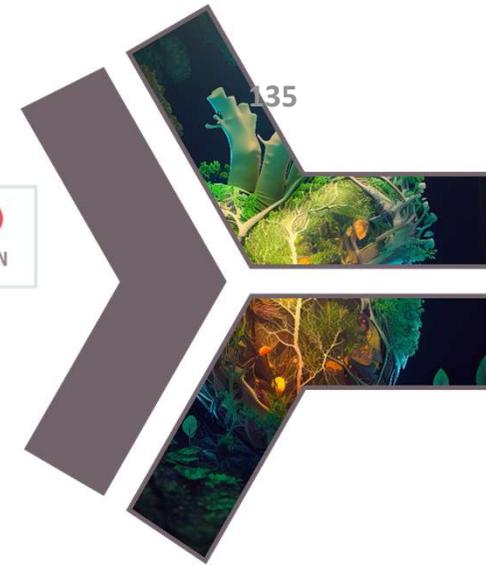




**Carrefours de l'innovation INRAE**  
Agriculture / Alimentation / Environnement

**ÉCOPHYTO**  
RECHERCHE & INNOVATION



# NEUROPHYTO

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

Florence Zeman - Ineris



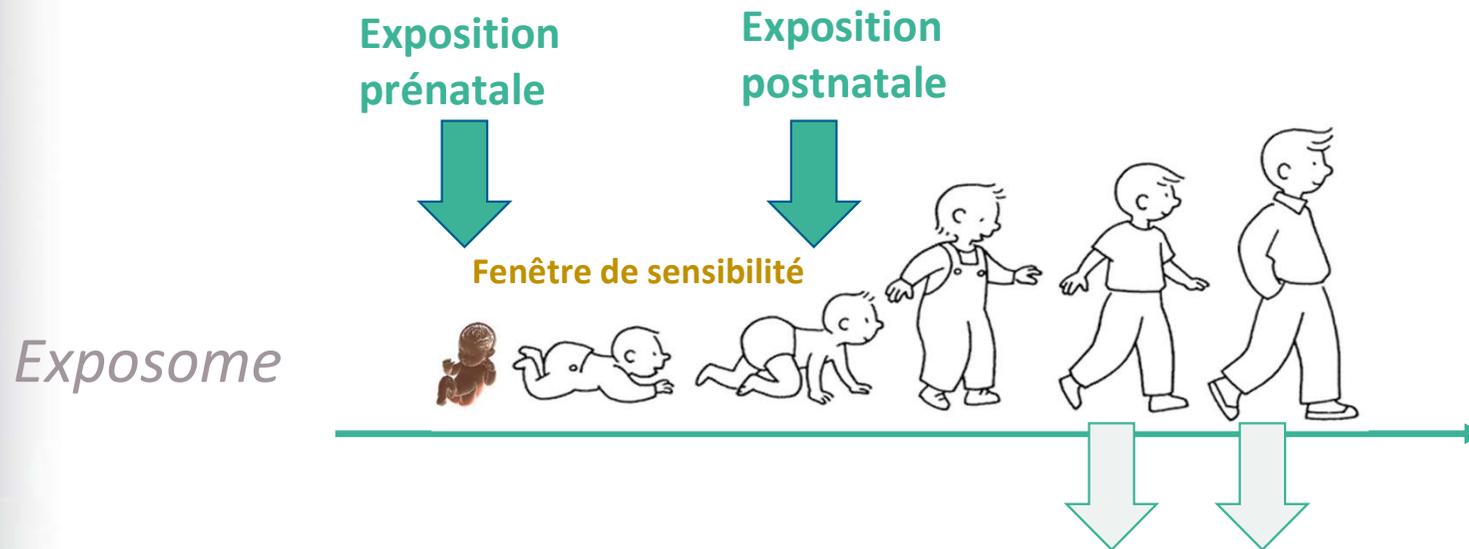
# 01. Contexte, objectifs et caractère novateur du projet par rapport aux enjeux Ecophyto

Un nombre croissant d'études épidémiologiques et toxicologiques suggère un rôle de **l'exposition aux pesticides** pendant la grossesse sur la santé des enfants à la naissance ainsi que sur leur développement.

