

ÉCOPHYTO
RÉDUIRE ET AMÉLIORER
L'UTILISATION DES PHYTOS

Colloque "Une Seule Santé" 9 & 10 février 2023

Au Ministère de la Transition écologique et de la cohésion des territoires (MTECT)
Arche La Défense - Paris



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

aviesan
ITMO Cancer



OFB
OFFICE FRANÇAIS
DE LA BIODIVERSITÉ

INTRODUCTION

Le colloque scientifique Ecophyto II+ Recherche & Innovation "Une Seule Santé" regroupe le séminaire intermédiaire de l'appel "Santé et Ecosystèmes" publié en 2019 et le séminaire de lancement de l'appel "Une Seule Santé" publié en 2021.

Le concept « une seule santé » synthétise une notion connue depuis des siècles selon laquelle la **santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes sont interdépendantes**. Ce constat a conduit à l'émergence de plusieurs concepts globaux, élaborés dans des contextes différents par diverses communautés scientifiques (médecins, vétérinaires, biologistes, économistes, sociologues), chacune mettant l'accent sur des dimensions particulières (One Health, Eco Health, Planetary health, Global health, etc). Les trois composantes (humaines, animales et écosystémiques) peuvent interagir de diverses manières. Ainsi la santé humaine tire bénéfice de celle des végétaux et des animaux au travers d'une alimentation saine et de qualité, mais peut être impactée par la détérioration des milieux (eau, sol, air) en lien avec les produits phytopharmaceutiques utilisés sur les cultures. **Considérer ces interdépendances permet de renouveler l'analyse de la durabilité des systèmes.**

L'axe Recherche et Innovation (axe R&I ou axe 2 du plan Ecophyto II+), intitulé « **Améliorer les connaissances et les outils pour demain et encourager la recherche et l'innovation** » vise à mobiliser et structurer les différentes communautés de recherche-innovation pour produire et améliorer les connaissances et les outils nécessaires pour atteindre les **objectifs de réduction de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques** et des risques associés. Il est copiloté par la DRI du CGDD/ MTECT, la DGER/MASA, la DGS/MSP et la DGRI/MESR^{*}. L'axe R&I vise ainsi à mobiliser et orienter l'ensemble du système de recherche-innovation avec de fortes incitations pour la **formation et la vulgarisation scientifique, afin d'apporter les connaissances nécessaires pour répondre aux défis** posés par la réduction de l'usage des produits phytopharmaceutiques et de leurs impacts, sur la santé et l'environnement. Pour définir, piloter et mettre en œuvre l'ensemble de ces actions, il s'appuie sur un **Comité Scientifique d'Orientation « Recherche et Innovation »** (CSO R&I), composé d'une **quarantaine d'experts de différentes disciplines**, nommés *intuitu personae* et reconus pour leurs travaux ou leurs engagements sur tous les aspects relatifs à la protection des cultures et à la réduction des produits

^{*} MTECT : Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires, MASA : Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire, MESR : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, MSP : Ministère de la Santé et de la Prévention

phytopharmaceutiques, ainsi que de leurs risques et impacts sur la santé et l'environnement. Son ambition est de **poursuivre le décloisonnement disciplinaire** afin de porter **une vision globale des enjeux et des solutions** pour atteindre les objectifs du plan Ecophyto II+.

Ainsi, les Appels à projets «Santé & Ecosystèmes» et «Une Seule Santé» présentés dans ce livret, ont pour ambition de **mieux comprendre comment l'utilisation de produits phytopharmaceutiques affecte les relations entre animaux, végétaux, humains** directement et indirectement.

L'Appel à projets de Recherche & Innovation "Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes" (S&E)

Lancé en 2019, Cet appel à projets vise à soutenir les efforts de recherche dans le domaine de la **connaissance des impacts des produits phytopharmaceutiques sur la santé et sur les écosystèmes**. Les recherches permettent de mieux caractériser les liens entre les expositions à ces substances aux niveaux rencontrés dans l'environnement et la survenue d'effets, en particulier chroniques, notamment du fait des expositions à des faibles doses, sur les organismes et/ou les écosystèmes. Les résultats obtenus doivent permettre d'**appuyer les politiques publiques et notamment la réduction des risques** liés aux produits phytopharmaceutiques, conformément au plan Ecophyto II+.

Enveloppe totale : 2 millions €
Durée maximum des travaux : 36 mois
Nombre de projet financés : 10

📄 **Pour en savoir plus sur cet Appel à projet rendez-vous sur la page [EcophytoPIC](#) dédiée**

L'appel à projet «Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes vers une approche intégrée "une seule santé" « USS

Lancé en 2021 dans la continuité de l'appel « Santé & Ecosystème » afin d'accroître les transversalités entre santé végétale, animale et humaine. Les projets se concentrent sur les corrélations directes et indirectes entre au moins 2 de ces santé.

Enveloppe totale : 2,5 millions €
Nombre de projets financés : 6

📄 **Pour en savoir plus sur cet Appel à projet rendez-vous sur la page [EcophytoPIC](#) dédiée.**





SOMMAIRE

(Ordre de passage lors du colloque)

Thème : Caractérisation étendue de l'exposition, Multiplicité des voies d'exposition, contamination locale des milieux sur des résolutions spatiales appropriées et des territoires étendus

SCREENPEST (S&E)	p5
TAPIOCA (S&E)	p8
DAISY_expo (USS).....	p35
All-Healthy (USS).....	p37

Thème : Perturbations endocriniennes

PESTIFERTI (S&E).....	p11
ETAP (S&E).....	p14

Thème : Effets cancérogènes

PEPS (S&E).....	p16
Pestilymph (S&E).....	p19
GEO-K-PHYTO (S&E).....	p22
PELyCanO (USS).....	p39

Thème : Impacts sur le développement (pré et post natal) d'organismes non cibles

NEUROPHYTO (S&E).....	p25
EXPLORA (S&E).....	p28

Thème : transfert tropique

TEPOT (S&E).....	p31
TRANSFERT (USS).....	p41

Thème : Evaluation intégrée des risques (éco)toxicologiques
Dissémination, contamination multirésiduelle

BaThuGut (USS).....	p43
NANOPESTIS (USS).....	p45

La présente brochure regroupe, sous forme de fiches, les projets présentés dans le cadre du Colloque Une Seule Santé, les 9 et 10 février 2023.

Comité d'organisation : Sonia LEQUIN & Caroline BOTTOU de l'équipe d'animation Ecophyto (INRAE), Marie-Camille SOULARD (Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires), Antoine LE GAL (Ministère de l'agriculture et de La souveraineté alimentaire), Xavier REBOUD (INRAE), et Laurence Fontaine (GEVES)

Mise en page : Caroline BOTTOU (INRAE)

Plus d'infos et contact :
animation-ecophyto@inrae.fr



Santé & écosystèmes

FICHES PROJETS - SÉMINAIRE INTERMÉDIAIRE

L'Appel à projets de Recherche & Innovation "Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes"





Santé & écosystèmes

SCREENPEST

Développement et mise en oeuvre d'une nouvelle approche de criblage à large échelle pour une caractérisation étendue de l'exposition de l'Homme aux pesticides

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Debrauwer Laurent
INRAE Toxalim
Laurent.debrauwer@inrae.fr

PARTENAIRES

- ▶ TOXALIM – INRAE, INRAE UMR 1331, 180 chemin de Tournefeuille, BP 93173, 31027 Toulouse Cedex 3
- ▶ LABERCA – ONIRIS/INRAE, UMR 1329, Route de Gachet, La Chantrerie, CS 50707, 44307 Nantes
- ▶ EHESP - LERES, 9 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35000 Rennes
- ▶ INSERM – IRSET, 9 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35000 Rennes
- ▶ CRESS – EREN – INRAE, EREN, Université Paris13 – Sorbonne Paris Nord, SMBH, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny cedex

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 641 873 €
Montant de la subvention EcoPhyto : 363 911 €
Part enveloppe salariale : 249 489 €

MOTS CLÉS

Exposome chimique

HRMS

Pesticides

Risque sanitaire

Santé humaine

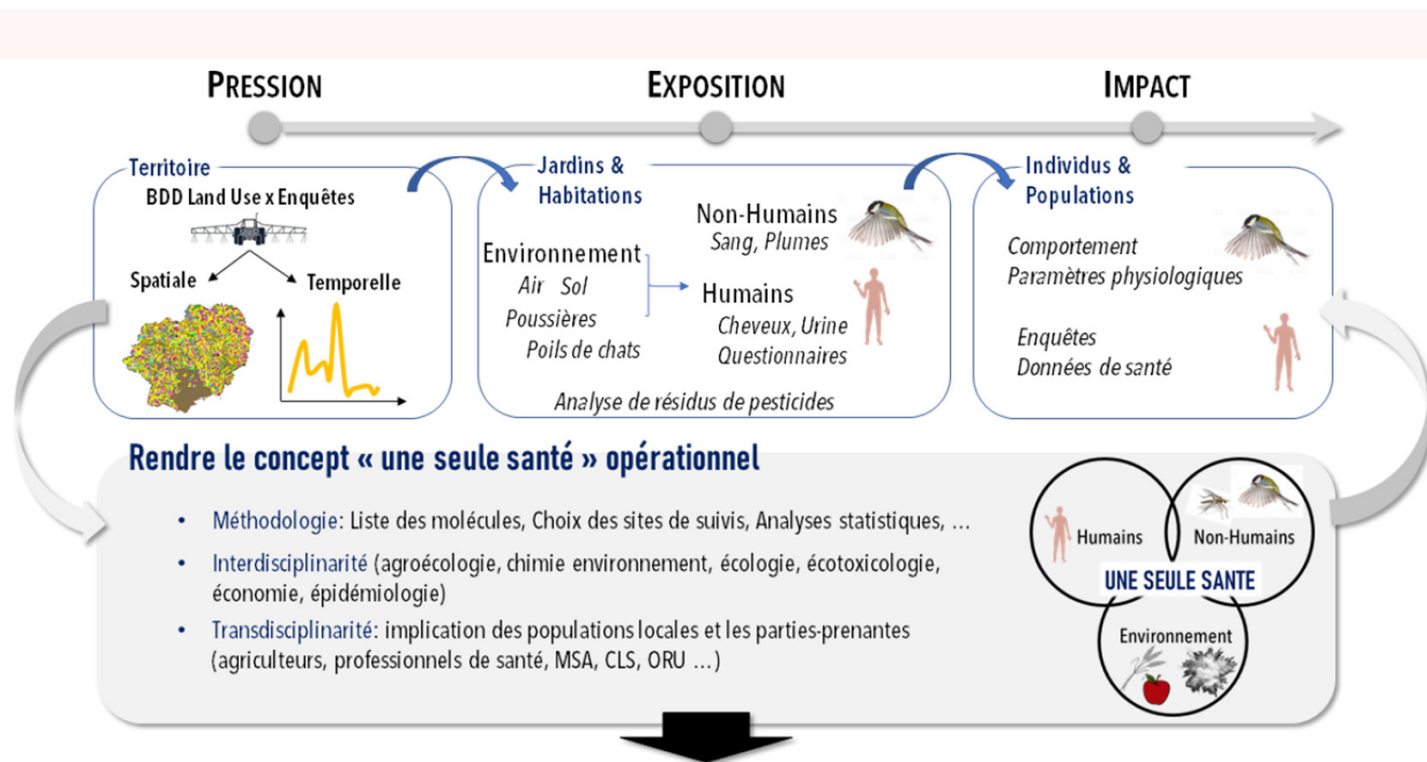


FIGURE 1 : contexte général et objectifs du projet SCREENPEST

Contexte et principaux objectifs

L'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine est une préoccupation majeure de santé publique. Son évaluation dans un contexte d'exposition ubiquitaire nécessite au préalable la caractérisation la plus exhaustive et précise possible de l'exposition interne des individus. Les stratégies ciblées actuellement utilisées ne rendent pas compte de la complexité réelle des expositions et se heurtent aux volumes d'échantillon souvent très faibles. Le projet SCREENPEST vise à **proposer une méthodologie de caractérisation à large échelle de l'exposition interne de l'Homme aux pesticides, basée sur une approche innovante dite de «profilage de suspects»**, utilisant les développements les plus récents de la spectrométrie de masse à haute résolution, et permettant de cribler simultanément plusieurs milliers de marqueurs potentiels (Figure 1).

L'approche intègre i) la **constitution d'une base de données incluant les identifiants de plusieurs milliers de produits phytopharmaceutiques et leurs métabolites** (pour prendre en compte les biotransformations des composés parents pour une recherche de biomarqueurs pertinents), et ii) le **développement d'une méthode analytique** permettant de réaliser un criblage le plus exhaustif possible de ces pesticides et de leurs métabolites présents (Figure 2).

Cette méthodologie innovante, repose sur un **nouveau paradigme analytique**, et permet de progresser vers une **connaissance plus globale de l'exposome chimique des populations** au service d'une priorisation des marqueurs (nature, mélanges, concentrations) à considérer tant pour la caractérisation du danger que pour l'évaluation des risques associés. Le projet SCREENPEST s'attachera à appliquer cette approche

de rupture à des prélèvements urinaires issus de la **cohorte mère-enfant PELAGIE** et de la **cohorte NutriNet-Santé** pour générer des données sur un large panel de marqueurs d'exposition et tester leurs associations avec des paramètres pertinents de santé chez les sujets sélectionnés. Les résultats attendus visent à **pouvoir fournir un soutien plus précis à l'évaluation de l'exposition et au positionnement d'alerte précoce** dans le contexte du lien environnement-santé, notamment sur des substances émergentes pour **une prise de décision anticipée via les politiques de santé publique**.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Une méthodologie originale a été établie pour un large screening de l'exposition aux pesticides à partir d'un minimum d'échantillon préparé de façon unique et harmonisée. La sélection des sujets est terminée (P4, P5). L'acquisition des données spectrométriques est en cours dans les trois laboratoires (P1, P2, P3) avec des méthodes validées et des procédures QA/QC harmonisées permettant de garantir la qualité / fiabilité des données. Les données et méta-données utiles sont disponibles sur les deux cas d'étude du projet (PELAGIE et NutiNet-Santé) pour une mise en regard avec les données analytiques.

En conclusion, **les bases méthodologiques pour l'analyse des échantillons sont établies**, ce qui est le principal résultat à ce stade du projet. Sur la base de cette méthodologie, les données d'exposition produites seront analysées sur la deuxième partie du projet pour la mise en évidence d'éventuelles associations (P4, P5).



« Caractériser l'exposition chronique aux produits de transformation des produits phytopharmaceutiques et leurs effets écotoxiques dans les milieux aquatiques »

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Christelle MARGOUM
INRAE centre de Lyon-Villeurbanne
christelle.margoum@inrae.fr

PARTENAIRES

- ▶ INRAE Riverly,
- ▶ INRAE EABX,
- ▶ INRAE Ecosys,
- ▶ LMGE,
- ▶ UMR ISA

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 804 153,40
Montant de la subvention EcoPhyto : 398 552,40 €
Part enveloppe salariale :

MOTS-CLÉS

Métabolites

Pesticides

Analyse non ciblée

Ecotoxicité

Potentiel de transfert

Contexte et principaux objectifs

Après application sur les cultures, les substances actives de produits phytopharmaceutiques (PPP) sont soumises à divers processus qui gouvernent leur devenir et leur transfert dans les différents compartiments de l'environnement. Les PPP peuvent se dégrader en produits de transformation (TP), en fonction de leurs caractéristiques et des conditions physico-chimiques du milieu. A ce jour, bien que l'importance des TP du point de vue toxicologique, écotoxicologique ou environnemental soit mise en avant dans le règlement européen 1107/2009, **seuls quelques produits sont bien identifiés et inclus dans les listes de substances prioritaires DCE**. Pour pallier certaines de ces lacunes, nous chercherons à vérifier les hypothèses suivantes :

Hypothèse 1 : les TP, bien que peu recherchés, se retrouvent en grand nombre et à très faibles teneurs dans les milieux aquatiques.

Objectif 1 : mettre au point des méthodes sensibles de recherche et d'identification de TP de PPP sélectionnés.

Hypothèse 2 : les TP peuvent avoir un potentiel écotoxique différent de la substance active mère.

Objectif 2 : améliorer les connaissances des effets non intentionnels sur les communautés microbiennes et les macroinvertébrés aquatiques d'une sélection de PPP i) en considérant les effets chroniques long terme de leurs TP sur la réponse de communautés microbiennes et d'un crustacé choisis comme espèces modèles et ii) en évaluant si ces effets peuvent être influencés par 2 contaminants dont la présence est généralisée dans les milieux aquatiques (glyphosate et AMPA, considérés ici comme facteurs confondants).

