

Identification des principaux mélanges de substances dans la population française

Thiéma TRAORE

Direction de l'évaluation des risques / Unité Méthodologie et Etude



Agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Mixtures identification

Food and Chemical Toxicology 98 (2016) 179–188



Contents lists available at ScienceDirect



Food and Chemical Toxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchemtox



To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study

T. Traoré*, C. Béchaux, V. Sirot, A. Crépet

ANSES, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, 14 Rue Pierre et Marie Curie, 94701, Maisons-Alfort, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 October 2016

Received in revised form

26 October 2016

Accepted 27 October 2016

Available online 28 October 2016

Keywords:

Food consumption

Non-negative matrix factorisation

Dietary patterns

Chemical mixtures

Diet clusters

Co-exposure assessment

ABSTRACT

Through their diet, humans are exposed to a wide range of substances with possible adverse effects. Total diet studies (TDS) assess exposure and risk for many single substances or mixtures from the same chemical family.

This research aims to identify from 440 substances in the second French TDS, the major mixtures to which the French population is exposed and their associated diet. Firstly, substances with a contamination value over the detection limit were selected. Secondly, consumption systems comprising major consumed foods were identified using non-negative matrix factorisation and combined with concentration levels to form the main mixture. Thirdly, individuals were clustered to identify "diet clusters" with similar consumption patterns and co-exposure profiles.

Six main consumption systems and their associated mixtures were identified. For example, a mixture of ten pesticides, six trace elements and bisphenol A was identified. Exposure to this mixture is related to fruit and vegetables consumed by a diet cluster comprising 62% of women with a mean age of 51 years. Six other clusters are described with their associated diets and mixtures. Cluster co-exposures were compared to the whole population.

This work helps prioritise mixtures for which it is crucial to investigate possible toxicological effects.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

- Par substance seule : acrylamide, bisphénol A, cadmium, mercure, plomb, ...
- Certains mélanges étudiés :
 - ✓ par famille : PCB-NDL, HAP, RFB, ...
 - ✓ par addition de dose / effet : dioxines-furanes-PCB-DL, ...

Non prise en compte des interactions avec les autres substances !!!

- Quid du mélange de substances ?
 - ✓ retrouvées dans un aliment ou régime alimentaire
 - ✓ auxquelles une partie de la population serait très exposée

- Population exposée à plusieurs substances
- Dans le cadre des EAT françaises : plus de 400 substances analysées
 - ✓ éléments traces et minéraux
 - ✓ bisphénol A, néoformés (acrylamide et HAP)
 - ✓ additifs
 - ✓ mycotoxines
 - ✓ composés perfluorés et bromés
 - ✓ dioxines, furanes et PCB
 - ✓ phytoestrogènes
 - ✓ pesticides

Comment prioriser pour l'évaluation du risque ?

2^{400} combinaisons à tester...

Calcul des expositions



Enquête de consommation nationale
(7 jours, 2 jours, rappel sur 24h)

Programme national de surveillance (PNS)
Etude de l'alimentation totale (EAT)

