

« TyPol » : Typologie des contaminants organiques : Vers un outil opérationnel permettant d'aboutir à la définition et au choix de micropolluants représentatifs « modèles » pour des études en écotoxicologie

BENOIT Pierre, MAMY Laure, ROSSARD Virginie, LATRILLE Eric, BESSAC Fabienne, PATUREAU Dominique, BARRIUSO Enrique, BEDOS Carole, LOUCHART Xavier, MARTIN-LAURENT Fabrice, MIEGE Cécile, LAURENT François, CARPENTIER Patrice

R E M	Réseau Ecodynamique Micropolluants
-------------	--



ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT



Contexte (1/2)

- Nombre et diversité des contaminants organiques potentiellement présents dans l'environnement

- 30000 à 100000 substances concernées par l'évaluation des risques environnementaux (Pesticides, REACH)

- Impossibilité d'étudier au cas par cas (temps, coût)



- Besoin de classer les contaminants organiques en fonction des propriétés jouant un rôle essentiel dans les mécanismes de devenir et d'impact

- Intérêt d'utiliser des propriétés moléculaires et des QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) pour ce genre d'approche

➔ Les contaminants ne seraient plus classés par familles chimiques, mais selon des propriétés directement reliées aux processus d'intérêt

Objectifs

- Concevoir un outil pour **sélectionner des molécules « modèles »** selon des critères phénoménologiques (comportements différents) et opérationnels (intensité des risques actuels ou futurs)
- Aboutir à un **outil mutualisable (BDD)** qui permettra d'argumenter les choix de contaminants modèles pour réaliser des études concernant la dispersion, les effets écotoxicologiques des contaminants organiques, ...



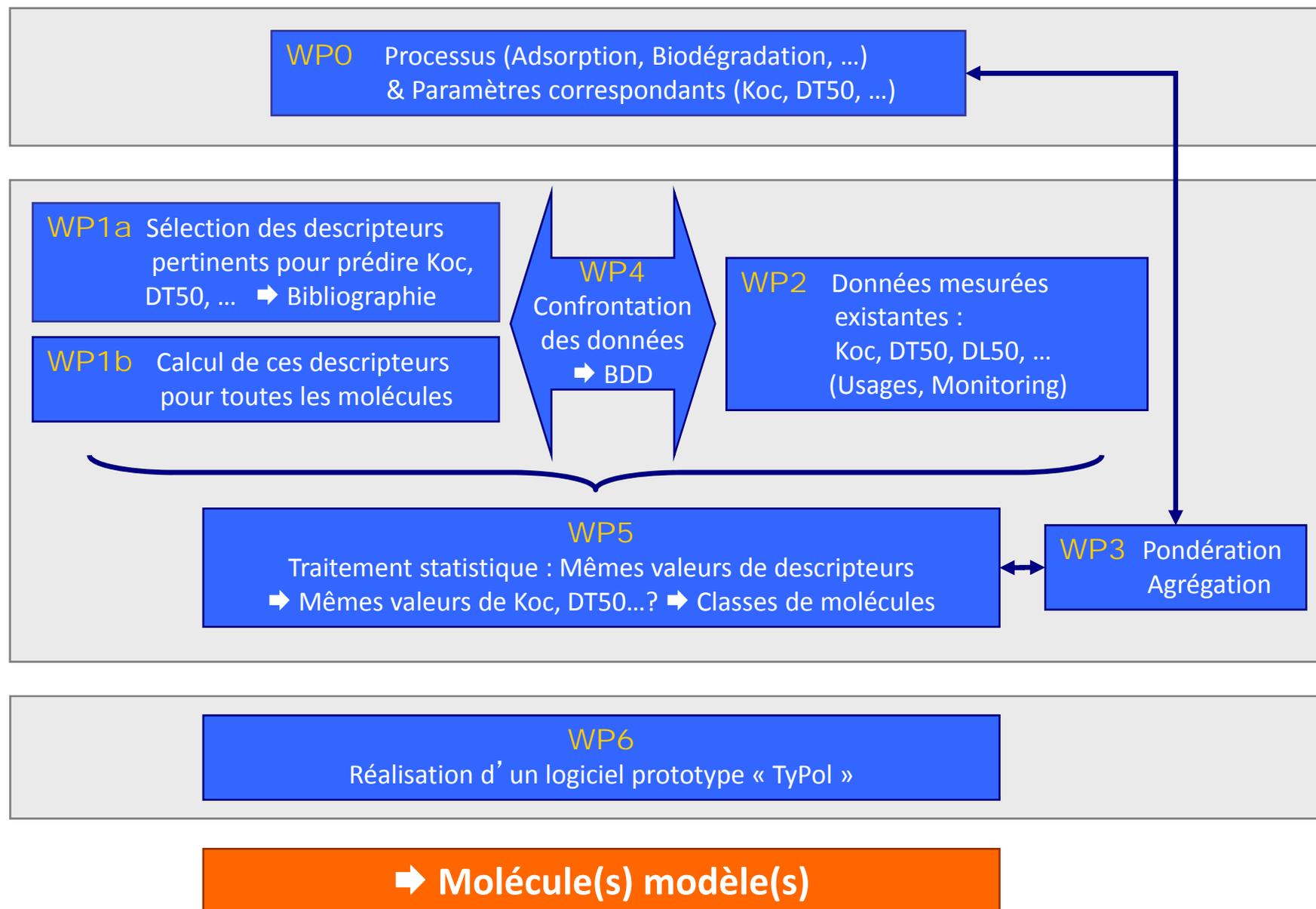
Partenaires

Coordinateur : Pierre BENOIT (INRA, EGC, Grignon)

Organisme	Unité	Participants
 INRA	EGC, Grignon	E. Barriuso, C. Bedos, P. Benoit
	Agriculture durable, Nancy	C. Bockstaller
	LBE, Narbonne	E. Latrille, D. Patureau, V. Rossard
	LISAH, Montpellier	X. Louchart
	MSE, Dijon	F. Martin-Laurent
	PESSAC, Versailles	L. Mamy
	Xénobiotiques, Toulouse	F. Laurent
 CEMAGREF	Lab. Micropolluants organiques, Lyon	C. Miège
 El Purpan	Dpt. Agronomie & Agroalimentaire	F. Bessac

Autres partenaires : ANSES (P. Carpentier)

