



**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS



**aviesan**  
ITMO Cancer

## **GEO-K-PHYTO**

Porteur du projet : **Alain Monnereau**  
Présentateur : **Blandine Vacquier**  
Organisme pilote : **Institut Bergonié – IGN**

**INRAE**

Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

## Objectifs du projet et caractère novateur

- **Développer un dispositif inédit de surveillance épidémiologique** des cancers chez les 15 ans et plus en population générale, en lien avec les expositions environnementales aux pesticides
- **Association de différentes compétences** notamment *l'épidémiologie, la Santé Publique, la Géomatique, les Mathématiques, et l'Informatique*
- Utiliser **de l'intelligence artificielle** et des procédés automatiques de télédétection permettant d'obtenir des informations sur l'occupation du sol plus fiable et plus régulière que ce qui existe actuellement.
- Utilisation **des données sanitaires disponibles des registres des cancers (1,3 millions de cas en base)**

# Réponse aux attentes de l'appel à projets

Les résultats devraient permettre de :

- Disposer d'un système de surveillance permettant d'évaluer l'impact de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques et le risque de survenue de cancers en population générale.
- **Répondre aux attentes des riverains à proximité de ces zones et favoriser des prises de conscience.**
- Alimenter et aider les pouvoirs publics locaux et nationaux à l'évaluation de programmes allant dans le sens de la rationalisation de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques dans certains types d'agricultures

## Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

- **Améliorer les connaissances sur la relation exposition-risque** en tenant en compte des facteurs d'exposition constituant une part l'exposome via les cofacteurs d'expositions.
- Décrire un dispositif qui pourra s'appliquer à **d'autres pathologies** et permettre de développer des indicateurs d'exposition aux phytopharmaceutiques
- **Mise à disposition** des chercheurs et plus largement de la communauté, **de la donnée ouverte, qualifiée et régulière, sur les vignes et les vergers** notamment pour bénéficier à d'autres enjeux de santé publique

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

- Ce système de surveillance s'appuie sur un enregistrement exhaustif et pérenne (dans l'espace et le temps), des nouveaux cas de cancers diagnostiqués sur un territoire géographique défini via le réseau FRANCIM
- L'exposition aux PPP sur le territoire peut être caractérisée de manière indirecte *via* une estimation individuelle de l'exposition à la « présence de cultures agricoles à proximité du lieu de vie » à partir de l'adresse d'habitation du patient
- Des **méthodes d'intelligence artificielle (IA)** seront utilisés pour caractériser les cultures agricoles dans l'espace et le temps lorsque les données ne sont pas disponibles.

## Résultats attendus et valorisation

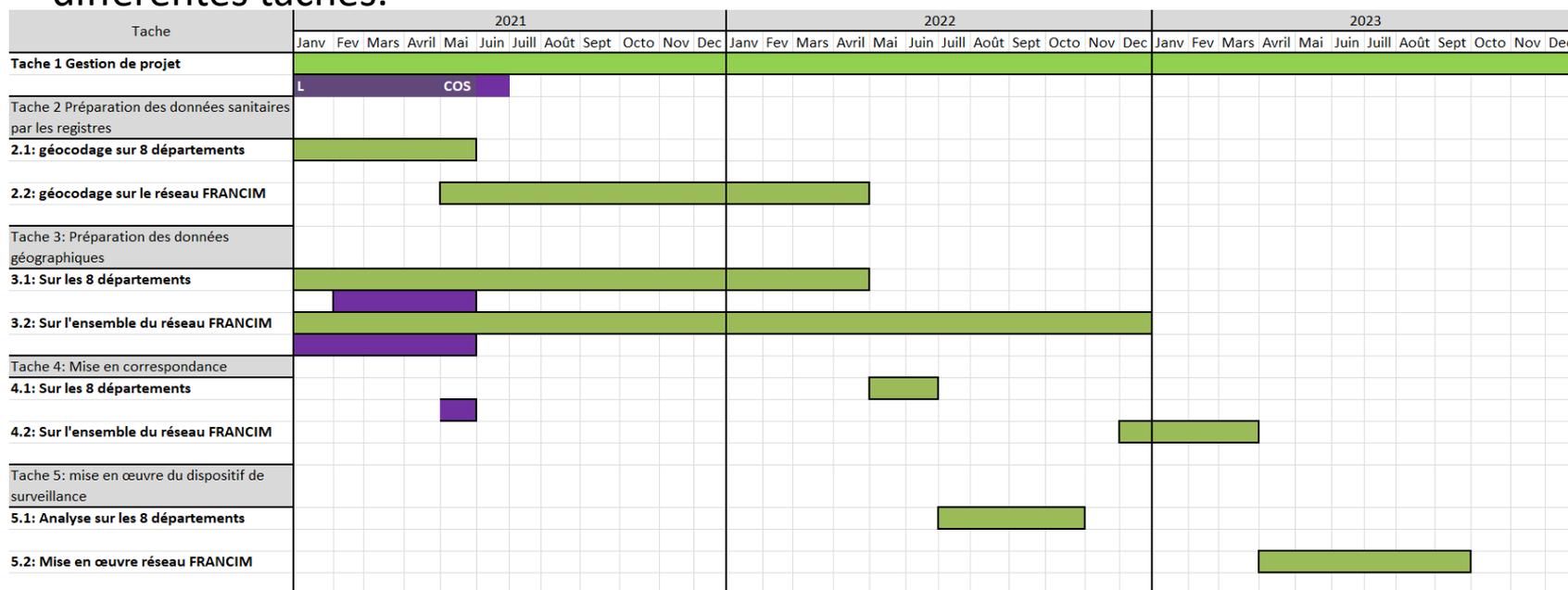
- Les résultats seront valorisés dans le domaine de Santé Environnement et de la géomatique ainsi qu'auprès des Institution comme Santé publique France, l'Institut national contre le cancer et de différentes parties prenantes afin de vulgariser et transférer la méthode utilisée et les résultats obtenus
- Les données de caractérisation de l'exposition à l'Iris seront valorisées au sein du rapport disponible en téléchargement sur le site de l'INSERM France (avec toutes les mentions nécessaires afin de bien appréhender ces résultats) et dans ses publications associées
- La valorisation auprès du grand public doit faire l'objet d'une réflexion spécifique afin de faciliter la prise en main du résultat par cette cible.

# Consortium et pilotage du projet

Temps forts entre les partenaires:

- **21 Janvier 2021:** Réunion de Lancement Geo-K-Phyto
- **4 Mai 2021:** COPIL/COSUIV Géo-K-Phyto #1
- **2 Juillet 2021:** COPIL/COSUIV Géo-K-Phyto #2

Entre les réunions du COPIL/COSUIV: point chaque mois sur l'avancement des différentes taches.



Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »



**TAPIOCA** : Caractériser l'exposition chronique  
aux produits de transformation des produits  
phytopharmaceutiques et leurs effets écotoxiques  
dans les milieux aquatiques

Christelle MARGOUM  
INRAE, Lyon-Villeurbanne, UR RiverLy

# Objectifs du projet et caractère novateur de TAPIOCA

## 3 objectifs :

1. Détecter et **identifier les produits de transformation** (TP) de produits phytopharmaceutiques (PPP) dans les milieux aquatiques ;
2. Evaluer les **effets** sur les communautés microbiennes et les macroinvertébrés aquatiques d'une sélection de PPP et TP ;
3. Tester l'apport **d'outils de prédiction** des propriétés de dissipation et de transferts hydriques de TP de PPP.

➔ **Couplages d'approches analytiques, écotoxicologiques et de modélisations pour améliorer les connaissances sur les TP**



## Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

**Prendre en compte les TP de PPP pour mieux évaluer le lien exposition/effets des PPP en :**

- produisant des méthodologies analytiques innovantes pour compléter les **stratégies de surveillance** actuelles,
- étudiant la toxicité des différents produits, PPP et TP pour améliorer **l'évaluation du risque** environnemental.

**Guider l'évolution des politiques publiques pour :**

- encourager la réduction de l'utilisation en lien avec devenir et effet,
- suivre l'efficacité des mesures en considérant également les TP,
- adapter les procédures d'autorisations et de retraits (produits de substitution, agriculture moins dépendante des PPP).

# Hypothèses du projet TAPIOCA

**H1** : les TP sont nombreux et présents en faible quantité dans l'eau

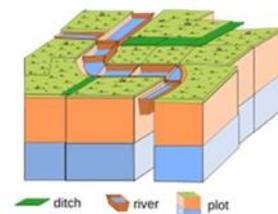
➔ développer des méthodes analytiques pour rechercher la présence des TP (tâches 1 et 4)

**H2** : les TP ont un potentiel écotoxique différent de leur molécule mère PPP

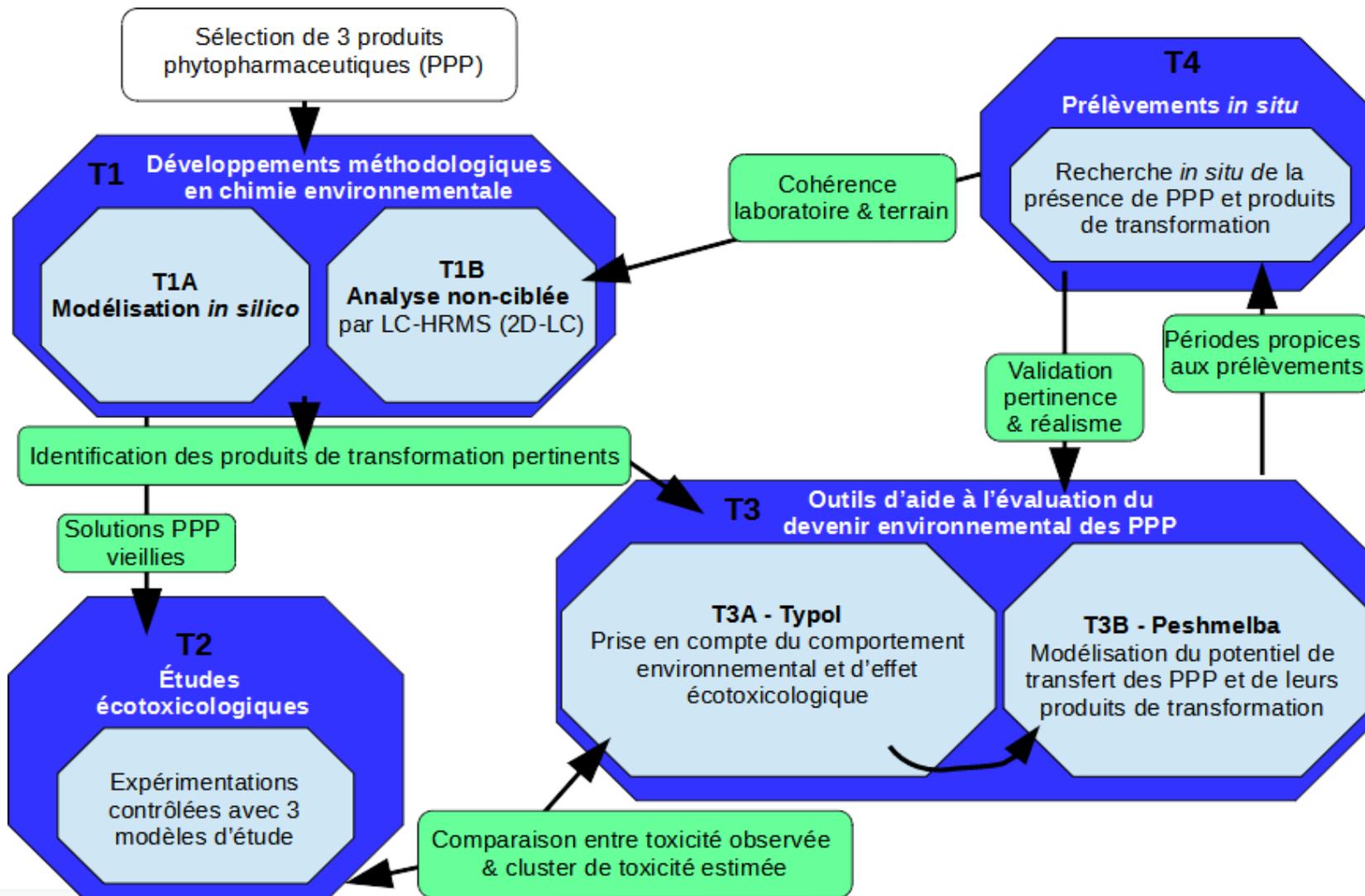
➔ améliorer les connaissances sur les effets non intentionnels des TP sur la réponse des organismes étudiés (tâche 2)

**H3** : l'apparition des TP évolue dans le temps en fonction de la molécule mère et de l'environnement

➔ mettre en œuvre des outils de prédiction du devenir des PPP et de modélisation des transferts des PPP et TP associés



# Organisation des tâches du projet TAPIOCA





# Résultats attendus et valorisation de TAPIOCA

- Transfert vers les **opérationnels, le grand public** :
  - Article dans une **revue technique** en français.
  - Séminaire de transfert auprès des **acteurs opérationnels** (Agences de l'Eau, OFB, ANSES ...) en fin de projet.
  - Participation à des événements de **vulgarisation scientifique** auprès du grand public (e.g. Fête de la Science, nuits des chercheurs...).



Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence

# Consortium et pilotage du projet TAPIOCA



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

INRAE

## Coordination

UR RiverLy - équipes LAMA, EMA, Ecotox, PollDiff

UR EABX - équipe ECOVEA

UR ECOSYS - équipe science du sol



Université Clermont Auvergne - équipe LMGE

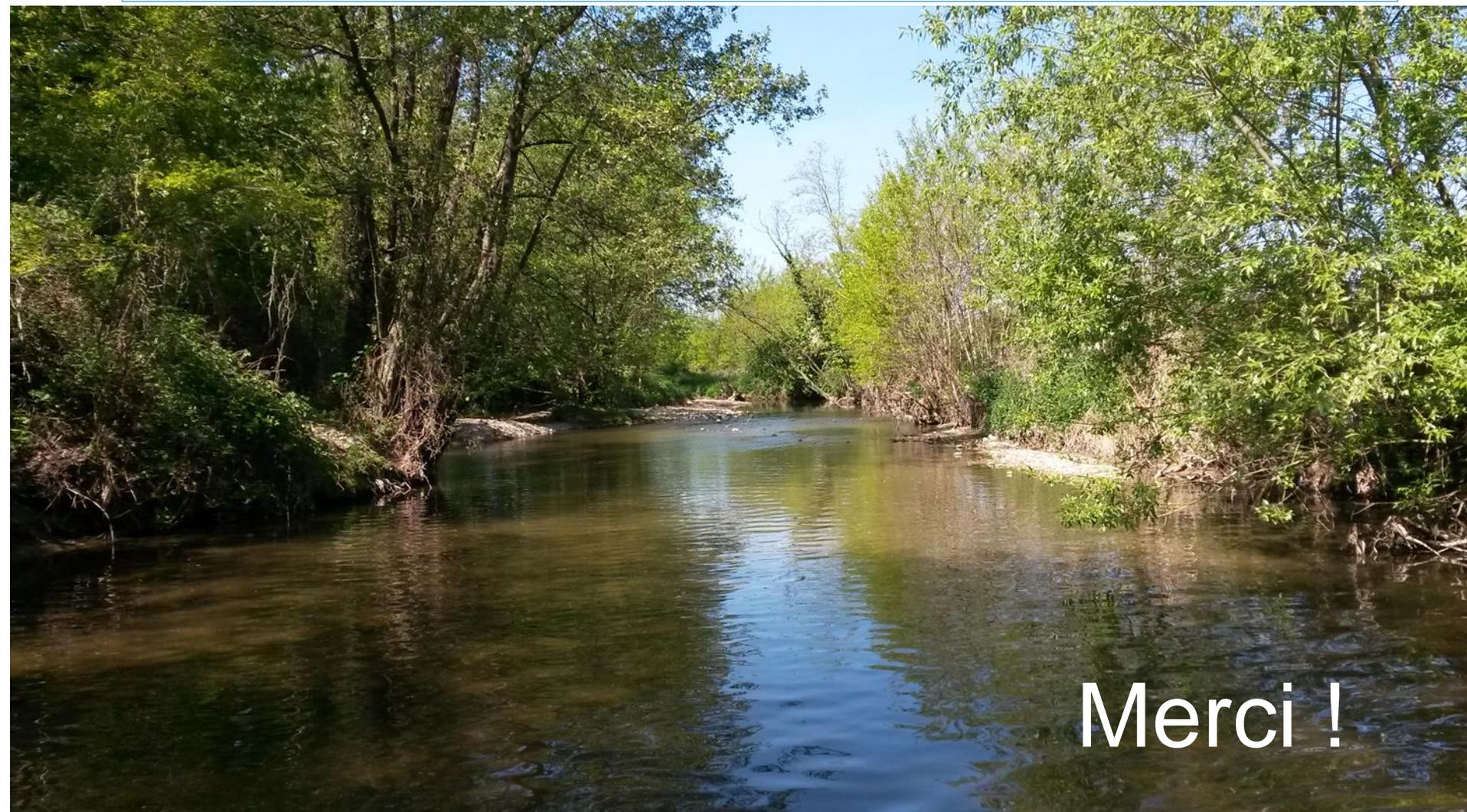


INSTITUT DES  
SCIENCES  
ANALYTIQUES

Université Lyon I - UMR ISA

- Réunion de **lancement du projet** le 4 mars 2021 avec tous les partenaires
- Une réunion **plénière annuelle**
- Des réunions en **sous-groupes « thématiques »** pour aborder l'avancement de tâches spécifiques, annoncées et ouvertes à tous.
- Un **espace de travail** partagé

# Projet TAPIOCA



Merci !