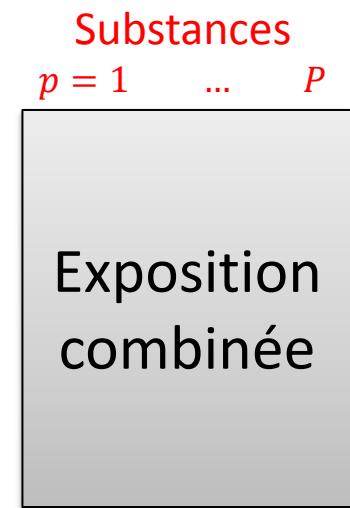
Quantité consommé de l'aliment f

Concentration de l'aliment f par la substance p

Exposition d'un individu n à la substance p

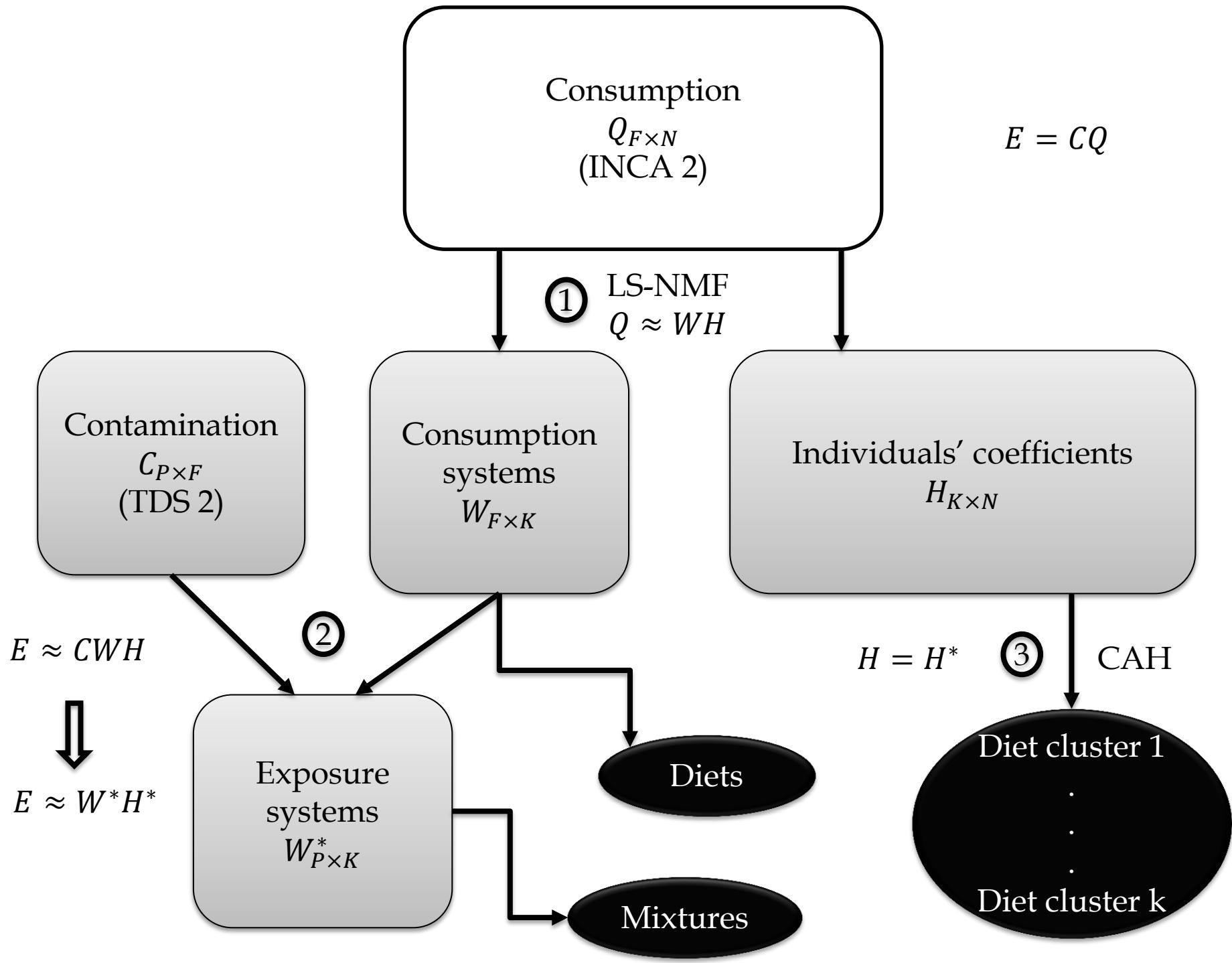
$$E_{np} = \frac{1}{pc_i} \sum_f Q_{nf} \times C_{fp}$$

Individus
 $n = 1 \dots N$



- Identifier les principaux mélanges à partir d'un grand nombre de substances
- Relier ces mélanges à des aliments ou/et régimes alimentaires
- Définir des sous populations avec des profils d'exposition et de consommation similaires

- Factorisation en matrice non-négative (NMF) :
 - ✓ technique de réduction de la dimension
 - ✓ sous contrainte de non-négativité des données
 - ✓ adaptée aux données contenant plusieurs valeurs nulles
- Utilisation de la LS-NMF : pour la prise en compte des poids de sondage
- Classification ascendante hiérarchique (CAH) :
 - ✓ construction d'une hiérarchie sur les individus
 - ✓ groupes d'individus les plus homogènes possibles



- Population d'adultes âgés de 18 - 79 ans : consommation de 2607 individus

Population totale			
Age	IMC	% Femmes	Revenu
45	24,9	51	%Faible = 27
			%Moyen = 39
			%Fort = 14

Revenu :

- Faible : < 1 300 €
- Moyen : 1 300 – 3 100 €
- Fort : > 3 100 €

- Scenario de traitement de la censure : LB, 153 substances détectées
- Identification de 7 mélanges et 7 classes d'individus

