



Carrefours de l'innovation
agronomique



Contaminants alimentaires : approches émergentes pour connaître et prévenir le risque

19 décembre 2018 | APCA, Avenue George V | PARIS



Laurence Payrastra
laurence.payrastra@inra.fr

Impact des mélanges de pesticides



Carrefours de l'innovation
agronomique



19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PA RIS

Professionnels



Les populations exposées



Consommateurs

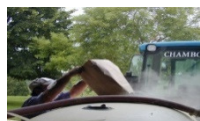
The 2016 European Union report on pesticide residues in Food

EFSA June 2018

45.5% des échantillons analysés contiennent des résidus de pesticides (doses < LMR)



Récolte



PREPARATION



APPLICATION



NETTOYAGE



RE-ENTREE



CUILLETTE



TRI...

3.3.1. Apples

In 2016, 1,680 samples of apples were analysed. In 614 samples (36.5%), no quantifiable pesticide residues were found, while 1,066 samples (63.5%) contained one or several pesticides in quantified concentrations. Multiple residues were reported in 702 samples (41.8%); up to 10 different pesticides were reported in an individual apples sample (Figure 3). The overall quantification rate recorded in 2016 was slightly lower than the one in 2013 (67% of the 2013 samples contained pesticide residues).

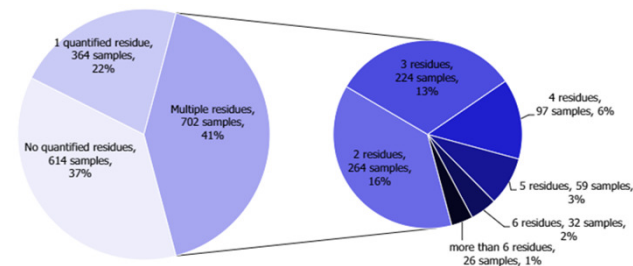


Figure 3: Number of quantified residues in individual apple samples



Carrefours de l'innovation agricole



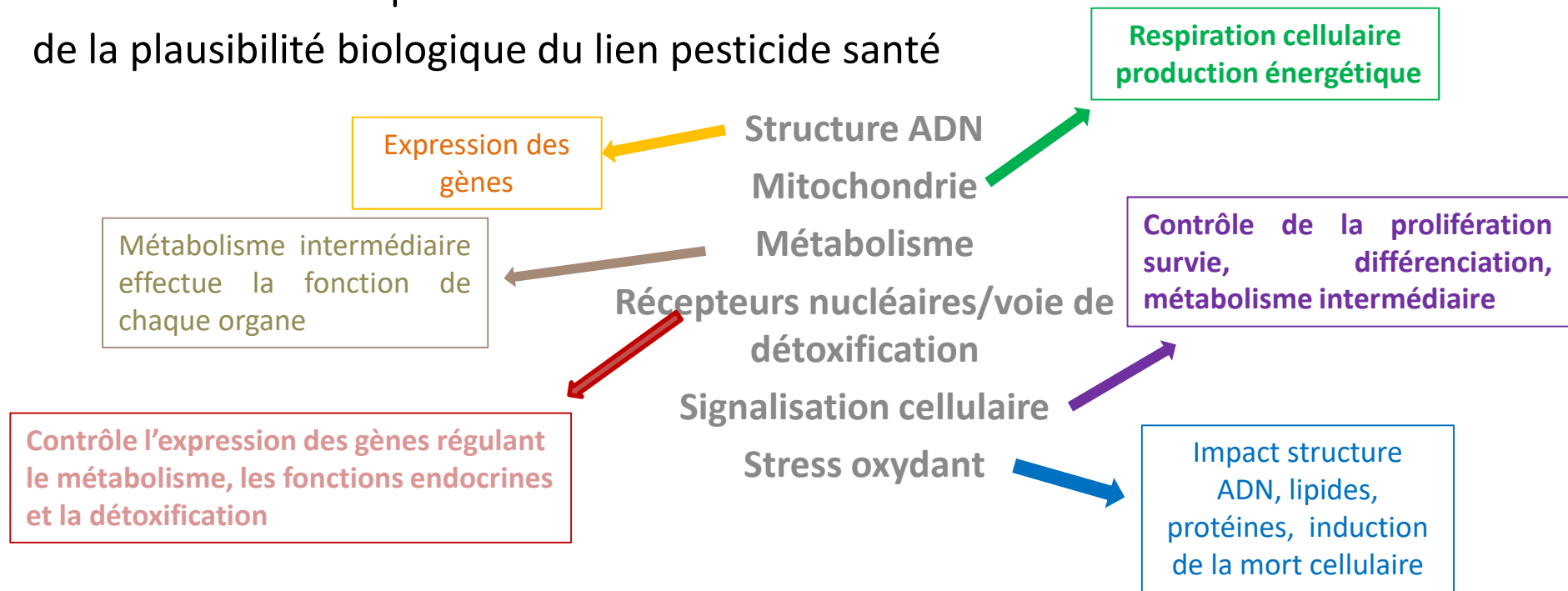
19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PA RIS

