



# 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**.

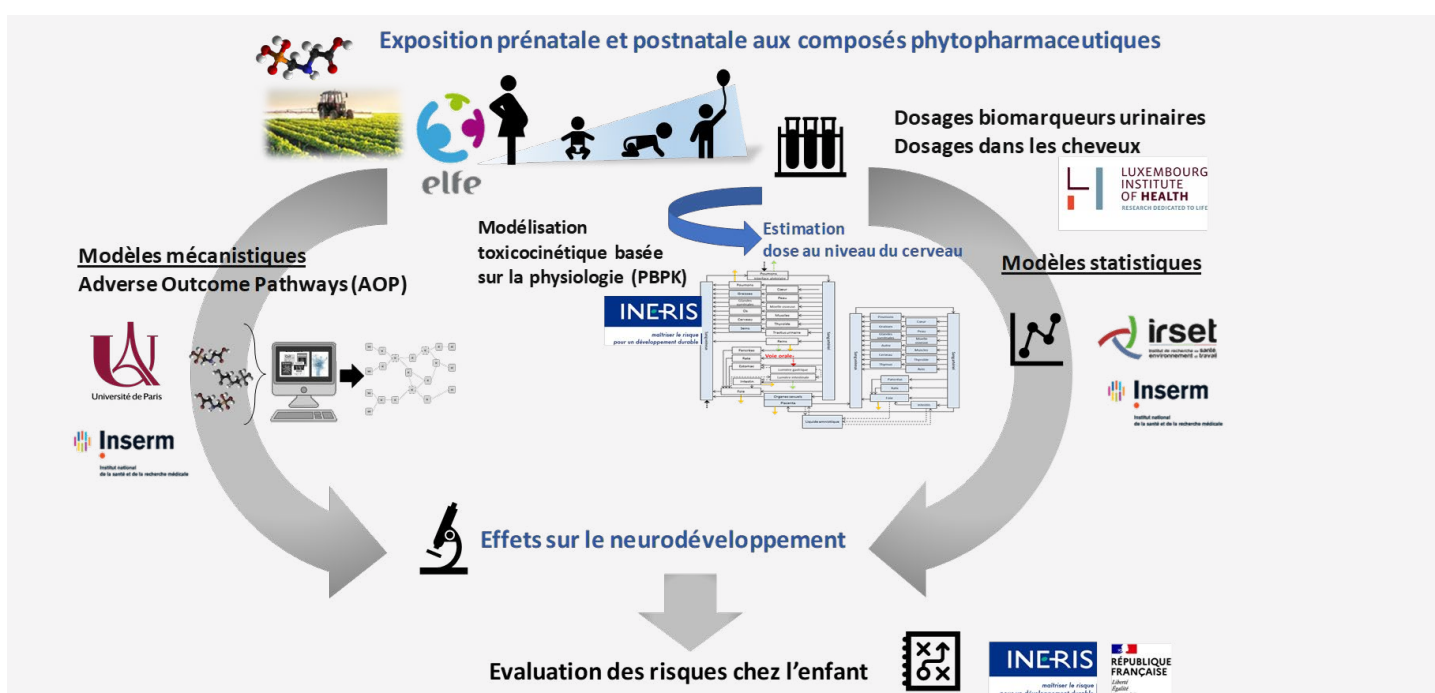




Figure 1 : Représentation schématique du projet NEUROPHYTO

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>



# 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](mailto:animation-ecophyto@inrae.fr)