Résultats : classe 1

- Description : hommes moins âgés avec un revenu faible (que la population totale)
- Régime ‘Simplicité’ : produits céréaliers, viande, charcuterie, ...
- Mélanges : mycotoxines, HAP, éléments traces, BPA

Individuals Group		Diets			Mixtures		Cluster exposure			Population exposure		
Cluster	Description	Major CS	Major Foods	% Food	Major substances (unit)	% Subst	Mean	P95	P99	Mean	P95	P99
1	%N = 18	CS 1 (53.4%) 'Simplicity'	Baguette	4.16	HT-2 toxin (ng)	2.49	8.17	15.9	20.8	6.46	13.8	18.1
			Bœuf steak	3.89	Pyrene (ng)	2.42	6.51	11.1	13.8	6.09	10.9	13.7
	Age = 43*		Pâtes	3.16	Cadmium (µg)	2.37	0.15	0.25	0.30	0.14	0.25	0.33
			Beurre	3.03	Tellurium (µg)	2.32	0.03	0.05	0.07	0.02	0.05	0.06
			Camembert et apparenté	2.77	Bisphenol A (ng)	2.27	48.0	88.9	114	42.4	80.1	103
	BMI = 24.7		Sucre	2.65	Cobalt (µg)	2.25	0.17	0.30	0.40	0.16	0.28	0.36
			Oeuf brouillé, omelette	2.65	Deoxynivalenol (ng)	2.23	389	742	941	342	669	892
			Haricot	2.55	Zearalenone (ng)	2.15	5.78	11.6	16.2	5.29	9.96	13.2
			Pomme de terre sautée ou frite	2.40	Lead (µg)	2.08	0.16	0.27	0.33	0.17	0.30	0.37
	%Men = 60*		Café noir	2.36	Baryum (µg)	2.05	5.57	9.37	10.6	5.71	9.68	13.4
			Côte de porc	2.28	Nivalenol (µg)	2.05	26.8	62.5	82.7	19.0	42.9	68.8
			Jambon cuit	2.21	Fluoranthene (ng)	2.02	2.68	4.85	5.79	2.66	4.81	6.00
	Income:*		Purée de pomme de terre	2.20	Nickel (µg)	1.99	1.88	3.23	4.17	1.98	3.36	4.14
	%Low = 35		Pomme de terre à l'eau	2.01	Phenanthrene (ng)	1.99	8.24	16.2	20.2	7.57	14.7	20.1
	%Medium = 41		Yaourt au lait partiellement écrémé	1.96								
	%High = 6		Pâté	1.93								
			Petit pois	1.82								
			Huile de tournesol	1.64								

Résultats : classe 2

- **Description** : hommes jeunes avec un revenu moyen (que la population totale)
 - **Régime ‘Snacking’** : soda, pizzas, sandwiches, frites, chips, ...
 - **Mélanges** : HAP, acrylamide, piperonyl butoxide, ...

Individuals Group		Diets			Mixtures			Cluster exposure			Population exposure		
Cluster	Description	Major CS	Major Foods	% Food	Major substances (unit)	% Subst	Mean	P95	P99	Mean	P95	P99	
2	%N = 21	CS 2 (35.6%) 'Snacking'	Soda	5.33	Phenanthrene (ng)	3.45	8.24	15.8	22.5	7.57	14.7	20.1	
			Pizza	4.36	Zearalenone (ng)	2.86	5.28	9.32	14.0	5.29	9.97	13.2	
			Sandwich	4.16	Cobalt (ng)	2.78	0.14	0.28	0.34	0.16	0.28	0.36	
	Age = 32*		Hamburger	3.85	Piperonyl butoxide (µg)	2.71	0.17	0.38	0.51	0.15	0.35	0.48	
			Pâte à tartiner chocolatée	3.42	Acrylamide (µg)	2.59	493	1 100	1 542	423	991	1 421	
			Pomme de terre sautée ou frite	3.37	Nickel (µg)	2.50	1.63	3.09	3.64	1.98	3.36	4.14	
	BMI = 25.2		Pomme de terre chips salées	2.70	Sum 8 PBDE (ng)	2.46	0.49	1.02	11.48	0.50	1.05	1.45	
			Bœuf steak	2.59	Pirimiphos methyl (µg)	2.42	0.06	0.12	0.16	0.06	0.13	0.18	
			Pain au chocolat	2.40	Fluoranthene (ng)	2.42	2.27	4.21	5.21	2.66	4.81	6.00	
	%Men = 55*		Brioche et pain brioché	2.28	Dibenzo[a,h]anthracene (ng)	2.42	0.03	0.06	0.08	0.03	0.07	0.08	
			Jus d'orange	2.27	Indeno[1,2,3-cd]pyrene (ng)	2.40	0.14	0.26	0.37	0.15	0.30	0.41	
	Income:		Pâtes fourrées type ravioli	2.24	Dibenzo[a,e]pyrene (ng)	2.38	0.01	0.03	0.04	0.01	0.03	0.04	
	%Low = 26		Merguez	2.20									
	%Medium = 41		Pâtes	2.18									
	%High = 9		Riz	1.96									
		1 (21.5%)	See cluster 1		See cluster 1								
			See cluster 1		See cluster 1							11	