Epidémiologie

- Exposition professionnelle aux pesticides et impact chez les utilisateurs
 - ↗ risque Cancers (cerveau, prostate, leucémie, lymphome)
 - ↗ risque Maladies neurodégénératives (Parkinson)
 - ↗ risque Troubles métaboliques
- Exposition professionnelle parentale et impact dans la descendance
 - ↗ risque Lymphome, cancer du cerveau, malformation congénitale
- Exposition alimentaire (cohorte Nutrinet)*(Baudry J, 2017, 2018)*
 - Consommation régulière d'aliments bio
 - ↓ risque Cancer, surpoids, syndrome métabolique

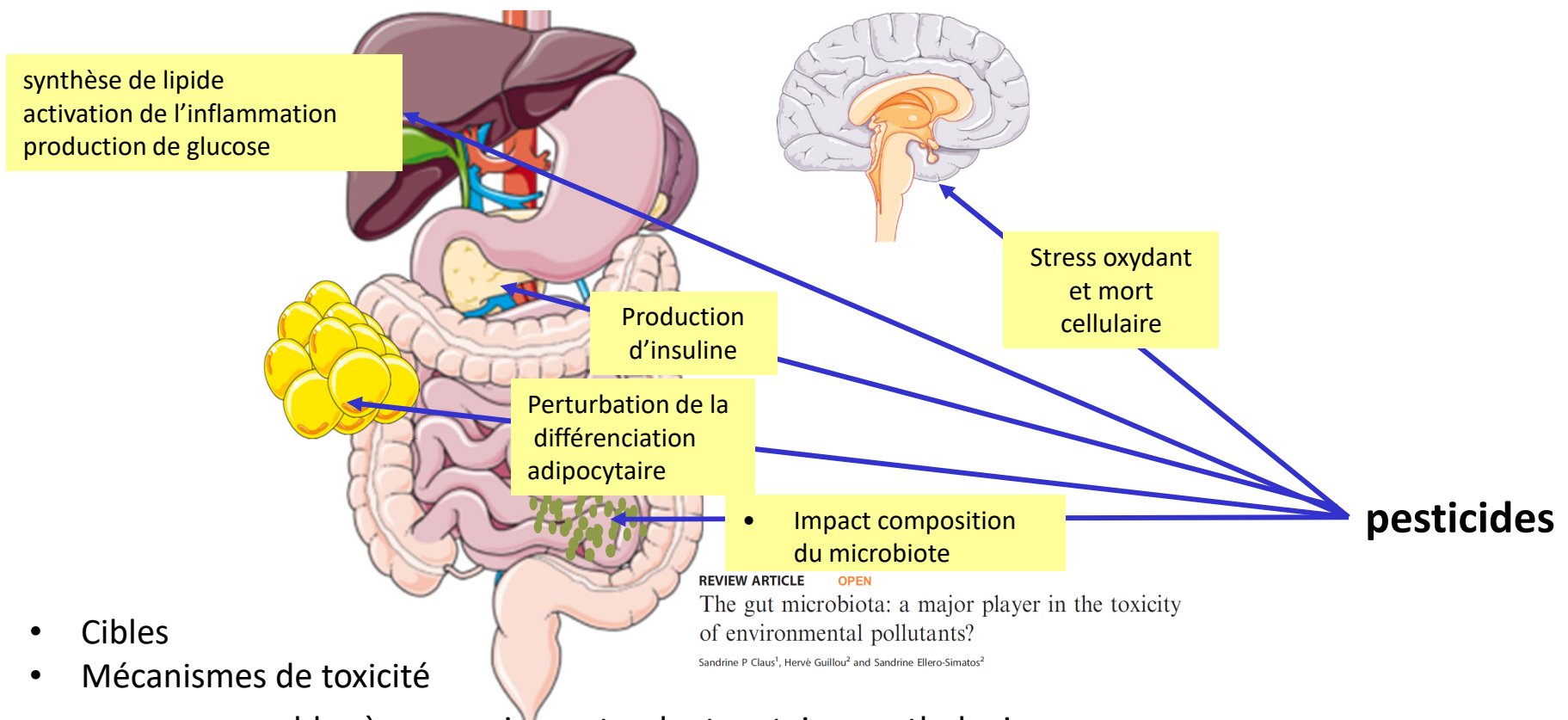


Etudes expérimentales: étude de la plausibilité biologique du lien pesticide santé



Effets des pesticides individuellement : différentes cibles cellulaires

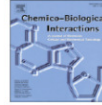




REVIEW ARTICLE [OPEN](#)
 The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants?