Schéma de synthèse du projet



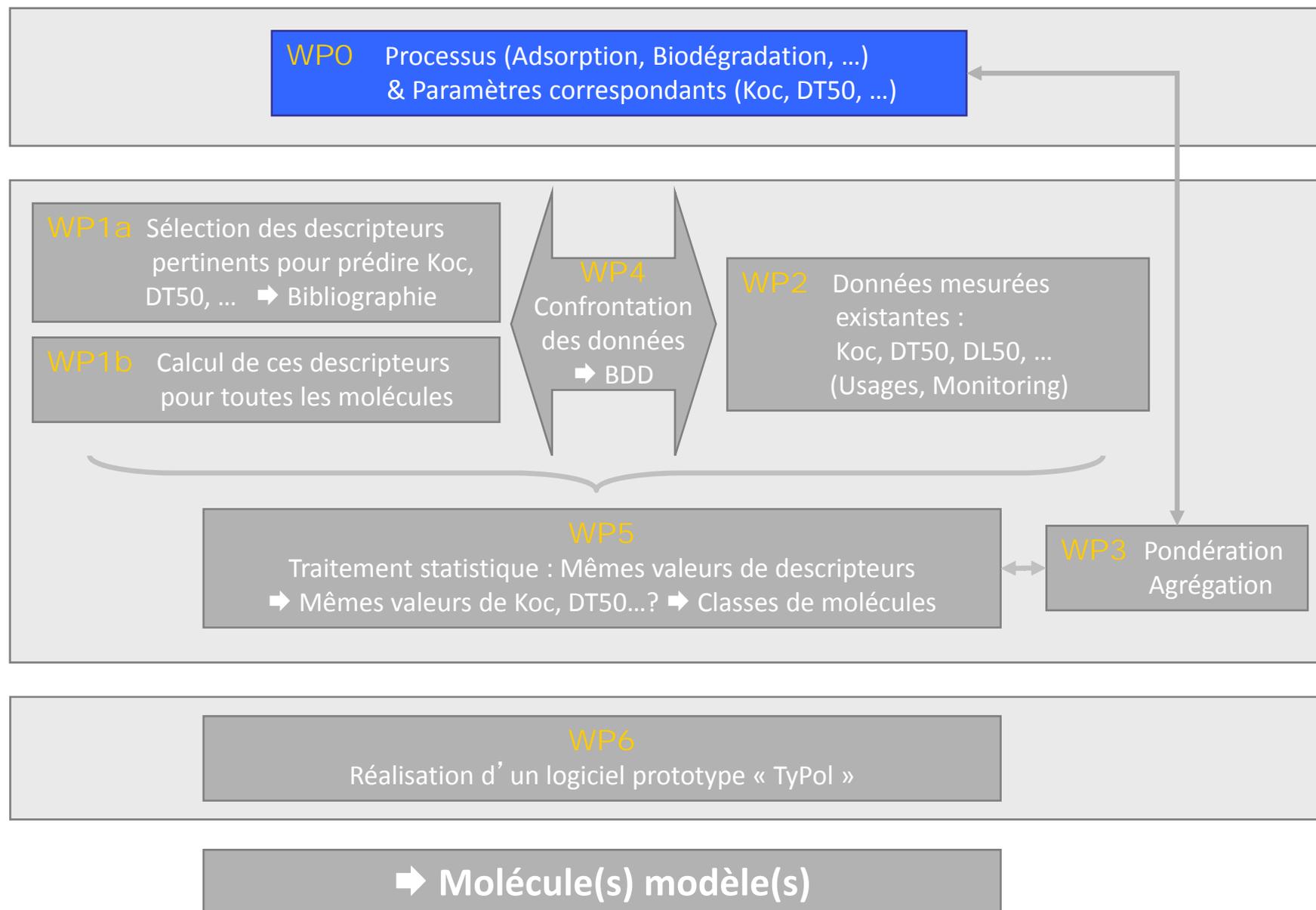


Développement de TyPol

DIET
AGRICULTURE
ENVIRONMENT



Schéma de synthèse du projet



WPO: Processus d'intérêt

Identification des processus d'intérêt à partir de problématiques

Problématiques

Dissémination atmosphère (Post application)

Dissémination atmosphère (Site pollué)

Capacité épuration sol

Transfert vers organismes & plantes (Biodisponibilité)

Effets biologiques

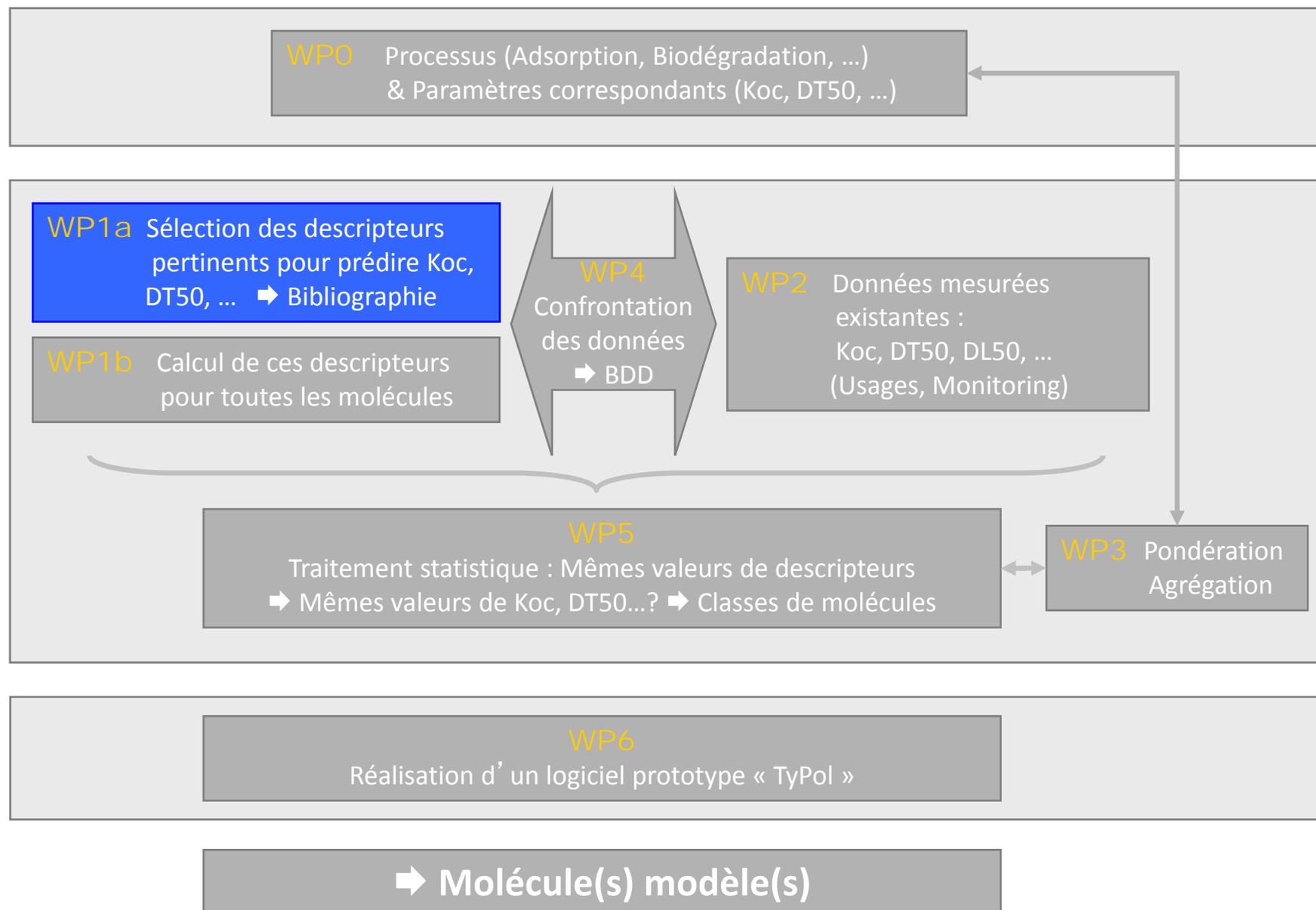
Persistance dans station épuration

Transfert eaux souterraines

Transfert eaux de surface

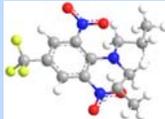
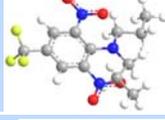
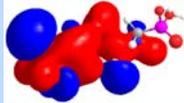
RNE : Résidus non extractibles