GOUVERNEMENT

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS



**aviesan**  
ITMO Cancer

Évaluation des effets **Toxicologiques** et  
**Écotoxicologiques** des produits phytopharmaceutiques  
utilisés sur la culture de la **PO**mmе de **Terre**  
**TEPoT**

LEMIERE Sébastien  
Université de Lille

**INRAE**

Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

# Objectifs du projet et caractère novateur

- ⇒ Caractériser grâce à une approche pluridisciplinaire, les effets écotoxicologiques et toxicologiques d'un cocktail de produits phytopharmaceutiques (PP) utilisés pendant la culture de la pomme de terre de consommation
  - = Prise en compte de l'ensemble des traitements d'une saison culturale qui pourraient entraîner des contaminations multi-résiduelles des récoltes et de l'environnement
- ⇒ Acquérir des données du champ au laboratoire : (1) en articulant trois échelles d'expérimentations et (2) en considérant des modes de cultures et d'expositions réalistes (comparaison agricultures conventionnelle et biologique)
- ⇒ Alimenter les réflexions sur les effets des PP sur une des cultures « emblématiques » des Hauts-de-France

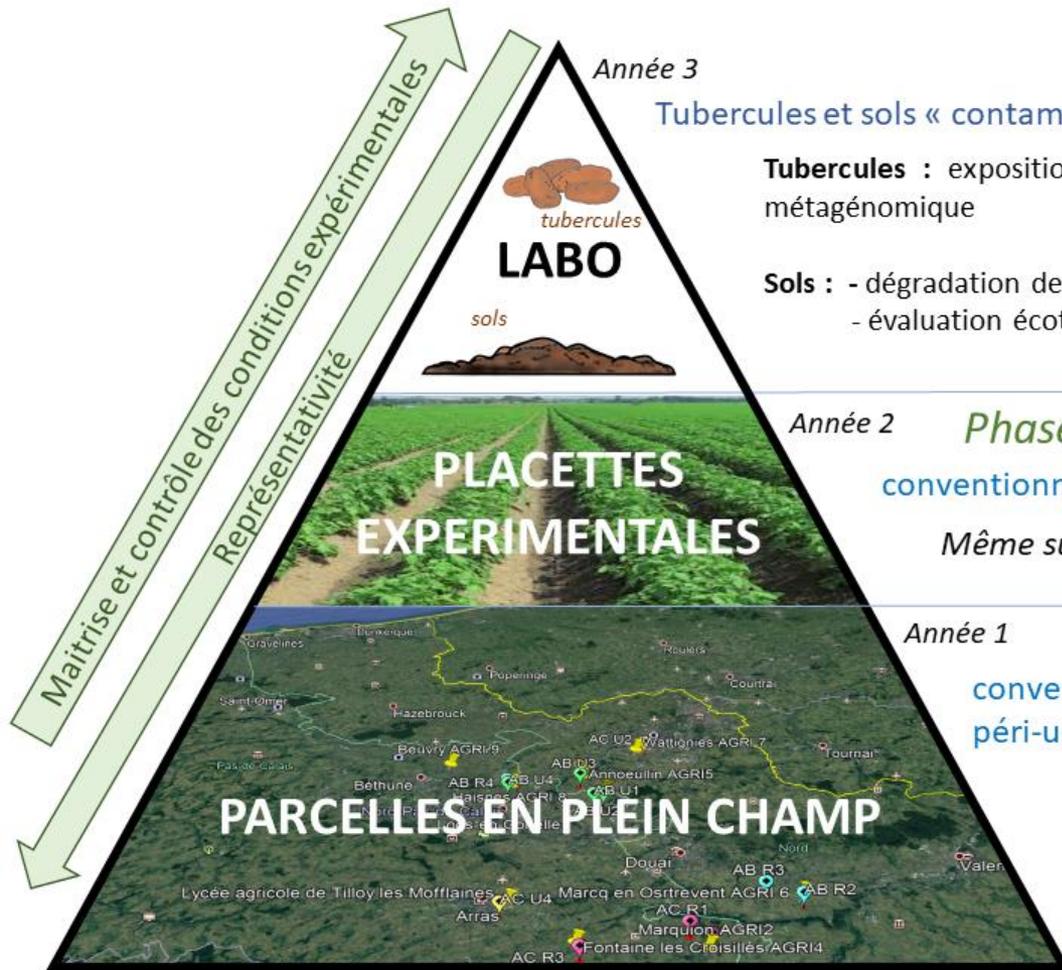
# Réponse aux attentes de l'appel à projets

- ⇒ Aspects **toxicologiques** et **(éco)toxicologiques**
- ⇒ Projet **pluridisciplinaire**
- ⇒ Prise en compte du concept d'une « **seule santé** » (microbiotes)
- ⇒ Lien entre **pratiques/usages cultureux** et **contaminations**, expositions résultantes. Caractérisation des relations **expositions et effets**
- ⇒ Multiplicité des **matrices**, diversité des **molécules** et de **leurs combinaisons** dans des mélanges complexes (matrices cultures-expositions environnementales), différents **modèles biologiques**
- ⇒ Expérimentations **(éco)toxicologiques** avec des modalités pertinentes par rapport aux **conditions réelles d'utilisation des PP, de contamination et d'exposition**

# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

- ⇒ **Comprendre** les impacts (éco)toxicologiques et toxicologiques d'un mélange représentatif de résidus de PP utilisés sur une culture importante en région HdF, la pomme de terre.
- ⇒ **Contribuer** à améliorer les connaissances pour éventuellement orienter les pratiques agricoles vers une réduction de l'utilisation des PP.
- ⇒ **Contribuer** aux réflexions et aux choix en termes de politiques publiques sur l'utilisation des PP, de la conversion des systèmes agricoles actuels, du développement de l'AB
- ⇒ **Apporter** aux acteurs de la filière Pomme de terre des arguments scientifiques pour les accompagner dans leurs réflexions et leurs choix

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



## Phase 3 - Expérimentations au laboratoire

Tubercules et sols « contaminés » à l'issue de la culture en dispositif expérimental

**Tubercules :** exposition de souris par ingestion puis approches nutriginomique et métagénomique

**Sols :** - dégradation de la matière organique (cinétique)  
- évaluation écotoxicologique (vers de terre et plantes exposés en microcosmes)

## Phase 2 - Culture de pomme de terre en dispositif conventionnel x biologique expérimental

Même suivi qu'en plein champ mais en contrôlant les conditions expérimentales

## Phase 1 - 16 parcelles : 2 facteurs étudiés

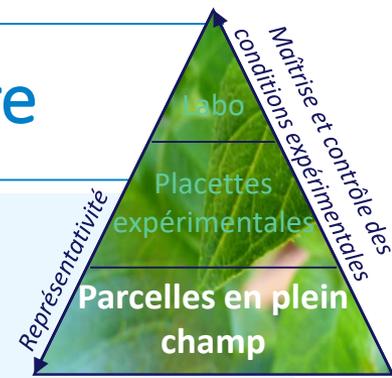
conventionnel x biologique  
péri-urbain x rural

4 parcelles par modalité croisée

- Analyse des usages et des pratiques culturales
- Caractérisation des sols et teneurs en PP
- Etat sanitaire des cultures et des récoltes
- Tubercules : teneurs en PP
- Flore adventice et biodiversité des parcelles
- Transplants lichéniques : teneurs en PP

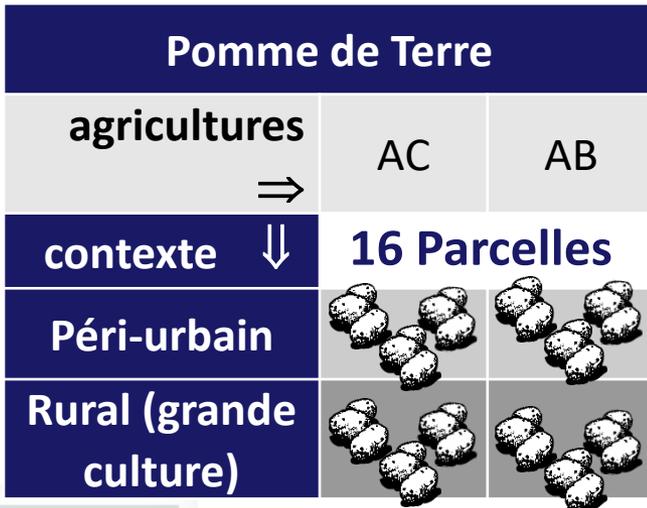
PP = Produits phytopharmaceutiques

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

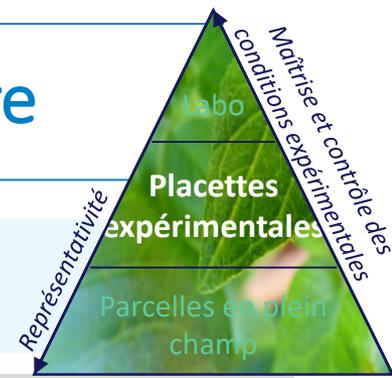


## ANNEE 1 – 16 parcelles Un Diagnostic

- Analyse des **usages /pratiques** culturelles
- Détermination des **paramètres agronomiques**, des **biomasses microbiennes** et des **teneurs en PP** dans les sols
- Caractérisation de **l'état sanitaire** des **cultures** et des **récoltes**
- Détermination des concentrations en **PP** dans les **tubercules**
- Caractérisation de la **flore** adventice et de la **biodiversité** des **parcelles** (nématodes, collemboles...)
- évaluation des **retombées atmosphériques** au moyen de transplants lichéniques



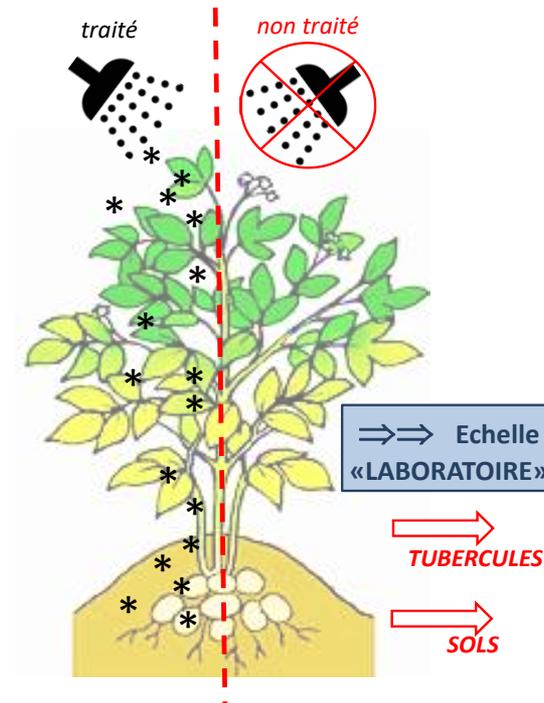
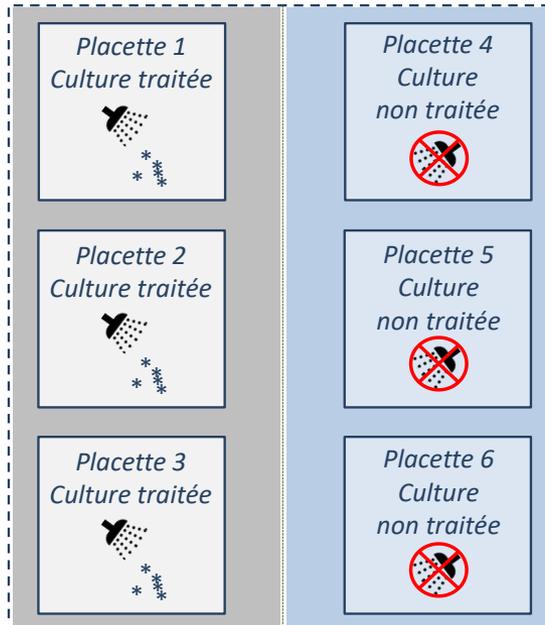
# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



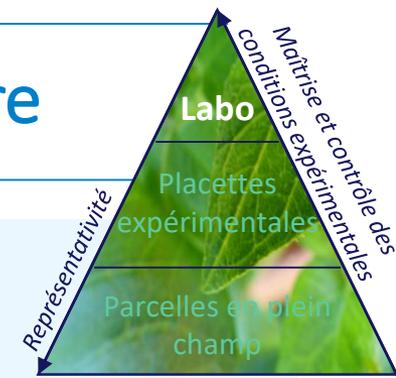
## ANNEE 2 – parcelle du Pôle Légumes Nord

- **Méthodologie précisée** au regard des résultats obtenus sur les parcelles en plein champ
- **Export** des matrices **Sols et Tubercules** en vue des expérimentations au laboratoire

### CULTURE de Pomme de Terre Dispositif expérimental



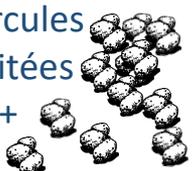
# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



## ANNEE 3 – Expérimentations en utilisant les matrices issues des parcelles expérimentales (toxicologie)



Récolte tubercules  
placettes traitées  
CONTAM+



Récolte tubercules  
placettes NON  
traitées CONTAM-

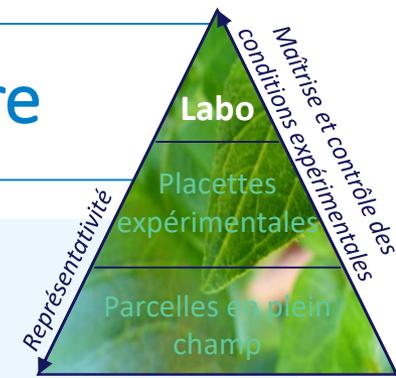


EXPOSITION par INGESTION de SOURIS



- une approche en **nutrigénomique**
- une approche de **métagénomique ciblée** : analyse composition **microbiote intestinal**
- système INFOGEST de **digestion *in vitro*** et tests sur **lignées cellulaires**

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



## ANNEE 3 – Expérimentations en utilisant les matrices issues des parcelles expérimentales (Ecotoxicologie)

Sols

	Ver <i>Eisenia fetida</i>	Chou <i>Brassica oleracea</i>	Trèfle <i>Trifolium repens</i>	Ver + Chou	Ver + Trèfle
Dispositif d'exposition					
Sol placette AC le plus contaminé	X	X	X	X	X
Sol placette AC le moins contaminé	X	X	X	X	X
Sol placette AB le plus contaminé	X	X	X	X	X
Sol placette AB le moins contaminé	X	X	X	X	X

SOLS issus culture Pomme de terre en AC	Résidus de récolte origine AB		SOLS issus culture Pomme de terre en AB
	X	X	
	X	X	

- **Expositions** en **microcosmes** de différents **modèles biologiques**
- Analyses des **réponses** des organismes exposés : **traits de vie** et **génotoxicité**
- Cinétique de **dégradation de résidus de récolte** (MO) et caractérisation des **microbiotes** associés

# Résultats attendus et valorisation

- Mieux connaître les **contaminations** et les **effets** liés aux produits phytopharmaceutiques utilisés pour la culture de pomme de terre.
- Les **deux premières échelles** de TEPoT  $\Rightarrow$  **état des lieux des pratiques + degré de contamination** multirésiduelle des récoltes et des sols cultivés.
- Au **laboratoire**  $\Rightarrow$  **effets toxicologiques et écotoxicologiques** des éventuelles contaminations des matrices **tubercules** récoltés et **sols**.