 Sandrine P Claus¹, Hervé Guillou² and Sandrine Ellero-Simatos²

- Cibles
- Mécanismes de toxicité
 - comparables à ceux qui sous-tendent certaines pathologies



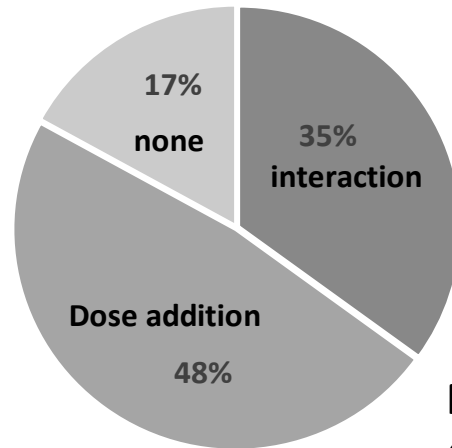


Effects of pesticide mixtures in human and animal models: An update of the recent literature

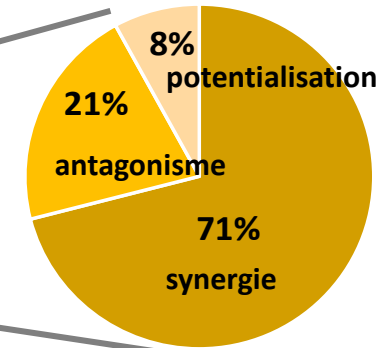


V. Rizzati ^a, O. Briand ^b, H. Guillou ^a, L. Gamet-Payraastre ^{a,*}

^a ToxAlim, Research Center in Food Toxicology, National Institute for Agricultural Research (INRA) UMR 1331 INRA/INP/UPS, BP 93173, 180 chemin de Tournefeuille, Toulouse, France
^b Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, 78 rue de Varenne, 75349, Paris, France



Effets des mélanges de pesticides : 78 études publiées entre 2000 et 2014



Prédiction des effets cocktails?

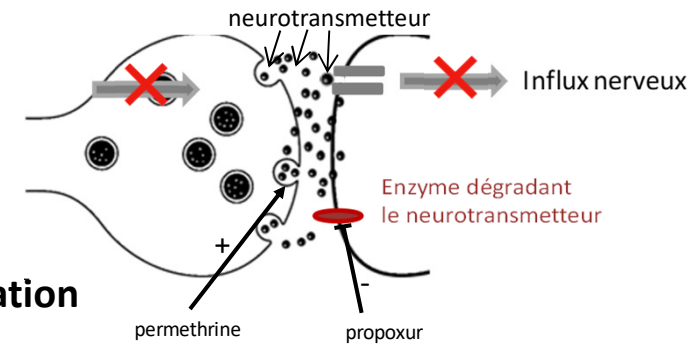
Connaissance des mécanismes d'interaction?