Schéma de synthèse du projet



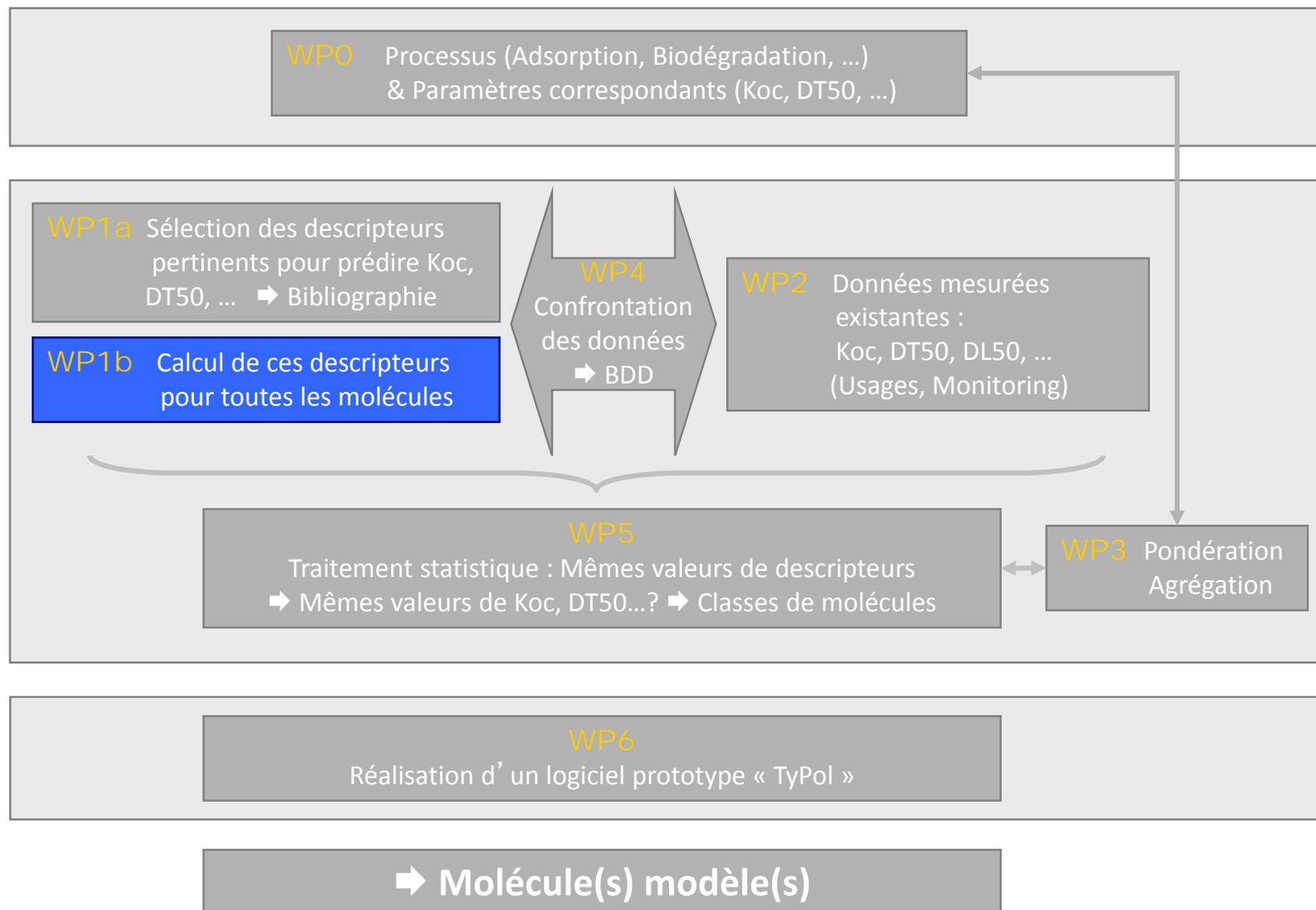
WP1a: Sélection des descripteurs

Descripteurs moléculaires retenus

Type de descripteur	Descripteurs	
Constitution	Nombre et types atomes et liaisons Masse moléculaire	
Géométrie	Surface	
Topologie	Index de connectivité	
Electrostatique	Polarisabilité	
Quantique	Moment dipolaire Energies des orbitales (homo, lumo) Energie totale	

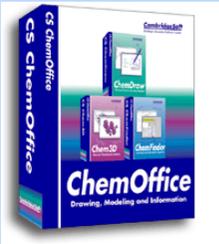
➔ 44 descripteurs

Schéma de synthèse du projet



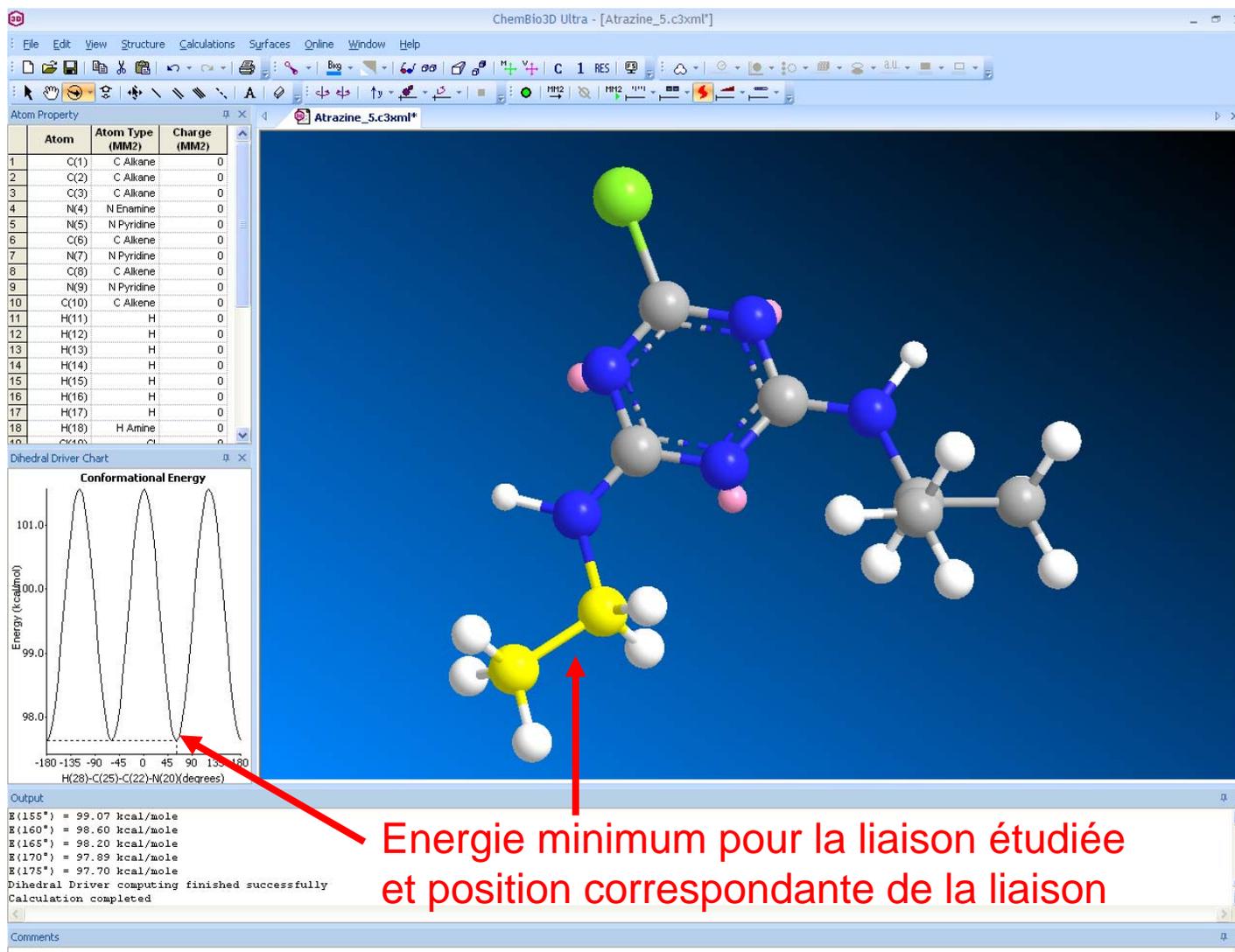
WP1b: Calcul des descripteurs moléculaires

Choix des logiciels

Logiciel	Descripteurs calculés
Dragon 	Constitution Topologique Géométrie
ChemOffice 	Electrostatique Quantique ➔ Nécessite l'optimisation de la géométrie 3D des composés

WP1b: Calcul des descripteurs moléculaires

Test de ChemOffice: Exemple de recherche conformationnelle



➔ Simulations répétées pour chaque liaison pertinente

➔ Obtention de la conformation d'énergie min.