Valorisation **technique et scientifique** des résultats obtenus dans TEPoT auprès:

- des communautés scientifiques en agronomie, écotoxicologie, écologie et santé-environnement
- des membres du réseau Ecophyto, des ministères concernés
- dans le réseau des Chambres d'Agriculture et instituts techniques agricoles (ARVALIS)
- auprès des agriculteurs mobilisés dans la première phase et lycées agricoles

Publications et colloques scientifiques : 2 à 3 en fin de programme

Articles de valorisation/vulgarisation : 2 à 3

Présentation à des instances professionnelles ou de décision : 1

# Consortium et pilotage du projet



- ✓ Réunion de Lancement (tous les partenaires)
- ✓ Groupes de Travail (3 GT, un par échelle) coordinateurs GT et tâches identifiées, réunions périodiques de GT
- ✓ Comité de suivi de projet (annuel)

## Un partenariat scientifique et professionnel

**Université de Lille : LGCgE ULR 4515**

**Université de Lille : UMRt BioEcoAgro 1158**

**JUNIA : LGCgE ULR 4515**

**JUNIA : UMRt BioEcoAgro 1158**

**Chambre Régionale d'Agriculture Hauts-de-France**

**Pôle Légumes Région Nord**



GOUVERNEMENT

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS



**aviesan**  
ITMO Cancer

PEPS

Exposition professionnelle aux Pesticides  
en milieu professionnel agricole  
et  
cancers de la Prostate et du Sein

Pierre LEBAILLY / Mathilde BOULANGER

UMR 1086 ANTICIPE,  
INSERM / Université Caen-Normandie  
Centre de lutte contre le cancer François Baclesse

**INRAE**

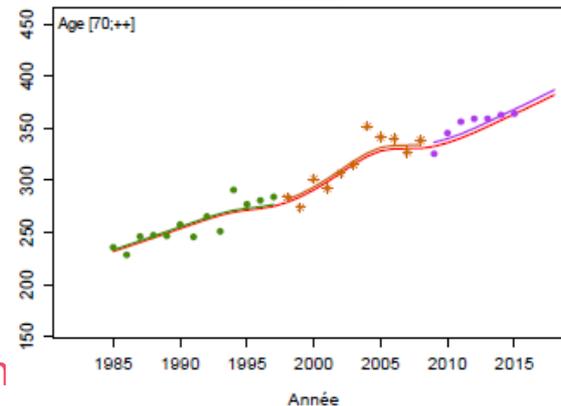
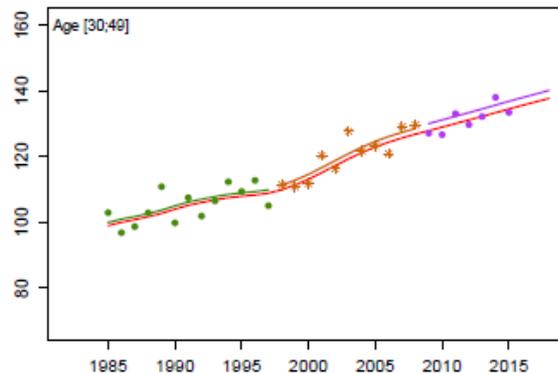
Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

# Objectifs du projet PEPS

- (1) Construire les tables de **PESTIMAT** et reconstituer l'**historique** de l'exposition professionnelle à 5 familles chimiques de pesticides : les herbicides **chloroacétanilides** (n~10), urées **substituées** (n~30), les fongicides **triazoles** (n~25) et les insecticides **pyréthrinoides** (n~20) et **organophosphorés** (n~70) au sein de la cohorte **AGRICAN**
- (2) Récupérer les **données cliniques complémentaires** pour les cancers étudiés (agressivité, récepteurs membranaires, phénotype)
- (3) Adapter les tables PESTIMAT pour les **expositions indirectes** notamment pour les femmes
- (4) Estimer les **associations** entre cancers de la **prostate** globalement et en fonction de leur **agressivité** et 3 familles chimiques (triazoles, chloroacétanilides et urées) et entre cancers du **sein** globalement et en fonction des caractéristiques **moléculaires** et 2 familles chimiques d'insecticides (organophosphorés et pyréthrinoides)

# Caractère novateur

- Cancers de la **prostate** en excès chez les agriculteurs  
et notamment les utilisateurs de phytopharmaceutiques
- Pour les Phyto : quelles **molécules** parmi celles **très utilisées en France (Europe)**
- Pour les autres pesticides (biocides et certains médicaments) ?
- Tous les cancers de la prostate concernés ? Les plus **agressifs** ?
- Cancers du **sein** chez les agricultrices ?  
Très peu de données...  
Quels effets de l'exposition directe et **indirecte** aux pesticides ?
- Rôle des **insecticides** également très utilisés par la **population générale** ?
- Tous les cancers concernés ? Ceux en **augmentation** dans la population générale ?



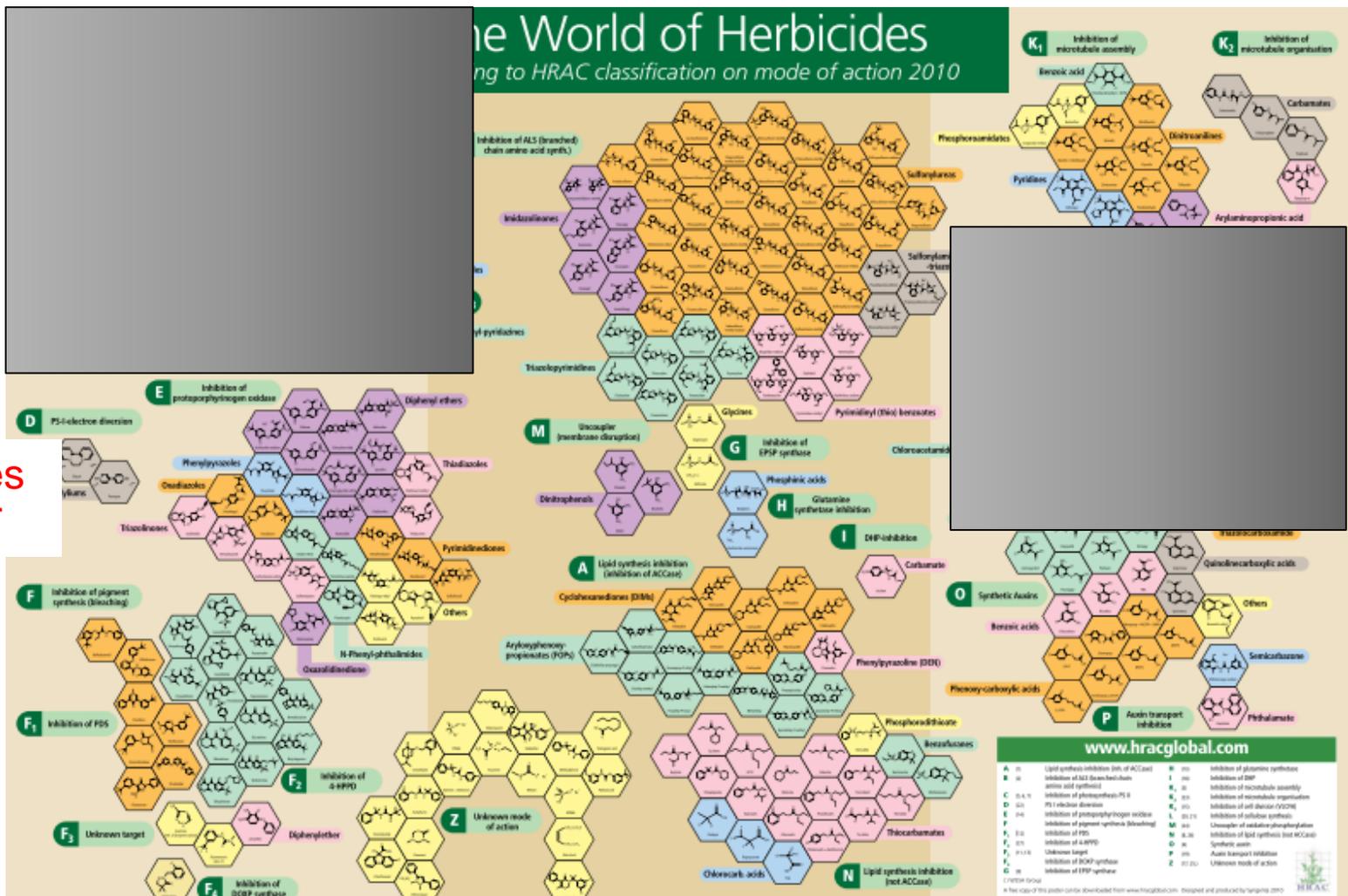
# Réponse aux attentes de l'appel à projets

- (1) Estimer les associations entre cancers de la prostate globalement et en fonction de leur agressivité et 3 familles chimiques (triazoles, chloroacétanilides et urées) et entre cancers du sein globalement et en fonction des caractéristiques moléculaires et 2 familles chimiques d'insecticides (organophosphorés et pyréthrinoïdes)
- (2) Prendre en compte les expositions indirectes notamment pour les femmes...
- (3) Insecticides très utilisés aussi par la population générale

## Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

- Contribuer à éclairer les effets de molécules et des expositions indirectes des femmes **non étudiées dans la littérature internationale**  
(Phytopharmacovigilance de l'ANSES, Monographies du CIRC)

# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques



Herbicides  
30 000T



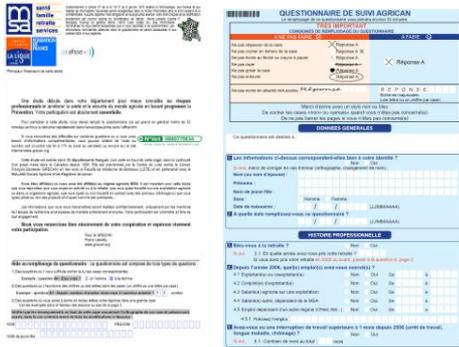
## Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

- Contribuer à éclairer les effets de molécules et des expositions indirectes des femmes non étudiées dans la littérature internationale  
(Phytopharmacovigilance de l'ANSES, Monographies du CIRC)
- Contribuer à des actions de prévention auprès de la population agricole visant à réduire l'usage de pesticides
  - Avec la MSA centrale et son réseau (CTP AGRICAN)
  - Avec l'INMA (formateurs CERTIPHYTO)

# Méthodologies mises en œuvre



**Cohorte AGRICAN**  
(181 842 affiliés MSA)  
Questionnaires (13 cultures)



**Matrice culture-exposition française PESTIMAT**

- 6 sources de données
- Probabilité, fréquence, intensité d'exposition par molécule, année et culture

**Cas incidents de cancers**

- Prostate = 4 683
- Sein chez la femme = 2 212

**Paramètres cliniques supplémentaires**

*Réseau Français des Registres de Cancer*

**Estimation de l'exposition individuelle aux substances actives (SA)**

- Chloroacétanilides ~ 10 SA
- Urées ~ 30 SA
- Organophosphorés ~ 70 SA
- Pyréthrinoïdes ~ 20 SA
- Triazoles ~ 25 SA

**Associations entre expositions et Cancer ?**



EPICENE / Cancers et expositions environnementales

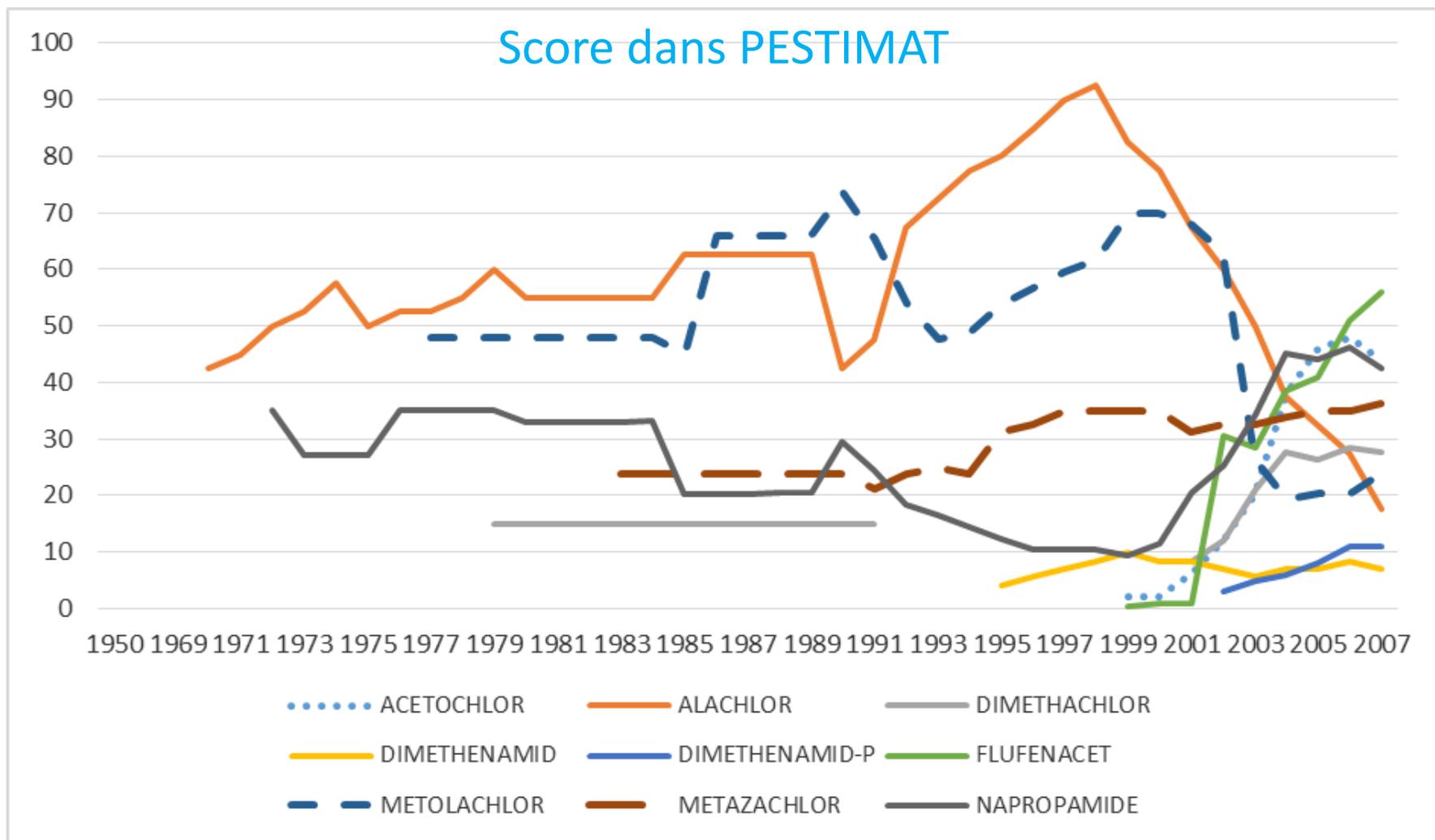


# Résultats attendus et valorisation

**Résultats attendus** : Estimation des effets à long terme sur les deux cancers les plus fréquents en France avec 5 familles de pesticides très utilisées et peu étudiées