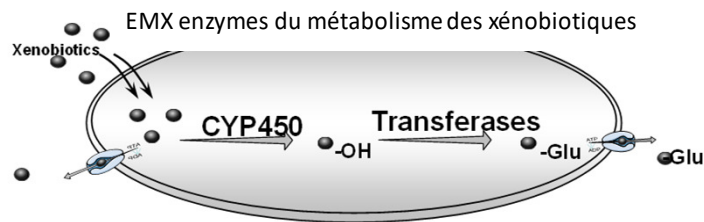
Interaction des composés à différents niveaux

- **Interaction au niveau des mécanismes de toxicité**

deux composés peuvent interagir en synergie par différents mécanismes conduisant au même effet



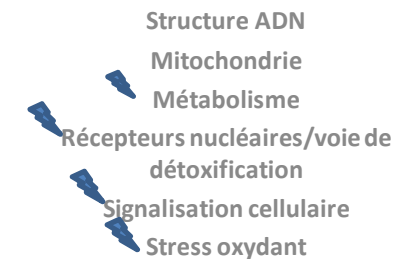
- **Interaction au niveau toxicocinétique : système de détoxification**



Compétition entre 2 composés pour un site commun de détoxification
 → Perturbation de l'élimination, et donc de la toxicité des composés du mélange

- **Interaction impliquant différentes cibles cellulaires**

- Paraquat et Maneb → effets combinés sur plusieurs cibles: la prolifération, detoxification/transport, équilibre redox, voies métabolisme intermédiaire. *Roede JR 2014*



Effets des mélanges de pesticides

Base des interactions : implique un réseau de cibles et de mécanismes à différents niveaux

- Interaction sur les voies de détoxification:
 - Interaction au niveau des mécanismes de toxicité
 - Interaction au niveau des cibles cellulaires et moléculaires
-
- Quel niveau d'interaction doit être pris en compte dans les modèles prédictifs?
 - Comment transcrire les interactions observées à différents niveaux vers une réponse apicale
→ évaluation du risque?





PROJET COFINANCÉ PAR LE FONDS EUROPÉEN DE DÉVELOPPEMENT RÉGIONAL

Impact d'une exposition chronique à un mélange de pesticides sur l'homéostasie métabolique

Lukowicz C, et al Environ Health Perspect. 2018;126(6):067007. doi: 10.1289/EHP2877.

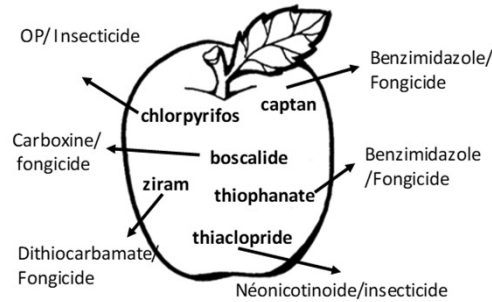


Carrefours de l'innovation
agronomique



19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PA RIS

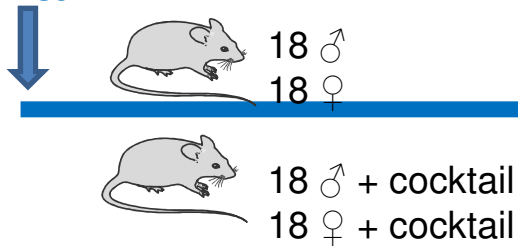
6 pesticides



Pesticide name	Determined level (µg/kg food)
Ziram	ND
Chlorpyrifos	47
Thiacloprid	56
Boscalid	240
Thiofanate	205
Captan	165

Pesticides incorporés dans l'aliment → les souris ingèrent l'équivalent de la DJA