Cependant, les études qui montrent une **association entre l'exposition** à ces substances et le **neurodéveloppement des enfants** sont actuellement encore insuffisantes (en nombre et par la qualité de la mesure de l'exposition chez l'Homme).



# 01. Contexte, objectifs et caractère novateur du projet par rapport aux enjeux Ecophyto



DOHaD : Origines développementales de la santé [Barker.2007].

Effets plus tardifs observés sur le neurodéveloppement

NEUROPHYTO

Image issue <https://ori.nc/pathologies-ori-chez-les-enfants/la-croissance-faciale/>, <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/early-brain-development.html>

# NEUROPHYTO



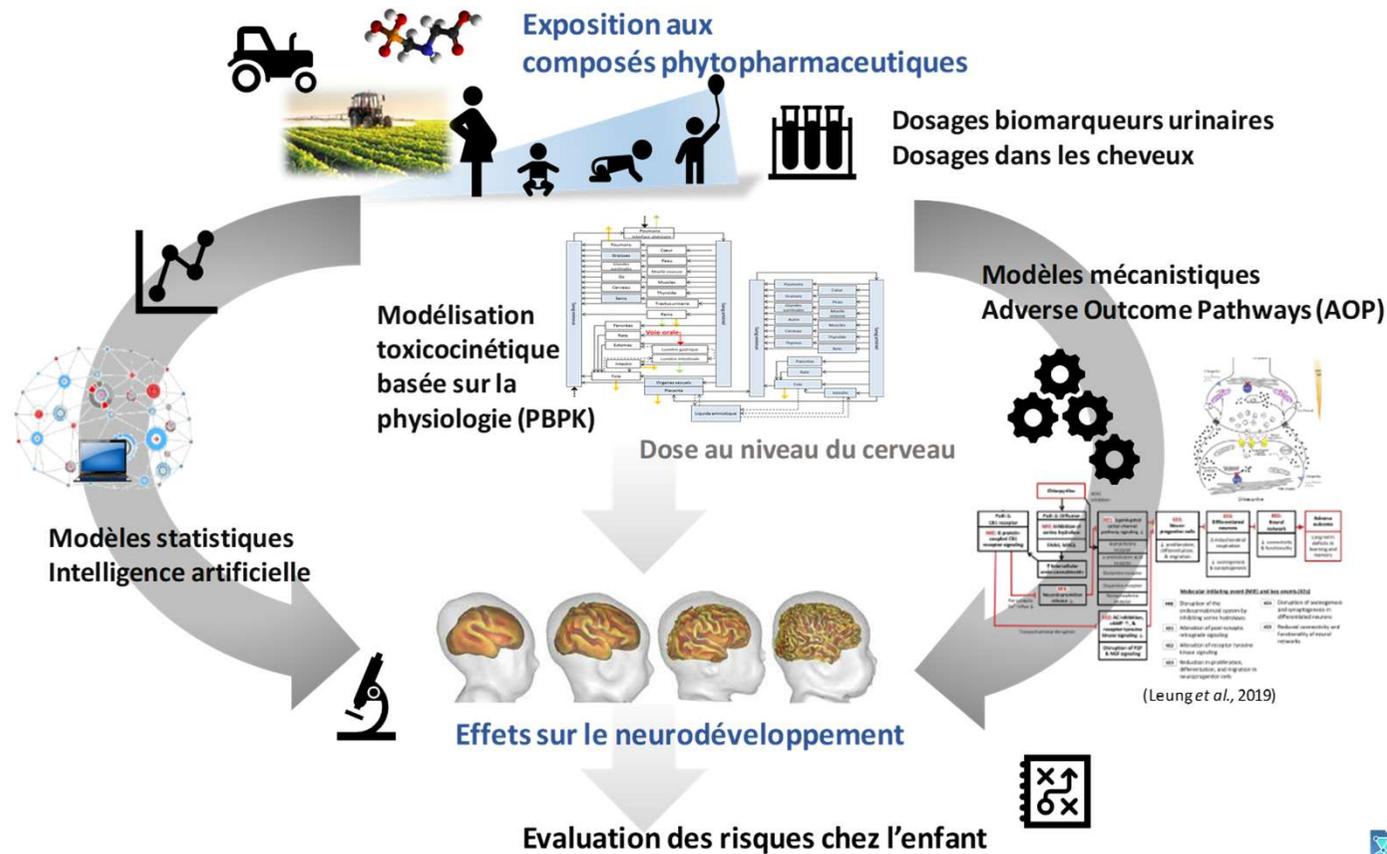
**Nouvelles données** chez les très jeunes enfants français (3 ans)  
sur **l'exposition aux phytosanitaires**