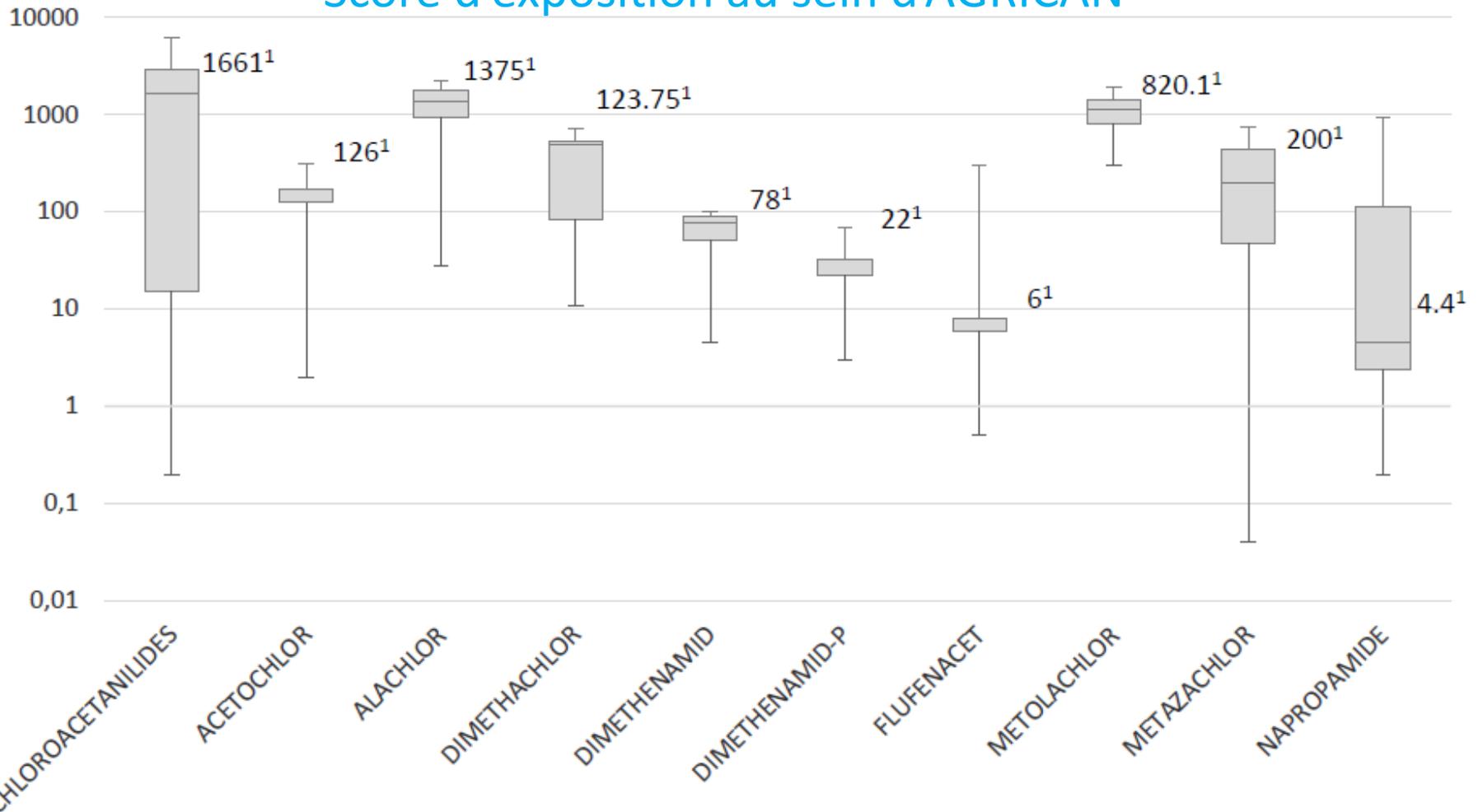
- **Publications** : Ecriture de **cinq articles scientifiques** (un par famille chimique et par cancer) à destination de la communauté scientifique dans des revues internationales à comité de lecture et un **doctorat** en épidémiologie (J. Hippert)
- **Congrès** : Soumission de résumés à des congrès internationaux et nationaux d'épidémiologie professionnelle ou environnementale ou de santé au travail
- **Articles de valorisation/vulgarisation** : auprès des membres de la cohorte AGRICAN et du grand public, via le site internet ([www.agrican.fr](http://www.agrican.fr)) et les bulletins d'information périodiques.
- **Présentation à des instances professionnelles ou de décision** : les résultats seront présentés, localement et nationalement, à la MSA, à d'autres organisations agricoles, structures de formation, agences sanitaires française et européenne...
- **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 pesticides potentiellement utilisées, à partir de données de cultures et d'années fournies par les patients/salariés

# Résultats préliminaires table chloroacétanilides et cancers de la prostate ?



# Résultats préliminaires table chloroacétanilides et cancers de la prostate ?

## Score d'exposition au sein d'AGRICAN



# Consortium et pilotage du projet



Pilotage (LEBAILLY Pierre MCU & BOULANGER Mathilde Chercheuse)

Compétences : Equipe coordonnatrice d'AGRICAN, épidémiologie, gestion de bases de données, statistique, expologie

Tâches : analyse bibliographique, modélisation des effets à long terme des familles chimiques ciblées, valorisation



Equipe partenaire (Isabelle Baldi, PU-PH + ingénieure agronome)

Compétences : co-coordination d'AGRICAN, coordination de la matrice PESTIMAT, agronomie, expologie

Tâches : construction tables PESTIMAT sur l'exposition aux pesticides sur cultures et en élevage et partage de la

Florence Molinié / Pascale Grosclaude

Enregistrement des cancers

Tâches : fourniture des données cliniques complémentaires



## Equipe UMR 1086 ANTICIPE : Thème 1 Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers

Mathilde BOULANGER; Soussana DEANT; Juliette HIPPERT; Anne-Sophie LACAUVE; Pierre LEBAILLY; Yannick LECLUSE; Marine RENIER-MORIN; Fabrice MORLAIS; Élodie NIEZ; Stéphanie PERRIER; Madar TALIBOV; Valérie TRIBOUILLARD.

## Equipe U1219 EPICENE : groupe PESTIMAT

Isabelle BALDI; Zamira BETANCOURT RIAL; Mathilde BUREAU; Lucie DE GRAAF; Elsa ROBELOT

## Réseau FRANCIM des registres de cancers

Florence Molinié (Cancers du sein) & Pascale Grosclaude (cancers de la prostate)



## Financeurs d'AGRICAN:



Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence



**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS



**aviesan**  
ITMO Cancer

Lymphomes Non Hodgkiniens et Pesticides  
**PESTILYMPH**

Séverine TUAL  
INSERM UMR 1086 ANTICIPE,  
Centre de lutte contre le cancer François Baclesse



**Anticipe**  
U1086 Inserm



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



**INRAE**

Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

# Objectifs du projet

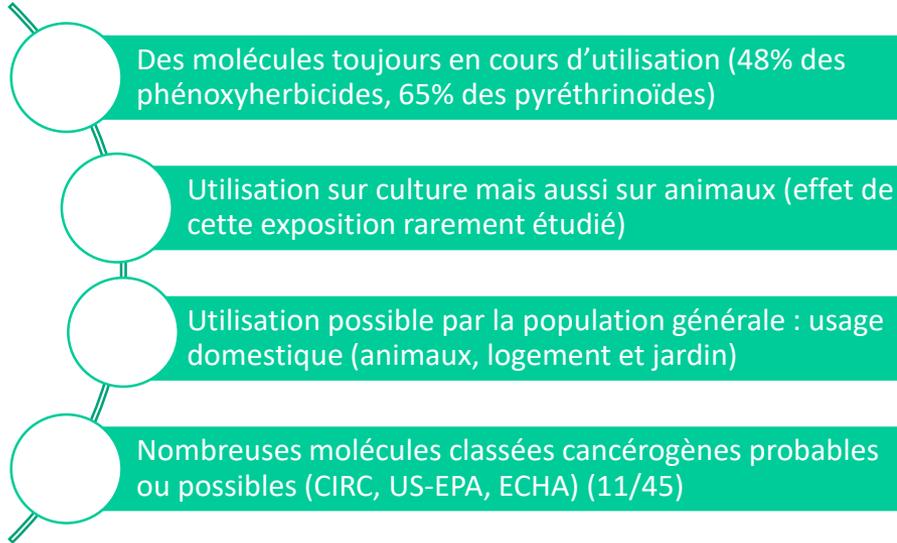
- (1) Reconstituer l'historique de l'exposition professionnelle à 2 familles chimiques de pesticides : les herbicides phénoxy ( $\approx 25$  molécules) et les insecticides pyréthrinoïdes ( $\approx 20$  molécules) d'une large population agricole française ( $n \approx 182\ 000$ )
  
- (2) Estimer les effets de l'exposition professionnelle à ces deux familles chimiques sur les Hémopathies Malignes Lymphoïdes (HML)\* et les sous-types principaux:
  - Myélome multiple (MM)
  - Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome à petits lymphocytes
  - Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

\* Excepté Lymphomes de Hodgkin et Leucémies aiguës lymphoblastiques

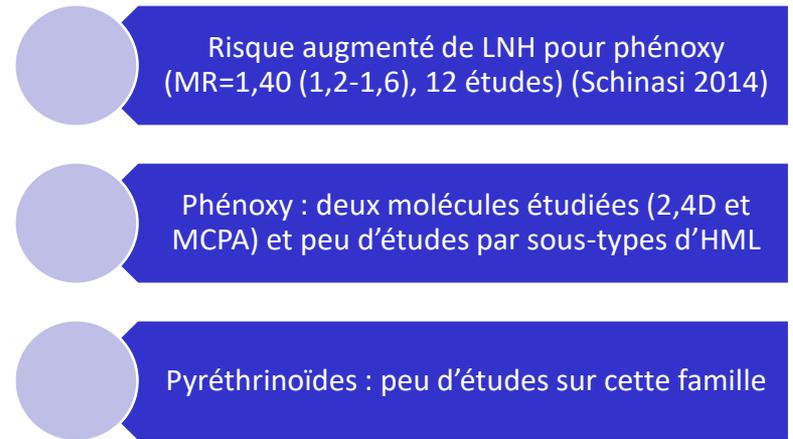
# Caractère novateur

→ Incidence de certaines HML en augmentation en France depuis 1990's (LDGCB, MM...)

→ 2 familles chimiques ciblées importantes



→ Littérature épidémiologique



## Cohorte épidémiologique AGRICAN

- Nombre de cas élevé d'HML (n=2082)
- Certains biais limités
- Définition des cas basée sur registres de cancers (diagnostic validé, exhaustivité)



## Matrice Culture-exposition PESTIMAT

- Adapté dans le contexte d'exposition à de multiples pesticides
- Intégration de la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition à chaque molécule depuis 1950

# Réponse aux attentes de l'appel à projets

- Estimation des effets de l'utilisation des herbicides phénoxy sur cultures et des insecticides pyréthrinoïdes sur cultures et sur animaux sur les HML et sous-types principaux
  - (1) en recherchant la présence d'une relation dose-effet (à l'aide d'un score d'exposition cumulée)
  - (2) en intégrant l'intensité de l'exposition (caractéristiques des matériels de pulvérisation, des tâches, EPI...)

## Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

- Contribuer à l'évaluation des effets à long terme sur les HML de l'exposition aux herbicides phénoxy et aux insecticides pyréthriinoïdes par différents organismes (phytopharmacovigilance de l'ANSES, Monographies du CIRC)
- Contribuer à des actions de prévention auprès de la population agricole visant à réduire l'usage de pesticides
  - Par la Mutualité Sociale Agricole dans le cadre du comité technique de prévention de la cohorte AGRICAN
  - Par l'Institut National de Médecine Agricole (formateurs CERTIPHYTO)

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

1



**Cohorte AGRICAN** : 181 842 affiliés à la MSA, 11 départements français, inclusion en 2005-2007



≈2000 cas d'HML (via registres de cancers, suivi jusqu'en 2017)

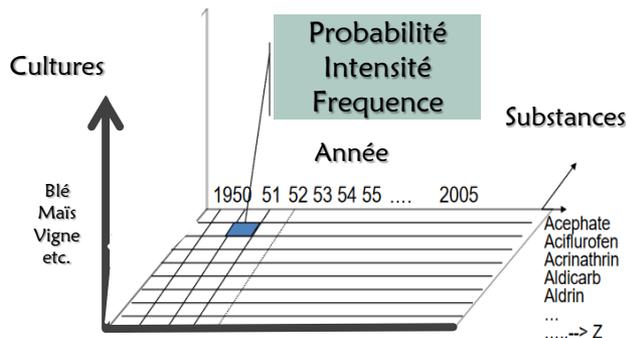


Questionnaire d'inclusion: données sociodémographiques, habitudes de vie, expositions professionnelles

⇒ Utilisation de pesticides sur 13 cultures (date de début et de fin)

⇒ Utilisation d'insecticides sur 5 types d'animaux (année de début et de fin)

2



**Matrice PESTIMAT :**

⇒ Construction de tables à partir de 6 sources (homologation, recommandation, usage) pour estimer 3 paramètres pour chaque molécule par culture par année de 1950 à 2010

- 1) la probabilité d'exposition (% de personnes exposées)
- 2) la fréquence d'exposition (nombre d'applications par an)
- 3) l'intensité de l'exposition (dose à l'hectare)

3

A chaque membre de la cohorte sera associé un score d'exposition à ces 2 familles chimiques de pesticides ( $P \cdot F \cdot I$ ), en fonction des années d'utilisation de pesticides (sur chaque culture ou élevage) renseignées dans le questionnaire

L'effet du score sur le risque d'HML (et de ses 3 principaux sous-types) sera estimé par une modélisation tenant compte de l'âge (Cox)

# Résultats attendus et valorisation

**Résultats attendus** : Estimation des effets à long terme sur les HML de l'exposition à environ 45 pesticides dont certains encore utilisés par la population agricole et pour certains par la population générale (12 phénoxy herbicides/25 et 13 pyréthrinoïdes/20)

- **Publications** : Ecriture de deux articles scientifiques (un par famille chimique) à destination de la communauté scientifique dans des revues internationales à comité de lecture
- **Congrès** : Soumission de résumés à des congrès internationaux et nationaux d'épidémiologie professionnelle ou environnementale ou de santé au travail
- **Articles de valorisation/vulgarisation** : auprès des membres de la cohorte AGRICAN et du grand public, via le site internet ([www.agrican.fr](http://www.agrican.fr)) et les bulletins d'information périodiques.
- **Présentation à des instances professionnelles ou de décision** : les résultats seront présentés, localement et nationalement, à la MSA, à d'autres organisations agricoles, structures de formation, agences sanitaires française et européenne...
- **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 pesticides potentiellement utilisées, à partir de données de cultures et d'années fournies par les patients/salariés

# Consortium et pilotage du projet



**Anticipa**  
U1086 Inserm

INSERM 1086 ANTICIPE, Université  
de Caen

Pilotage (Séverine Tual, Chercheure)

Compétences : Equipe coordonnatrice  
d'AGRICAN, épidémiologie, gestion de  
bases de données, statistique, expologie

Tâches : analyse bibliographique,  
modélisation des effets à long terme  
(HML) des familles chimiques ciblées,  
valorisation

Epicene

INSERM U1219, EPICENE

Equipe partenaire (Isabelle Baldi,  
PU-PH + ingénieure agronome)

Compétences : co-coordination  
d'AGRICAN, coordination de la matrice  
PESTIMAT, agronomie, expologie

Tâches : construction tables PESTIMAT  
sur l'exposition aux pesticides sur  
cultures et en élevage et partage de la  
réflexion sur l'évaluation des expositions

Réunion mensuelle pour  
construire les tables  
PESTIMAT sur les 2 familles  
chimiques ciblées

## Equipe UMR 1086 ANTICIPE : Thème 1 Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers

Pierre LEBAILLY; Yannick LECLUSE; Jérémie LE GOFF; Fabrice MORLAIS ; Stéphanie PERRIER; Séverine TUAL.