16 semaines



1 AN d'exposition à ce cocktail de pesticides

68 semaines

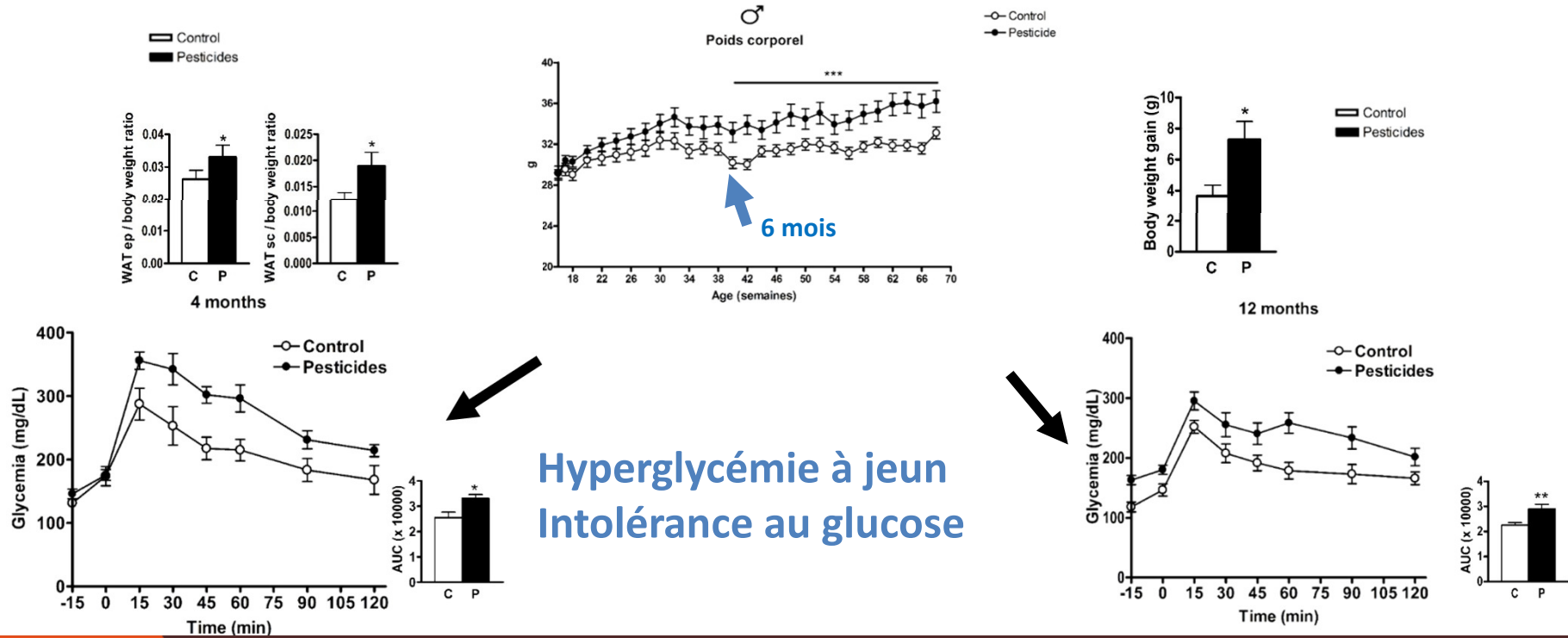


Carrefours de l'innovation
agricole

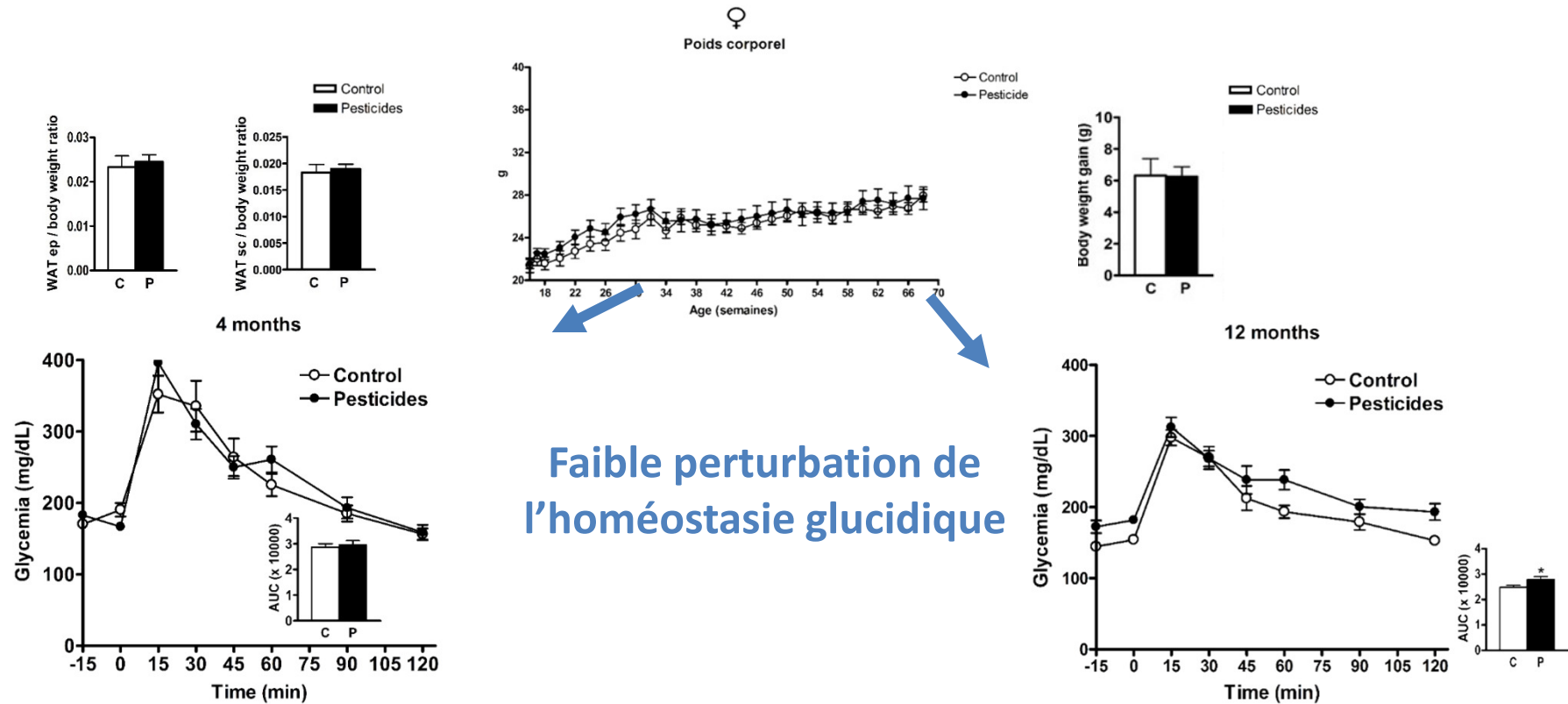


19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PA RIS

Augmentation du poids corporel et une perturbation