Hypothèse 3 : les processus de dégradation et de transfert des TP sont variables dans le temps et l'espace en fonction de la période d'application de la molécule mère, de ses caractéristiques et des conditions environnementales ; ce qui induit des dynamiques et niveaux de présence dans les cours d'eau difficiles à anticiper.

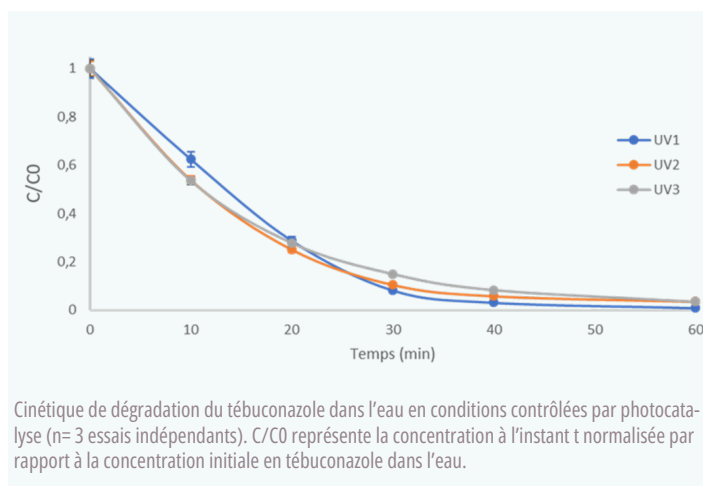
Objectif 3 : tester l'apport d'outils de prédiction des propriétés de dissipation et de transferts hydriques de TP de PPP pour mieux cerner leur potentiel de présence dans les milieux naturels (sol, nappe superficielle, cours d'eau) en petits bassins agricoles.

Le projet TAPIOCA propose le couplage d'approches analytiques, écotoxicologiques et de modélisations pour améliorer la caractérisation i) des niveaux d'expositions chroniques aux TP de PPP sélectionnés dans le projet (un fongicide, un insecticide et un herbicide), et ii) des effets associés sur un panel d'organismes aquatiques.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Les 3 PPP sélectionnés sur des critères d'usages, de propriétés physico-chimiques et de toxicité sont le tébuconazole, la terbuthylazine et le fénoxycarbe.

Des **listes de TP potentiellement formés dans l'environnement**



ont été construites à partir de la bibliographie et de logiciels de prédiction (ex. pour le tébuconazole avec 291 TP uniques, dans Rocco 2022a). Des analyses suspectées par LC-HRMS ont été mises en œuvre, en s'appuyant sur ces listes, pour identifier des TP produits en laboratoire et pour des échantillons prélevés in situ (Rocco 2022b).

Des expérimentations en microcosmes avec des organismes aquatiques (périphyton, communautés microbiennes d'hyphomycètes ou gammares) ont permis d'évaluer les effets de plusieurs scénarios d'exposition aux PPP et TP sur différents descripteurs biologiques (ex. Viemont-Lefevre 2022). Les premiers résultats montrent globalement **une toxicité moindre des TP comparativement aux PPP sur les organismes étudiés**. Des travaux complémentaires permettront de confirmer ces résultats pour mieux cerner l'effet potentiel de la présence de TP dans l'environnement.

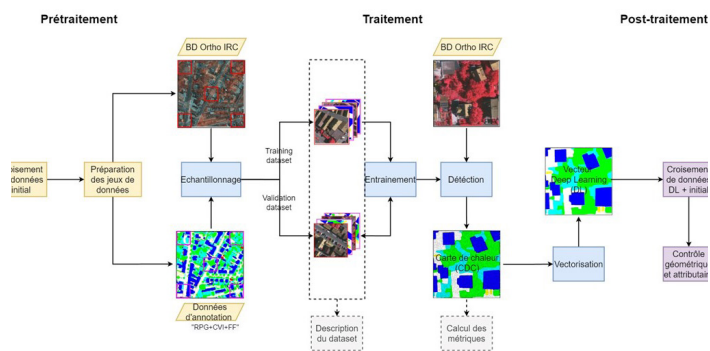
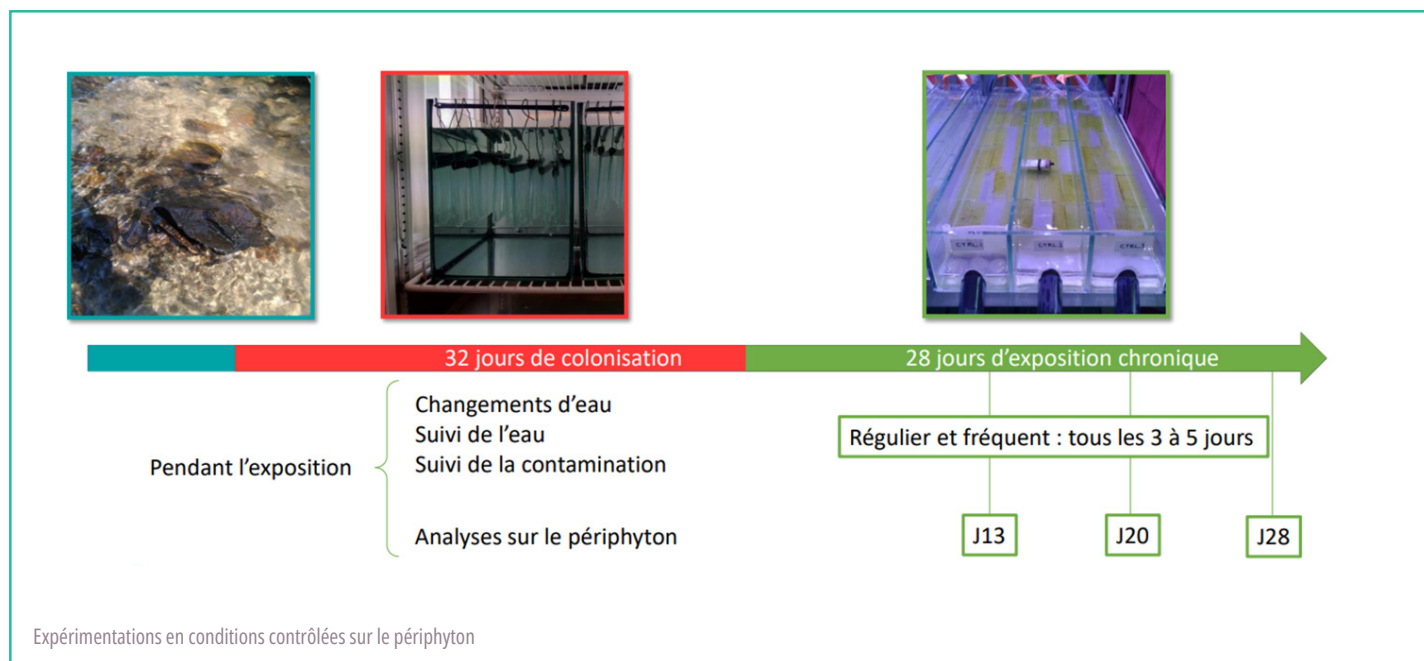


Photo 1 & 2 : Recherche et identification des PPP et TP dans les échantillons issus des expérimentations et des prélèvements de terrain



Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

📄 Rocco et al. (2022a). Enhanced database creation with in silico workflows for suspect screening of unknown tebuconazole transformation products in environmental samples by UHPLC-HRMS. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129706

📄 Rocco et al. (2022b). Identification of pesticide transformation products in a vineyard watershed by coupled targeted, enhanced suspect, and non-target screening, Analytics Nantes, 5-8/09/22.

📄 Devaux et al. (2022). On-line LC x LC-HRMS to confirm the presence of organic micro pollutants and transformation products in environmental samples. HTC17, Ghent, 18-20/05/22.

📄 Viemont-Lefevre et al. (2022). Metabolomic and photosynthesis responses of freshwater periphyton to natural vs synthetic fungicides. 7th Biofilm Workshop, Bordeaux, 20-22/06/22.

📄 Rocco et al. (2022). Identification of unknown tebuconazole transformation products in soil by enhanced suspect screening analysis. Pesticides2022, Ioannina, 23-26/06/22.

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

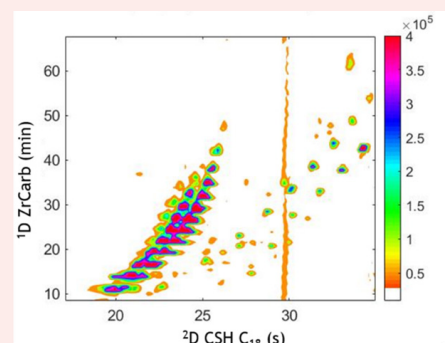
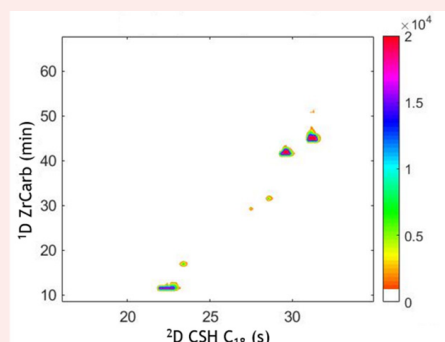
📄 (Envisagé). Un article dans une revue technique française

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

📄 (Envisagé) Organisation d'un séminaire de transfert auprès des acteurs opérationnels (Agences de l'Eau, OFB, ANSES ...) en fin de projet

AUTRES VALORISATIONS :

📄 Participation à la Fête de la Science 2022, INRAE Lyon-Villeurbanne « Les pieds dans l'eau en 2050 »



Couplages chromatographie liquide bidimensionnelle/spectrométrie de masse haute résolution (2D-LC-HRMS) pour améliorer l'identification des TP : chromatogrammes 2D-LC (i) d'un eau synthétique contenant des TP du tébuconazole et (ii) d'une eau de rivière (Morcille, site SAAM, Beaujolais)



Santé & écosystèmes

PESTIFERTI

Exposition environnementale de produits phytosanitaires (PP) à effet perturbateur endocrinien (PE) : un lien avec l'infertilité féminine ?

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

DUPONT Joëlle
INRAE-Centre Val de Loire
joelle.dupont@inrae.fr

PARTENAIRES

- ▶ BRGM Direction régionale Centre-Val de Loire
- ▶ LigAir, Saint Cyr en Val
- ▶ Hospice Civil de Lyon
- ▶ Laboratoire Biologie de la Reproduction CECOS Hôpital Tenon, Paris
- ▶ INRAE, 3 laboratoires impliqués: Laboratoire d'Analyses des Sols (LAS), INFOSOL, Centre de recherche Val de Loire, et Unité Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC)
- ▶ Unité Médicale d'Assistance à la Procréation CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau Tours
- ▶ Service AMP Clinique Pôle Santé Léonard de Vinci (PSLV), Chambray-lès-Tours

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 738 334,93€
Montant de la subvention EcoPhyto : 392 199,90 €
Part enveloppe salariale : 281 095 €

MOTS-CLÉS

Fertilité

Femmes

Produits phytosanitaires

Exposition environnementale



Zone d'étude du projet

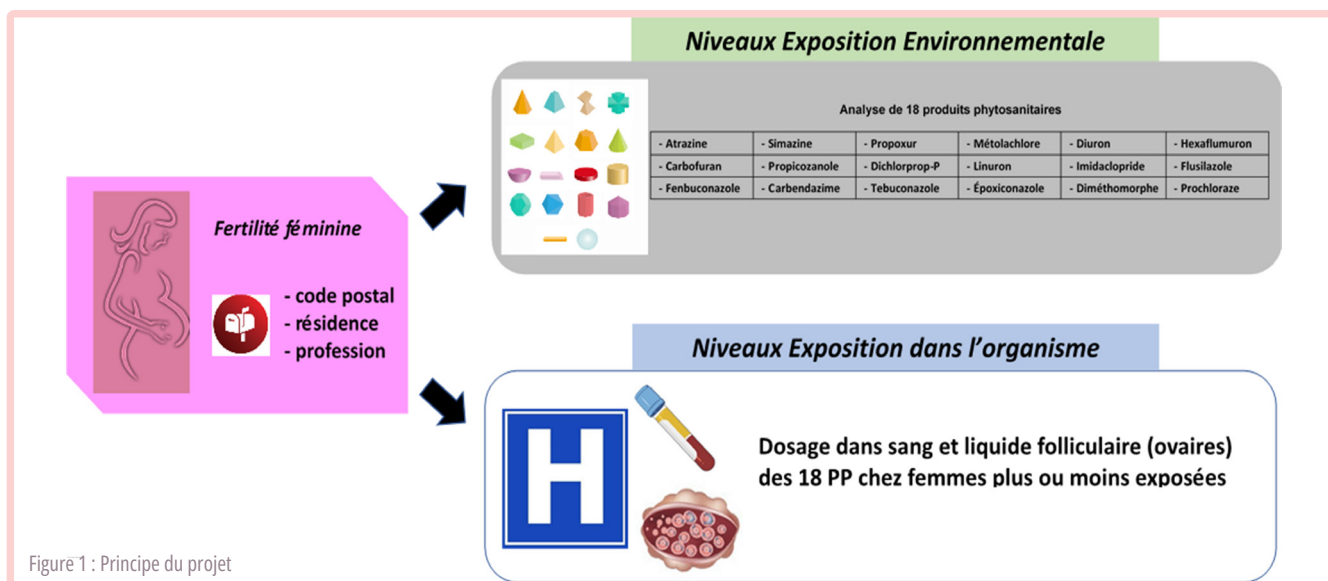


Figure 1 : Principe du projet

Contexte et principaux objectifs

PESTIFERTI déterminera l'impact d'une exposition environnementale (eaux, sols air) de 18 substances actives de produits phytosanitaires (PP) qualifiées de perturbateur endocrinien (PE) (atrazine, simazine, propoxur, métolachlore, diuron, hexaflumuron, carbofuran, propiconazole, dichlorprop-P, linuron, imidaclopride, flusilazole, fenbuconazole, carbendazime, tebuconazole, époxiconazole, diméthomorphe, prochloraze) et métabolites **sur les infertilités féminines**. Ces substances ont été sélectionnées en terme d'exposition avec une part hydrique supérieure à 1% de l'exposition alimentaire totale d'après un rapport d'étude de l'ANSES. Même si la plupart de ces substances sont aujourd'hui retirées du marché, elles sont encore pour certaines régions présentes dans les nappes phréatiques à des doses élevées, excédant les valeurs réglementaires. En effet, certaines s'avèrent plus persistantes que prévu et d'autre part des dérogations ont parfois été accordées expliquant pourquoi nous les retrouvons dans l'environnement.

Les objectifs du projet sont :

- Déterminer depuis 1990 les niveaux d'exposition environnementale** (eaux, sols et air dans la mesure du possible car au niveau de l'air beaucoup moins de données sont disponibles) des 18 substances et métabolites associés auxquelles ont pu être exposées toutes les patientes infertiles ayant fréquenté au moins un des 5 centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) situés sur le territoire national, en région Centre, Lyon et Paris, sur leur lieu d'habitation et leur lieu professionnel.
- Déterminer les niveaux d'exposition professionnelle** de ces patientes.
- Rechercher un lien éventuel entre la pathologie de ces patientes et ces niveaux d'exposition** (environnemental et professionnel).
- Déterminer les niveaux d'expositions des 18 substances et métabolites dans le plasma sanguin et le liquide folliculaire** (liquide en contact avec l'ovocyte) chez 60 à 80 patientes sélectionnées de par leurs expositions professionnelles et environnementales et leur mode de vie, en comparaison avec

des patientes fertiles témoins (patientes en protocole d'AMP pour raison masculine).