Développement **méthodes innovantes** pour investiguer  
l'exposition prénatale et postnatale et leur lien  
avec des **effets sur le neurodéveloppement**



# 01. Contexte, objectifs et caractère novateur du projet par rapport aux enjeux Ecophyto



Etude longitudinale française depuis l'enfance



# 02. Hypothèse(s) et méthodologie(s) mises en place

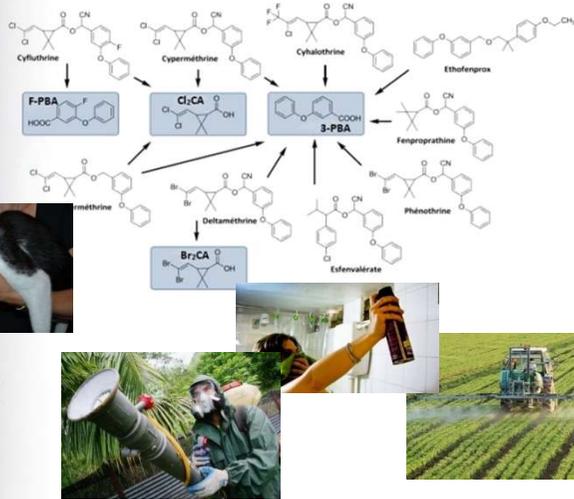
## Application démarche intégrée

Les **pyréthréinoïdes** 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.

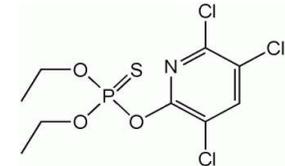
Une large exposition des enfants Elfe à ces molécules est aussi supposée : mesures de biomarqueurs chez les mères Elfe ou dans d'autres cohortes françaises

### Les pyréthréinoïdes

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

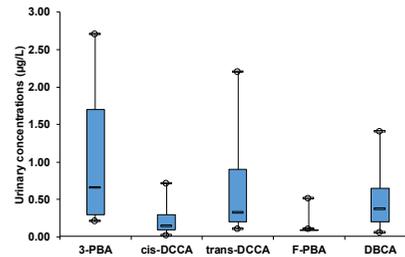


### Chlorpyrifos (CPF)



Interdit en 2020 en France

Exposition des enfants Elfe (nés en 2011)



Plusieurs études de biosurveillance ont montré l'exposition des populations à ces insecticides (ENNS, Elfe, ESTEBAN..)