## Equipe U1219 EPICENE : groupe de travail PESTIMAT

Isabelle BALDI; Zamira BETANCOURT RIAL; Mathilde BUREAU; Lucie DE GRAAF; Elsa ROBELOT

## Financeurs d'AGRICAN et collaborations:



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

anses  
agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence

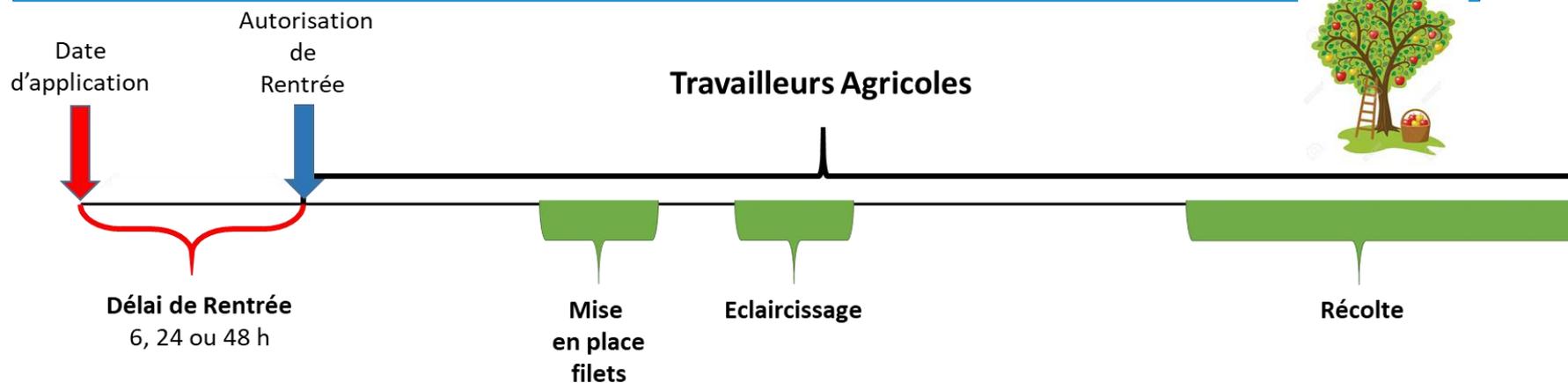
Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »



**Exposition des Travailleurs Agricoles  
aux produits phytopharmaceutiques  
en vergers de pommiers :  
de la contamination à l'impact endocrinien**  
**ETAP**

**LAURENT François  
INRAE**

# Contexte de l'Etude



Evaluation de l'exposition des TA : < 100% AOEL sans EPI

- évaluation par *s.a.*
- évaluation sans EPI et avec EPI, cependant recommandation de port d'EPI jusqu'à la récolte.

*En pratique, Risque jugé négligeable et donc port d'EPI « superflus ».*

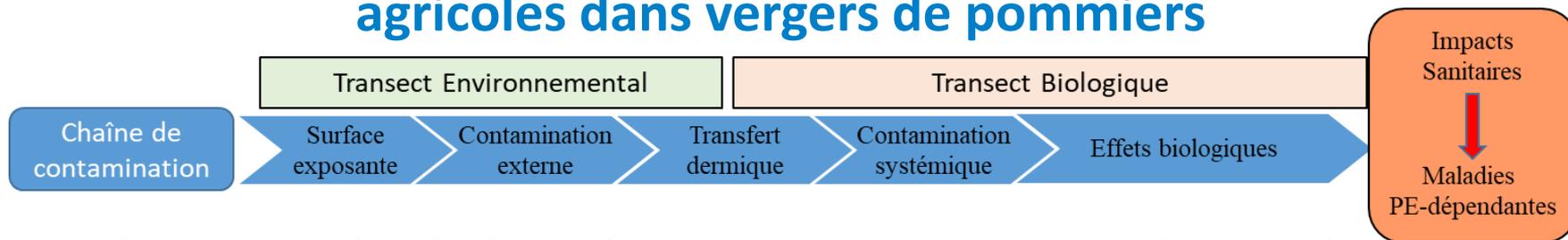
Or - Résidus de *s.a.* multiples sur les feuilles et les fruits;

(IFT Pommes 2018 : 35,9 (Agreste, mai 2021))

- Exposition durant tout le long de la saison

# Objectifs du projet et caractère novateur

## Description de l'Exposome chimique des travailleurs agricoles dans vergers de pommiers



- Déterminer la **chaîne d'exposition des TA** aux résidus de pesticides lors de leur travaux dans des vergers traités;
- Evaluer le danger des cocktails de résidus, notamment la **perturbation endocrinienne**

➔ **Etablir s'il peut y avoir un lien de causalité**

- \* Dans un même projet : **De l'exposition aux effets avec les mêmes TA**
- \* **in fine co-construction avec TA** de phrases de préventions.

# Réponse aux attentes de l'appel à projets

- Par la question de recherche elle-même :  
**« Les faibles doses d'exposition de résidus peuvent-elles causer des perturbations endocriniennes chez les TA ? »;**
- Par le choix de suivre plusieurs *s.a.* (mélange);
- Par la non-dissociation des différentes composantes de l'exposome chimique ;
- Par la prise en compte de **données réelles** pour l'évaluation *in vitro* : mélange de *s.a.*, concentrations.

# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

## 1. Identifier les phases les plus critiques d'exposition des TA, soutien à l'évaluation des pesticides

Contexte de réflexion

- des effets cocktails
- des faibles doses.
- des perturbations endocriniennes

## 2. Proposer des phrases de préventions utilisables réellement par les acteurs de terrain

- Prise en compte du réel et pas que du prescrit
- Acceptable par les TA et arboriculteurs

## 3. Amélioration des AMM ?

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

## Au regard de la perturbation endocrinienne :

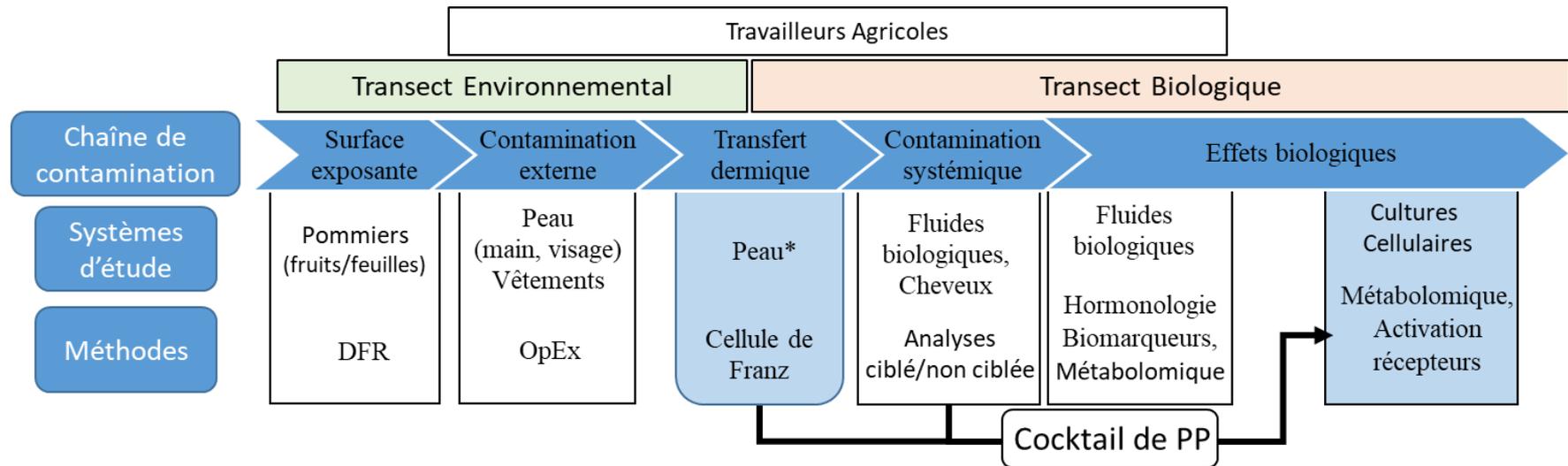
- la notion de faible dose d'exposition n'a pas de valeur :  
*réponse non linéaire des systèmes biologiques ;*
  - De même que l'individualisation des réponses par *s.a.*
- D'où le choix de regarder l'exposition et ses effets, lors des différentes tâches des TA et pas seulement celle qui paraît expologiquement la plus exposante.

**Terrain d'étude** : bassin arboricole du Tarn et Garonne (réseau des fermes DEFI notamment) :

Homogénéité des traitements même si diversité de la taille des structures.

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

- **Deux niveaux d'étude des perturbations** : *marqueurs endocriniens (hormones), Empreintes métaboliques (RMN, SM).*
  - \* *Travailleurs* : Fluides biologiques (plasma, urines) ;
  - \* *Cellulaire in vitro* : sur lignées compétentes.

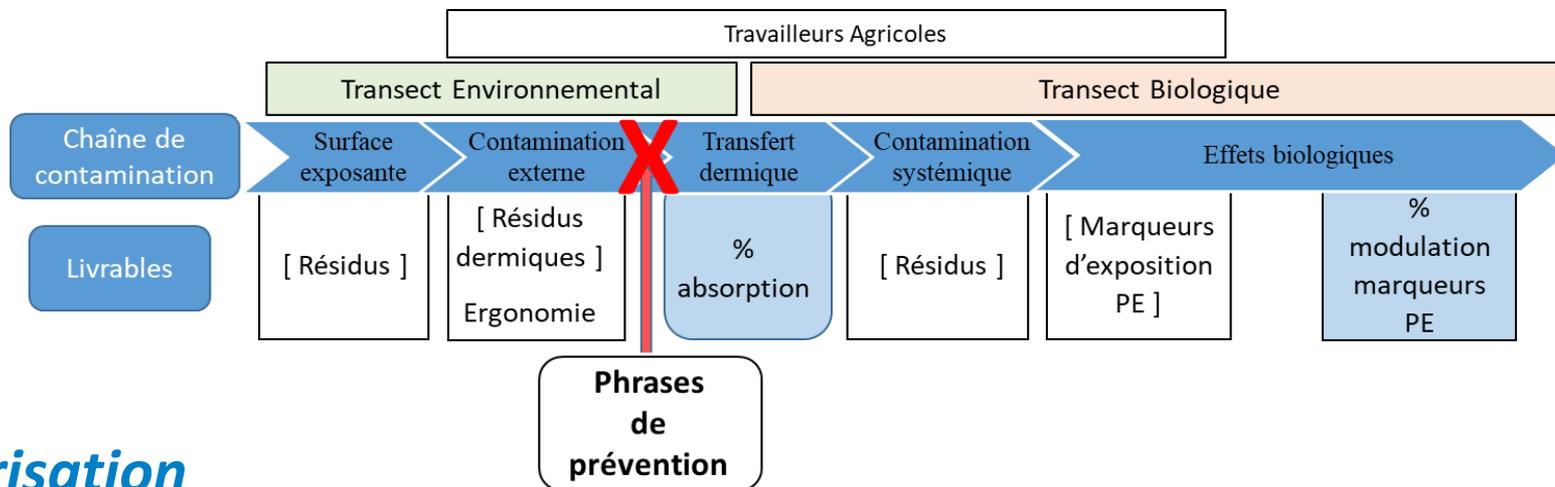


- **Mesure de l'exposition** : externe / contamination systémique  
peau / plasma, urines et cheveux

# Résultats attendus et valorisation

## Résultats

- \* Niveaux d'exposition / tâche ;
- \* Caractérisation du risque PE.



## Valorisation

- \* TA, Arboriculteurs et chefs d'exploitation, Conseillers Agricoles des CA ;
- \* ANSES, MAA, Médecine du Travail...;
- \* Revues de vulgarisation agricole...

# Consortium et pilotage du projet



*Coordination*

F. LAURENT

S. GRIMBUHLER

*Comité de Pilotage*

D. SALLES (UMR ETBX)



Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence



GOUVERNEMENT

Liberté  
Égalité  
Fraternité

Appel à projets de recherche 2019  
« Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS

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

EXPLORA

Richard Freddie-Jeanne  
CNRS



Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

# Objectifs du projet et caractère novateur

Pollinisateurs: service écosystémique majeur

Déclin alarmant

Impact des pesticides sur le long terme : doses réaliste

Sur les ouvrières - de la naissance à la mort.

- Exposition larvaire/adulte/ larvaire et adulte

- Marqueurs: moralité; activité de vol; expression génétique; phéromones

Sur les reines – de l'émergence à la reproduction

- marqueurs: moralité; activité de vol; nombre d'accouplement; expression génétique; phéromones

# Réponse aux attentes de l'appel à projets

## *Cf Texte de l'appel*

*Comment votre projet contribue-t-il à soutenir les efforts de recherche sur la connaissance des impacts sur la santé et sur les écosystèmes des produits phytopharmaceutiques, et sur la caractérisation des liens entre les expositions à ces substances et leurs effets sur les organismes et/ou les écosystèmes ?*

*Evaluation : des effets sur une espèce non cible et à fort intérêt agronomique  
du niveau de toxicité des applications actuelles sur une espèce*

*Forte diversité des impacts potentiels sur l'organisme avec des retombées sur l'efficacité du service de pollinisation à l'échelle individuelle et conséquences à l'échelle de la colonie*

# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

Outils d'aide à la décision sur les effets secondaires des dosages actuels

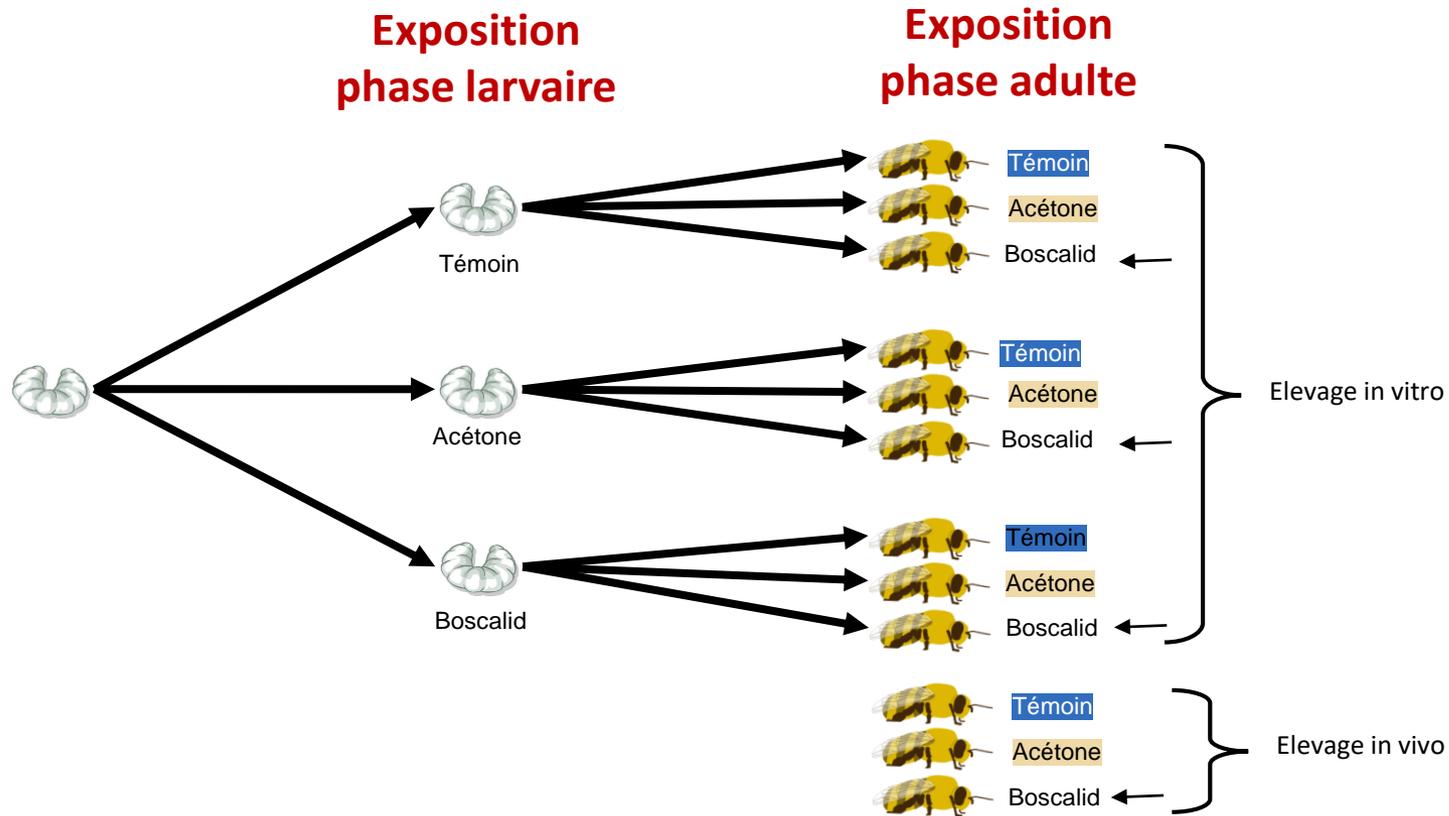
Contribution scientifique de l'impact des polluants environnementaux (pesticides) sur les organismes non cibles