Résultats : classe 3

- Description : femmes plus âgées (que la population totale)
- Régime : fruits, légumes, ...
- Mélanges : pesticides, éléments traces et BPA

Individuals Group		Diets			Mixtures		Cluster exposure			Population exposure		
Cluster	Description	Major CS	Major Foods	% Food	Major substances (unit)	% Subst	Mean	P95	P99	Mean	P95	P99
3	%N = 8	3 (49.1%)	Pêche	7.01	Lambda-Cyhalothrin (µg)	2.70	0.014	0.032	0.046	0.005	0.014	0.029
			Melon	6.10	Chlorpyrifos-ethyl (µg)	2.65	0.047	0.158	0.198	0.012	0.045	0.123
			Abricot	5.37	Acrinathrin (µg)	2.31	0.004	0.012	0.020	0.001	0.004	0.011
	Age = 51*		Tomate	3.98	Procymidone (µg)	2.18	0.042	0.104	0.117	0.019	0.053	0.099
			Concombre	2.84	Phosmet (µg)	2.17	0.012	0.041	0.048	0.004	0.015	0.033
			Vinaigrette	2.81	Chlorothalonil (µg)	1.88	0.004	0.009	0.013	0.002	0.006	0.010
	BMI = 24.6		Haricot	2.75	Nickel (µg)	1.84	2.54	3.90	4.63	1.98	3.36	4.14
			Radis	2.51	Cyprodinyl (µg)	1.71	0.055	0.131	0.165	0.024	0.071	0.139
			Fraise	2.40	Diethofencarb (µg)	1.69	0.013	0.032	0.045	0.005	0.020	0.032
	%Women = 62*		Crème fraîche	2.28	Vanadium (µg)	1.68	0.96	1.67	2.82	0.76	1.36	2.06
			Œuf dur	2.15	Iprodione (µg)	1.66	0.361	0.806	0.906	0.173	0.495	0.809
	Income:		Moule cuite	2.08	Pyriproxyfen (µg)	1.63	0.0008	0.0021	0.0030	0.0004	0.0013	0.0022
	%Low = 22		Salade	1.96	Germanium (µg)	1.47	0.059	0.134	0.268	0.042	0.087	0.176
	%Medium = 42		Courgette	1.68	Inorganic arsenic (µg)	1.44	0.287	0.561	1.148	0.229	0.445	0.786
	%High = 17				Lead (µg)	1.39	0.19	0.33	0.40	0.17	0.30	0.37
					Bisphenol A (ng)	1.39	50.5	92.5	106	42.4	80.1	103
					Cadmium (µg)	1.38	0.16	0.28	0.34	0.14	0.26	0.33

Résultats : classe 4

- **Description** : hommes plus âgés, IMC plus élevé (que la population totale)
- **Régime ‘Traditionnel’** : alcools, viande, charcuterie, pain, fromage, ...
- **Mélanges** : sulfites, éléments traces, HAP et mycotoxines