Par rapport aux enjeux ECOPHYTO, le projet de recherche multidisciplinaire NEUROPHYTO a permis d'apporter de nouvelles connaissances



« *Sur les expositions aux produits phytopharmaceutiques* » des jeunes enfants

Mesures de biomarqueurs dans les urines et cheveux (large gamme de produits)



Modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK)

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



Modèles statistiques et évaluation du risque

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



Développement d'un modèle mécaniste basé sur les chemins d'effet néfaste (AOP)

# 03. Consortiums et partenaires du projet



Coordination Ineris-Peritox

F. Zeman



Etude longitudinale depuis l'enfance (Elfe)



## Evaluation de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques



Dosages dans les urines et les cheveux des enfants Elfe à 3 ans et demi

Luxembourg Institute of Health (LIH)

B. Appenzeller, L. Macheka,  
P. Palazzi



Développement de modèles PBPK et estimation de doses internes au niveau de tissu cible (sang, cerveau)

Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)

F. Zeman, E. Thépaut



## Evaluation des risques chez l'enfant

(Ineris)

M. Bisson, F. Zeman, E. Thépaut



## Etude des effets neurotoxiques et sur le neurodéveloppement



Modèles mécanistiques des chemins menant à des effets néfastes (Adverse Outcome Pathway ou AOP)

Université Paris Cité-Inserm

K. Audouze, T. Coustillet



Approche épidémiologique et statistique

Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (Irset)-Inserm

R. Béranger, C. Chevrier



Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)

C. Tebby, E. Mombelli, A. Villegier

# 04. Principaux résultats finaux

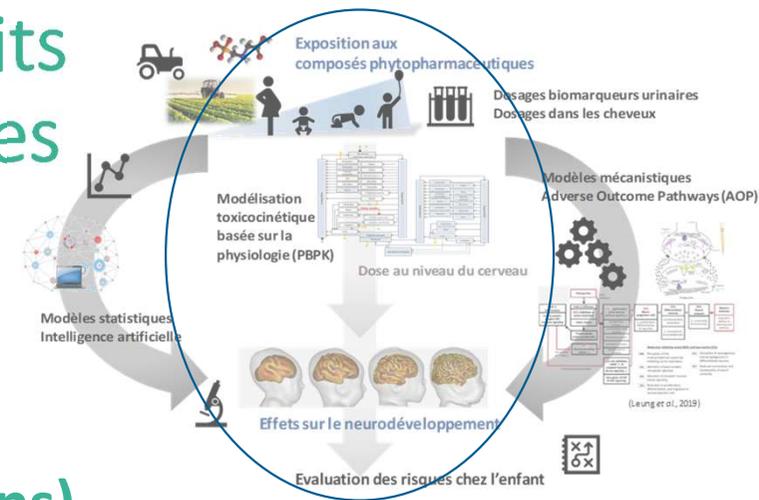
## 1- Evaluation de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques et évaluation des risques

Exposition prénatale

Exposition postnatale **n= 220 enfants (3,5 ans)**

Dosages dans les urines et les cheveux des enfants Elfe à 3 ans et demi

Evaluation des risques (exposition prénatale)



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



# Etude longitudinale française depuis l'enfance

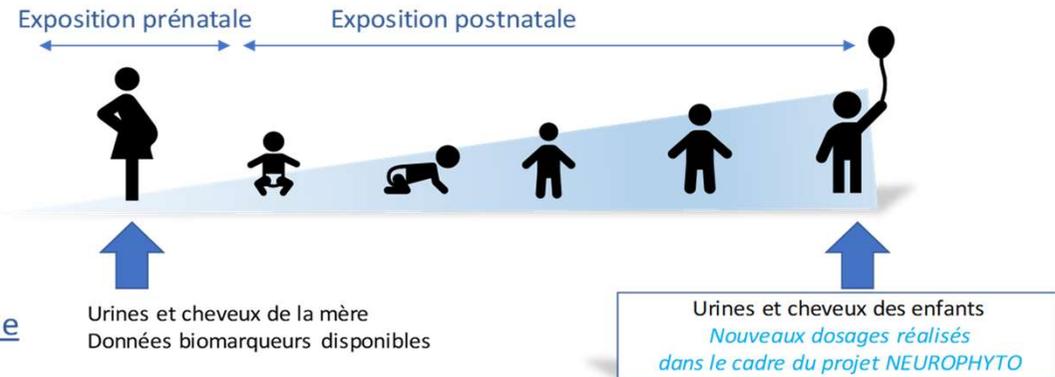
Enfants nés en 2011

18 500 enfants

Cohorte pluridisciplinaire étudier les multiples

aspects de la vie de l'enfant:

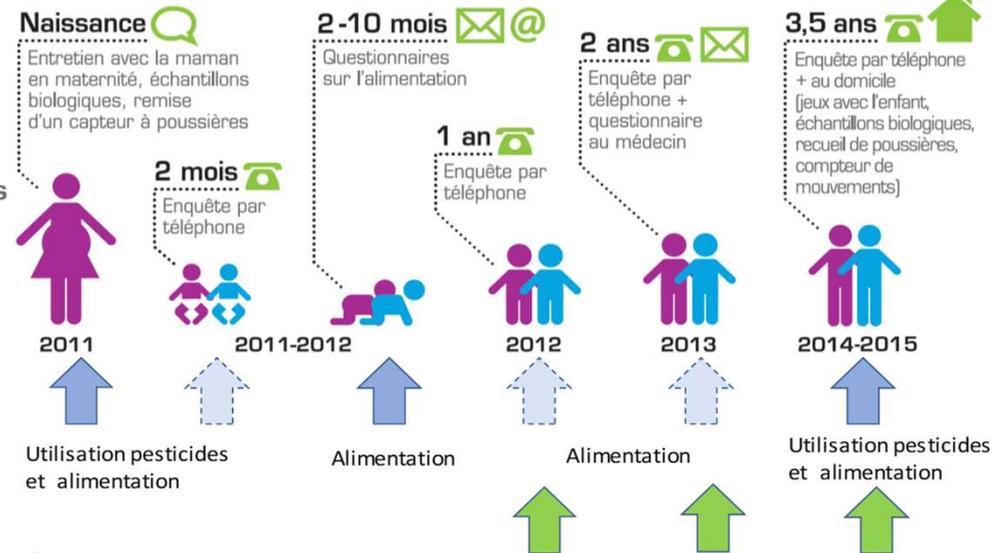
son mode de vie, sa santé,  
son développement et l'influence  
de l'environnement.



## Données spécifiques des questionnaires:

Exposition aux produits phytosanitaires

## Effets du neurodéveloppement



# • Exposition prénatale

## Mesures urinaires

Dosages Plan National de BioSurveillance - volet périnatal (SpF)

## Mesures dans les cheveux

**152 biomarqueurs recherchés (POPEYE)**



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

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)

Carrefour de l'Innovation INRAE – Ecophyto Recherche & Innovation | 06 février 2025 à l'Oniris Nantes



Santé publique France



## Biomarqueurs par famille:

- 13 Pyrethrinoides
- 12 Organophosphorés
- 27 Organochlorés
- 15 Azoles
- 13 Urées substituées
- 11 Triazines
- 9 Carbamates
- 6 Néonicotinoïdes
- 6 Herbicides acides
- 4 Strobilurines
- Et 24 autres pesticides.



- **Exposition postnatale (enfants 3,5 ans)**

## Mesures dans les cheveux et les urines

**152 biomarqueurs recherchés (POPEYE)  
+ 9 composés complémentaires**

**Tétraméthrine, Piperonyl butoxide,**  
acide chrysanthémique, nicotine, cotinine, Monoethyl phtalate,  
Mono(2-ethylhexyl) phtalate, Acide perfluorooctanoïque, Acide  
perfluorooctanesulfonique

Environment International 190 (2024) 108881



Full length article

Exposure to pesticides, persistent and non – persistent pollutants in French  
3.5-year-old children: Findings from comprehensive hair analysis in the  
ELFE national birth cohort