Diversité des variables mesurées

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

*Justifier de la pertinence du choix des méthodologies, dispositifs/ cohortes utilisés*

# Impacts des pesticides lors d'expositions chroniques



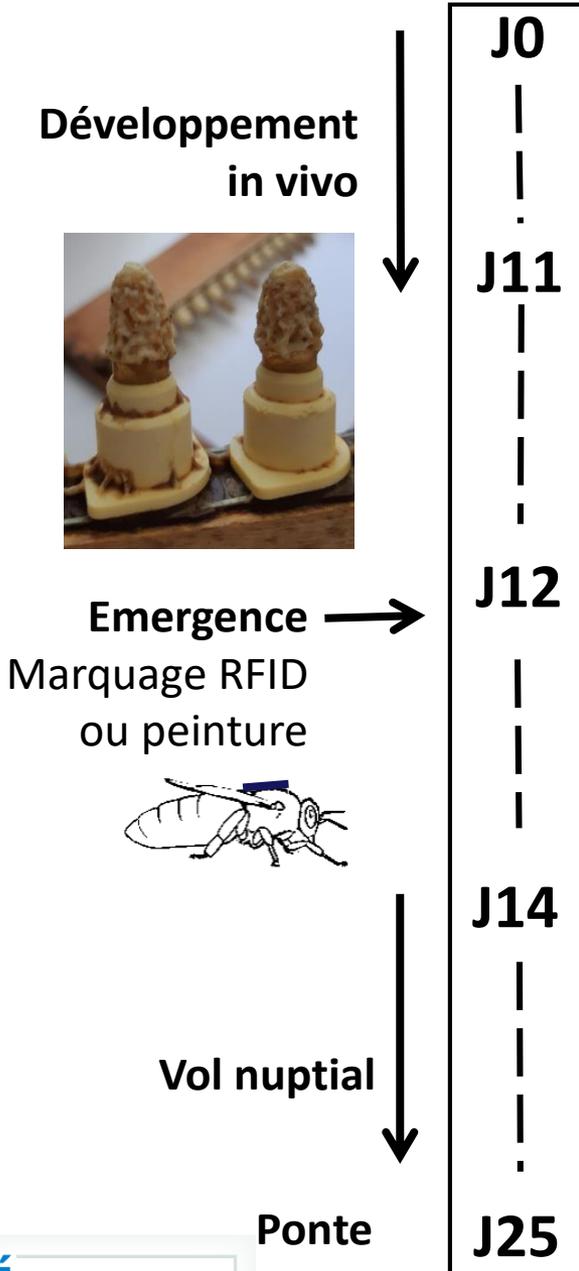
## Variables

### Mesures physiologiques

- Expression génétique (immunité; développement; détoxification)
- Phéromones (reconnaissance; glandes)

### Analyse de l'activité

- Age de première sortie
- Age de dernière sortie
- Nombre de sorties
- Durée des sorties



**Greffage de larves de 3 jours**

Éleveuse 1      Éleveuse 2

 x30       x30

↓ 10% de mortalité

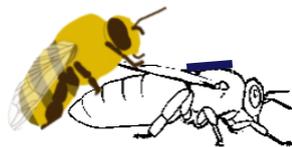
**Exposition en boîte d'élevage**  
*Une cellule royale + 10 ouvrières naissantes*

<p><b>Boscalid + acétone</b></p>  x13	<p><b>Acétone</b></p>  x13
<p><b>Pictor Pro</b></p>  x13	<p><b>Contrôle</b></p>  x13

↓ 25% de mortalité

**Mise en ruche**





Vol nuptial

Ponte

J14

J25

### Mise en ruche

**RFID**

- Red square x3
- Black square x3
- Blue square x3
- Grey square x3

**non-RFID**

- Red square x4
- Black square x4
- Blue square x4
- Grey square x4

## Suivi à court terme

*Répété 5 fois pendant l'été*

### Mesures physiologiques

#### *Reproduction*

##### Ovaires

- développement
- expression de gènes

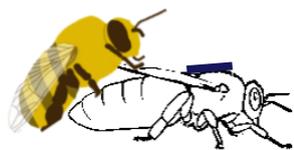
##### Spermathèque

- densité et viabilité des spermatozoïdes
- niveau de polyandrie

#### *Communication*

##### Glandes mandibulaires

- analyse des phéromones



Vol nuptial

Ponte



J14

J25

J350

Mise en ruche

non-RFID



x12



x12



x12



x12

Mesures de qualité de la colonie

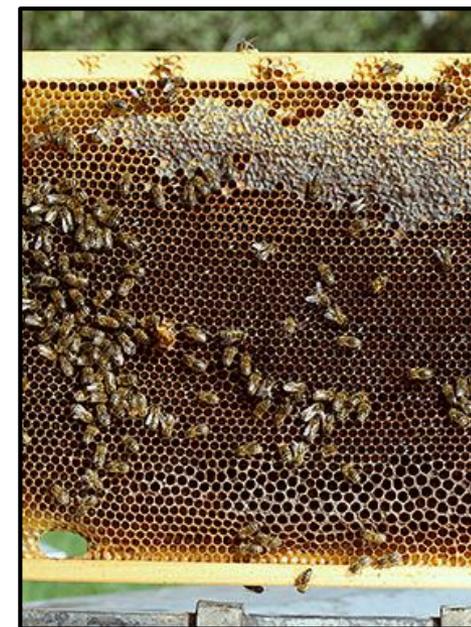
Productivité : quantité d'adultes, de réserves, de couvains femelles et mâles

*Toutes les 3 semaines -> septembre*

Niveau de polyandrie

Mortalité hivernale (décembre, avril)

Suivi à long terme



Mesures physiologiques

# Résultats attendus et valorisation

- Préciser notamment les modes de transfert envisagés
- Expliciter les publics cibles et la réflexion quand à l'adéquation des modalités de valorisation anticipées

## Réalisé

- Conférence inaugurale de la Fête de la Science (2020)
- Séminaire interne Institut de Recherche sur la Biologie des l'Insectes (Avril 2021)

## Envisagé:

- Contribuer à des méthodes OCDE (P Aupinel)
- Diffusion des résultats auprès des acteurs locaux: apiculteurs et agriculteurs en partenariat avec la Chambre d'Agriculture NA et l'Association des Apiculteurs de la Nouvelle Aquitaine.
- Publications scientifiques seront proposées aux journaux généraux (Behavioural ecology, Ecotoxicology, J Chem Ecol, Insectes sociaux ...), en Open access journals (BMC Biology, Plos Biology; Frontiers.. ); ou encore des journaux spécialisés comme Apidology, J Apic Res
- 2-3 Congrès scientifiques parmi les suivants: European Union of Social Insects (Toulouse Automne 2021); 19<sup>ème</sup> International Union of Social Insects (San Diego, July 2022); 9<sup>ème</sup> Congress of Apidology (Serbie, septembre 2022); 48<sup>ème</sup> congrès d'Apimondia (Chili 2023); International congrès of Chemical Ecology.
- 2 Congrès nationaux
- Articles de vulgarisation

# Consortium et pilotage du projet

## 2 partenaires

Université de Poitiers / CNRS

**FJ Richard**

Coordination générale

INRAe, Le Magneraud

**P Aupinel**

Réunion de préparation des sessions de terrain tous les ans en Février

Réunion de suivi mensuelle (ou plus selon les besoins)

Expériences de laboratoire (Automne – hiver)

Biologie moléculaire

Chimie

Expériences de terrain (Printemps-été)

Elevage ouvrières

Elevage des reines

Traits d'histoire de vie (mortalité; RFID)



**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS



**aviesan**  
ITMO Cancer

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

NEUROPHYTO

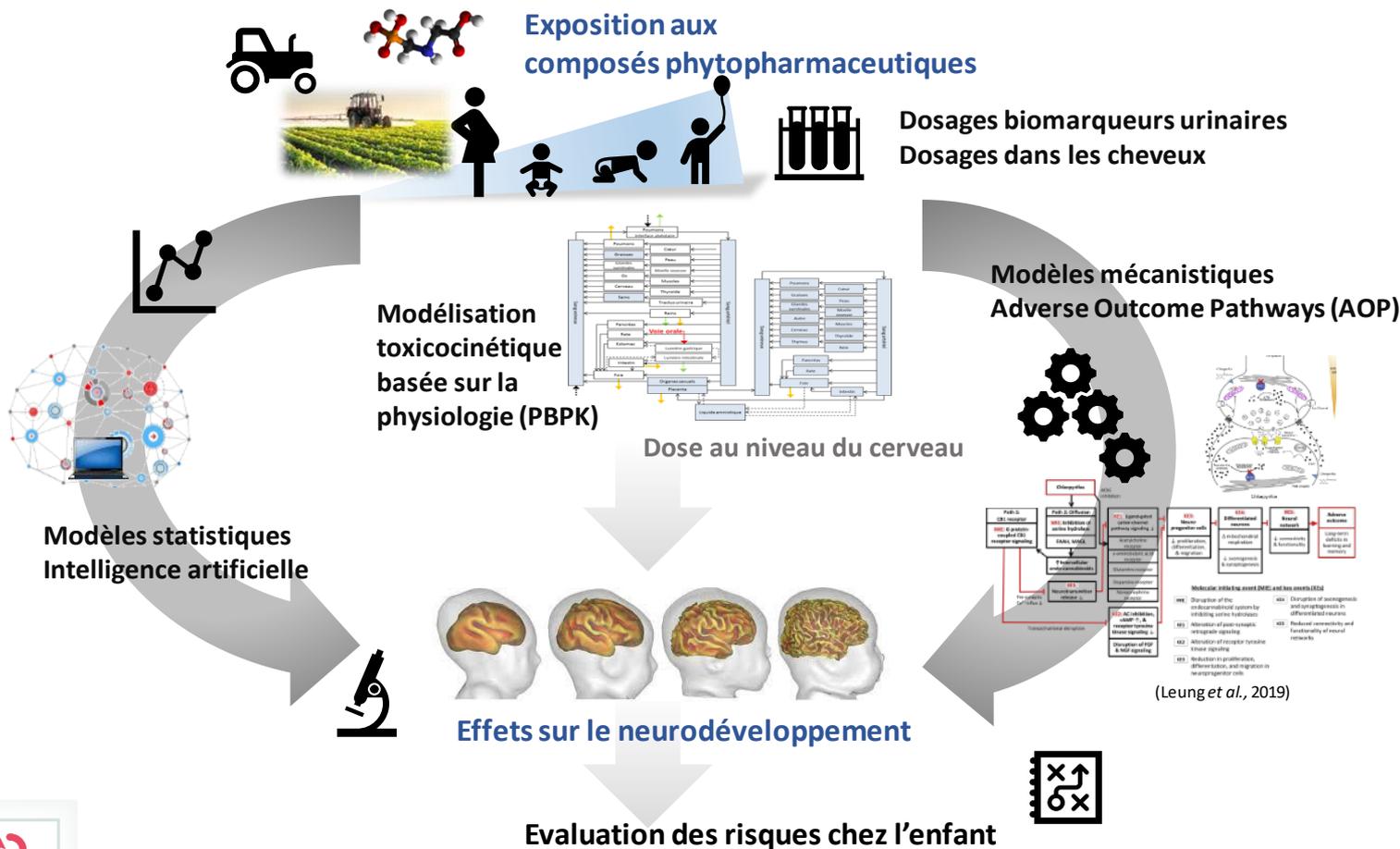
Zeman Florence  
Ineris

**INRAE**

Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

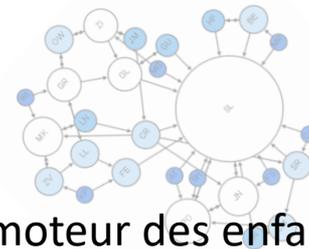
# Objectifs du projet et caractère novateur

Le projet NEUROPHYTO a pour objectif de décrire l'exposition d'enfants de la cohorte nationale Elfe à une large gamme de produits phytosanitaires et d'étudier les effets sur le neurodéveloppement.



# Réponse aux attentes de l'appel à projets

Le projet de recherche multidisciplinaire NEUROPHYTO pour objectif d'apporter de nouvelles connaissances:



« Sur les impacts sur la santé des produits phytopharmaceutiques » :

- Le neurodéveloppement (développement neuropsychologique et moteur des enfants)
- Nombreux paramètres investigués



« Sur la caractérisation des liens entre les expositions à ces substances et leurs effets »

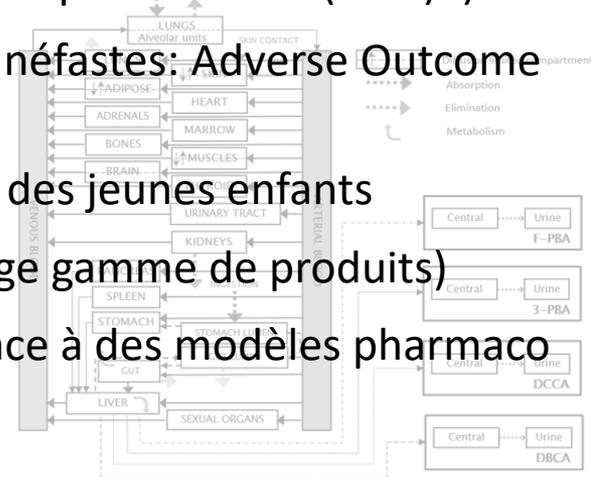
Caractérisation grâce à des méthodologies innovantes :

- Modèles statistiques (machine learning et graphiques acycliques orientés (DAG)..)
- Modèles mécanistiques des chemins menant à des effets néfastes: Adverse Outcome Pathway (AOP)



« Sur les expositions aux produits phytopharmaceutiques » des jeunes enfants

- Mesures de biomarqueurs dans les urines et cheveux (large gamme de produits)
- Estimation de concentration interne (sang et cerveau) grâce à des modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK),



# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

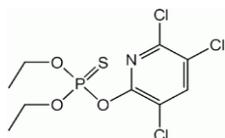
- ➔ Amélioration des connaissances des impacts de l'exposition produits phytosanitaires pendant deux fenêtres de sensibilité (période prénatale et post natale) sur la santé des enfants
- ➔ Evaluation des risques pour les enfants de l'exposition aux produits phytosanitaires

Pour le chlorpyrifos et pour certains pyréthriinoïdes :

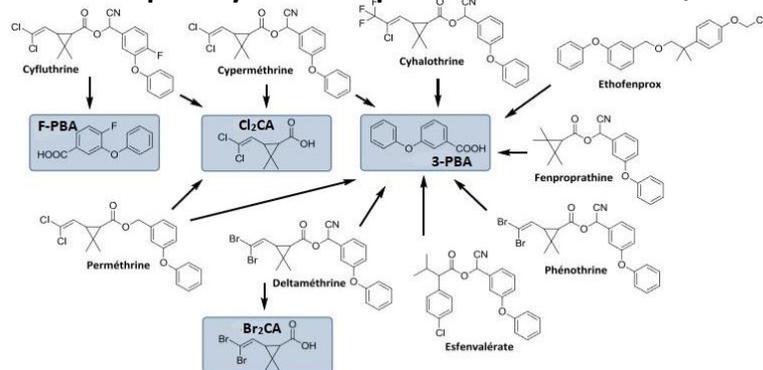
- valeurs toxiques de référence (**VTR**) (révision)
- valeurs d'indicateurs biologiques d'exposition (**IBE**) spécifiques aux enfants (concentrations en biomarqueurs urinaires).