- Déterminer un lien potentiel entre les concentrations des 18 substances et métabolites dans les fluides biologiques des patientes et leurs caractéristiques socio-démographiques**, leur mode de vie, leurs expositions professionnelles et environnementales et les paramètres de qualité des gamètes et de réussite ou non de la fécondation in vitro/gestation.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Une base combinant des données biologiques et des informations sur l'exposition environnementale de la commune de la résidence de plus de 15 000 patientes a été constituée. **Une analyse statistique étudiant différents paramètres biologiques** entre eux montrent des relations déjà décrites dans la littérature (AMH vs FSH) mais aussi des **relations nouvelles comme certains types d'endométriase et des valeurs biologiques** (IMC, AMH, LH, FSH...). **Une liste de 127 métabolites associés aux 18 pesticides parents a été recensée**. La recherche de ces 127 + 18 molécules parents montre que l'information sur **les niveaux d'exposition du milieu 'eau' (souterraine (ESO) ou de surface (ESU)) n'est disponible que sur une fraction du territoire**, et une partie seulement des éléments recherchés constituant un facteur limitant à l'analyse. Pour la matrice air, un indice phyto prenant en compte l'ensemble des pesticides surveillés a été ajouté dans la base de données pour chaque commune mais reste très parcellaire. Pour les sols, 8 PP parents et un métabolite ont été analysés, les autres sont en cours. Le ratio achat des 18 pesticides /SAU a été ajouté pour chaque commune de la base de données et les noms des communes qui ont acheté 2 voire 1,5 fois plus que la moyenne des communes de la région ont été répertoriés pour les régions étudiées. Les noms de ces communes ont été envoyés aux centres d'AMP afin que les liquides biologiques (sang + liquide folliculaire) des patientes y résidant soient collectés. Enfin, une étude statistique analysant la relation entre le type d'infertilité (indication, état d'ovulation et présence et type d'endométriase) et les différents paramètres

d'exposition (somme des 39 pesticides dans les eaux, ratio achat PP/SAU) montre **une relation positive entre le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et la teneur des pesticides dans les ESU.**

Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

Les patientes avec une altération du statut métabolique sont plus sensibles au niveau ovarien aux triazoles (Epoiconazole et Tébuconazole) que les patientes normo-poids avec ou sans syndrome des ovaires polykystiques (publication en préparation). Les premiers travaux ont été présentés aux **26èmes journées Fédération Française d'Etude de la Reproduction à Rennes** Titre du poster : *Le tébuconazole et l'époiconazole impactent différemment la fonction des cellules de la granulosa selon le statut physiologique de la femme*. Ils le seront également au **congrès Fertility 2023** (10-13 Janvier 2023 à Belfast) : *The epoiconazole fungicide impairs human granulosa cells proliferation and steroidogenesis with contrasted effects in obese, normo-weight and PCOS patients: role of aryl hydrocarbon receptor expression?*

AUTRES VALORISATIONS :

- ▣ Méthode de dosage de 4 triazoles (3 PP et un métabolite) dans les sols et 5 autres PP (atrazine, simazine, diuron, linuron et midaclopride)

- ▣ Acquisition d'une base de données biologiques de patientes infertiles (n=15 159 patientes anonymisées) en protocole de fécondation in vitro de 2008 à 2021 sur 3 régions françaises (Région Centre Val de Loire, Ile de France et Rhône Alpes Auvergne)

- ▣ Un cours de Master 2 sur les polluants et les fonctions métaboliques et reproductive (Master 2 Reproduction Tours)





Exposition des travailleurs agricoles aux produits phytopharmaceutiques en vergers de pommiers : de la contamination à l'impact endocrinien

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

François LAURENT
INRAE Toxalim
Francois.laurent@inrae.fr

PARTENAIRES

- ▶ Inrae- Toxalim - ITAP
- ▶ Phytocontrol

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 723 891€

Montant de la subvention Ecophyto : 399 998 €

Part enveloppe salariale : 124 000 €

MOTS-CLÉS

Exposition

Vergers de pommiers

Produits phytosanitaires

Travailleurs agricoles

Perturbateurs endocriniens

Contexte et principaux objectifs

Au cours de leurs activités, dans les vergers de pommiers traités par des produits phytosanitaires (PP), les travailleurs agricoles (TA) peuvent pénétrer dans les parcelles après un délai de carence, dit délai de rentrée, qui ne garantit pas toutefois l'absence de résidus de PP. Si l'exposition des TA à ces résidus est évaluée substance active par substance active lors de la mise sur le marché des préparations phytosanitaires, leurs expositions aux cocktails de résidus qu'ils rencontrent en pratique dans les vergers et le risque sanitaire chimique qui en découle restent peu évalués.

L'objectif principal d'ETAP est d'obtenir une image réaliste de la chaîne de causalité entre l'Exposition chimique aux PP des Travailleurs agricoles intervenant dans des vergers de pommiers traités, et une potentielle perturbation endocrinienne durant 3 tâches, la mise en place des filets, l'éclaircissage et la récolte des fruits. Cela afin de proposer in fine des mesures de prévention pour les TA.

De là découle **2 objectifs plus spécifiques** :

1. Décrire la contamination des TA par les produits phytosanitaires, leur exposome chimique professionnel, limité cependant au Dithianon et aux PP analytiquement associés (LC-MS), aux cours de ces 3 activités, en mesurant :

- ▣ le niveau de contamination résiduel sur les pommiers avec lesquels ils sont en contact lors de leurs présences dans le verger ;

- ▣ leur contamination externe lors de l'accomplissement de ces tâches ;

- ▣ leurs contaminations systémiques par l'analyse des résidus dans le sang, les urines ou leurs cheveux.

2. Evaluer les effets métaboliques et endocriniennes des mélanges de résidus auxquels ils seraient exposés. Un objectif secondaire sera de déterminer des coefficients de transfert dermique de PP sous la forme à laquelle ils sont exposés dans ces activités (résidus secs).

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Les premiers résultats montrent qu'une **quinzaine de PP peuvent contaminer les pommiers**. En conditions réelles, sans ports d'EPI, l'exposition de certains TA pourraient, durant l'éclaircissage, dépasser l'AOEL du Dithianon (+ 200%) principalement par un contact des avant-bras avec le feuillage.

ETAP devait permettre de **mesurer l'exposition externe et systémique des TA au Dithianon et ses co-analytes**.

Devant la difficulté de recruter des TA volontaires pour les prélèvements biologiques, **nous proposons une modification du projet par une analyse complète** (GC et LC-MS) de l'exposition externe. Cela maintiendra la cohérence avec l'AAP par une définition exhaustive de ce dernier, malgré une perte de puissance dans la démonstration du lien de causalité entre exposition et impacts sanitaires.

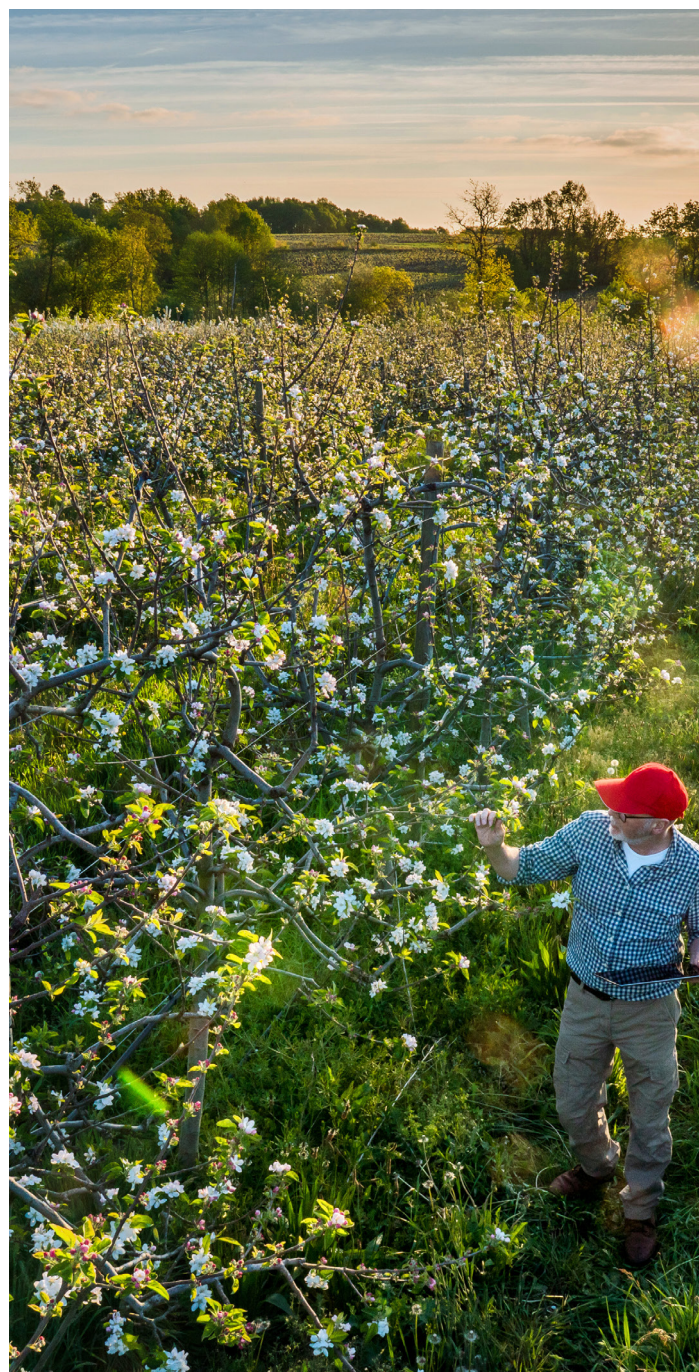
Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

- ▣ Exposé oral au Congrès du GFP (mai 2022, Namur ; Belgique). *Exposition des Travailleurs agricoles aux produits phytosanitaires dans les pommaraies*. Sonia GRIMBUHLER, Louisa MADIOU-NI, François LAURENT.

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

- ▣ Présentation ETAP aux arboriculteurs du Tarn et Garonne





Exposition professionnelle aux pesticides en milieu professionnel agricole et cancers de la prostate et du sein

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

LEBAILLY Pierre

Centre de Lutte Contre le Cancer
François Baclesse, INSERM ANTICIPE
p.lebailly@baclesse.unicancer.fr

PARTENAIRES

- ▶ **INSERM** : équipes ANTICIPE (Caen) et EPICENE (Bordeaux)

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 534 741.60 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 374 440.80 €

Part enveloppe salariale : 300 000 €

MOTS-CLÉS

Pesticides

Agriculteurs

Cancer du sein

Exposition professionnelle

Cancer de la prostate

Contexte et principaux objectifs

Les cancers du sein et de la prostate sont les deux plus fréquents en France : le cancer de la prostate est le premier cancer masculin incident et le troisième en terme et mortalité, le cancer du sein est le premier cancer féminin en incidence et en mortalité. Ces deux organes sont régulés par des hormones sexuelles, ce qui peut stimuler la multiplication cellulaire et donc le développement de tumeurs. Selon les estimations, **deux tiers des cancers du sein et la majorité des cancers de la prostate seraient hormonodépendants**. De plus, **de nombreux pesticides possèdent des propriétés de perturbation endocrinienne**. Sur la base d'études épidémiologiques et mécanistiques, les expertises collectives de l'INSERM (2013 et 2019) ont conclu à un **niveau de preuve fort entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de cancer de la prostate**. Une seule méta-analyse s'est intéressée au lien entre une famille spécifique de pesticides, les **organochlorés et ce cancer**. Le risque de cancer du sein en milieu professionnel agricole, n'a lui pas fait l'objet de méta-analyse. La plupart des études n'observaient pas d'augmentation de risque chez les agricultrices, sauf une étude canadienne à propos des femmes ayant déjà travaillé dans le milieu agricole au cours de leur vie, résultat confirmé par une étude marocaine. Les études concernant des familles spécifiques de pesticides sont rares, une cohorte américaine a retrouvé une augmentation de risque chez les femmes exposées aux pyréthrinoïdes et aux organophosphorés.

Le projet PEPS a pour objectifs de caractériser le lien entre la survenue de cancer de la prostate et l'exposition professionnelle à 3 familles de pesticides : les triazoles, les chloroacétanilides et les urées substituées, et du lien entre survenue de cancer du sein et l'exposition professionnelle à 2 familles d'insecticides : les organophosphorés et les pyréthrinoïdes. Avec la particularité de stratifier les analyses sur des caractéristiques spécifiques des cancers : pré ou post ménopausique, présence ou absence de récepteurs hormonaux sur la tumeur pour le cancer du sein et sur le score de Gleason pour celui de la prostate. La population de l'étude se compose des participants de la **cohorte AGRICAN** (83 048 femmes, 98 794 hommes,



11 départements), les cas de cancers sont identifiés par les registres. Afin de caractériser l'exposition aux pesticides des individus, les données du questionnaire d'inclusion d'AGRICAN sont croisées avec la **matrice culture-exposition PESTIMAT**, qui reconstitue la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Nous avons étudié l'association entre cancer de la prostate (n=4654) et les chloroacétanilides (oui/non, durée, en fonction du score d'exposition, 12 molécules) et les triazoles (oui/non, en fonction de la durée, 24 molécules). Pour les triazoles, seul l'azaconazole présentait une élévation de risque en oui/non. Seules des tendances à des élévations de risques ont été retrouvées avec l'alachlore et le métolachlore. L'utilisation de quelques herbicides chloroacétanilides n'est survenue que quelques années avant la phase d'inclusion. Nous avons aussi étudié l'association entre cancer du sein (n=1836) et les pyréthrinoïdes (exposition directe, indirecte, exposition directe et indirecte en oui/non, 25 molécules). Les valeurs de risques étaient plus élevées pour les femmes exposées directement et indirectement, notamment pour 3 molécules (halfenprox, bêta-cyfluthrine et tralométrine).



The screenshot shows the top section of the Agrican website. At the top right, there is a language selector set to 'Français'. The main header features the AGRICAN logo (Agriculture & Cancer) and a navigation menu with links: 'L'ÉTUDE', 'ESPACE PARTICIPANTS', 'ESPACE SCIENTIFIQUE', 'PUBLICATIONS', and 'CONTACT'. Below the navigation is a large banner with a background image of a green agricultural field. The banner contains the following text: 'COMPRENDRE LA SANTÉ EN AGRICULTURE', '180 000 PERSONNES', and 'SUIVIES DEPUIS 2005'. At the bottom of the banner, there are three buttons: 'ACTU', 'L'ÉTUDE', and 'ESPACE PARTICIPANTS'. Below the 'ESPACE PARTICIPANTS' button, there is a small note: 'Cet espace est destiné aux membres de la'.

Capture d'écran du site Agrican.fr : bandeau supérieur.

Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

▮ Participation à des congrès internationaux (EPICOH 2023, ICOH2022...), nationaux (EPICLIN2023...) et régionaux (Journée Normande de la Recherche Biomédicale...)

▮ Publication d'un article par famille chimique dans des revues internationales à comité de lecture (article sur prostate et chloroacétanilides à soumettre)

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

▮ Au près des membres de la cohorte AGRICAN et du grand public, via le site internet (www.agrican.fr) et les bulletins d'information périodiques.

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

▮ Résultats présentés localement et nationalement à la MSA et d'autres organisation agricoles, structures de formation, des agences sanitaires françaises notamment dans le cadre de la PhytoPharmacoVigilance et européennes.

AUTRES VALORISATIONS :

▮ Site internet destiné en premier lieu aux professionnels de santé au travail (mais accessible à tous), permettant de connaître les familles et substances actives de pesticides potentiellement utilisées, à partir de données de cultures et d'années fournies par les patients/salariés (www.pestimat.fr).

▮ Rapport de stage de M2 sur l'association entre cancer de la prostate et chloroacétanilides.





