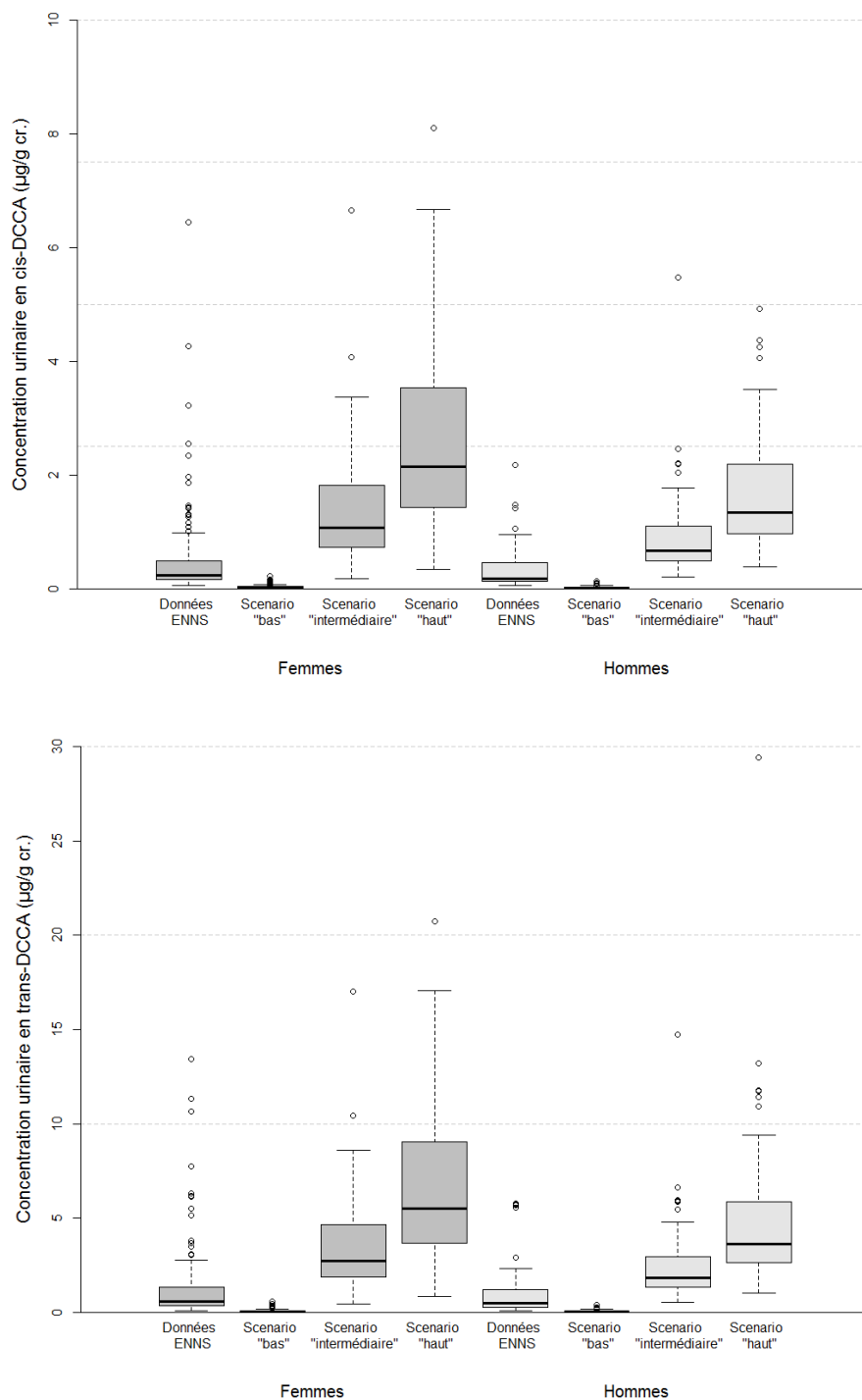


Figure 45 : Excrétions urinaires de cis-DCCA et trans-DCCA simulées après calibrage et observées lors de l'ENNS.

« bas » : « lower » ; « intermédiaire » : « intermediate » ; « haut » : « upper ».

Title : Integration of human biomonitoring data into chemical health risk assessment

Keywords : human biomonitoring, chemical, health risk assessment, external exposure

Abstract: People are daily exposed, deliberately or not, to chemicals. Chemical exposure may lead to adverse effects in a short or long term. To characterize this risk, it is necessary to assess, in most of cases external (*vs.* internal) exposure to chemicals. Historically belonging to two distinct domains, the approaches, methods and tools used to assess these two kinds of exposures are different.

The objective of this thesis is to establish the link between external and internal exposure assessment, by proposing a methodological strategy to integrate human biomonitoring data into health risk assessment. The work focuses on the assessment of exposure to two chemical families: polychlorinated biphenyls and pyrethroids.

In the first case, human biomonitoring data serve as an entry point for risk assessment leading to the formulation of fish consumption recommendations and the development of a contamination threshold defining an area in which it is necessary to follow these recommendations. In the second case, human biomonitoring data are used as a reference to validate the development of an external exposure model associated with a PBTK model, a method developed to assess the "contamination-exposure-biomarker of exposure" *continuum*.

The integration of human biomonitoring data is an undeniable although still vulnerable asset in chemical health risk assessment

Titre : Intégration des données de biosurveillance humaine en évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques

Mots-clés : imprégnation, substance chimique, évaluation des risques sanitaires, exposition externe.

Résumé : La population est quotidiennement exposée, volontairement ou non, à des substances chimiques. L'exposition à ces substances est susceptible d'entraîner la survenue d'effets néfastes à court ou à long terme. Pour caractériser ce risque, il est nécessaire d'évaluer l'exposition, le plus souvent externe (*vs* interne), aux substances chimiques. Appartenant historiquement à deux domaines distincts, les approches, méthodes et outils utilisés pour évaluer ces deux types d'exposition diffèrent.

L'objectif de cette thèse est d'établir le lien entre l'évaluation de l'exposition externe et interne, en proposant une démarche méthodologique pour intégrer les données de biosurveillance en évaluation des risques sanitaires. Le travail a porté sur deux familles de substances chimiques : les polychlorobiphényles et les pyréthriinoïdes.

Dans le premier cas, les données de biosurveillance ont servi de point d'entrée à l'évaluation du risque, aboutissant à la formulation de recommandations de consommation de poissons et à l'élaboration d'un seuil de contamination définissant une zone géographique dans laquelle il est nécessaire de suivre ces recommandations. Dans le deuxième cas, les données de biosurveillance ont servi de référence pour valider la construction d'un modèle d'exposition externe associé à un modèle PBTK, méthode élaborée pour évaluer le *continuum* « contamination-exposition-imprégnation ».

L'intégration des données de biosurveillance est un atout indéniable, bien qu'encore fragile, dans l'évaluation des risques sanitaires liés aux substances chimiques.