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

Les pyréthrinoïdes et le chlorpyrifos (CPF) sont suspectés d'avoir un effet sur le neurodéveloppement de l'enfant lorsqu'il y est exposé in utero et/ou pendant son enfance



chlorpyrifos (CPF)



Les pyréthrinoïdes et leurs métabolites 3-PBA, F-PBA, DCCA et DBCA.  
Adapté de Ueyama et al. (2010).

Peu d'études sur l'association entre l'exposition et le neurodéveloppement des enfants

Mesures de l'exposition au CPF dans le sang de cordon et neurodéveloppement chez les enfants jusqu'à leur 7 ans (Rauh et al, 2011 ) (cohorte menée par le Columbia Center for Children's Environmental Health , 265 enfants)

- Diminution du QI (-1,4%) et diminution de la mémoire de travail (-2,8%)

Mesures de biomarqueurs urinaires aux pyréthrinoïdes (prénatal) et neurodéveloppement chez les enfants (4,6,7-9) (Furlong et al, 2017 ) (cohorte menée par le Mount Sinai Children's Environmental Health Center, 162 mères/enfants).

- Association entre la présence de 3-PBA et de cis-DCCA et différents troubles neurodéveloppementaux (dépression, contrôle émotionnel, problèmes de comportement..)

**Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence**

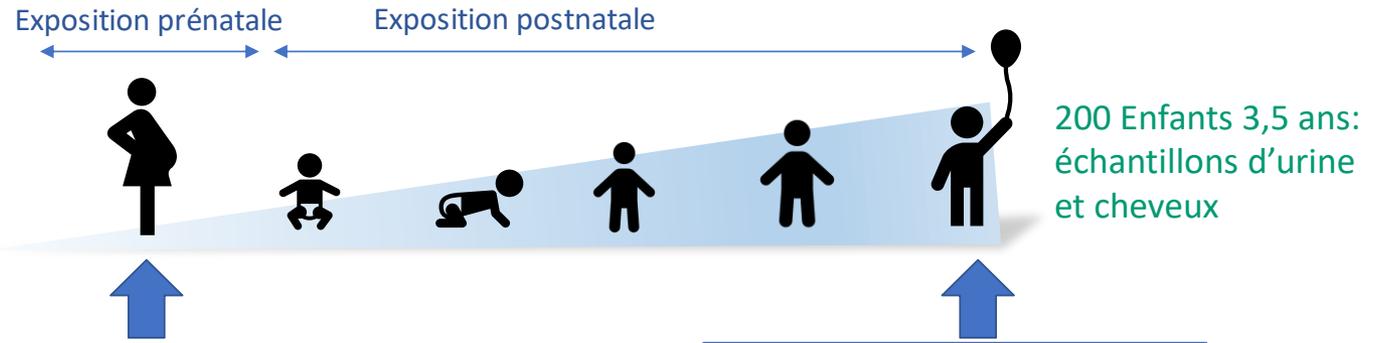
# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

## Elfe: Etude longitudinale française depuis l'enfance

- ✓ Enfants nés en 2011  
(25 jours répartis sur quatre périodes espacées de 3 mois)
- ✓ Suivi de la naissance à 20 ans.
- ✓ Echantillon de 18 500 enfants
- ✓ Cohorte pluridisciplinaire : étudier les multiples aspects de la vie de l'enfant : son mode de vie, sa santé, son développement ([neurodéveloppement](#)), l'influence de l'environnement ainsi que [l'exposition aux substances chimiques](#) .



# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



## Collecte biologique

Urines et cheveux de la mère  
Données biomarqueurs disponibles

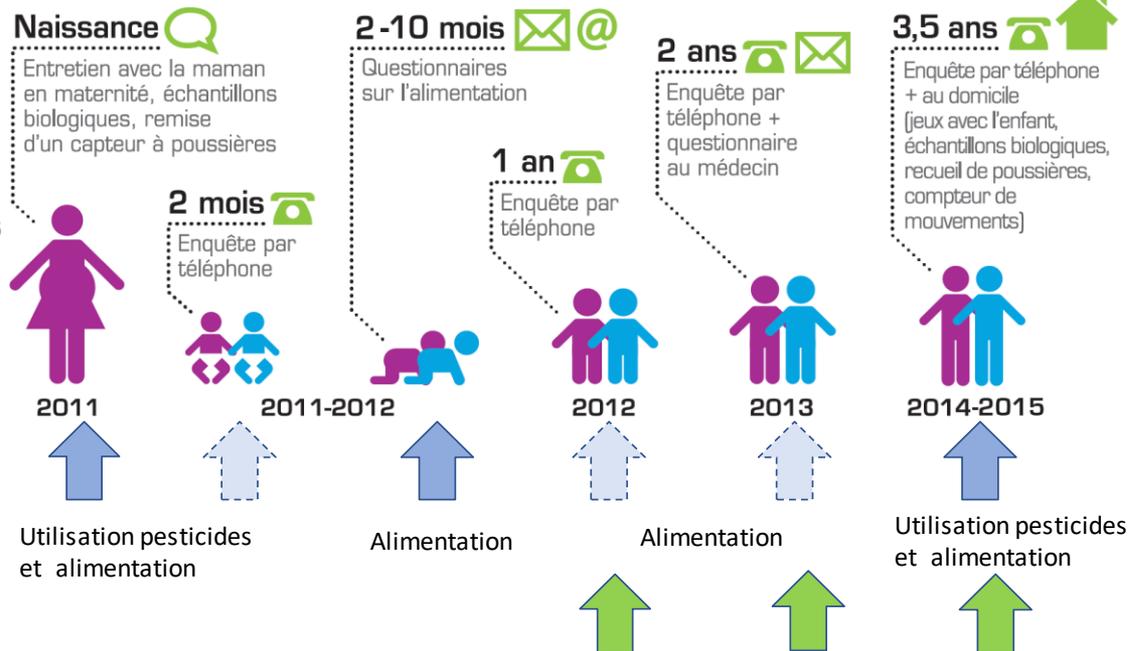
Urines et cheveux des enfants  
*Nouveaux dosages réalisés dans le cadre du projet NEUROPHYTO*



Étude longitudinale française depuis l'enfance

## Données spécifiques des questionnaires:

Exposition aux produits phytosanitaires



# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



## Données d'exposition prénatales:

- Mesures urinaires (Dereumeaux et al., 2016)

- Mesures cheveux mère enfants Elfe (Béranger et al., 2018)

Projet POPEYE (2014-2018) : Exposition aux pesticides, grossesse et santé de l'enfant dans la cohorte mères-enfants Elfe (Exposure to pesticides in the Elfe cohort and pregnancy outcomes)

Environment International 97 (2016) 56-67



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envint](http://www.elsevier.com/locate/envint)



Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011



Clémentine Dereumeaux <sup>a,\*</sup>, Abdesattar Saoudi <sup>a</sup>, Marie Pecheux <sup>a</sup>, Bénédicte Berat <sup>a</sup>, Perrine de Crouy-Chanel <sup>a</sup>, Cécile Zaros <sup>b</sup>, Serge Brunel <sup>a</sup>, Corinne Delamaire <sup>a</sup>, Alain le Tertre <sup>a</sup>, Agnès Lefranc <sup>a</sup>, Stéphanie Vandentorren <sup>a</sup>, Laurence Guldner <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Direction of Environmental Health, Santé publique France, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint Maurice Cedex, France

<sup>b</sup> French National Institute for Health and Medical Research (Inserm), The "Elfe" INED-INSERM-EFS team, 133, boulevard Davout, 75020 Paris, France



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envint](http://www.elsevier.com/locate/envint)



Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort

Rémi Béranger<sup>a,\*</sup>, Emilie M. Hardy<sup>b</sup>, Célia Dexet<sup>b</sup>, Laurence Guldner<sup>c</sup>, Cécile Zaros<sup>d</sup>, Alexandre Nougadère<sup>e,1</sup>, Marie-Astrid Metten<sup>a</sup>, Cécile Chevrier<sup>c,2</sup>, Brice M.R. Appenzeller<sup>b,2</sup>

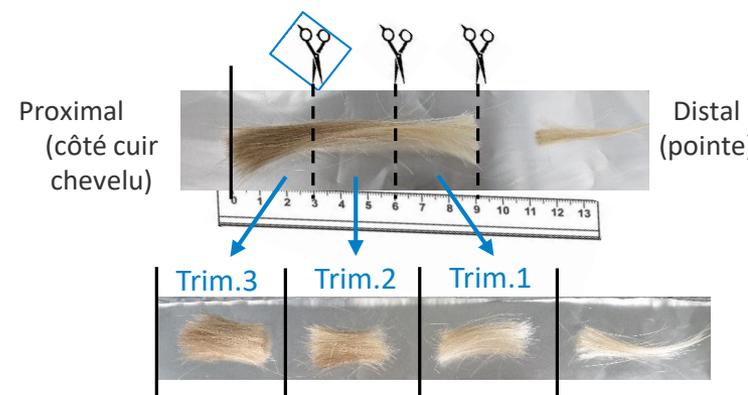
<sup>a</sup> Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France

<sup>b</sup> Human Biomonitoring Research Unit, Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health, Esch sur Alzette, Luxembourg

<sup>c</sup> Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset - UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France

<sup>d</sup> INSERM, Joint Unit INED-INSERM-EFS, Paris, France

<sup>e</sup> European Food Safety Authority (EFSA), Scientific Committee and Emerging Risks Unit (SCER), Parma, Italy



# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre



## Evaluation de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques

- Dosages dans les urines et les cheveux des enfants Elfe à 3 ans et demi
- Modélisation PBPK du CPF et des pyréthriinoïdes : Estimation de doses internes (sang et cerveau)



## Effets neurotoxiques et neurodéveloppement de l'enfant

- Approches épidémiologiques
- Modèles mécanistiques AOP



## Evaluation des risques des produits phytopharmaceutiques chez l'enfant

- Evaluation des valeurs de référence actuelles



Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence

# Résultats attendus et valorisation

## Evaluation de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques

## Effets neurotoxiques et neurodéveloppement de l'enfant

## Evaluation des risques des produits phytopharmaceutiques chez l'enfant

Publications scientifiques à revue internationale (Données d'exposition, modélisation PBPK, AOP, lien exposition et effets sur le neurodéveloppement)

Présentations séminaires nationaux (journées scientifiques annuelles de la cohorte Elfe) et internationaux.

## Autres valorisations et transfert :

Les nouvelles données générées seront intégrées à la base de données (PANDORA) de la cohorte nationale Elfe (projet France cohortes)



# Consortium et pilotage du projet

**Luxembourg Institute of Health, Brice Appenzeller**

**Irset UMR1085 Inserm, Rennes, Cécile Chevrier, Rémi Béranger**

**Université de Paris / Inserm unité 1124, Paris, Karine Audouze**

**Ineris (coordination), DRC/MIV/TEAM et ETES, Florence Zeman, Céline Brochot, Enrico Mombelli, Michèle Bisson, Elisa Thépaut**



Séminaire de lancement, 11 juin 2021, visioconférence



**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Appel à projets de recherche 2019  
« **Produits phytopharmaceutiques :  
de l'exposition aux impacts sur la  
santé humaine et les écosystèmes** »

**ÉCOPHYTO**  
RÉDUIRE ET AMÉLIORER  
L'UTILISATION DES PHYTOS



**aviesan**  
ITMO Cancer

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

**PESTIFERTI**

**DUPONT Joëlle**

**INRAE**

**INRAE**

Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

# Objectifs du projet et caractère novateur

Déterminer les relations entre les niveaux d'exposition environnementale (eaux, sols, air) et professionnelle de 18 molécules actives et métabolites et les infertilités féminines

infertilités  
féminines



↔  
*Exposome*

exposition environnementale (eaux, sols air)



Mesures dans les centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

- Peu info impact PP fertilité féminine vs masculine
- Peu études relations concentrations des PP et paramètres de fertilité
- Très peu d'études sur lien entre l'exposition environnementale multi-compartiments (eau, sol, air) et les données des patients (lieu d'habitation, profession)
- Acquisition de nouvelles références dans les sols pour les substances peu dosables

# Réponse aux attentes de l'appel à projets

Acquisition de données nouvelles sur les niveaux de contamination des sols pour ces 18 molécules actives et métabolites à activité PE

Evaluation du risque sanitaire pour les populations d'une contamination via la matrice sol, avec la création d'une cartographie des contaminations des sols pour ces pesticides.



Identifier des liens directs ou non de contamination entre ces deux compartiments environnementaux (Sols/eaux).

Recherche de liens entre infertilité et voies d'exposition environnementale à ces composés.

Identification de certains composés (ou familles de composés) pour lesquels il faudrait être vigilant quant à leur utilisation, vis-à-vis de populations sensibles.

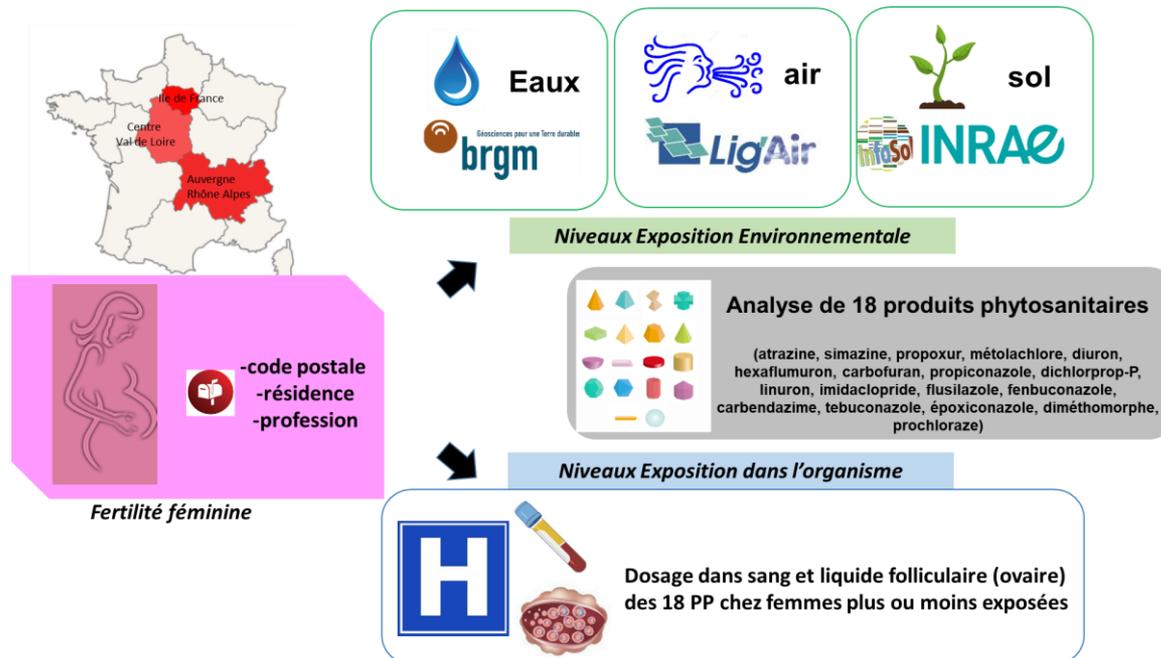
Détermination de la concentration des 18 molécules actives des PP dans le plasma sanguin mais aussi dans le fluide folliculaire



# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

Le croisement de données d'exposition environnementale à des contaminants avec des données de santé humaine constitue un enjeu majeur pour la compréhension des facteurs à l'origine des pathologies.