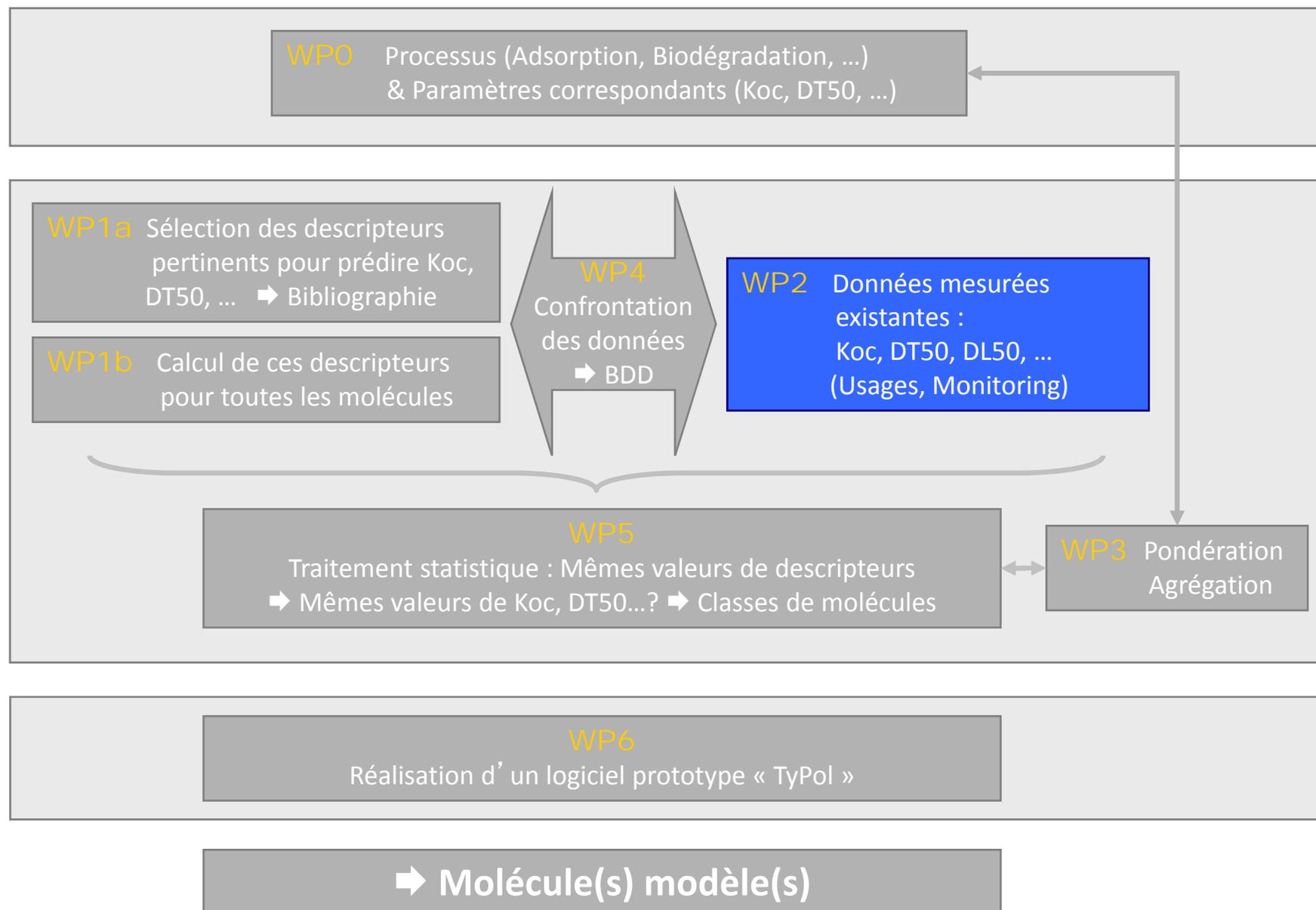
WP1b: Calcul des descripteurs moléculaires

- **200 composés et 46 métabolites** (Stages S. Vitrant, 2010; M. Vincens, 2011)
 - Pesticides : Carbamates, Organophosphorés, Organochlorés, Urées, Strobilurines, Amines, Amides, Triazines, Azoles, Thiocarbamates...
 - PCB (polychlorobiphényles)
 - PCDD (polychlorodibenzo-p-dioxines)
 - PCDF (polychlorodibenzo-furanes)
 - HAP (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)
 - Phtalates
 - Médicaments : Carbamazépine, Ciprofloxacine
 - Hormones : Oestradiol, Bisphénol A

➡ 10824 valeurs de descripteurs

➡ A terme, calcul des descripteurs pour toutes les molécules organiques (WP2)

Schéma de synthèse du projet



WP2: Paramètres environnementaux

Paramètres retenus

Processus	Paramètres
Volatilisation	P_{vap} , K_H
Adsorption	K_{oc}
Dégradation abiotique	$DT50_a$
Biodégradation	$DT50_b$
Absorption	K_{cw}
Dissolution	S_w , K_{ow}
Toxicité	BCF, EC50, LC50, DL50 (algues, poissons, organismes aquatiques, plantes, abeilles, oiseaux, vers de terre, mammifères)

K_H : Constante de Henry
DT50: Durée de demi-vie

BCF : Facteur de bioconcentration
EC50 : Concentration produisant 50% d'effet

LC50 : Concentration létale
DL50 : Dose létale 50

WP2: Paramètres environnementaux

- **Pesticides** : A partir de bases de données

- **PPDB**



- **Agritox**



- **Autres composés organiques** : Bibliographie, mais peu de données

➔ Sélection des valeurs médianes des Koc, DT50, DL50, BFC...

WP4: Confrontation des données & BDD

Confrontation des données et conception de la BDD « TyPol »