Santé & écosystèmes

PESTILYMPH

Lymphomes Non Hodgkiniens et Pesticides

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

TUAL Séverine

Centre de Lutte Contre le Cancer François
Baclesse, INSERM UMR 1086 ANTICIPE
tual-s@baclesse.unicancer.fr

PARTENAIRES

- ▶ Equipe ANTICIPE – INSERM 1086 – Caen
- ▶ Equipe EPICENE – INSERM U1219 – Bordeaux

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 279 672 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 155 584 €

Part enveloppe salariale : 145 800 €

MOTS-CLÉS

Hémopathie maligne lymphoïdes

Exposition professionnelle

Pesticides

Cohorte

Agriculture

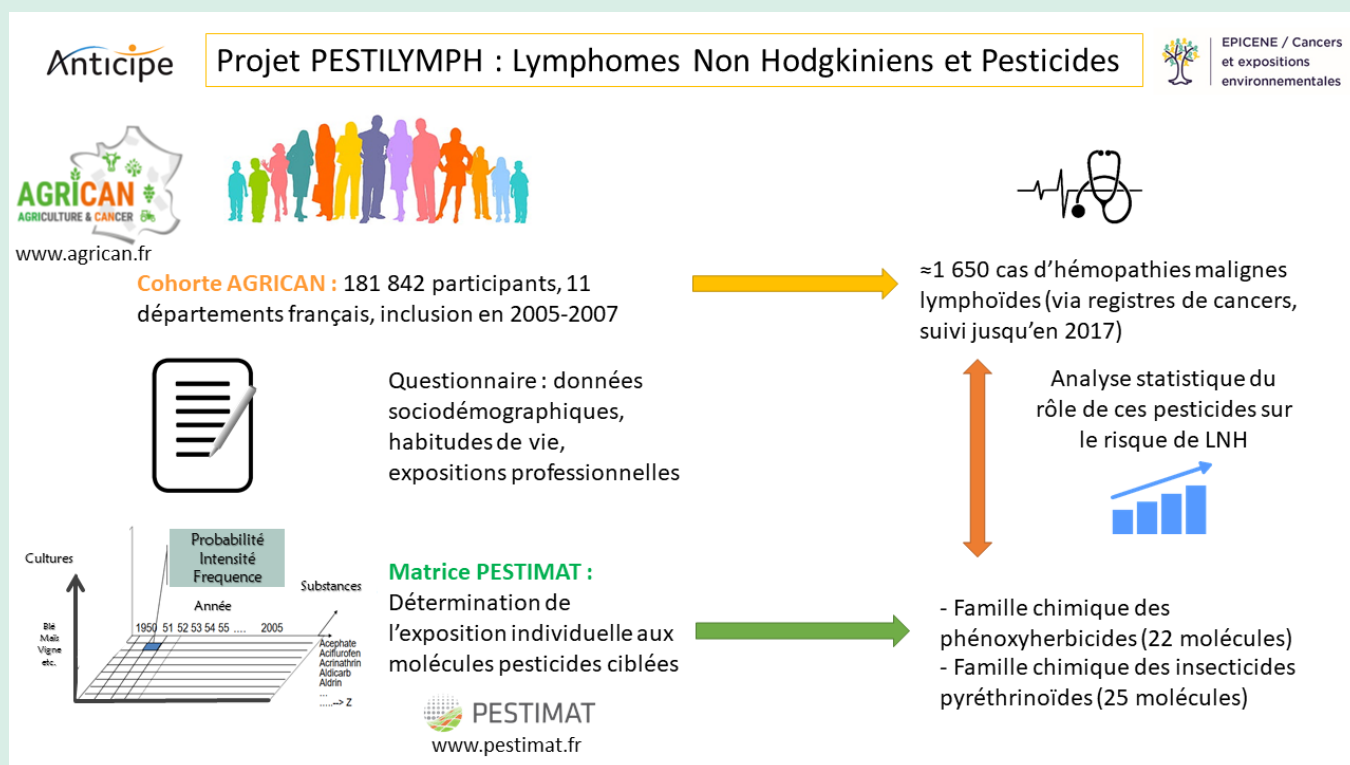
Contexte et principaux objectifs

Les Hémopathies Malignes Lymphoïdes (HML)* sont des cancers hématologiques fréquents en France (≈26 000 nouveaux cas/an) regroupant notamment les myélomes multiples (MM), les leucémies lymphoïdes chroniques/lymphomes lymphocytiques et les lymphomes diffus à grandes cellules B. **Les agriculteurs ont un risque augmenté de développer ces cancers, en particulier en raison de leur exposition professionnelle aux pesticides avec un niveau de preuve élevé pour les Lymphomes Non Hodgkiniens et MM** (expertises collectives de l'INSERM de 2013, mise à jour 2021). Un lien est suspecté avec les **phénoxyherbicides** (spécifiquement pour 2 molécules), sur la base de 12 études, dont certains sont encore autorisés en France, et utilisés notamment par la population générale (exemple : 2,4D). Cette molécule, le 2,4D, a été classée en cancérigène possible par le Centre International de Recherche sur le Cancer. Parmi les 22 molécules utilisées en France, l'agence de protection de l'environnement (US-EPA) et l'ECHA ont classé 2 molécules comme cancérigènes possibles (ou preuve suggestive). La famille des **insecticides pyréthrinoïdes** apparaît égale-

ment intéressante à explorer, car (i) très peu documentée dans la littérature, (ii) molécules utilisées sur cultures mais aussi comme insecticides sur animaux dont les effets sur les HML sont inconnus (iii) famille chimique la plus vendue parmi les insecticides avec un usage actuel de certaines molécules par la population générale. L'EPA a classé 4 insecticides comme cancérigènes probables ou possibles.

Le projet PESTILYMPH a pour objectif d'étudier les associations entre l'exposition professionnelle en milieu agricole à ces deux familles chimiques (représentant 47 substances actives), et le risque d'HML. La population de l'étude sera constituée des participants de la cohorte AGRICAN (plus de 181 000 affiliés MSA, 11 départements) pour lesquels les diagnostics de cancers sont renseignés par les registres de cancers. L'exposition aux 2 familles de pesticides sera estimée et décrite (nombre de personnes exposées, types de cultures, score d'exposition,...) en **croisant les données du questionnaire d'inclusion d'AGRICAN avec celles de la matrice culture-exposition PESTIMAT**, qui a pour objectif de reconstituer les probabilité, fréquence et intensité d'exposition des agriculteurs français métropolitains aux pesticides, pour chaque année et pour les 11 cultures les plus fréquentes, depuis 1950.

*Excepté Lymphomes de Hodgkin et Leucémies aigües lymphoblastiques



Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

La matrice PESTIMAT est achevée pour la famille des pyréthrinoïdes et est en cours de construction pour les phénoxy herbicides. Entre 55 et 65% des utilisateurs de pesticides de la cohorte y ont été exposés. Chez les hommes, (1) des **élevations significatives de risque de MM de 60-70% sont retrouvées pour 12 insecticides pyréthrinoïdes** (sans ten-

dance monotonique avec la durée d'exposition ni avec le score d'exposition) et (2) des **élevations de risques de MM sont retrouvées pour presque tous les phénoxyherbicides** (significatifs pour 5 molécules).

Ces nouvelles données épidémiologiques pourront être utiles dans les futures évaluations des molécules pesticides concernant les effets de santé sur le long terme et également dans les actions de prévention auprès des professionnels agricoles.

Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

▮ Publication prévue : Exposure to pyrethroid insecticides and risks of lymphoid malignancies in the French Agriculture and Cancer cohort (AGRICAN)

▮ Publication prévue : Exposure to phenoxy herbicides and risks of lymphoid malignancies in the French Agriculture and Cancer cohort (AGRICAN)

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

▮ Parution des résultats de PESTILYMPH prévue en 2023 dans le bulletin d'information de la cohorte AGRICAN (et sur www.agrican.fr)

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

▮ Présentation des premiers résultats effectué en 2022 au Comité scientifique d'AGRICAN (intégrant la MSA)

▮ Présentation des premiers résultats prévue en 2023 au Conseil scientifique international d'AGRICAN

AUTRES VALORISATIONS :

▮ Rapport de stage de Master 2 Santé Publique sur le rôle de l'exposition aux phénoxy herbicides sur le risque d'hémopathies malignes lymphoïdes. Rédigé en juin 2022.

▮ Mise à disposition des données d'exposition sur www.pestimat.fr (réalisée en 2022 pour les insecticides pyréthrinoides, prévue en 2023 pour les phénoxy herbicides)





GEO-K-PHYTO

Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

MONNEREAU ALAIN

Institut BERGONIE

a.monnerneau@bordeaux.unicancer.fr

PARTENAIRES

- ▶ Institut Bergonié
- ▶ IGN

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 635 250 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 439 000 €

Part enveloppe salariale : 586 250€

MOTS-CLÉS

Surveillance sanitaire

Spatialisation

Cancer

Intelligence artificielle

Environnement

Contexte et principaux objectifs

Les derniers résultats des études épidémiologiques ont ravivé l'inquiétude des riverains des zones traitées par des pesticides d'autant plus que la France est l'un des premiers consommateurs d'Europe de pesticides agricoles. **En France, il existe peu d'information sur l'impact sanitaire des pesticides lié au voisinage d'activités agricoles recourant à l'épandage de pesticides en population générale (riverains).** Le dernier Plan cancer préconisait de développer des travaux sur les effets de santé en lien avec l'exposition aux pesticides au regard du niveau de preuve scientifique actuel

L'objectif du projet est de **mettre en place un dispositif de surveillance épidémiologique des cancers de l'adulte (15 ans et plus) en lien avec les expositions environnementales aux phytopharmaceutiques des riverains de zones agricoles en caractérisant l'exposition individuelle et les effets de santé.**

La caractérisation de l'exposition aux phytopharmaceutiques se fait de manière indirecte via la présence de culture agricole à proximité du lieu d'habitation des cas au moment du diagnostic. Pour caractériser la présence de cultures agricoles à l'échelle de la parcelle, il est nécessaire de disposer de la localisation précise du patient et des données de description localisée de l'occupation et de l'usage agricole du sol à grande échelle, précises, conformes à la réalité terrain et mises à jour.

L'IGN s'est déjà engagé dans une démarche de recherche et développement visant à mettre en œuvre une méthode de production plus automatisée (et surtout moins déclarative) des terres arables. Cependant, les vignes et vergers n'étant pas spécifiquement dans le périmètre du projet R&D, les travaux en cours de réalisation dans projet GEO-K-PHYTO permettent d'**apporter une caractérisation fiable sur ces deux catégories agricoles pré-**

cisément.

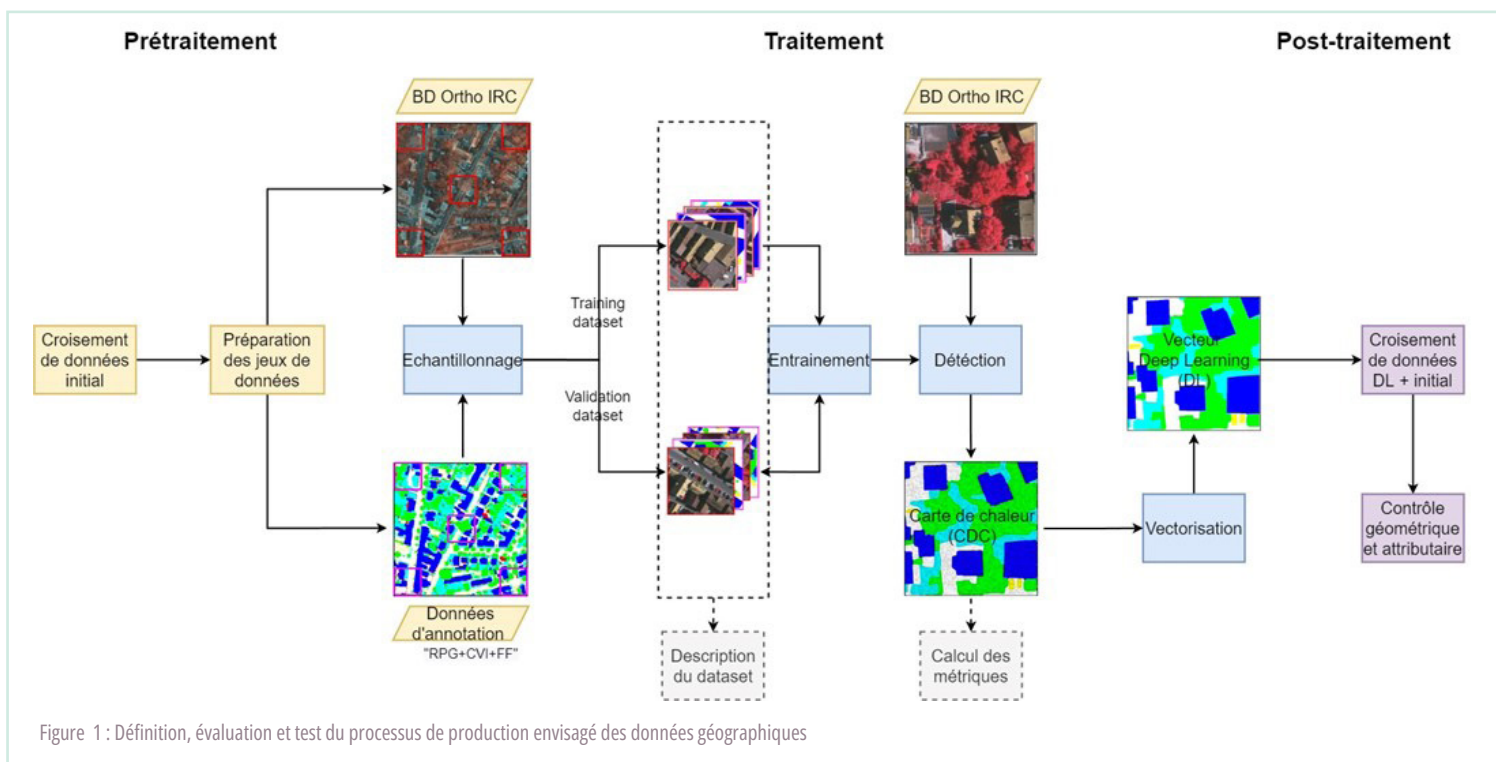
Ces données d'occupation agricole du sol ainsi obtenues seront ensuite croisées avec les données sanitaires disponibles grâce aux **registres des cancers du réseau FRANCIM** (1,3 millions de cas en base). Le croisement sera réalisé en premier lieu sur les hémopathies malignes (10% des cancers) dont la présomption de lien avec l'exposition aux pesticides est forte. Le lieu de résidence du patient au moment du diagnostic sera géocodé afin d'analyser la relation entre l'exposition résidentielle et le risque de cancer.

Ce système de surveillance permettra d'**évaluer l'impact de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques et le risque de survenue de cancers en population générale.** Ce dispositif devrait répondre aux attentes des riverains à proximité de ces zones et favoriser des prises de conscience.

Il pourra être valorisé auprès des pouvoirs publics locaux et nationaux pour alimenter et aider à l'évaluation de programmes qui vont dans le sens de la **rationalisation de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques** dans certains types d'agricultures.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Environ **70% des tâches définies dans le projet ont été réalisées.** Les données nécessaires au projet (cliniques et géographiques) sont sur la plateforme de l'Institut Bergonié. Les **programmes de data management et d'analyses statistiques sont fonctionnels.** Les **choix méthodologiques ont été validés** auprès de l'INSEE et les premiers résultats des études écologiques sont disponibles. Le système de contrôle de la précision des adresses fournies est fonctionnel, il ne reste plus qu'à finaliser l'étude cas/témoins.



Concernant les données d'occupation du sol, une étude préalable a d'abord été menée afin de déterminer les différents scénarios de production possibles sur les vignes et les vergers en utilisant différentes méthodes. Ces méthodes ont été mises en œuvre et évaluées sur des zones tests. Elles doivent être généralisées dans les prochains mois.

Ces premiers résultats, une fois validés par le comité scientifique apporteront un éclairage nouveau pour les pouvoirs publics.

Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

- ▣ Workshop on Spatial Sciences in Cancer Control Meeting (University of Southern California) : « *Combining an epidemiological surveillance system focused on health environment with the French cancer registry Network: a geospatial approach.* » (Janvier 2023)

- ▣ Congrès Geodatadays : présentation de l'utilisation des données de géolocalisation dans le cadre du projet GEO-K-PHYTO (Septembre 2022)

- ▣ Séminaire de Santé Publique France (SPF) : « *Pesticide et approche géographique* » (Juin 2022)

- ▣ Congrès GRELL : congrès des registres de langues latines. Présentation du dispositif (Mai 2022)

- ▣ Journée SILAT : « Les géodonnées privées au service de la santé ? » (Mars 2022)

- ▣ Cancéropole GSO : Journée SMAC. De l'IA vers les méthodes Bayésiennes spatialisées (Janvier 2022)

- ▣ Congrès Oncosphère – présentatio du projet GEO-K-PHYTO (Septembre 2021)

- ▣ Meet'Up Greentech 2021 - « L'agtech qui innove pour la santé et l'environnement ». Présentation de l'étude GEO-K-PHYTO (Octobre 2021)

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

- ▣ Article méthodologique aux 14eme journées méthodologique (JMS) de l'INSEE – Mars 2022

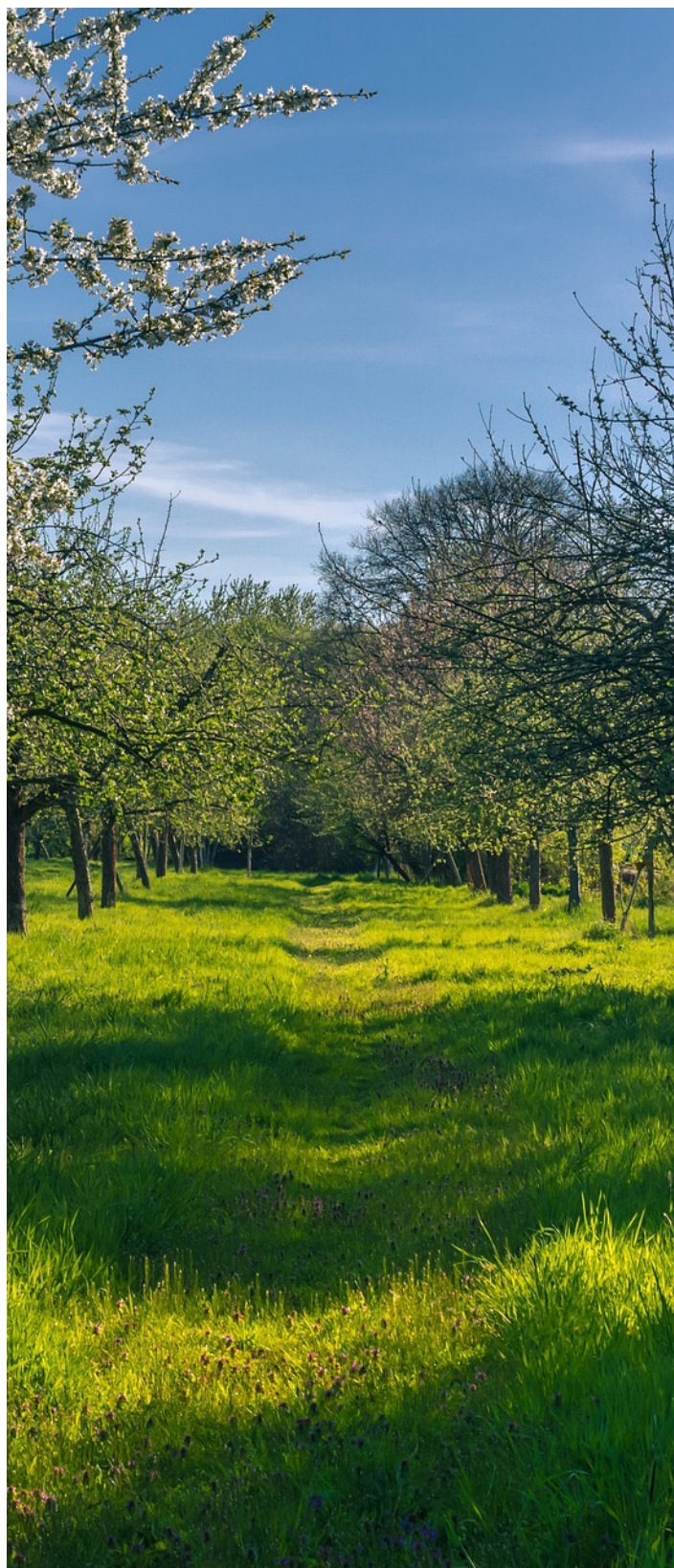
PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

- ▣ Comité de suivi des études nationales pesticides organisé par la DGS. (Septembre 2021)

AUTRES VALORISATIONS :

- ▣ Conseil scientifique de GEO-K-PHYTO (Mai 2022-Janvier 2022)

- ▣ Echange avec les équipes du Green Data For Health. (Septembre 2021)





NEUROPHYTO

Evaluation des effets sur le neurodéveloppement de l'exposition prénatale et postnatale aux produits phytopharmaceutiques

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Florence Zeman
Ineris
Florence.zeman@ineris.fr

PARTENAIRES

- ▶ Ineris,
- ▶ LIH,
- ▶ Irset-Inserm,
- ▶ UDP

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 592 000 €
Montant de la subvention EcoPhyto : 400 000€
Part enveloppe salariale : 452 000 €

MOTS-CLÉS

Neurodéveloppement

Produits phytosanitaires

Exposition prénatale & postnatale

Contexte et principaux objectifs

Les périodes prénatale et néonatale constituent des fenêtres de sensibilité particulières vis-à-vis des contaminants chimiques de l'environnement. Un nombre croissant d'études épidémiologiques et toxicologiques suggère que l'exposition aux pesticides pendant ces périodes pourrait impacter la santé des enfants à la naissance ainsi que leur développement, avec des retentissements possibles tout au long de la vie.

Le projet NEUROPHYTO a comme premier objectif de décrire l'exposition de 200 enfants de la cohorte nationale Elfe à une large gamme de produits phytosanitaires, allant de la période in utero aux 3 ans et demi grâce aux dosages de biomarqueurs d'exposition dans les urines et dans les cheveux. Ces nouvelles données permettront de dresser **un bilan de l'exposition prénatale à la petite enfance** aux produits phytosanitaires en France.

Une évaluation de l'exposition interne notamment au niveau de tissus cibles tels que le cerveau sera réalisée grâce à des modèles toxicocinétiques à fondement physiologique (PBPK) pour la petite enfance. L'évolution et l'hétérogénéité temporelle (variabilité entre individus) seront considérées lors de fenêtres de sensibilité spécifiques au neurodéveloppement.

Une fois ces profils de doses internes établis pour les enfants, deux grands volets seront mis en œuvre afin de développer les connaissances sur les liens entre expositions et effets sur le neurodéveloppement.

Un premier volet sera consacré à la mise en œuvre d'une approche épidémiologique basée sur l'étude des données sur le développement neuropsychologique et moteur des enfants de la cohorte Elfe. Contrairement à l'approche classique utilisant les dosages de biomarqueurs comme marqueurs d'exposition, des associations seront recherchées à partir des exposition internes (sang) et à l'organe cible (cerveau) mesurées et/ou

simulées par modélisation toxicocinétique.

Le second volet sera dédié à l'amélioration des connaissances mécanistiques sur les liens entre l'exposition aux produits phytosanitaires et l'apparition de troubles neurodéveloppementaux, via des méthodologies innovantes. Des **modèles computationnels seront développés et de nouveaux « adverse outcome pathways » (AOPs)** seront proposés.

Ce projet permettra d'**appuyer les politiques publiques** en apportant des éléments ciblés sur les fenêtres de sensibilité pré- et post-natales ainsi qu'une analyse des valeurs toxicologiques de référence existantes incluant **la proposition de valeurs dédiées à l'évaluation des risques d'effets neurodéveloppementaux chez les enfants**.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

L'évaluation des expositions aux pyréthrinoides en France et au chlorpyrifos (CPF) des enfants de la cohorte Elfe par des mesures de biomarqueurs dans les cheveux et les urines est en cours. Les **premiers résultats dans les cheveux montrent une large exposition des enfants à ces substances**.

Une revue sur la modélisation PBPK chez les femmes enceintes a été réalisée. Les modèles PBPK ont été adaptés à la grossesse et ont permis d'estimer l'exposition in utero des enfants Elfe à ces substances.

Les travaux sur les AOP se sont focalisés sur l'utilisation de l'outil AOP-helpFinder qui a été lancé avec deux listes de mots-clés (pesticides et événements biologiques). **Deux AOP ont pu ainsi être construits**.

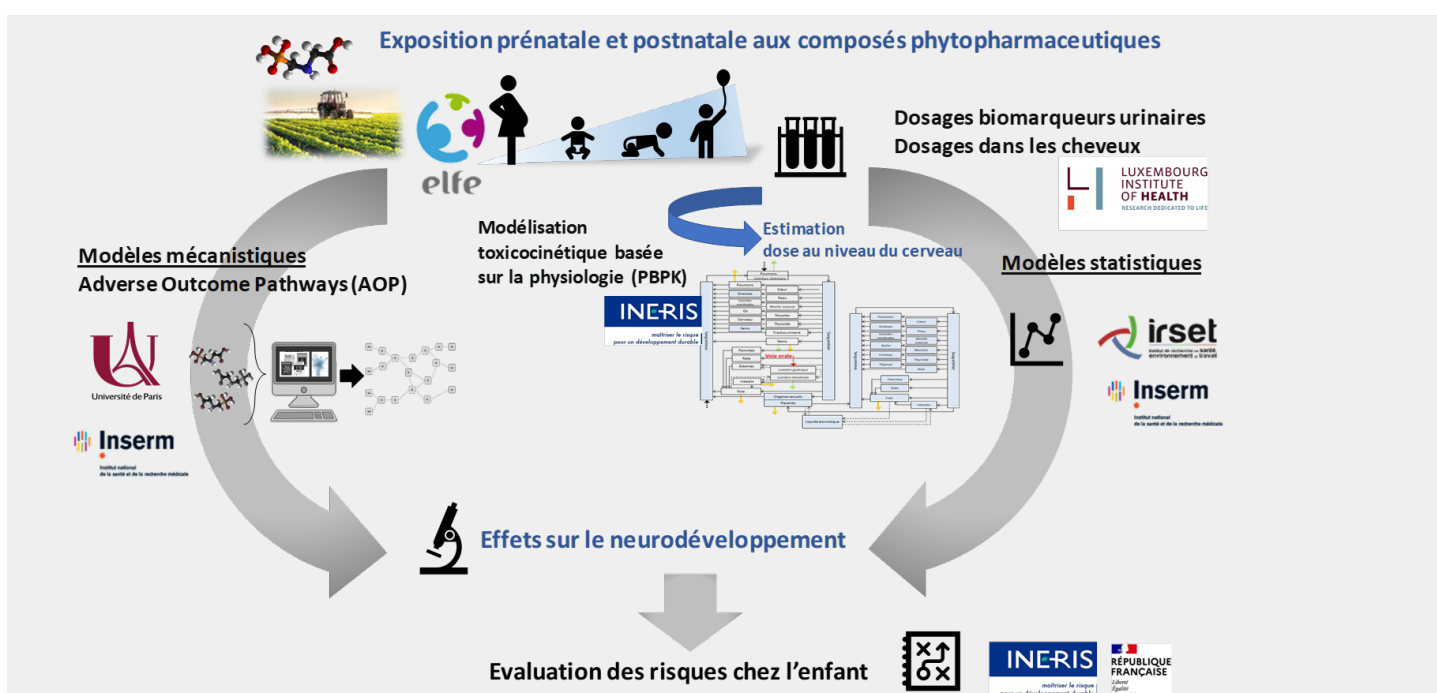


Figure 1 : Représentation schématique du projet NEUROPHYTO

Concernant l'évaluation des risques d'effets neurodéveloppementaux chez les enfants, **l'analyse de la construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes pour le chlorpyrifos, la cyperméthine et la perméthrine a été réalisée en 2022.**

Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

📄 **Zeman F**, Appenzeller, B, Béranger, R., Chevrier, C., Audouze, K., Thépaut, E, Mombelli, E, Bisson, M. *Projet NEUROPHYTO : Evaluation des effets sur le neurodéveloppement de l'exposition prénatale et postnatale aux produits phytopharmaceutiques* Communication orale au congrès de la SFSE – *Expositions précoces aux facteurs environnementaux : comprendre les impacts et agir sur les écosystèmes et la santé humaine*. 23-25 novembre 2022. Valence

📄 **Thépaut, E.**, Brochot, C., Chardon, K., Zeman, F., 2022. *Integration of specific pregnancy physiologically based equations in p-PBPK models*. Poster. Congrès PPTOX VII International conference on prenatal programming and toxicity. 10-13/01/2022

📄 **Thépaut, E.**, Brochot, C., Chardon, K., Zeman, F., 2022. *Estimations de l'exposition foetale aux pyréthrinoïdes à partir de biomarqueurs urinaires maternels grâce à la modélisation p-PBPK (toxicocinétique basée sur la physiologie de la femme enceinte)*. Poster. Congrès de la SFSE – *Expositions précoces aux facteurs environnementaux : comprendre les impacts et agir sur les écosystèmes et la santé humaine*. 23-25 novembre 2022. Valence



Image : <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/early-brain-development.html>



EXpositions aux Pesticides au stade Larvaire et conséquences sur les traits d'histoire de vie des Ouvrières et des Reines chez *Apis mellifera*

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Freddie-Jeanne Richard

Université de Poitiers – CNRS
Laboratoire Ecologie et Biologie des interactions UMR CNRS 7267
Freddie.jeanne.richard@univ-poitiers.fr

PARTENAIRES

- ▶ Université de Poitiers CNRS
- ▶ INRAE Le Magneraud,
- ▶ Unité APIS

FINANCEMENTS

Cout total du projet : 591 733 euros
Montant financé par ecophyto : 313 336 €
Part enveloppe salariale :

MOTS-CLÉS

Traits d'histoire de vie

Espèces non-cibles

Effets sublétaux

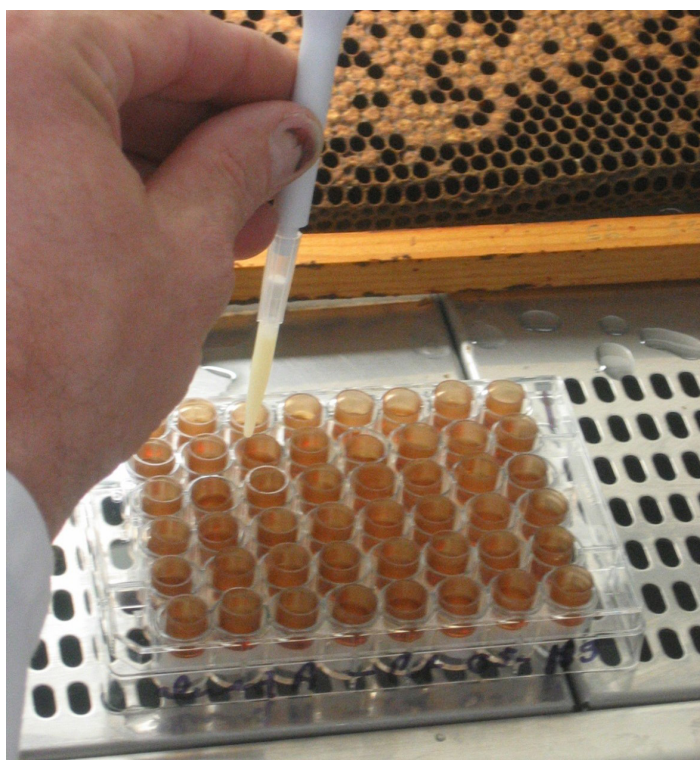
Long terme

Ecotoxicologie

Contexte et principaux objectifs

Les populations de pollinisateurs chutent de façon drastique depuis plusieurs années. Les abeilles sauvages et domestiques sont des agents de pollinisation essentiels pour l'équilibre des écosystèmes, le maintien de la diversité floristique et la production agricole. En milieu naturel, les colonies d'abeilles sont exposées à de multiples facteurs de stress. Bien que les effets de ces facteurs soient examinés attentivement, aucune étude antérieure n'a pu les corrélérer aux pertes de colonies à facteur unique. De plus, peu d'études s'intéressent à l'impact des pesticides sur le long terme. Nous voulons évaluer l'éco-dynamisme des impacts, sur les abeilles (*Apis mellifera*), des expositions à des faibles doses au stade larvaire sur les traits d'histoire de vie des individus adultes, la reconnaissance coloniale, le comportement des ouvrières, ainsi que la physiologie des reines et leur capacité reproductrice. Notre projet ambitieux et novateur permettra de **mieux comprendre les effets d'expositions à court et à long terme sur des espèces non cibles.**

Notre approche multidisciplinaire permettra également de mesurer les effets sublétaux des pesticides sur des nouveaux paramètres. Notre objectif ultime est de proposer des recommandations sur pesticides afin de préserver la santé et les performances des écosystèmes associés. En plus des **retombées scientifiques**, les résultats attendus serviront **d'aide à la décision pour les différents acteurs de la filière agricole** ainsi que les **politiques publiques.**



Plaques d'élevage larvaire in-vitro
Crédit photo : INRAe Le Magneraud

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Nos travaux visent à mieux comprendre et mieux évaluer l'impact des pesticides sélectionnés, à des doses réalistes, sur le bon fonctionnement de la colonie via l'impact sur les individus qui la compose (les ouvrières et la reine). Notre projet permettra de considérer les effets non intentionnels sur une espèce non-cible et d'évaluer les impacts des pesticides testés à faible dose sur leur santé. Afin d'encourager les changements de pratiques sur les parcelles mellifères, nos résultats contribueront à une meilleure évaluation des risques afin de proposer des nouvelles méthodes de suivi et d'évaluation des risques (par exemple pour l'OCDE) à partir d'outils moderne comme les puces RFID.




Abeille pollinisatrice visitant une fleur avec une pelote de pollen bien charnue.
Crédit photo : Freddie-Jeanne Richard


Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

Pineaux M., Grateau, S, Lirand, T, Aupinel P., Richard F-J. Honeybee queen exposure to a widely used fungicide disrupts reproduction and colony dynamic. Environmental Pollution (IF: 8) (accepté, revisions mineurs)

Colloque internationaux:

 Pineau M., Gomes E., Aupinel P., Richard F-J., 2022. Effects of fungicide exposure on reproduction in *Apis mellifera*: an integrative study. Communication orale. Eurbee, Slovénie.