Les résultats attendus de ce projet auront **des applications potentielles fortes en termes d'appui aux politiques publiques (Plan national environnement santé notamment).**



# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

**1/Sélection des patientes infertiles :** Patientes infertiles (**1<sup>ère</sup> FIV**)

Connaissance du lieu d'habitation, lieu et type de profession



**2/ Déterminer** les niveaux d'exposition lieu d'habitation et profession (à partir des bases de données BRGM, LigAIR, Infosol) et **sélectionner les patientes sur** leurs niveaux d'exposition potentiels

**3/ Déterminer les niveaux d'expositions des 18 substances et métabolites dans le plasma sanguin et le liquide folliculaire chez 60 à 80 patientes sélectionnées** (par leurs expositions professionnelles, environnementales mode de vie, en comparaison avec des patientes fertiles témoins (patientes en protocole d'AMP pour raison masculine ou don d'ovocytes)



# Résultats attendus et valorisation

-Deux rapports (M18) et fin du projet (M36).

-Le **contenu en pesticides encore inconnu dans les sols de plusieurs régions** sera diffusé dans le respect de la RGPD (règlement général sur la protection des données) auprès d'un public bien défini (par exemple acteurs territoriaux) (M34).

-Au niveau des sols, **mise au point des méthodes d'analyse spécifiques pour 7 des 18 pesticides étudiés**. Ce savoir-faire pourra potentiellement être valorisé économiquement. (dossier technique secret transférable à une entreprise via une licence).



-**Publication scientifique:** les concentrations des 18 PP et leurs métabolites secondaires



-Constitution base de données sur patientes anonymisées utile pour des modélisations et autres analyses.



-Constitution banque de fluides biologiques humains (liquides folliculaires et plasma).

# Consortium et pilotage du projet

**Coordination**  
**INRAE** UMR PRC  
(Tours, J. Dupont)

Analyse de bases de données patients  
Etablissement Cohortes

PARIS

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

CECOS Hôpital Tenon,  
Prof. R. Levy

LYON



Prof. I. Plotton

TOURS



Prof. C. Vasseur



Prof. F. Guérif

Cartographie et dosage

analyses eau



 Géosciences pour une Terre durable  
**brgm**  
(Dr L. Amalric)

analyses air



 **Lig'Air**  
(Dr P. Colin)

analyses Sol



**INRAE**  
InfoSol  
(Orléans, C. Jolivet)  
(Labo Analyses des Sols  
Arras, G. Caria)  
UMR PRC  
(Tours, J. Dupont)

 **Déclaration collection de fluides**

 **Etablissement d'un accord de consortium**



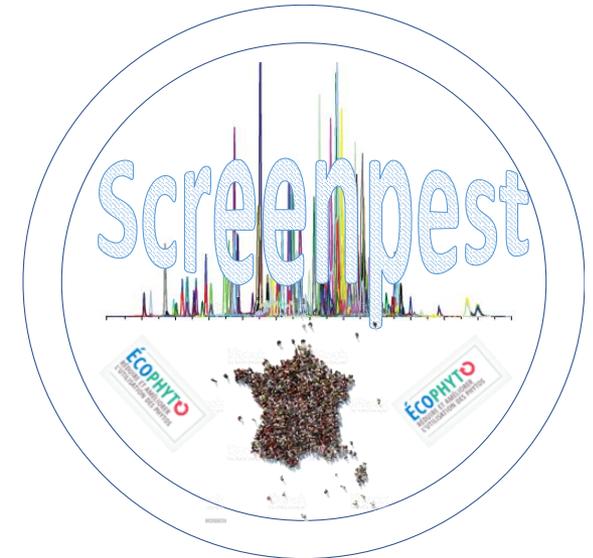
**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

# Appel à projets de recherche 2019 « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes »



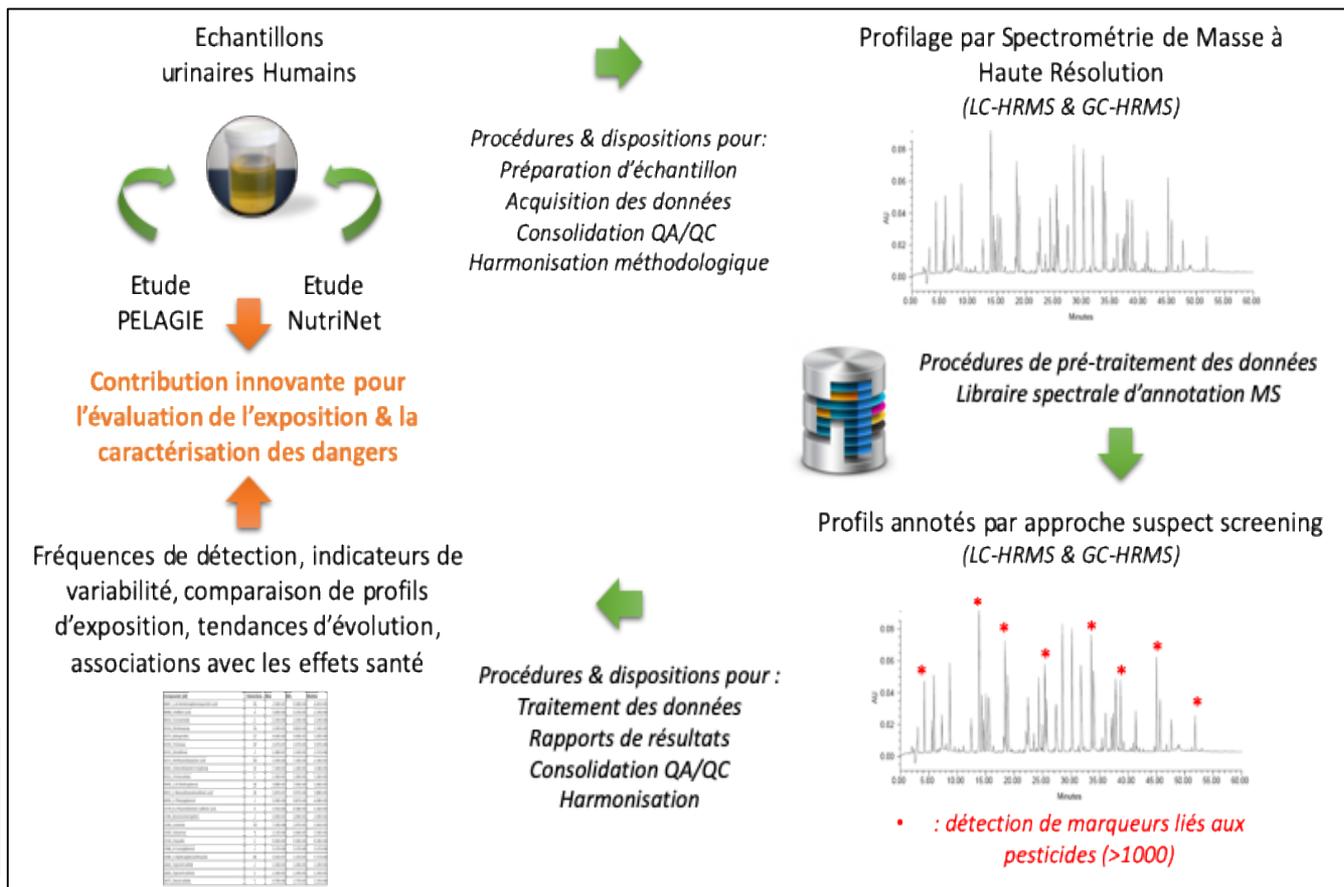
Projet SCREENPEST  
DEBRAUWER Laurent  
INRAE



Séminaire de lancement, vendredi 11 juin 2021, visio-conférence

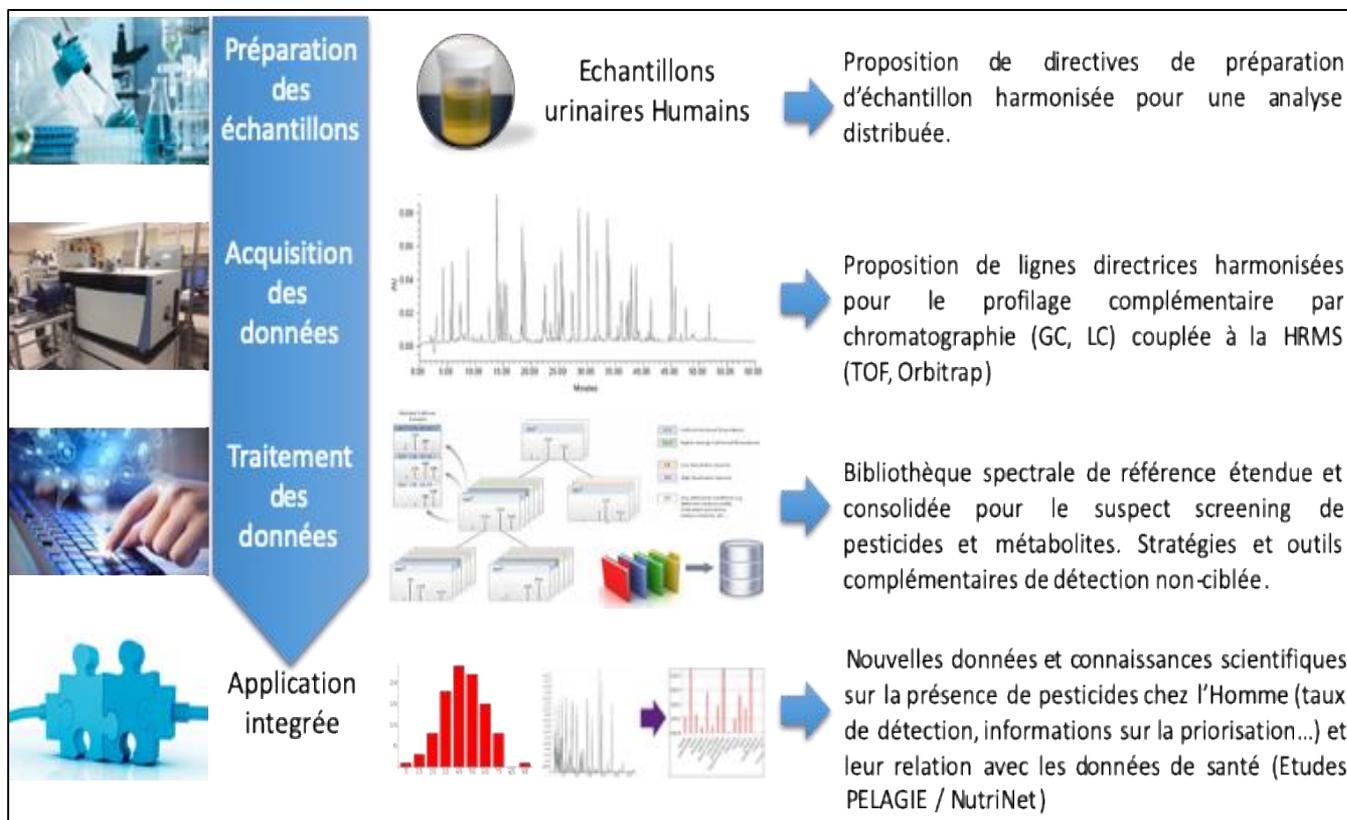
# Objectifs du projet et caractère novateur

- Concevoir des outils analytiques pour contribuer à la caractérisation des expositions et à l'évaluation du risque de demain à travers une approche méthodologique de rupture pour le criblage à large échelle de produits phytosanitaires et leurs métabolites ou produits de dégradation, basée sur la spectrométrie de masse à haute résolution
- Documenter la pertinence de cette approche holistique à partir de deux cas d'étude permettant de (i) éprouver la méthode développée, (ii) générer de nouvelles données d'exposition, et (iii) tester des associations entre les niveaux d'exposition observés et certains paramètres de santé.



# Réponse aux attentes de l'appel à projets

- Approche de rupture pour une caractérisation large et sans à priori de l'exposition des populations aux PP tout en réduisant le nombre d'analyses réalisées (coûts) et la quantité d'échantillons consommée.
- Bases d'un développement à grande échelle de l'approche pour des études de caractérisation de l'exposition.
- Compléter le niveau d'information pour une meilleure évaluation des risques / impacts liés à l'utilisation de PP, aide à la décision, appui aux politiques publiques.



# Intérêt pour le plan Ecophyto et les politiques publiques

Résultats attendus : production d'une base de données spectrales unique sur les PP, et d'un protocole analytique innovant et standardisé pour l'analyse large spectre de PP dans les matrices Humaines.

Développement méthodologique constituant le socle indispensable :

- pour la génération de données originales françaises d'exposition aux pesticides en population générale incluant un nombre encore jamais atteint de marqueurs
- pour l'identification des substances les plus contributrices à l'exposition (e.g. priorisation utile à la caractérisation du danger et à l'évaluation des risques)
- pour l'étude des déterminants des expositions et le test d'hypothèses d'associations entre exposition et paramètres de santé, tenant compte des effets de mélange encore très peu considérés en santé environnementale.

# Hypothèses et méthodologies mises en œuvre

- Couverture la plus large possible de l'exposome / produits phytopharmaceutiques
  - 3 méthodes analytiques complémentaires (gamme de polarité)
  - Base de données spectrale (niveau de confiance identification)
  - Outils de traitement de données (workflow harmonisé)
- Cohortes étudiées
  - PELAGIE : perturbation endocrinienne / cohorte mère-enfant
    - Paramètres anthropométriques de l'enfant
    - Nouveaux marqueurs potentiels
  - Nutrinet-Santé : population générale / large choix d'associations
    - Cas d'étude sur diabète (association diet habits / diet contamination)
    - Consolidation sur la base de l'imprégnation
    - Nouveaux marqueurs potentiels

# Résultats attendus et valorisation

- Publications scientifiques dans des journaux internationaux à comité de lecture
  - Public spécialisé du monde de la recherche / expertise
- Présentations orales et par affiche aux congrès spécialisés dans les domaines des sciences analytiques dédiées au biocontrôle, de l'étude de l'exposome ou de l'épidémiologie.
  - Public spécialisé du monde de la recherche / expertise / santé publique
- Communication auprès des acteurs des politiques publiques sur le potentiel de l'approche développée et la pertinence d'initier la structuration d'un réseau de laboratoires possédant les instruments analytiques et les compétences pour implémenter cette méthodologie large échelle.
  - Domaine de l'expertise / décisionnaires
  - *Pertinence d'une valorisation anticipée (objectifs du projet / résultats attendus) ?*
- Communications auprès des instances professionnelles ou de décision (revues professionnelles, Agences (CES ANSES, autres...))
  - Domaine du soutien aux politiques publiques
  - *Pertinence d'une valorisation anticipée (objectifs du projet / résultats attendus) ?*

# Consortium et pilotage du projet

P1 TOXALIM (INRAE (coord.))

P4 IRSET (INSERM)

P2 LABERCA (Oniris, INRAE)

P5 EREN (INSERM, INRAE, CNAM, Univ. Paris)

P3 LERES (INSERM, EHESP)