de l'homéostasie glucidique chez les males exposés

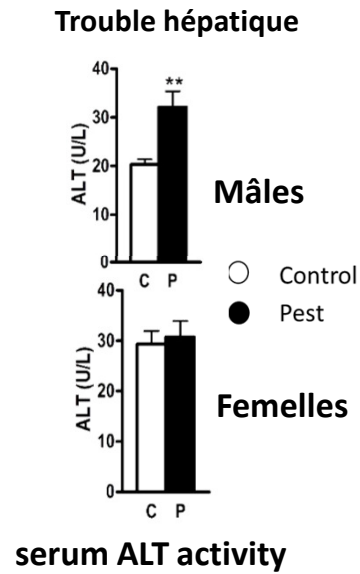


Effet dimorphique de la réponse aux pesticides : chez les femelles : pas d'impact du cocktail de pesticides sur le poids corporel

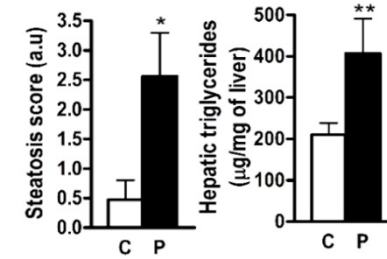
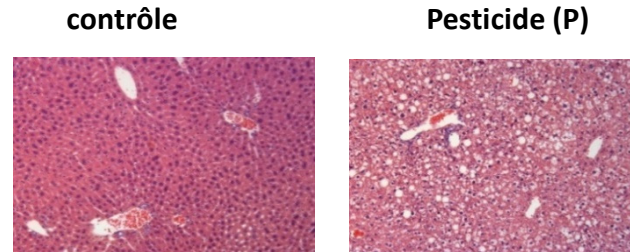