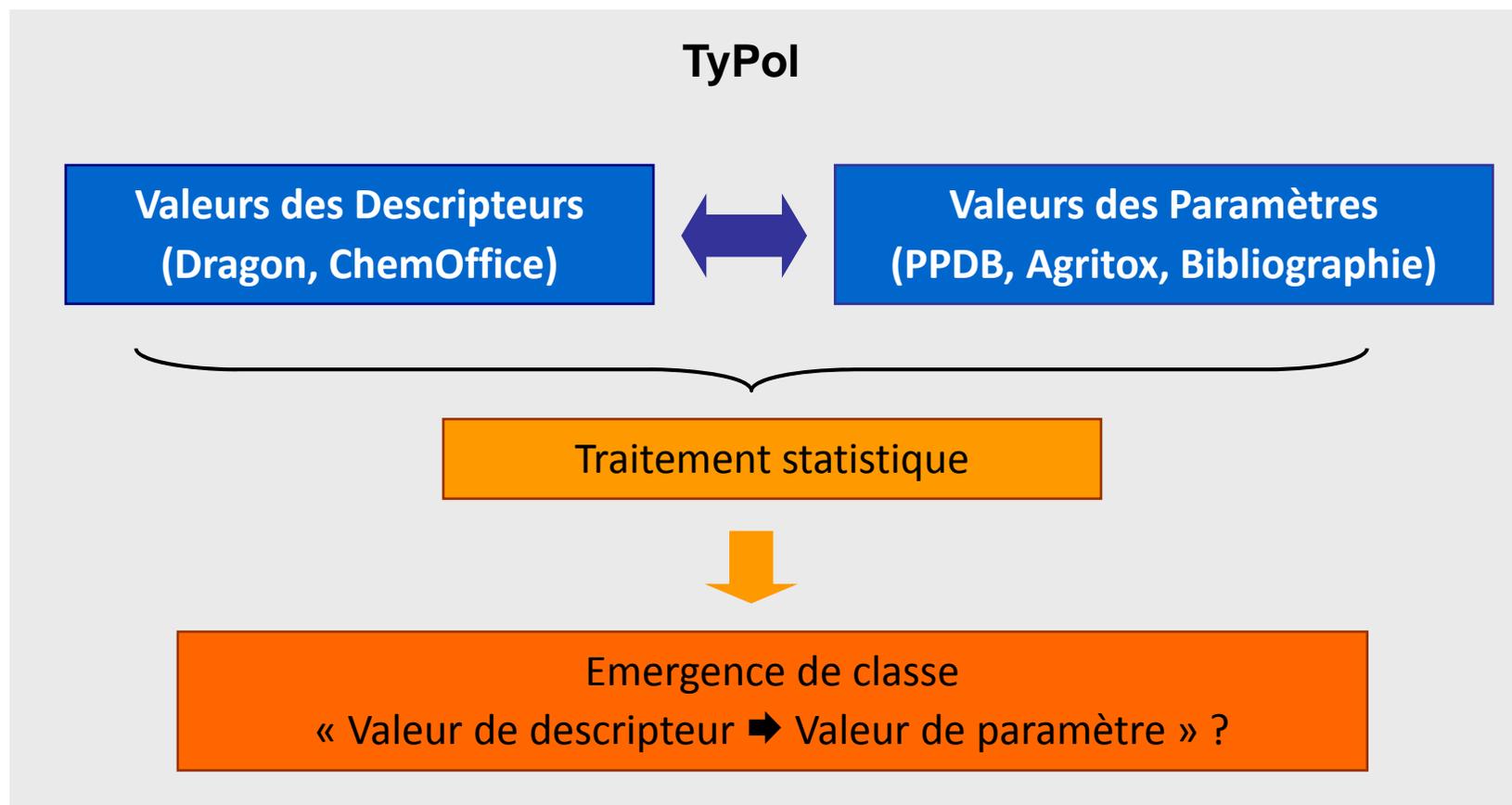
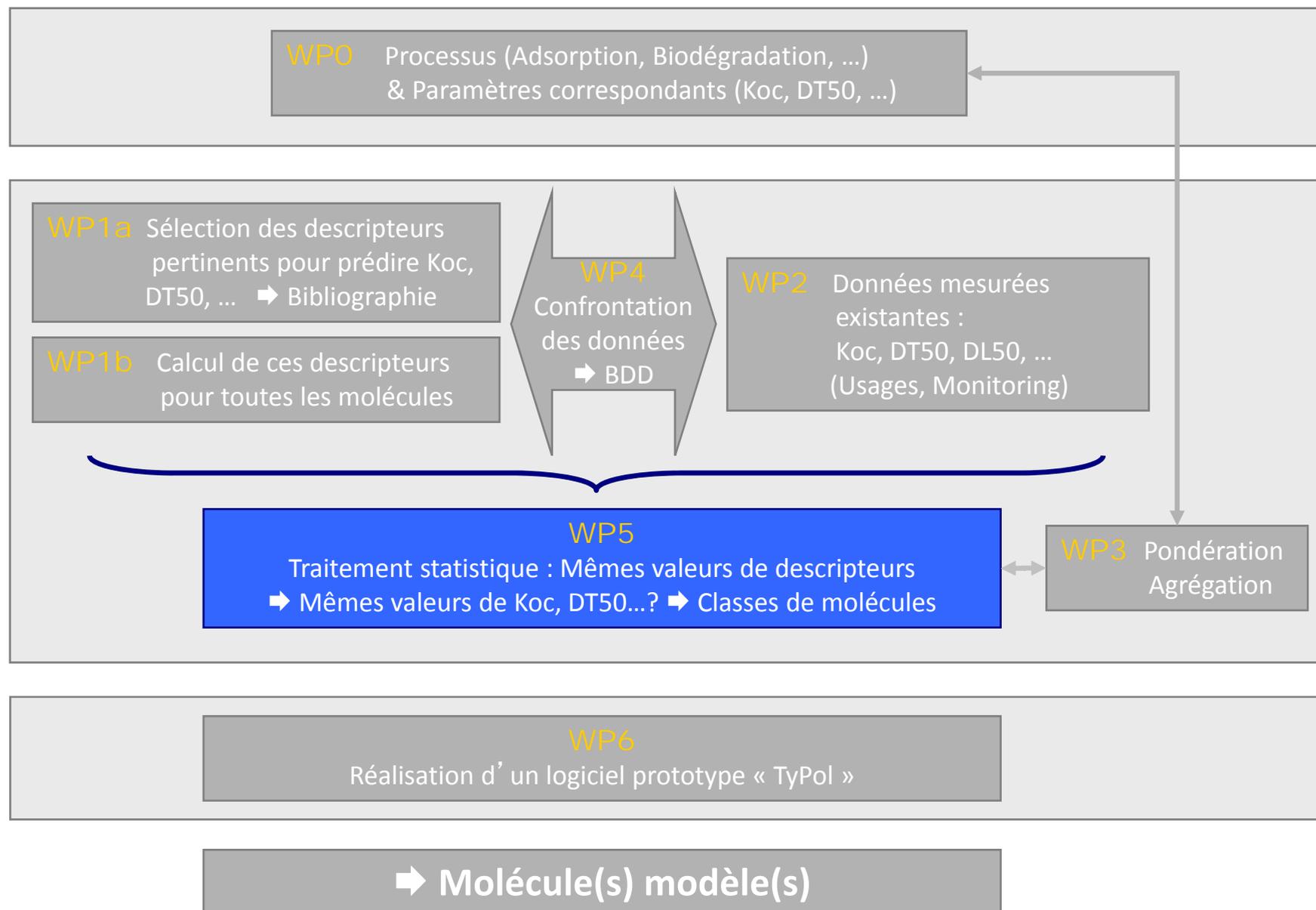


Schéma de synthèse du projet



WP5: Traitement statistique

- **PLS2 (Partial Least Square multivariée)**

- La PLS est particulièrement adaptée dans le cas de données manquantes (paramètres environnementaux)