Linda R. Macheka<sup>a</sup>, Paul Palazzi<sup>a</sup>, Alba Iglesias- González<sup>a</sup>, Cécile Zaros<sup>b</sup>, Brice M.  
R. Appenzeller<sup>a,1</sup>, Florence A. Zeman<sup>c,d,1,\*</sup>



### Biomarqueurs par famille:

- 13 Pyrethrinoïdes
- 12 Organophosphorés
- 27 Organochlorés
- 15 Azoles
- 13 Urées substituées
- 11 Triazines
- 9 Carbamates
- 6 Néonicotinoïdes
- 6 Herbicides acides
- 4 Strobilurines
- Et 24 autres pesticides.

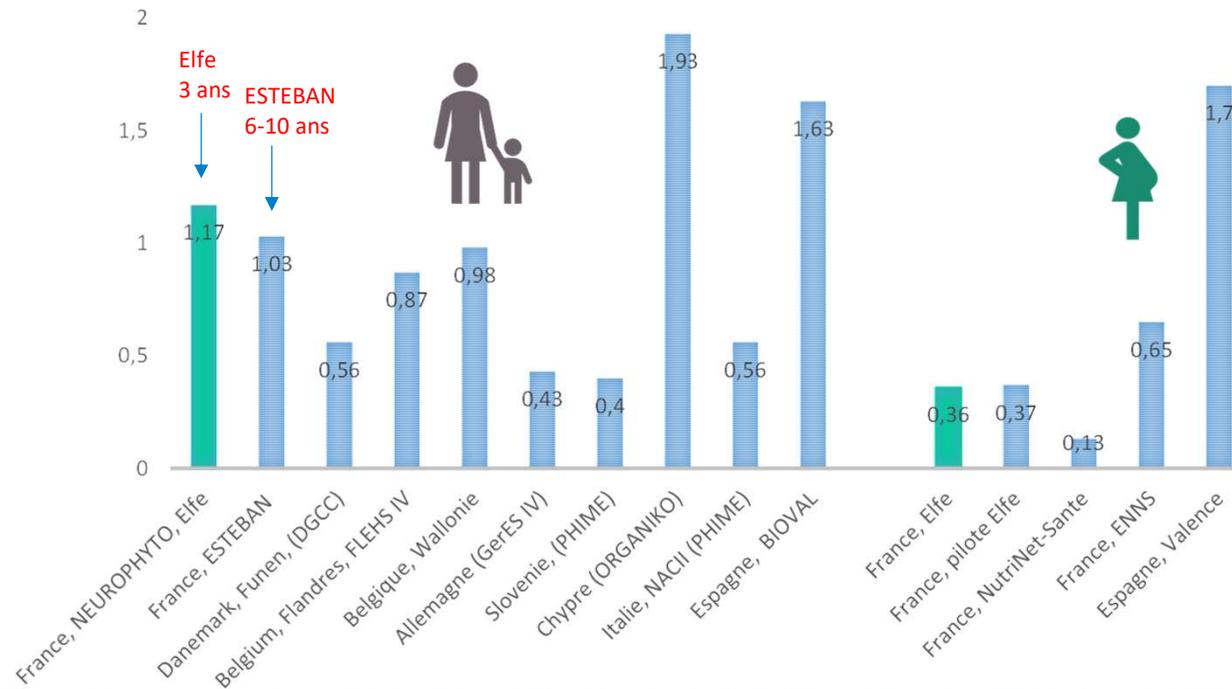




## Dosages dans les urines

→ large exposition au **CPF** et **pyréthriinoïdes**

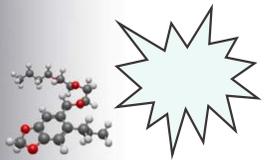
Comparaison des concentrations urinaires médianes d'un biomarqueur commun à la famille des pyréthriinoïdes Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) (en  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) observées chez les enfants en France et à l'étranger