Les pesticides induisent des perturbations hépatiques

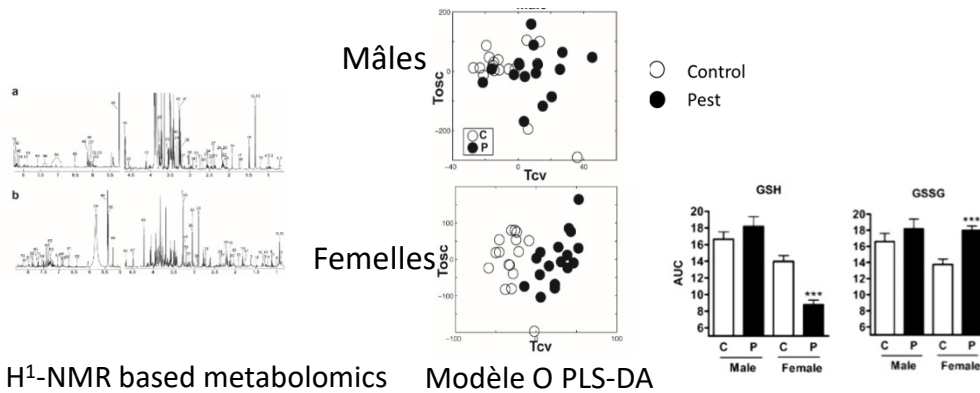
Stéatose chez les males exposés



Mâles

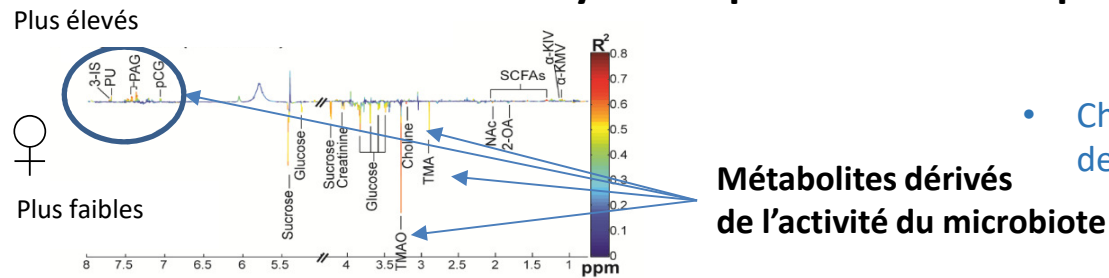


Analyse des profils métaboliques des extraits aqueux de foie



- Les mâles ne présentent pas de changement des profils métaboliques
- Les femelles exposées présentent des perturbations métaboliques liées à un stress oxydant

Analyse des profils métaboliques urinaires

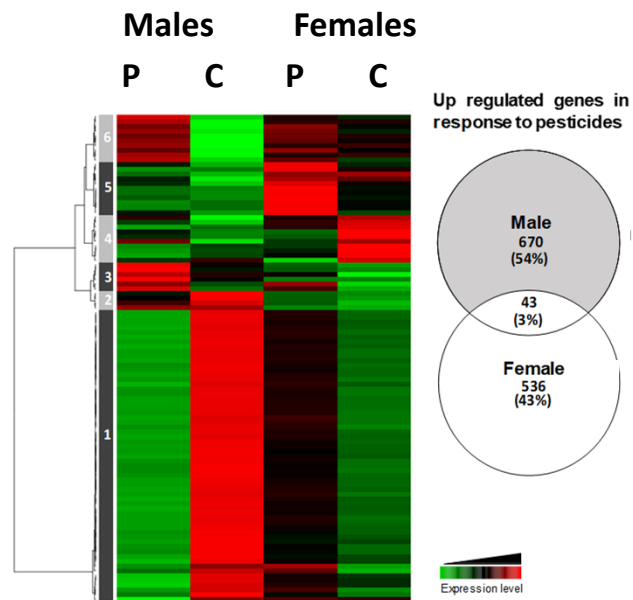


- Chez les femelles l'exposition aux pesticides induit des changements de l'activité du microbiote

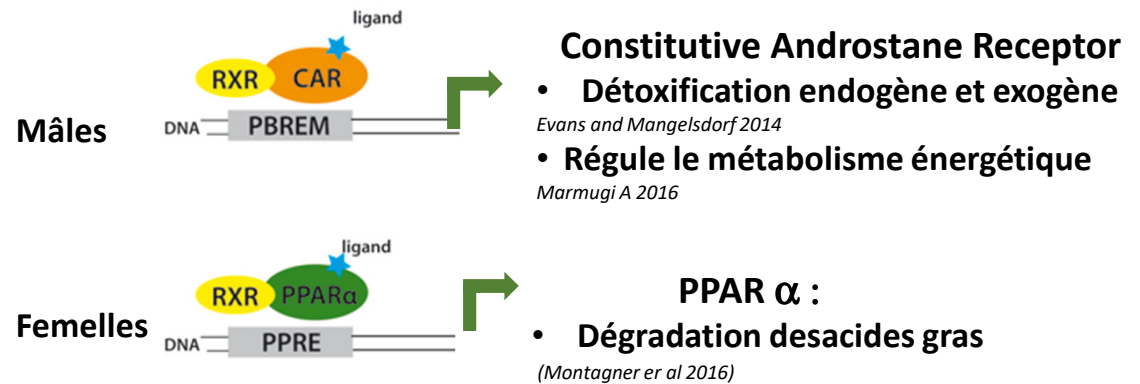
Métabolites urinaires discriminants chez les femelles exposées