- **Classification Ascendante Hiérarchique (ACH)**

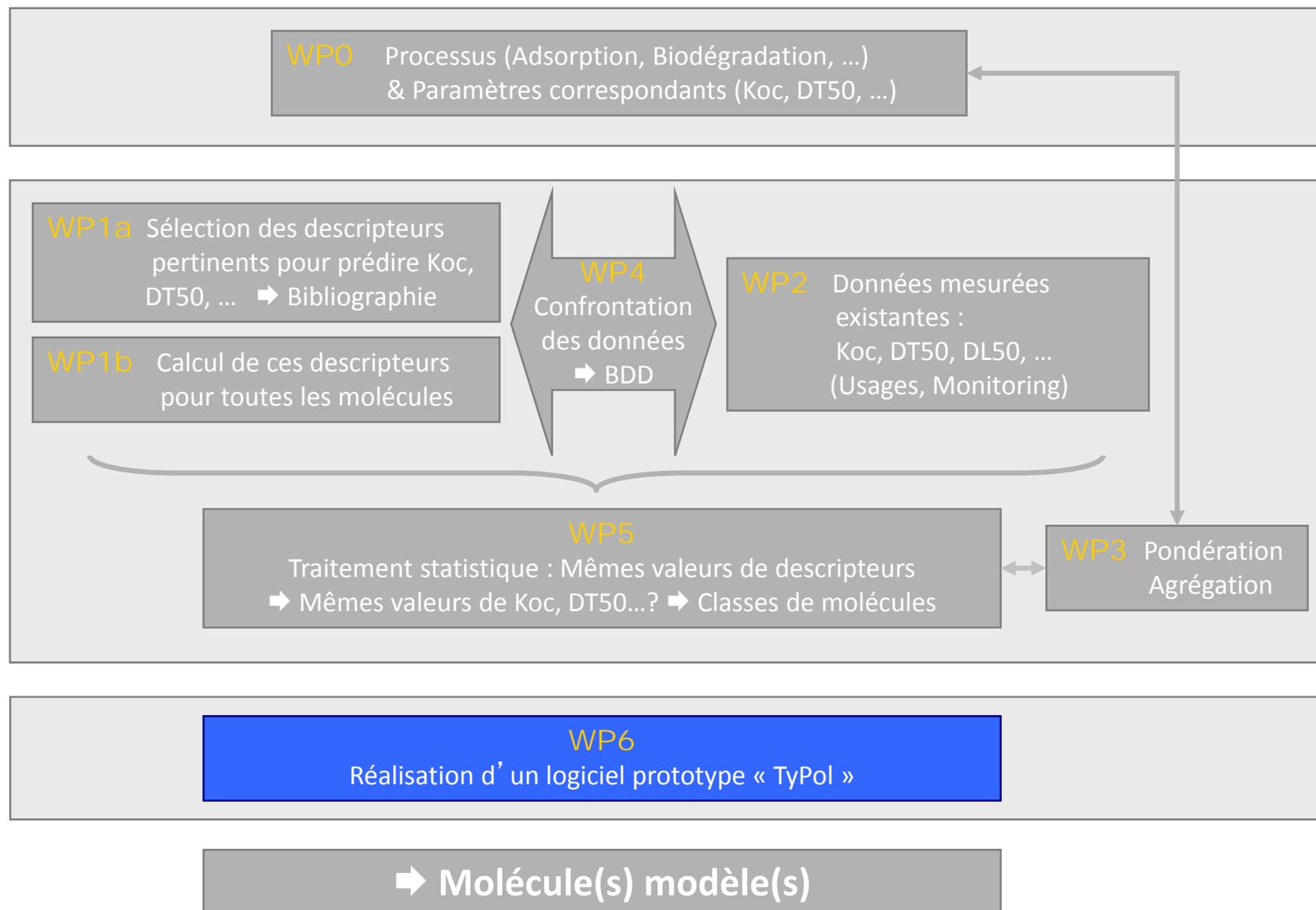
- Non supervisée

- **Classification avec les Kmeans**

- Semi-supervisée: Le nombre de classes doit être choisi au préalable

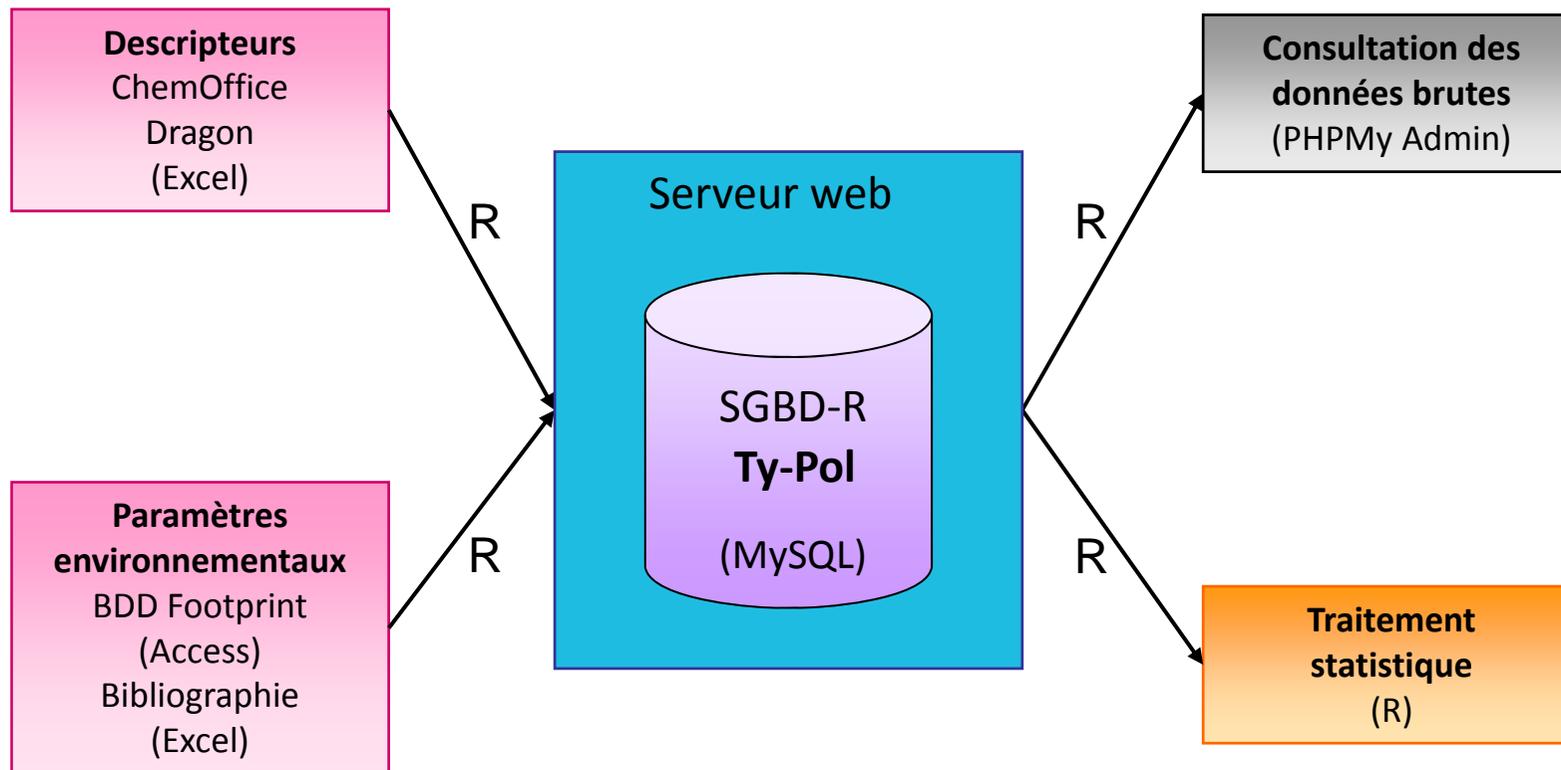
➔ Classement des composés par descripteurs, paramètres ou les deux

Schéma de synthèse du projet



WP6: Réalisation d'un logiciel prototype

Architecture du système d'information



- SGBD-R : Permet accès à distance multi-utilisateurs sans installation préalable (\neq Access)