 Desclos Le Peley V., Grateau, S., Raboteau, D., Moreau-Vauzelle C., Aupinel, P., Requier, F., Richard F-J. 2022. How to better consider the global effects of premature and repeated pesticide exposure on *Apis mellifera* ? Communication orale. Eurbee, Slovénie

Colloque nationaux:

▮ Desclos Le Peley V.; Grateau S.; Raboteau D.; Moreau-Vauzelle C.; Aupinel P.; Requier F.; Richard F-J. 2022. Impact d'une exposition larvaire sur les traits d'histoire de vie de l'abeille domestique. Communication affichée. 51^{ème} Colloque de la Société Française pour l'étude du comportement Animal, Clermont Ferrand

▮ Pineau M., Aupinel P., Richard F-J., 2022. Un seul être vous manque et tout est dépeuplé : approche intégrative de l'impact d'un fongicide sur la reproduction chez l'abeille domestique. Communication Orale. Colloque de la SFECA, Clermont Ferrand

▮ Richard F-J 2022 Effets de l'exposition aux fongicides sur la reproduction chez Apis mellifera : une étude intégrative. Communication orale. Séminaire, Effets Non-Intentionnels des BioContrôles. 5-7 octobre Avignon.

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

▮ Pineaux M., Aupinel P., Richard F-J. Approche intégrative de l'impact des pesticides sur la reproduction chez les hyménoptères sociaux : le cas de l'abeille domestique. Cahier de l'observatoire Hommes-Milieus international Téssékéré, numéro spécial, septembre 2021

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

▮ 9 avril 2022. Présentation orale du projet. Assemblée générale association des apiculteurs, Naintré

AUTRES VALORISATIONS :

▮ Pineaux M., Aupinel P., Richard F-J., Un seul être vous manque et tout est dépeuplé : approche intégrative de l'impact des pesticides sur la reproduction chez les insectes sociaux. Com. Orale. Université d'été OHMI, ENSI Poitiers (juillet 2021).

▮ Desclos Le Peley, Requier F, Aupinel P, Richard, FJ. Journées du laboratoire (02/07/2021)

▮ Desclos Le Peley, Requier F, Aupinel P, Richard, FJ. Formation Ecole doctorale (06/26/2021)

▮ Victor MT 180 secondes (3^{ème} prix, région Nouvelle Aquitaine) lundi 7 mars 2022 et jeudi 24 mars 2022

▮ 8 Conférences de vulgarisation (Médiathèques, fête de la science, associations apiculteurs, réseaux, Association des Membres de l'Ordre des Palmes Académiques) dans différentes villes (Poitiers, Limoges, Aunac, Liniers, Thouars, Naintré...)



V. Desclos Le Peley



Evaluation des effets Toxicologiques et Ecotoxicologiques des produits phytopharmaceutiques utilisés sur la culture de la POMME de Terre

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

LEMIERE Sébastien

Université de Lille,
Laboratoire Génie Civil et géo-Environnement
(LGCgE), ULR 4515
sebastien.lemiere@univ-lille.fr

PARTENAIRES

- ▶ Université de Lille, LGCgE, ULR 4515 et UMR Transfrontalière BioEcoAgro, Institut Charles Viollette, INRAE 1158, SFR Condorcet FR CNRS 3417
- ▶ JUNIA, LGCgE, ULR 4515 et UMR Transfrontalière BioEcoAgro, Institut Charles Viollette, INRAE 1158, SFR Condorcet FR CNRS 3417
- ▶ Chambre Régionale d'Agriculture des Hauts-de-France
- ▶ Pôle Légumes Région Nord

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 765 362,78 €
Montant de la subvention Ecophyto : 359 709,92€
Part enveloppe salariale : 112 000 €

MOTS-CLÉS

Multi-échelle

Produits phytosanitaires

Toxicologie

Productions agricoles

Eco-toxicologie

Contamination multirésiduelle

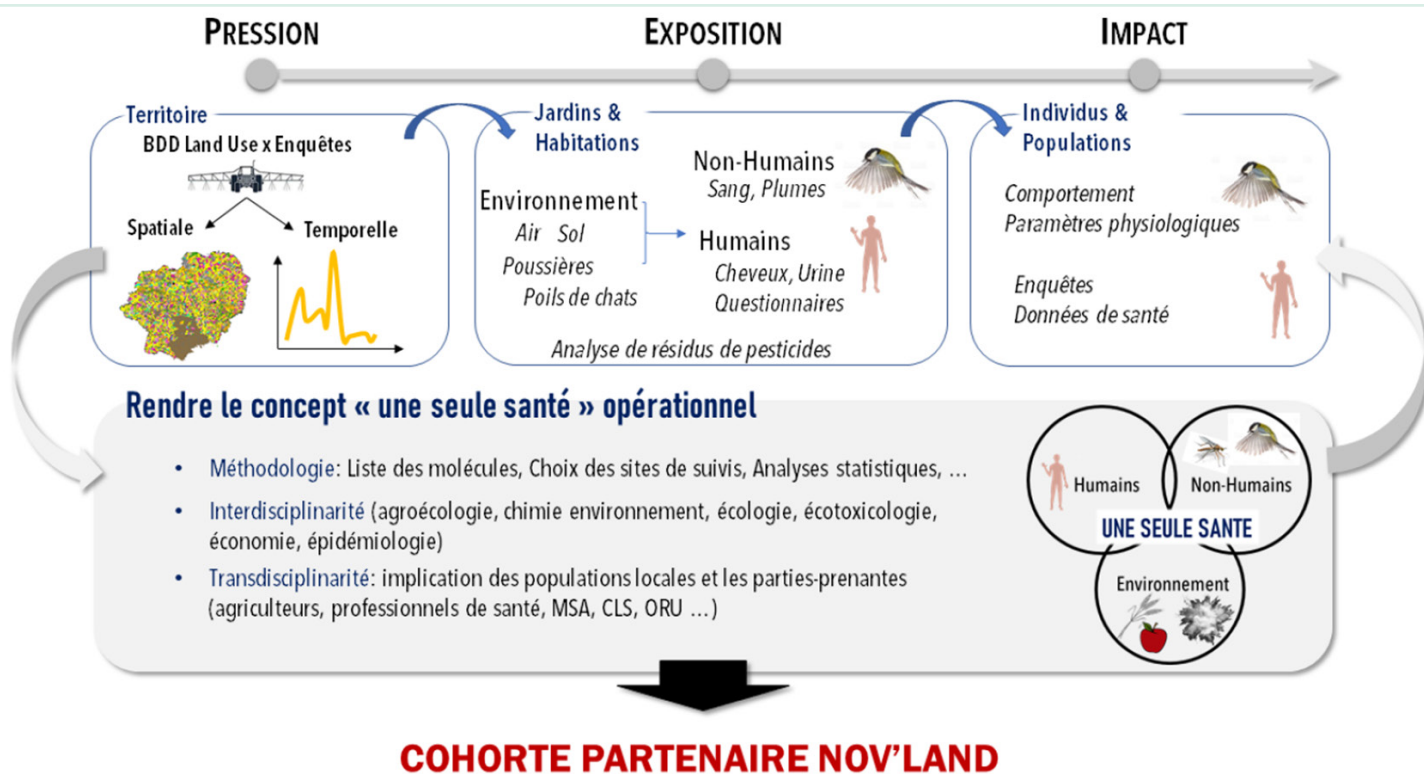


Figure 1 : Représentation schématique du projet TEPoT

Contexte et principaux objectifs

Deux laboratoires régionaux des Hauts de France, de l'Université de Lille et de Junia, se sont associés à la Chambre Régionale d'Agriculture des Hauts de France et au Pôle Légumes Région Nord pour **étudier les effets de l'utilisation de produits phytosanitaires (PP) sur la culture de pomme de terre.**

Des recherches pluridisciplinaires ont été et sont menées successivement à trois échelles (figure 1) : au champ, sur des placettes expérimentales et au laboratoire. Leurs objectifs sont d'établir un **état des lieux des pratiques culturales** et d'**étudier les effets écologiques, écotoxicologiques et toxicologiques des phytosanitaires, sur la qualité des sols, leur fonctionnement, la qualité des récoltes et différents modèles végétaux et animaux.**

La phase 1 du projet (2021) portait sur 16 parcelles en culture de pomme de terre : 8 en agriculture conventionnelle, 8 en agriculture biologique, et situées en région Hauts de France, dans deux contextes distincts (grande culture ou péri-urbain). Sur chacune des parcelles, il a été réalisé :

- une analyse des usages et des pratiques culturales ;
- la reconnaissance et l'échantillonnage des sols (détermination des paramètres agronomiques, des biomasses microbiennes dans les sols et de leurs teneurs en phytosanitaires),
- la caractérisation de l'état sanitaire des cultures et des récoltes (rendement, qualité),
- la mesure des concentrations en phytosanitaires dans les tubercules de pomme de terre,
- le relevé des adventices et l'analyse de la biodiversité des

parcelles au regard d'indicateurs (nématodes, collemboles...),

- l'évaluation de l'imprégnation de lichens déposés aux alentours des parcelles (biosurveillance atmosphérique).

La phase 2 (2022) portait sur des cultures de pommes de terre sur une parcelle du Pôle Légumes Région Nord en conditions mieux contrôlées (sols, ITK, nature et doses des phytosanitaires). Le suivi a été comparable à celui de la phase 1.

Enfin **la phase 3** qui débute, utilisera le sol des placettes étudiées précédemment (phase 2) et une partie de la récolte pour réaliser divers essais destinés à évaluer les effets écotoxicologiques et toxicologiques liés à l'utilisation de phytosanitaires pendant la saison culturale sur : la dégradation de matière organique et quatre modèles biologiques classiquement utilisés au laboratoire, à savoir le ver de terre, le trèfle, le chou et la souris.

Premiers résultats, résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Les résultats obtenus pour l'instant font apparaître que :

- les **sols sont contaminés par de faibles doses de PP**, contamination qui peut être ancienne, consécutive à la culture ou aux traitements de cultures avoisinantes ; pour les tubercules, seuls trois résidus de PP ont été détectés mais non quantifiés (< 0,01 mg/kg ; analyses multi-résidus) ;
- **l'état écologique des parcelles cultivées est plutôt limité ;**

• **nos approches sont complémentaires et pertinentes** pour la surveillance des usages de PP en plein champ.

Au laboratoire, nos travaux préciseront les effets écotoxicologiques et toxicologiques des éventuelles contaminations résiduelles des sols et tubercules. A terme, ce projet contribuera aux réflexions vers des pratiques agricoles plus respectueuses de la santé et de l'environnement.

Livrables, valorisations et transferts des résultats réalisés/envisagés

L'association d'acteurs du monde agricole et de chercheurs académiques permettra la valorisation technique et scientifique des résultats obtenus dans TEPoT. Ils seront **valorisés auprès des communautés scientifiques en agronomie, écotoxicologie, écologie et santé-environnement**. Un premier retour auprès des agriculteurs exploitants mobilisés dans la première phase a déjà été effectué par la Chambre régionale d'agriculture et le pôle Légumes. Celui-ci devrait être formalisé sous forme de réunion publique au printemps 2023. Outre des publications scientifiques, une note technique sera rédigée sur les aspects d'évaluation rétrospective des effets des phytopharmaceutiques utilisés en culture de pomme de terre, en vue de sa transposition à d'autres cultures. Une fiche de synthèse sur les résultats de TEPoT le sera également à destination du grand public.

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

📄 2 à 3 en fin de programme

📄 "One Health International Days" First edition – session Environmental Health, 27th June 2022, "First results of the French research project TEPoT - Assessment of toxicological and ecotoxicological effects of phytopharmaceutical products used on potato crops" by Sébastien Lemiere, Brice Louvel, Clément Sokol, Benoît Houilliez, Anca Lucau, Rozenn Ravallec, Céline Pernin, Annabelle Deram and Damien Cuny. Polytech Lille, Villeneuve d'Ascq, France, Monday 27th June – Wednesday 29th June 2022.

📄 "Current challenges of environmental contamination & its impact on the ecosystems and human health" Meeting Symposium for the research visit from Medical University of Gdansk, POLONIUM project, Lille, 5th July 2022 - "First results of the TEPoT research project - Assessment of toxicological and ecotoxicological effects of phytopharmaceutical products used on potato crops" by Sébastien Lemiere, Brice Louvel, Clément Sokol, Benoît Houilliez, Anca Lucau, Rozenn Ravallec, Céline Pernin, Annabelle Deram and Damien Cuny. LILLIAD, University of Lille, Villeneuve d'Ascq, France, Tuesday 5th July 2022.

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

2 en fin de programme

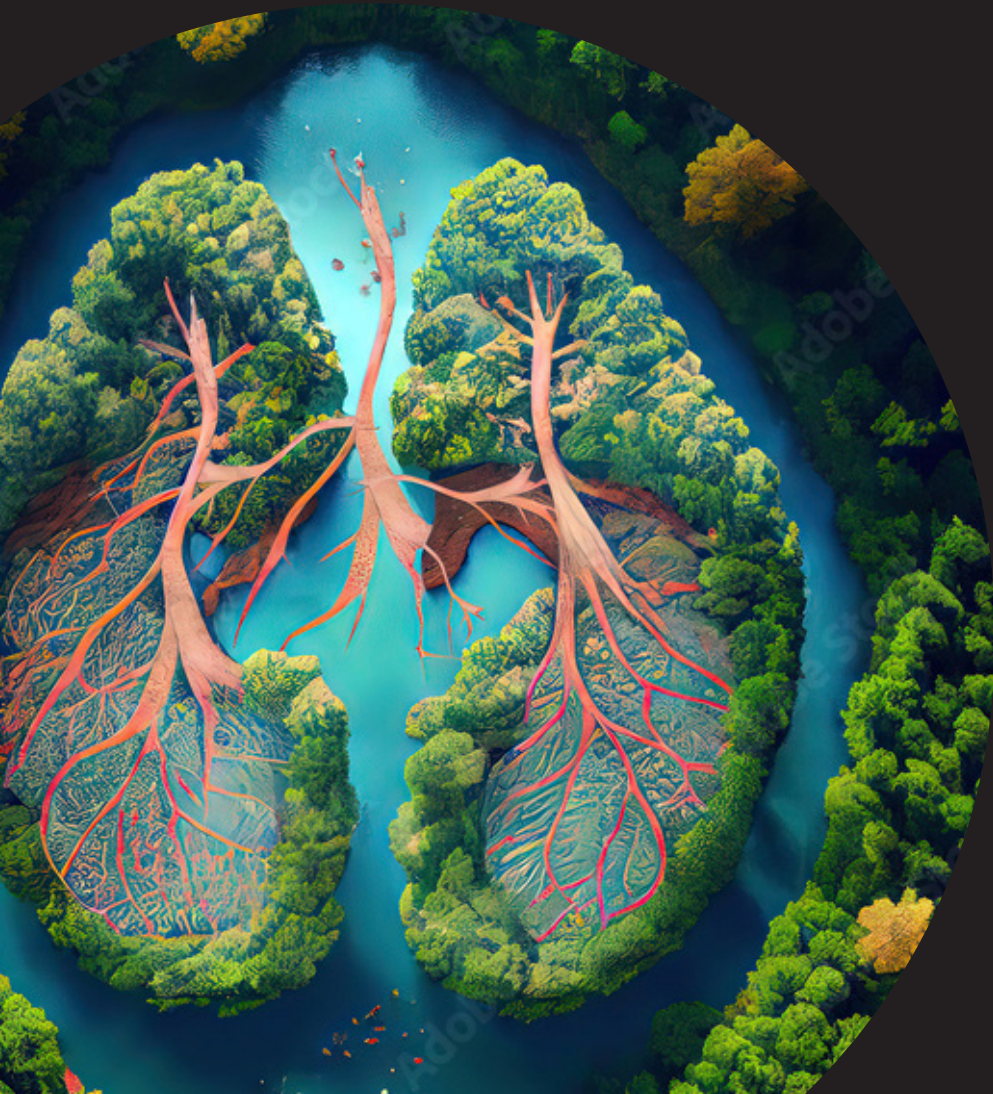




Une Seule Santé

FICHES PROJETS - LANCEMENT

L'Appel à projets de Recherche & Innovation "Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes vers une approche intégrée "une seule santé""





Une Seule Santé

DAISY-EXPO

Exposition aux pesticides des femmes et de leurs animaux dans les exploitations bovines laitières

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

CHEVRIER Cécile

Irset UMR 1085 INSERM Univ Rennes
cecile.chevrier@inserm.fr

PARTENAIRES

- ▶ Irset UMR 1085 INSERM Univ Rennes
- ▶ **IBIOEPAR-INRAE UMR Oniris-INRAE**,
François Beaudeau
- ▶ **LERES-EHESP**,
Arthur David, Barbara Le Bot

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 727 970 €

Montant de la subvention Ecophyto : 492 095 €

MOTS-CLÉS

Exposition

Pesticides

Bovins laitiers

Femmes

Analyse chimique non ciblée

Contexte et principaux objectifs

Les femmes travaillant dans les exploitations bovines laitières sont amenées à être en contact avec une diversité de pesticides, produits phytopharmaceutiques utilisés sur les cultures, antiparasitaires appliqués sur le dos des animaux et biocides dans les bâtiments. Pourtant, comme le soulignent deux expertises collectives récentes (ANSES 2016 ; INSERM 2021), les connaissances relatives à l'exposition aux pesticides de ces professionnelles et à son impact sur leur santé sont très limitées.