Analyses de la réponse dimorphique au niveau moléculaire dans le foie



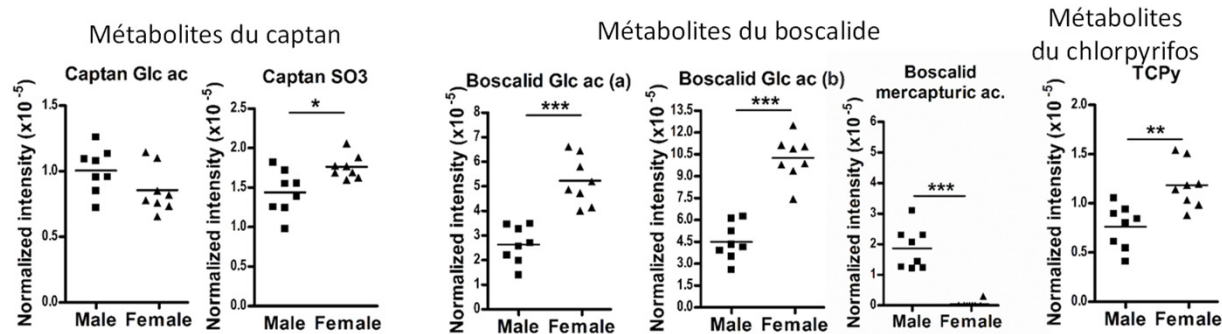
Activation de récepteurs nucléaires distincts entre mâles et femelles



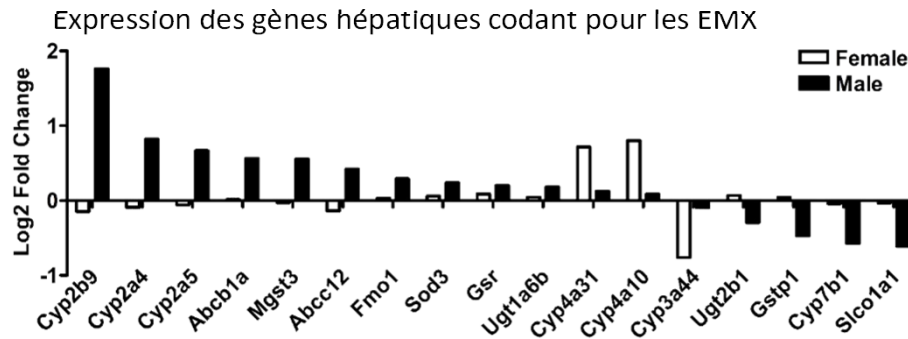
→ Régulation génique différentielle entre mâles et femelles



Analyse des capacités de détoxification des mâles et femelles exposés



- Les taux de métabolites urinaires des pesticides sont différents entre mâles et femelles



- Le métabolisme des pesticides chez les femelles ne se déroule pas dans le foie ?

- réponse dimorphique
- Capacité et site de détoxification distincts entre mâles et femelles



Ce cocktail de 6 pesticides exerce des impacts sur différentes cibles

- À l'échelle de l'organisme → sur le foie, et le microbiote (le tissu adipeux)
 - À l'échelle cellulaire
 - sur les récepteurs nucléaires
 - sur les composantes des systèmes de détoxification
 - sur le statut oxydoréducteur
 - Impacts sur des cibles distinctes entre mâles et femelles → Réponse dimorphique
 - Le rôle de la chronicité de l'exposition
- Dépassement des capacités de détoxification et d'adaptation de l'organisme?





PROJET COFINANCÉ PAR LE FONDS EUROPÉEN DE DÉVELOPPEMENT RÉGIONAL

Merci



Arnaud Polizzi
Fredéric Lasserre
Séverine Sudre
Marion Régnier
Céline Lukowicz
Sarrah Smati
Sharon Baretto
Tiffanie Fougeray
Lorraine Smith
Anne Fougerat
Laila Lakhali
Nicolas Loiseau
Sandrine Ellero-Simatos
Hervé Guillou (team leader)

Plateformes

- Histopathologie – INSERM
- Lipidomique – INSERM
- Axiom - Toxalim
- TRIX-Toxalim
- EZOP-Toxalim