4

Individuals Group		Diets			Mixtures			Cluster exposure			Population exposure		
Cluster	Description	Major CS	Major Foods	% Food	Major substances (unit)	% Subst	Mean	P95	P99	Mean	P95	P99	
4	%N = 10	CS 5 (40.0%) ‘Traditional’	Vin	8.14	Sulfites (μg)	4.02	441	900	1 205	141	528	817	
			Bière	5.75	Lead (μg)	3.53	0.23	0.35	0.38	0.17	0.30	0.37	
			Pastis	4.14	Vanadium (μg)	3.35	1.06	1.79	2.33	0.76	1.36	2.06	
	Age = 50*		Jambon cru	3.03	Nickel (μg)	2.34	2.23	3.49	4.03	1.98	3.36	4.14	
			Eau gazeuse	2.83	Cobalt (μg)	2.23	0.18	0.30	0.33	0.16	0.28	0.36	
			Baguette	2.62	Fluoranthene (ng)	2.10	2.95	5.02	5.98	2.66	4.81	6.00	
	BMI = 25.6*		Roquefort	2.61	Pyrene (ng)	1.93	6.35	11.0	12.3	6.10	10.9	13.7	
			Champagne	2.50	Dibenzo[a,i]pyrene (ng)	1.82	0.003	0.007	0.010	0.002	0.006	0.009	
			Café noir	2.24	Phenanthrene (ng)	1.80	8.08	16.2	19.0	7.57	14.7	20.1	
	%Men = 82*		Canard	2.17	Cadmium (μg)	1.77	0.14	0.24	0.29	0.14	0.25	0.33	
			Saucisson sec	2.02	Deoxynivalenol (ng)	1.71	365	683	842	342	669	892	
			Agneau	1.89	Dibenzo[a,h]anthracene (ng)	1.71	0.04	0.06	0.09	0.03	0.06	0.08	
	Income:		Huître	1.85	Tellurium (μg)	1.70	0.03	0.05	0.06	0.02	0.05	0.06	
	%Low = 19		Camembert	1.84									
	%Medium = 42		Pâté	1.83									
	%High = 17												
		7 (17.0%)	See cluster 6		See cluster 6								

Résultats : classe 5

- Description : femmes, IMC moins élevé (que la population totale)
- Régime : légumes, riz, thon, produits à base de blé, ...
- Mélanges : pesticides, éléments traces, HAP, BPA et PFOA

Individuals Group		Diets			Mixtures			Cluster exposure			Population exposure		
Cluster	Description	Major CS	Major Foods	% Food	Major substances (unit)	% Subst	Mean	P95	P99	Mean	P95	P99	
5	%N = 6	6 (47.3%)	Tomate	4.57	Pyriproxyfen (μg)	2.25	0.001	0.003	0.004	0.0004	0.0013	0.0022	
			Oignon	4.37	Pyrimethanil (μg)	2.19	0.05	0.12	0.15	0.02	0.06	0.09	
			Riz	4.20	Chlorothalonil (μg)	2.08	0.004	0.012	0.020	0.002	0.006	0.01	
	Age = 42		Huile d'olive vierge	3.70	Diethofencarb (μg)	2.05	0.014	0.045	0.068	0.01	0.02	0.03	
			Poivron	3.21	Benzo[c]fluorene (ng)	2.03	0.08	0.17	0.20	0.05	0.12	0.17	
			Poulet	3.12	Dibenzo[a,e]pyrene (ng)	1.65	0.019	0.037	0.04	0.014	0.03	0.04	
	BMI = 23.8*		Courgette	2.94	Baryum (μg)	1.59	6.87	12.3	18.6	5.72	9.70	13.3	
			Raisin blanc	2.75	Fluoranthene (ng)	1.58	3.03	5.10	6.19	2.66	4.81	6.00	
			Blé dur précuit	2.70	Procymidone (μg)	1.55	0.03	0.09	0.11	0.02	0.05	0.1	
	%Women = 63*		Eau de robinet	2.70	Nickel (μg)	1.51	2.33	3.58	4.66	1.98	3.36	4.14	
			Concombre	2.52	Triadimenol (μg)	1.46	0.005	0.018	0.027	0.001	0.006	0.016	
			Maïs	2.50	Aluminium (μg)	1.46	40.7	70.7	99.9	35.9	63.8	85.6	
	Income:		Thon en conserve	2.38	Flutriafol (μg)	1.44	0.005	0.03	0.05	0.0008	0.005	0.02	
			Semoule	2.16	Bisphenol A (ng)	1.43	48.9	95.9	108	42.4	80.1	103	
			Carotte	2.03	Lindane (μg)	1.41	0.001	0.006	0.011	0.0007	0.003	0.005	
	%Medium = 38				Pyrene (ng)	1.37	6.6	11.3	15.4	6.1	10.9	13.7	
					PFOA (ng)	1.27	0.014	0.045	0.058	0.01	0.026	0.04	
					Metalaxyll (μg)	1.24	0.004	0.011	0.016	0.002	0.007	0.012	
	%High = 12				Etofenprox (μg)	1.23	0.003	0.013	0.019	0.0006	0.0038	0.0111	