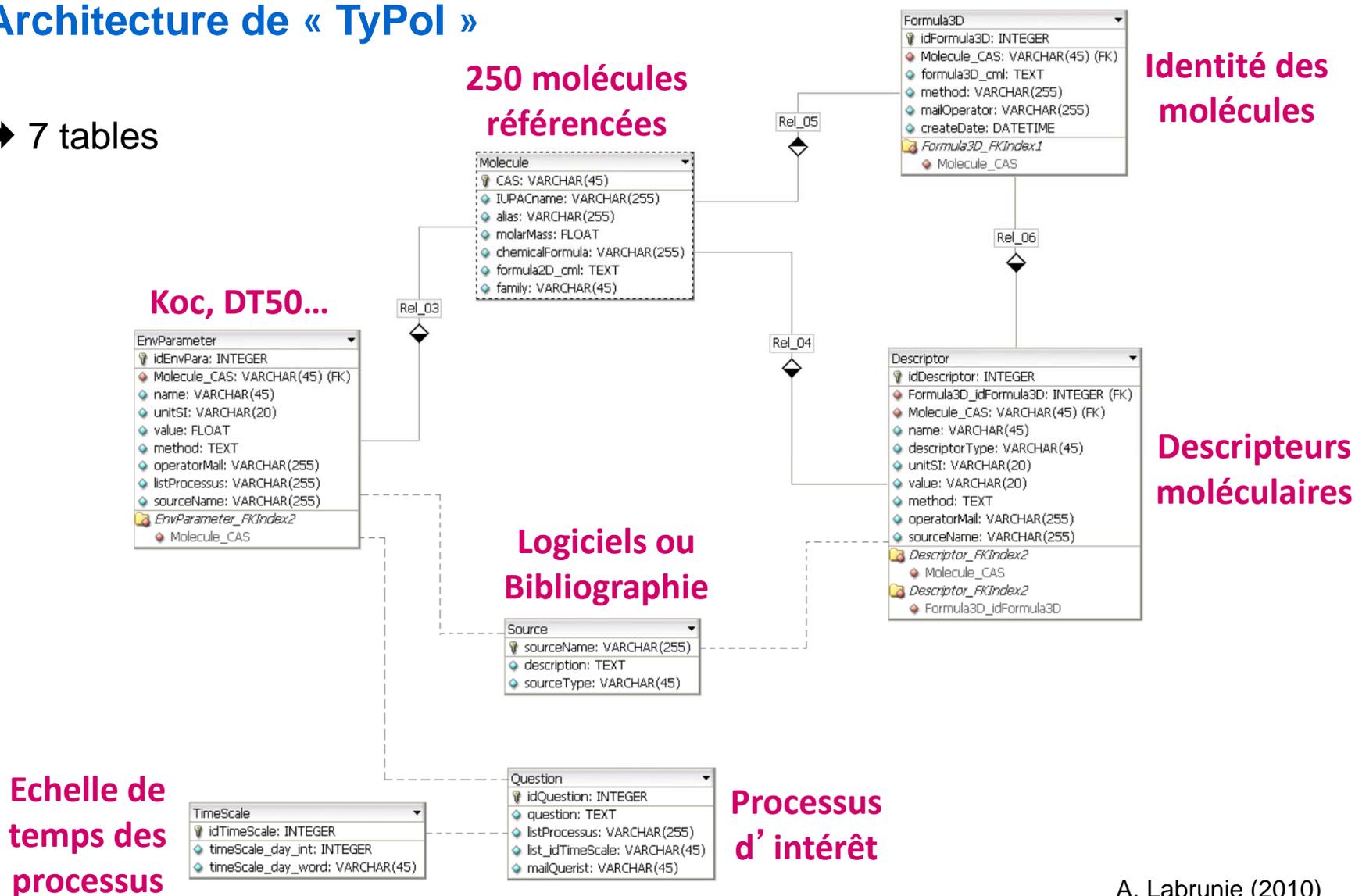
A. Labrunie (2010)

SGBD-R: Système de gestion de base de données relationnelles

WP6: Réalisation d'un logiciel prototype

Architecture de « TyPol »

➔ 7 tables

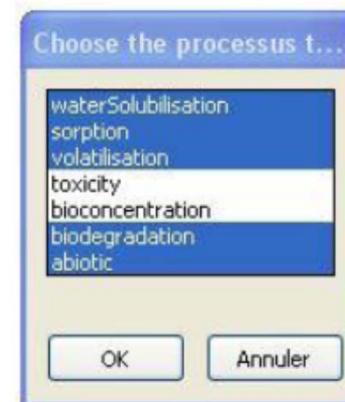
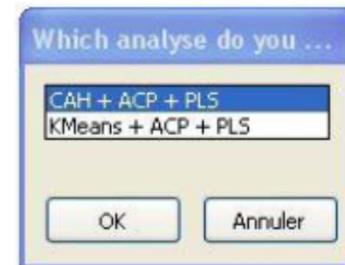
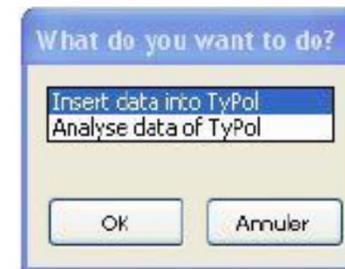


A. Labrunie (2010)

WP6: Réalisation d'un logiciel prototype

Exemples de menus de l'interface

- Insertion ou Analyse de données
- Choix du traitement statistique
- Sélection des processus à prendre en compte en fonction de la question posée



A. Labrunie (2010)



Premiers résultats

DIET
AGRICULTURE
ENVIRONMENT

INRA

Résultats (1/2)

Exemple : Dissémination vers l'atmosphère post application

- Analyse réalisée avec 117 pesticides
- La PLS nécessite que la variance des variables (descripteurs) soit $\neq 0$

Nom des variables	Variance	Nom des variables	Variance
Connectivity index chi-0	13,9093096168637	Number of Hydrogen atoms	116,579761904762
Connectivity index chi-1	6,76365716692779	Number of Iodine atoms	0,0000
Connectivity index chi-2	6,03788472126478	Number of multiple bonds	21,3837060247828
Connectivity index chi-3	5,27983014527845	Number of Nitrogen atoms	2,2968487394958
Connectivity index chi-4	4,34016496111665	Number of non-H atoms	29,6257703081233
Connectivity index chi-5	3,17329444537815	Number of non-H bonds	37,4116222760291
Electric dipole moment	4,22149038769406	Number of Oxygen atoms	2,49719887955182
HOMO energy	0,3744661063951	Number of Phosphorus atoms	0,09075630252100
LUMO energy	1,30372012704743	Number of rings	1,11437117219769
Molecular surface area (Connolly)	3592,18373068845	Number of rotatable bonds	5,54109101267626
Number of aromatic bonds	21,3547927645635	Number of Sulfur atoms	0,379831932773109
Number of atoms	91,9114845938375	Number of triple bonds	0,08745192992451
Number of bonds	99,1622276029056	Polarizability	70,3114400214558
Number of Boron atoms	0,0000	Sum of conventional bond order	78,0690072639225
Number of Bromine atoms	0,00833333333333	Total energy	1205681,11183065
Number of Carbon atoms	21,5686274509804	Valence connectivity index chi-0	9,15295363010967
Number of Chlorine atoms	1,92710084033613	Valence connectivity index chi-1	3,55922116237003
Number of circuits	8,65247115795471	Valence connectivity index chi-2	3,91567716892181
Number of double bonds	1,31947016094573	Valence connectivity index chi-3	3,7009572590799
Number of Fluorine atoms	0,56967787114846	Valence connectivity index chi-4	2,55732777253952
Number of halogen atoms	2,25875350140056	Valence connectivity index chi-5	1,68739617490386
Number of heavy atoms	0,0000		