Le projet Daisy-Expo a pour objectif principal d'identifier et de caractériser l'exposome chimique des femmes professionnelles d'exploitations de bovins laitiers de la région Grand Ouest. Il s'agit de décrire la diversité des molécules avec lesquelles les professionnelles ont été en contact selon deux grands modes de production (agrobiologique/conventionnel), et d'explorer, d'une part la rémanence des expositions professionnelles et, d'autre part la valeur informative des cheveux pour la mesure des expositions chimiques liées à l'environnement professionnel. Pour cela, le projet inclut la mise en place d'un suivi d'une soixantaine d'éleveuses de la région Grand Ouest pendant une demi-année avec la collecte de données et prélèvements biologiques de façon répétée et la réalisation de dosages chimiques par des approches analytiques ciblées et non-ciblées permettant de couvrir une large gamme de molécules. Des prélèvements de poils seront également réalisés sur les femelles du troupeau, et soumis aux mêmes analyses que les cheveux, permettant de tester si cette mesure est un meilleur proxy des expositions du contexte professionnel. Le projet prévoit également l'exploration du lien possible entre l'exposome chimique caractérisant l'environnement professionnel et la santé reproductive des femelles bovines. La démarche de ce projet s'inscrit dans le concept « Une seule Santé » et s'appuie sur une transversalité d'approches, de l'épidémiologie humaine et animale, à la science de l'exposition et chimie analytique.

Résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Le projet répond aux lacunes de connaissances actuelles sur la nature et l'intensité de l'exposition des femmes agricultrices aux divers produits chimiques (phytopharmaceutiques, antiparasitaires, biocides) utilisés dans des exploitations bovines laitières, qu'ils soient d'origine naturelle ou de synthèse. Il améliorera la connaissance sur la qualité et l'intérêt des outils de mesures d'imprégnation biologique dans ce contexte d'usage professionnel, en termes de molécules (caractérisation large et sans a priori de l'exposome chimique) et de temporalité des imprégnations après des tâches a priori exposantes. A terme, ce projet pourra guider les futures études s'intéressant à l'impact potentiel de l'exposome chimique sur la santé des femmes agricultrices et celle de leurs enfants.

Livrables, valorisations et transferts des résultats envisagés

Les valorisations seront de diverse nature : il s'agira de restitution des résultats auprès des éleveuses-participantes et des organisations professionnelles impliquées dans le recrutement des participantes, de valorisation scientifique dans les domaines des sciences analytiques et de l'expologie (conférence, publications scientifiques), et de transfert de connaissances à destination des acteurs des politiques publiques (Anses, ARS,...).





Une Seule Santé

ALL-HEALTHY

Opérationnaliser le concept “une seule santé” par la recherche-action pour comprendre les liens entre exposition aux pesticides et santé d’un territoire

Projet de grande ampleur scientifique ou d’interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Sabrina GABA

Centre d’Etudes Biologiques de Chizé,
sabrina.gaba@inrae.fr

PARTENAIRES

- ▶ La Rochelle Université & CNRS 7267
- EBI - Equipe IHES, Equipe EPICENE,
- ▶ Centre INSERM U1219,
- ▶ Université de Bordeaux,
- ▶ Centre d’Etudes Biologiques de Chizé,

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 1 240 090 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 497 440 E

MOTS-CLÉS

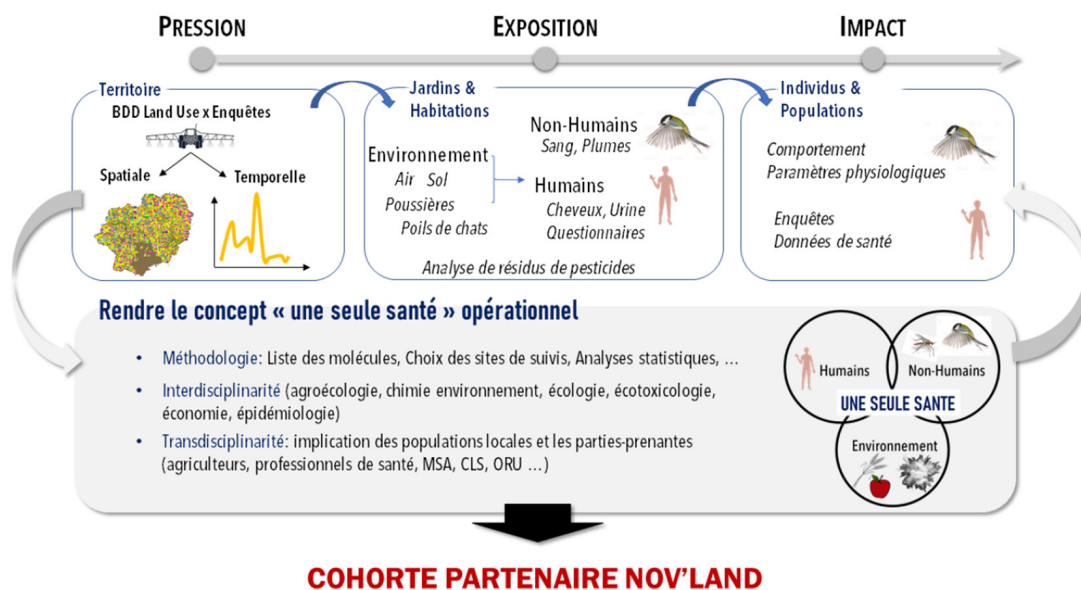
Agriculteurs

Habitants

Pesticides

Une Seule Santé

Transdisciplinarité



Résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Les résultats obtenus **renforceront les connaissances sur les déterminants et les niveaux d'exposition des organismes non-cibles en milieu rural**. Les analyses conduites sur la biodiversité permettront de déterminer **dans quel contexte les pesticides affectent directement ou indirectement le déclin des populations d'oiseaux observé ces dernières décennies**. Le suivi de l'exposition dans différentes matrices couplé aux données de lieu de vie, de profession,

d'alimentation des habitants permettront de **caractériser les liens entre usage des pesticides, sources d'exposition et niveaux d'imprégnation** des personnes sur le court et long termes. Le projet ALL-HEALTHY permettra de **rationaliser les débats actuels autour des pesticides**, de contribuer à réduire l'usage des pesticides par une meilleure appréhension des effets non-intentionnels, et d'**apaiser les relations entre agriculteurs et riverains**.

Livrables, valorisations et transferts des résultats envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

- 📄 Publication sur la démarche pour établir la liste des molécules qui seront recherchées dans le projet
- 📄 Au moins 4 publications sur les liens entre Pression et Exposition aux pesticides sur les organismes non-cibles et/ou l'environnement
- 📄 Au moins 2 publications sur les liens entre Expositions et Santé
- 📄 Participation à 3 conférences scientifiques envisagée

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

- 📄 Un article de valorisation présentant la démarche de recherche pour opérationnaliser le concept « une Seule Santé »

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

- 📄 Communications à destination d'Ecophyto et des professionnels (sous forme de fiches thématiques), en années 2 et 3 du projet.

AUTRES VALORISATIONS :

- 📄 Webinaire grand public organisé en fin de projet (mois 36).
- 📄 Restitutions publiques dans les 6 villages, année 3 du projet.
- 📄 Constitution de bases de données sur les profils d'exposition et l'impact des pesticides

Contexte et principaux objectifs

La santé ne peut plus être vue uniquement par le prisme humain, mais doit être **envisagée de manière globale dans une approche holistique qui relie humains, animaux, plantes et environnement**, constatant que leurs états de santé sont interdépendants. Cela renvoie au concept d' "Une Seule Santé". Si ce changement de paradigme est relativement simple à comprendre, **sa mise en pratique et son acceptation restent confus**. Le projet ALL-HEALTHY ambitionne d'**opérationnaliser le concept d'"une seule santé" à l'échelle d'un territoire rural, par l'analyse et la formalisation des liens et interdépendances entre la santé des humains, celle des non-humains et celle de l'environnement**. Le projet mobilisera différents acteurs d'un territoire agricole (Zone Atelier Plaine & Val de Sèvre, ZAPVS) dans le but d'**explicitier les liens entre usage de produits phytosanitaires, exposition in situ aux pesticides et impact sur la santé des êtres-vivants et l'environnement**.

Les objectifs du projet ALL-HEALTHY sont doubles :

- **Caractériser l'exposition aux pesticides et ses effets sur la santé des humains, des non-humains et de l'environnement**. Des suivis d'exposition de pesticides seront mis en place pour évaluer l'exposition aux pesticides de l'environnement (eau, air, poussière, sol), de la biodiversité (vers de terre, insectes, oiseaux, chats) et des habitants (prélèvements de cheveux, recueil d'urine et questionnaires).
- **Opérationnaliser le concept "Une seule santé" via la mise en place d'une cohorte partenaire**. Le projet s'appuie sur une démarche transdisciplinaire impliquant les parties-prenantes du territoire dans le processus de recherche, afin d'enrôler les riverains chez lesquels les suivis seront réalisés, ainsi que des associations environnementales, les élus et les professionnels locaux de santé. Ces parties-prenantes contribueront non seulement aux relevés et à la collecte de données, mais **également aux réflexions qui seront mises en place sur la santé de leur territoire**. Le projet contribuera ainsi à la **création d'une cohorte partenaire ainsi composée des habitants, des agriculteurs, des professionnels de santé et aussi des non-humains**.



Une Seule Santé

PELYCANO

Pesticide Exposome, Lymphomagenesis,
Chemoresistance and survival Outcomes

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

LE GUYADER-PEYROU Sandra

Université de Bordeaux pour le laboratoire INSERM
s.leguyaderpeyrou@bordeaux.unicancer.fr

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 738 334,93€

Montant de la subvention EcoPhyto : 392 199,90 €

MOTS-CLÉS

Exposome

Pesticides

Lymphomes

Chimiorésistance

Pronostic

PARTENAIRES

► **Hospices Civils de Lyon** – promoteur de la cohorte REALYSA

Responsable du projet : Pr Hervé GHESQUIERES, chef du service d'hématologie de l'Hôpital Lyon Sud et co-PI de la cohorte REALYSA

► **The Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC) LYSARC**

Centre Hospitalier Lyon-Sud

Responsables du projet : Aurélien BELOT ; Adeline BERNIER

► **Institut de Génétique Humaine – CNRS – Université de Montpellier (UMR 9002) et CHU de Montpellier**

Laboratoire de monitoring des thérapies innovantes Département d'hématologie biologique CHU de Montpellier

Responsables du projet : Pr Jérôme MOREAU et Sylvain Lamure

► **Institut Bergonié, Centre de Lutte Contre le Cancer Bordeaux**

Responsable du projet : Sebastien Orazio

Registre des Hémopathies malignes de la Gironde

► **VetAgro Sup, campus vétérinaire Lyon**

Responsables du projet : Prs Thierry Marchal et Frédérique Ponce

Contexte et principaux objectifs

Le projet PELyCanO vise à évaluer l'**exposome aux pesticides chez des sujets humains** (expositions professionnelles, résidentielles et domestiques) **afin de déterminer son impact sur la lymphomagenèse, la résistance à la chimiothérapie et la survie des lymphomes.**

Les trois hypothèses de recherche et objectifs sont les suivants :

1. Documenter l'exposome aux pesticides, professionnel, résidentiel et domestique, des patients atteints de lymphomes, et son rôle sur la réponse au traitement. Pour cela, nous utiliserons la cohorte REALYSA («REal world data in LYmphoma and Survival in Adults»). Nous émettons l'hypothèse qu'une évaluation complète des expositions aux pesticides peut mettre en évidence un risque de chimiorésistance plus élevé chez les patients exposés et, par conséquent, une survie plus faible dans les lymphomes non hodgkiniens.

2. Étudier les mécanismes de la lymphomagenèse en se concentrant sur le changement épigénétique transitoire. Nous émettons l'hypothèse que l'exposition de lymphocytes situés dans/à proximité des barrières cutanéomuqueuses soumises à une exposition rythmée par le calendrier agricole pendant de nombreuses années peut induire des modifications de la structure 3D de la chromatine impliquée dans la tumorigenèse :

- Étudier la signature transcriptomique liée à l'exposition aux pesticides sur une grande cohorte de patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et comparer cette signature à celle observée dans les lymphomes canins issus de zones à forte exposition
- Évaluer si différents pesticides utilisés en agriculture entraînent des changements épigénétiques et de l'instabilité génomique dans des cellules B normales similaires à celles observées dans les cellules de lymphomes issus de patients exposés aux pesticides.

3. Cartographier la survenue de lymphomes canins dans l'environnement de propriétaires et en particulier ceux ayant une exposition résidentielle et domestique élevée aux pesticides, afin de **documenter le rôle du chien de compagnie comme un animal sentinelle ; explorer la biologie des cas de lymphomes canins chimiorésistants** ayant eu une exposition antérieure élevée aux pesticides.

Résultats attendus et intérêt pour le plan EcoPhyto

Les résultats devraient **améliorer les connaissances sur la relation exposition-risque entre les pesticides et la réponse au traitement et à la survie des lymphomes** via des études pronostiques en tenant en compte des facteurs d'exposition constituant une part l'exposome. Il constitue la forme la plus aboutie de la prise en compte de l'exposition (professionnelle, résidentielle et domestique) aux pesticides.

• Si les résultats de l'étude S. Lamure sont répliqués par PELyCanO, la présomption de lien sera bien plus forte et cela permettra de prendre en compte l'exposition des patients dans le schéma thérapeutique (travaux sur la lymphomagenèse) et

appuiera davantage une politique de prévention primaire (évitement de la nuisance ou évitement par protection).

- identifier dans des zones à forte pollution aux pesticides des agrégats de lymphomes canins pour mettre en place **une surveillance sanitaire renforcée des riverains.**

Livrables, valorisations et transferts des résultats envisagés

Les livrables et valorisations comporteront :

- Des rapports d'exécutions et scientifiques (intermédiaire et final)
- Documentation sur l'exposome aux pesticides (professionnel, résidentiel et domestique)
- Documentation sur les mécanismes d'action des principes actifs ou les familles chimiques et les maladies.
- Rapport sur la caractérisation épigénétique et transcriptomique des lymphome B des patients exposés aux pesticides.
- Publication dans une revue internationale
- Participation à des congrès nationaux et internationaux dans le domaine de l'Hématologie et de Santé Environnement

Ce projet pourra être valorisé auprès des pouvoirs publics locaux et nationaux pour alimenter et aider à l'évaluation de programmes qui vont dans le sens de la rationalisation de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques comme le préconise l'expertise de l'Inserm.





TRANSFERT

Transfert de produits phytosanitaires dans les chaînes trophiques Terrestres et alimentaires en viticulture et impacts sur la sante Humaine et la sante des écosystèmes.

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

THIERY Denis

INRAE

Denis.thiery@inrae.fr

PARTENAIRES

► **INRAe :**

UMR 1065 SAVE

UMR 1331 TOXALIM - Equipe de Toxicologie

USC USRAVE

► **Université Bordeaux :**

UMR1366 OENO

Institut de Mathématiques de Bordeaux -

UMR 5251

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 882 117,92 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 498 698,65 €

Part enveloppe salariale : permanents : 383 419,27 € / non permanents : 253 146,00 €

MOTS-CLÉS

Pesticides

Chaînes trophiques

Vigne

Pollinisateurs

Santé

Contexte et principaux objectifs

Les rendements des **filières viticoles et arboricoles dépendent actuellement d'importantes quantités de pesticides, dont le cuivre et le soufre**. Les espèces non-cibles comme **les pollinisateurs et auxiliaires de culture sont exposés de manière chronique** à des concentrations variables de pesticides en mélange, souvent sub-létales, au sein des parcelles ou à leurs abords dans des haies, ou des bandes fleuries. Ces composés vont se retrouver dans les arthropodes terrestres mais aussi dans le raisin, puis dans le vin, ainsi que dans le nectar récolté et transformé en miel par les abeilles proches des parcelles viticoles et ainsi **exposer les consommateurs (humains et autres animaux)**.