Résultats : classe 7

- **Description** : femmes, plus âgées, IMC moins élevé (que la population totale)
- **Régime ‘Méditerranéen’** : légumes (pdt), fruits, produits de boulangerie, poisson, charcuterie, ...
- **Mélanges** : éléments traces, HAP, pesticides et BPA

Résultats : classe 7

Individuals Group		Diets			Mixtures			Cluster exposure			Population exposure		
Cluster	Description	Major CS	Major Foods	% Food	Major substances (unit)	% Subst	Mean	P95	P99	Mean	P95	P99	
7	CS 7 (62.3%) 'Mediterranean'	%N = 10 Age = 56* BMI = 22.9* %Women = 73* Income: %Low = 23 %Medium = 37 %High = 19	Soupe de légumes maison	2.90	Aluminium (μg)	2.03	53,5	91,9	108	35.9	63.8	85.6	
			Pomme fraîche	2.31	Lead (μg)	2.02	0,23	0,36	0,4	0.17	0.30	0.37	
			Margarine allégée	2.30	Baryum (μg)	1.90	8,12	13,2	18,3	5.72	9.70	13.3	
			Salade	2.23	Cadmium (μg)	1.88	0,19	0,34	0,41	0.14	0.25	0.33	
			Confiture	2.00	Antimony (μg)	1.83	0,04	0,06	0,08	0.03	0.05	0.07	
			Thé ou tisane	1.98	Fluoranthene (ng)	1.67	3,4	6,02	7,64	2.66	4.81	6.00	
			Endive	1.83	Nickel (μg)	1.67	2,46	3,77	4,7	1.98	3.37	4.14	
			Carotte	1.82	Vanadium (μg)	1.61	0,94	1,51	2,22	0.76	1.36	2.06	
			Vinaigrette	1.63	Pyrene (ng)	1.56	7,34	13,1	19	6.10	10.9	13.7	
			Kiwi	1.62	Cobalt (μg)	1.56	0,19	0,3	0,38	0.16	0.28	0.36	
			Saumon	1.57	Indeno[1,2,3-cd]pyrene (ng)	1.54	0,2	0,38	0,59	0.15	0.30	0.41	
			Huile d'olive vierge	1.57	Cyclopental[c,d]pyrene (ng)	1.51	0,39	0,79	1,11	0.28	0.56	0.81	
			Clémentine ou mandarine	1.57	Benzo[g,h,i]perylene (ng)	1.47	0,5	1,04	2,02	0.35	0.71	1.05	
			Pain de campagne	1.55	Dibenz[a,h]anthracene (ng)	1.44	0,04	0,07	0,1	0.03	0.06	0.08	
			Tarte ou tartelette	1.54	Sum 4 PAHs (ng)	1.41	1,74	3,54	4,66	1.27	2.72	3.85	
			Orange fraîche	1.51	Inorganic arsenic (μg)	1.38	0.3	0.62	0.82	0.23	0.44	0.79	
			Poireau	1.49	Ethion (μg)	1.36	0.007	0.02	0.03	0.002	0.011	0.021	
			Compote de pomme	1.43	Pyrimicarb (μg)	1.35	0.004	0.01	0.01	0.001	0.004	0.008	
			Miel	1.43	Bisphenol A (ng)	1.34	49.7	82.5	115	42.4	80.1	103	
			Pain complet ou intégral	1.38									
			Compote d'autres fruits que pomme	1.36									
			Compote de fruits allégés	1.31									
			Pamplemousse	1.31									
			Pomme de terre cuite à l'eau	1.27									
			Chou-fleur	1.25									
			Jambon cuit	1.23									
			Eau minérale	1.2									
			Fruit au sirop en conserve	1.19									

- **Données :**
 - ✓ traitement de la censure sur la contamination
 - ✓ Application sur l'exposition chronique de la population

- **Méthodes :**
 - ✓ choix du nombre de systèmes d'exposition
 - ✓ critère sur la sélection du nombre de substances par mélange

- **Projet Coctell : utilisation de la SNMU**
 - ✓ même principe que la NMF mais algorithme différent
 - ✓ ajout d'un paramètre de sparsity
 - ✓ application à une population de femmes enceintes et leurs enfants : cohorte Eden et Elfe
 - ✓ étude d'association entre mélanges de substances et issues de santé chez l'enfant notamment
- **Intégration de la cinétique :**
 - ✓ modélisation PBTK pour estimer l'exposition vie entière
 - ✓ étude d'association entre exposition vie entière de la mère et de santé chez l'enfant

Merci pour votre
attention