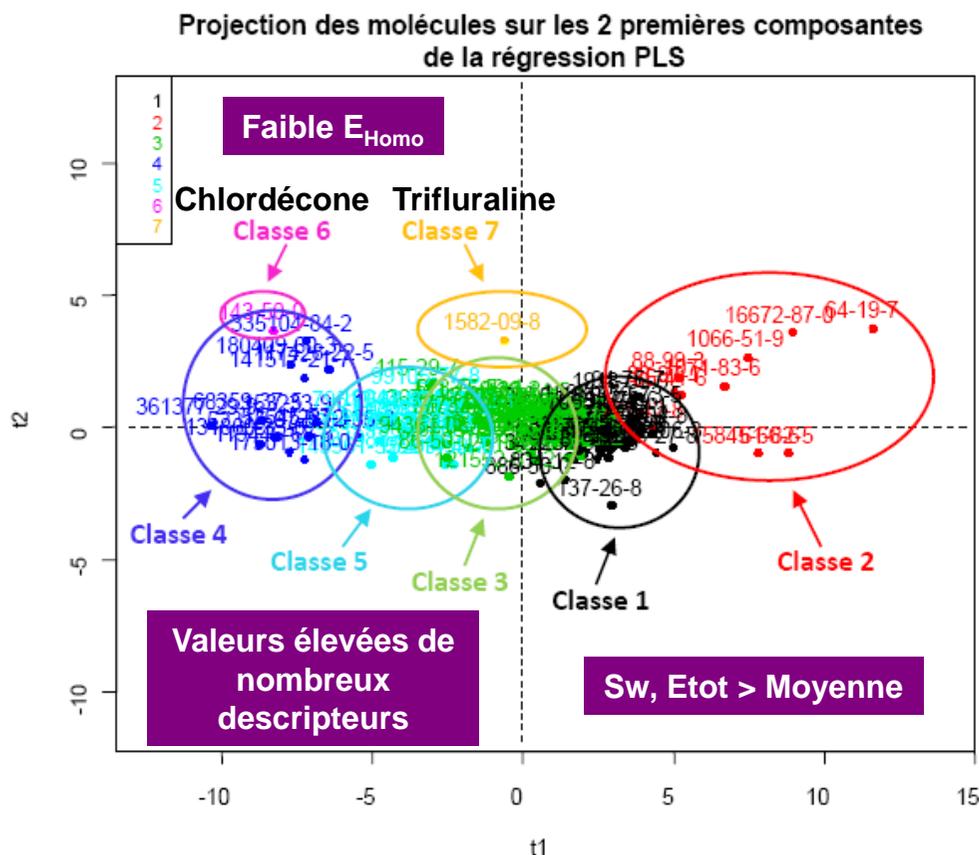
➔ 40 descripteurs

- 5 paramètres environnementaux : P_{vap}, K_H, Sw, K_{ow}, K_{oc}

A. Labrunie (2010)

Résultats (2/2)

Exemple : Dissémination vers l'atmosphère post application



Classe 1

Atrazine, IPU, Diuron, Aldicarb, Oxamyl...

Classe 2

Glyphosate, Fénuuron, Métabolites...

Classe 3

Métamitron, Asulam, Carbofuran...

Classe 4

Difénoconazole, Azoxystrobine...

Classe 5

Phenmédiphame, Dimoxystrobine, Chlorsulfuron...

Classe 6

Chlordécone

Classe 7

Trifluraline

A. Labrunie (2010)

➔ Mise en évidence de classes de composés \neq Familles chimiques



Conclusion & Perspectives

DIET
AGRICULTURE
ENVIRONMENT



Conclusion (1/4)

- Elaboration d'une BDD « TyPol » permettant de classer des composés
 - ➔ Prédire le comportement d'un composé à partir de celui de ses « homologues »
 - ➔ Sélectionner des composés organiques modèles et dépasser les études de cas
- Construction et contenu du logiciel prototype :
 - > 15 paramètres environnementaux
 - 44 descripteurs moléculaires
 - 250 composés traités
 - ➔ Traitement statistique des données pour mettre en évidence des classes « Descripteurs / Paramètres »
- Cette méthodologie concernera l'ensemble des contaminants organiques existants ou potentiels



Conclusion (2/4)

Résultats attendus

- Argumenter le choix de contaminants modèles pour répondre à des questions concernant la protection de la santé et de l' environnement :
 - Evaluation du risque de dissémination des contaminants
 - Ecotoxicité
 - ...
- Evaluer objectivement les domaines où des connaissances font actuellement défaut dans les recherches portant sur la dynamique et l' écotoxicité des contaminants organiques

A venir

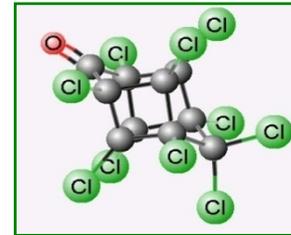
- Compléter TyPol avec un grand nombre de composés organiques
- Modification de la structure de TyPol afin d'indiquer et de pouvoir visualiser la filiation des composés
- Définition des critères de pondération

Conclusion (3/4)

Liens avec d'autres projets : Biodechlord (*AIP Demichlord*)

▪ Objectif

Biodégradation prédictive de la chlordécone



▪ Démarche : TyPol

- Pour de nombreux composés chlorés et leurs métabolites : Calcul des descripteurs moléculaires et confrontation avec données environnementales
- ➔ Classes de composés selon facilité/récalcitrance à la dégradation
- Mêmes calculs pour la chlordécone et des métabolites connus ou potentiels
- ➔ Comparaison des descripteurs à ceux qui ont été précédemment calculés
- Evaluation a priori des impacts environnementaux liés aux métabolites
- Classement des voies de dégradation théoriques sur la base des risques

Remerciements

- Département Environnement et Agronomie - INRA
- Anaïs Labrunie
- Sophie Vitrant
- Marie Vincens
- Ziang Li



Stages

▪ Sophie Vitrant (3^{ème} année Ecole Polytechnique)

Encadrement : P. Benoit, L. Mamy. Avril-Juillet 2010

« *Etude des relations entre les caractéristiques moléculaires des polluants organiques et leur comportement dans l'environnement* »

➔ 1^{ère} série de composés (109 substances et 46 métabolites)

▪ Anaïs Labrunie (M2 Statistiques et traitement de données – Clermont-Ferrand)

Encadrement : E. Latrille, D. Patureau, V. Rossard (INRA Narbonne). Mars-Septembre 2010

« *Typologie de composés organiques et impacts environnementaux* »

➔ Développement de TyPol

▪ Marie Vincens (2^{ème} année ISE)

Encadrement : L. Mamy, P. Benoit. Février-Avril 2011

« *Etude des relations entre les caractéristiques moléculaires des polluants organiques et leur comportement dans l'environnement* »

➔ 2^{ème} série de composés (92 organochlorés, HAP, Phtalates)

▪ Ziang Li (M2 Génie de l'environnement – AgroParisTech)

Encadrement : P. Benoit, L. Mamy, E. Latrille, D. Patureau, V. Rossard. Septembre 2011-Février 2012

« *Développement de modèles statistiques pour la prédiction du comportement de micro-polluants organiques dans l'environnement* »

➔ Amélioration de TyPol (Métabolites) + Biodechlor, En cours

Valorisation

▪ Communications

- Mamy L, Benoit P, Barriuso E, Bedos C, Bessac F, Latrille E, Patureau D, Rossard V, Louchart X, Bockstaller C, Martin-Laurent F, Miège C, 2010. Typologie des micropolluants organiques. Comment relier les propriétés moléculaires des micropolluants à leur devenir dans l'environnement et à leurs effets écotoxicologiques? 1ère Journée Ecotoxicologie, FIRE, 11/06/2010, Paris, communication orale, résumé.
- Benoit P, Barriuso E, 2010. Pesticide metabolites in risk assessment. 12th Fresenius Agro Conference, Mainz 21-22 June 2010 (Conférence invitée).
- Barriuso E, 2010. Devenir des pesticides dans les sols : un éclairage chimique aux problèmes environnementaux. « Conférence de Chimie » de l'université Blaise Pascal Clermont-Ferrand le 17 novembre 2010 (Conférence invitée).

▪ Articles en préparation

- Prediction of the environmental fate and effect of organic contaminants from their molecular properties: A review.

Coordinateur : L. Mamy

- TyPol – Methodology of pollutants classification

Coordinateur : E. Latrille

▪ Rapports (projets, stages)

- Benoit P et al. Typologie des contaminants organiques. Projet innovant Dpt EA. Février 2011, 16p.
- 2 rapports de stage (S. Vitrant, A. Labrunie)