Ce projet **mesurera l'exposition et les impacts liés à l'utilisation de produits phytosanitaires dans les paysages viticoles sur les espèces non-cibles et la chaîne trophique terrestre en se focalisant sur des pollinisateurs sentinelles de l'environnement, les abeilles, et leur prédateur majeur, le frelon asiatique**. Nos premiers résultats montrent la pertinence de cette chaîne trophique. Ce projet propose **une étape supplémentaire qui évaluera le degré d'exposition et le transfert dans la chaîne de prédation ainsi que leurs impacts létaux ou sub-létaux**. Il évaluera aussi la présence de pesticides et de métaux dans des produits alimentaires liés ou proches des zones étudiées (miel et vin) et ses conséquences sur la santé humaine via **l'impact des cocktails de pesticides identifiés sur le métabolisme hépatique humain**. Il analysera si le contexte paysager, la biodiversité et les pratiques agricoles (viticulture conventionnelle/biologique, fréquence et types de traitements) expliquent le transfert et la bioaccumulation des pesticides et des métaux. Les techniques, démarches et modèles développés dans ce projet devraient servir de tuteur au transfert vers d'autres filières de production agricole.

Les objectifs de ce projet sont de

- 1. Caractériser l'exposition des écosystèmes et des matrices alimentaires** en évaluant la présence de pesticides et de métaux dans une chaîne de prédation terrestre ainsi que dans des produits alimentaires d'importance que sont le miel et le vin
- 2. Evaluer les impacts des cocktails de pesticides** et de métaux sur les écosystèmes et la santé humaine
- 3. Modéliser le transfert et la bioaccumulation** de contaminants identifiés et évaluer le risque.

Résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

Le **bio-contrôle est une alternative aux pesticides en agriculture qui repose souvent sur les chaînes de prédation**. Ce projet va permettre d'**évaluer le risque de transfert de PPP et métaux** entre compartiments biotiques et la possible perte d'efficacité du bio-contrôle. La modélisation de ces transferts de PPP et de métaux permettra de **calculer un risque en fonction de leur toxicité** ainsi que leurs potentiels d'accumulation dans **la chaîne trophique et les aliments destinés aux humains**.

Cette étude pourra **éclairer des décisions sur la mise en place de mesures environnementales**, en particulier dans les zones viticoles qui échappent à l'arrêté pollinisateur de janvier 2022. Les effets sur la santé humaine pourront aussi éclairer les décisions sur la **dangerosité de certains produits dans notre alimentation**. Ce projet et les méthodes qu'il développe seront **transposables à d'autres agrosystèmes**.

Livrables, valorisations et transferts des résultats envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

- ▮ Au moins 4 publications scientifiques dont une revue bibliographique sont attendues.
- ▮ Congrès du GFP et/ou EPRW, EURBEE 2024, congrès SEFA, ICE 2024

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

- ▮ Revues techniques ou revues scientifiques grand public, médias. Ex : revue viticole l' « Union Girondine »
- ▮ Conférences grand public. Ex : cycles des vendanges du savoir (organisées à la cité du vin de Bordeaux)

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

- ▮ Conférences (ou webinaires) organisées dans le cadre ECOPHYTO.
- ▮ Conférences et débats au sein de la filière apicole et site Internet du réseau BACCHUS à destination des viticulteurs, organismes de recherche, collectivités territoriales et grand public.

AUTRES VALORISATIONS :

- ▮ Au sein des formations dispensées à l'ISVV et à Bordeaux Sciences Agro ou des formations ou renouvellement des CIPP (Certiphyto) dispensées par l'ISVV-UBX
- ▮ Développement d'un module dans l'outil « E-Phytia » application de visualisation des données libre et gratuit développé par l'INRAE.





Une Seule Santé

BATHUGUT

Impact d'une ingestion alimentaire chronique de bioinsecticides à base de *Bacillus thuringiensis* sur l'environnement intestinal et la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Raphaël Rousset

Institut Sophia Agrobiotech

raphael.rousset@univ-cotedazur.fr

PARTENAIRES

- ▶ Institut Cochin Chassaing Benoit
- ▶ Institut Sophia Agrobiotech

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 839 101,00 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 408 299,00 €

Part enveloppe salariale : 172 791,00 €

MOTS-CLÉS

Bacillus thuringiensis

Intestins

Inflammation

Microbiote

Contexte et principaux objectifs

Bacillus thuringiensis (Bt), une bactérie Gram positif sporulante, est le principal insecticide microbien utilisé en agriculture biologique et conventionnelle. Après ingestion, les produits phytopharmaceutiques Bt, composés de spores et de cristaux de toxines entomopathogènes (toxines Cry), tuent les ravageurs cibles tels que les lépidoptères et les coléoptères en détruisant leur épithélium intestinal. Bt appartient au groupe Bacillus cereus qui sont des bactéries opportunistes responsables notamment d'intoxications alimentaires chez l'homme. Bien que des études aient montré l'innocuité des spores Bt et des toxines Cry pour les organismes non-susceptibles sur une courte période d'exposition, les effets indésirables potentiels d'une ingestion à long terme n'ont pas été étudiés. **Le projet BaThuGut propose d'évaluer l'impact d'une ingestion alimentaire chronique des produits Bt sur l'environnement intestinal et la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez des individus sains ou à risque.** Pour cela, nous utiliserons deux modèles non-susceptibles pour une approche « une seule santé », la drosophile et la souris.

Les objectifs de ce projet sont divisés en 3 tâches complémentaires :

1. **Chez la drosophile, évaluer les impacts** sur des individus sains et en modèle d'inflammation intestinale chronique.
2. **Chez la souris, évaluer les impacts** sur des individus sains et génétiquement prédisposés à développer une inflammation intestinale chronique.
3. Chez les 2 modèles, **réaliser une étude mécanistique** en analysant le microbiote et les réponses inflammatoires.

Notre projet répond au concept «une seule santé», Bt pouvant certainement **affecter en chronique à la fois les insectes et les mammifères**. Le modèle drosophile permettra d'évaluer l'impact des bioinsecticides Bt sur la santé des insectes, qui représentent 85% de la biodiversité animale et dont nous connaissons l'importance pour la santé des plantes. De plus, la conservation de la physiologie intestinale entre la drosophile et les vertébrés **facilitera le transfert des connaissances** vers le modèle souris, qui est un modèle préclinique. Nos travaux, s'ils révèlent un effet nocif, permettront de **déterminer les mesures sanitaires à mettre en place** afin de prévenir l'exposition des consommateurs, comme l'allongement du délai avant récolte ou le lavage approfondi des fruits et légumes traités par Bt.

Résultats attendus et intérêt pour le plan EcoPhyto

Si nos résultats révèlent une implication des produits Bt dans le développement des MICI, la consommation quotidienne d'aliments traités par Bt pourrait entraîner des problèmes de santé chronique chez l'homme. De plus, la présence croissante de spores Bt dans l'environnement pourrait affecter la santé des animaux. Nos données serviront de fait aux agences réglementaires (Anses, EFSA) lors de la **réévaluation de mise sur le marché des produits Bt**. Une série de **mesures préventives** pour les utilisateurs et les consommateurs pourra ainsi être mise en place, comme le nombre de traitements autorisés, le délai avant récolte, le lavage

des fruits et légumes, ou encore le suivi de la quantité de Bt le long de la chaîne agroalimentaire avec possibilité de rabaisser le seuil d'alerte (actuellement à 105 CFU/g d'aliment).

Livrables, valorisations et transferts des résultats envisagés

PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

📄 Nos travaux seront valorisés sous forme de publications scientifiques. Nous planifions 3 publications directes, correspondant aux 3 tâches décrites (tâche 1 chez la drosophile, tâche 2 chez la souris et tâche 3 sur l'étude mécanistique dans les 2 modèles).

📄 Nos travaux seront présentés par les chercheurs seniors et juniors auprès de la communauté scientifique lors de congrès.

ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

📄 Nos travaux seront présentés lors d'événements grands publics, tels que la fête de la science au niveau national, ou le Village des Sciences et de l'Innovation au niveau local (Antibes).

PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

📄 Nos travaux seront exposés sous forme de présentations et de rapports aux instances organisatrices du programme aux échéances demandées.

📄 Ils pourront ensuite servir de base pour des études de terrains et/ou épidémiologiques et des mises en place de mesures sanitaires effectuées par des laboratoires experts tels que l'Anses (laboratoire d'Olivier Firmesse ; DEPR-Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés via Arnaud Duboisset).

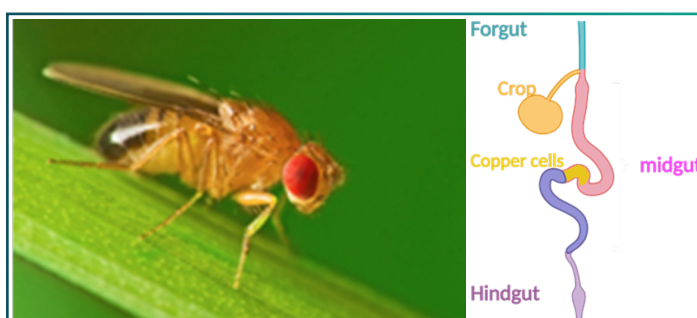


Photo 1 : Drosophila Menalogaester - Système digestif

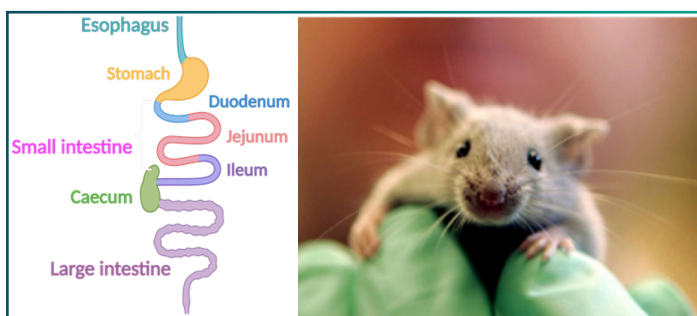


Photo 2 : Souris - Système digestif



Une Seule Santé

NANOPESTIS

Approche intégrative pour déterminer le devenir et l'impact environnemental et sanitaire d'une exposition à long-terme à un nanopesticide commercial de cuivre

Projet de grande ampleur scientifique ou d'interdisciplinarité

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

LAMAS Bruno

Toxalim INRAE Centre Occitanie-Toulouse
bruno.lamas@inrae.fr

PARTENAIRES

▶ **MOUCHET Florence** LEFFE UMR CNRS 5245

▶ **CHEVALIER Laurence** Université de Rouen
Normandie – GPM, UMR 6634

FINANCEMENTS

Coût total du projet : 909 585 €

Montant de la subvention EcoPhyto : 499 870 €

Part enveloppe salariale : 196 740 €

MOTS-CLÉS

Nanopesticides

Cuivre

Santé

Ecosystèmes

Microbiotes

Contexte et principaux objectifs

Le cuivre (Cu) est depuis longtemps utilisé en agriculture pour ces propriétés antifongiques et antibactériennes qui permettent de traiter des maladies comme l'oïdium et le mildiou. La bouillie bordelaise est emblématique de son utilisation et constitue une des principales sources de pollution cuprique des sols agricoles. En 2018, la Commission européenne a renouvelé l'approbation du Cu comme substance phytopharmaceutique pour une durée de 7 ans, assortie d'une limitation des quantités utilisables (28 kg/ha sur 7 ans). Cependant, le réchauffement climatique qui favorise le développement de l'oïdium et du mildiou est susceptible d'augmenter l'application de Cu dans un futur proche. Compte tenu des risques et des impacts du Cu sur l'environnement et la santé publique rapportés par l'EFSA, **il est primordial de diminuer le recours au Cu.**

La recherche sur les nanotechnologies dans l'agriculture est en plein essor. Des **nanopesticides à base de nanoparticules (NPs) de Cu** sont déjà utilisés en agriculture conventionnelle et biologique hors UE, et constituent une alternative aux pesticides conventionnels. Leur taille nanométrique facilite en effet le passage systémique pour des effets biocides plus importants que les formes conventionnelles, tout en réduisant les taux d'application de Cu et les conséquences environnementales. Face à la nécessité de réduire les usages de Cu, ces formulations « nano » sont susceptibles d'être rapidement mises sur le marché Européen et d'être pulvérisées dans les agroécosystèmes en France. Toutefois, le nombre limité de données sur le devenir et les impacts des NPs de Cu ne permet pas d'évaluer le risque spécifique lié à leur taille, en particulier si la réduction de l'utilisation de Cu ne se fait au détriment d'une plus grande toxicité des NPs pour l'environnement et l'Homme.

Le but de ce projet est de **caractériser l'exposition à un nanopesticide commercial à base de NPs de Cu** (Kocide 3000) dans des agroécosystèmes terrestre et aquatique. Par une approche intégrée, la transformation, le transfert et la toxicité du Kocide 3000 seront évalués de plants de tomates vers le sol et le milieu aquatique, mais aussi jusqu'à des consommateurs primaires (xénope) et secondaires (souris). L'objectif est d'évaluer le risque nanospécifique pour l'environnement et la santé animale et humaine liés à la dissémination de NPs de Cu afin d'aider les politiques publiques dans leur décision à autoriser ou non la mise sur le marché Européen de tels produits.

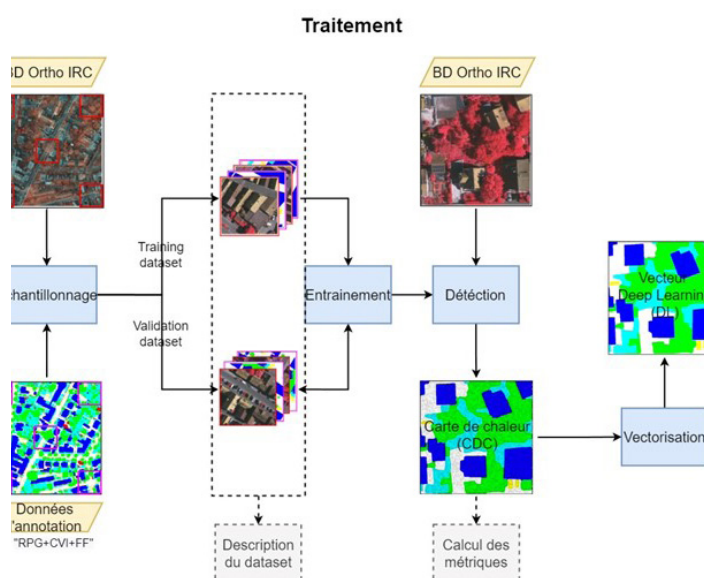
Résultats attendus et intérêt pour le plan Ecophyto

L'utilisation de nanopesticides de Cu, proposée comme alternative pour répondre à la recommandation de l'EFSA de réduire l'utilisation des pesticides cupriques conventionnels, soulève des questions environnementales et sanitaires. Dans l'apport de données sur le devenir de NPs de Cu du Kocide 3000 dans des écosystèmes terrestre et aquatique, ainsi que sur leur toxicité chez deux organismes non-cibles modèles, ce projet permettra de caractériser les risques pour l'environnement et la santé, allant des espèces aquatiques aux animaux d'élevage et jusqu'à

l'Homme. Ce projet déterminera si des **nanopesticides de Cu sont, ou non, une alternative aux pesticides conventionnels et aidera les politiques publiques dans leur décision** d'autoriser l'utilisation de ces produits sur le marché Européen.

Livrables, valorisations et transferts des résultats envisagés

Les résultats de nanoPestIS seront valorisés par des **publications dans des journaux à fort impact factor en lien avec notre thématique de recherche**, ainsi que par des présentations dans des congrès nationaux et internationaux spécialisés en écotoxicologie, sécurité alimentaire et toxicologie humaine. De plus, un plan de **dissémination des résultats dans les réseaux sociaux** ainsi que dans des communiqués de presse sera mis en place. Enfin **les données seront communiquées aux ONG et aux acteurs réglementaires de la sécurité sanitaire nationale et européenne** (Anses et EFSA). La mise en évidence d'effets environnementaux et sanitaires spécifiques aux nanopesticides de Cu permettra aux autorités et agences de sécurité sanitaire de prendre des décisions quant à l'autorisation ou non de la mise sur le marché de tels produits issus des nanotechnologies et/ou posera la question de l'applicabilité de doses de références dans l'application de NPs de Cu.





MERCI

Ce document a été réalisé par l'animation Ecophyto R&I :
Sonia LEQUIN et Caroline BOTTOU

Pour suivre les actualités EcophytoII+ R&I
rendez-vous sur



[Animation Ecophyto RI](#)



EcophytoPIC



animation-ecophyto@inrae.fr