Niveaux mesurés en 3-PBA dans les urines proches des niveaux mesurés chez les enfants français (6-10 ans de l'étude ESTEBAN) et des autres études européennes



## Sur le volet exposition aux produits phytopharmaceutiques



mesures de composés jamais étudiés auparavant en biosurveillance chez les enfants français (**tétraméthrine, un synergisant = piperonyle butoxide**)



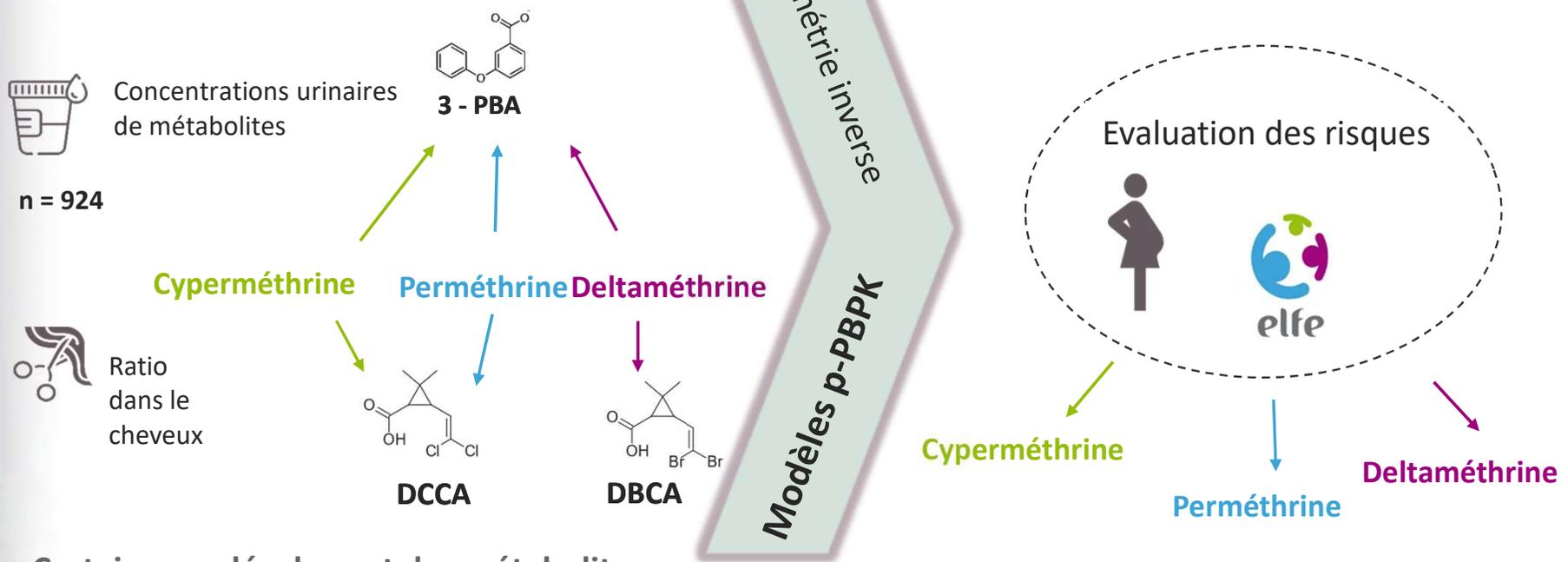
fournir des données d'imprégnation sur nombreux produits phytosanitaires chez les **enfants de 3 ans** français



mettre en évidence la présence dans les cheveux ou urine des enfants de **certains pesticides persistants désormais interdits** (ou leurs métabolites) comme le lindane, l'heptachlore ou la dieldrine.

# Evaluation de l'exposition à partir de données de biomarqueurs

## Mélange de pyréthrinoides



Certaines molécules ont des métabolites spécifiques comme la deltaméthrine

Biomarqueurs communs à plusieurs molécules d'une même famille

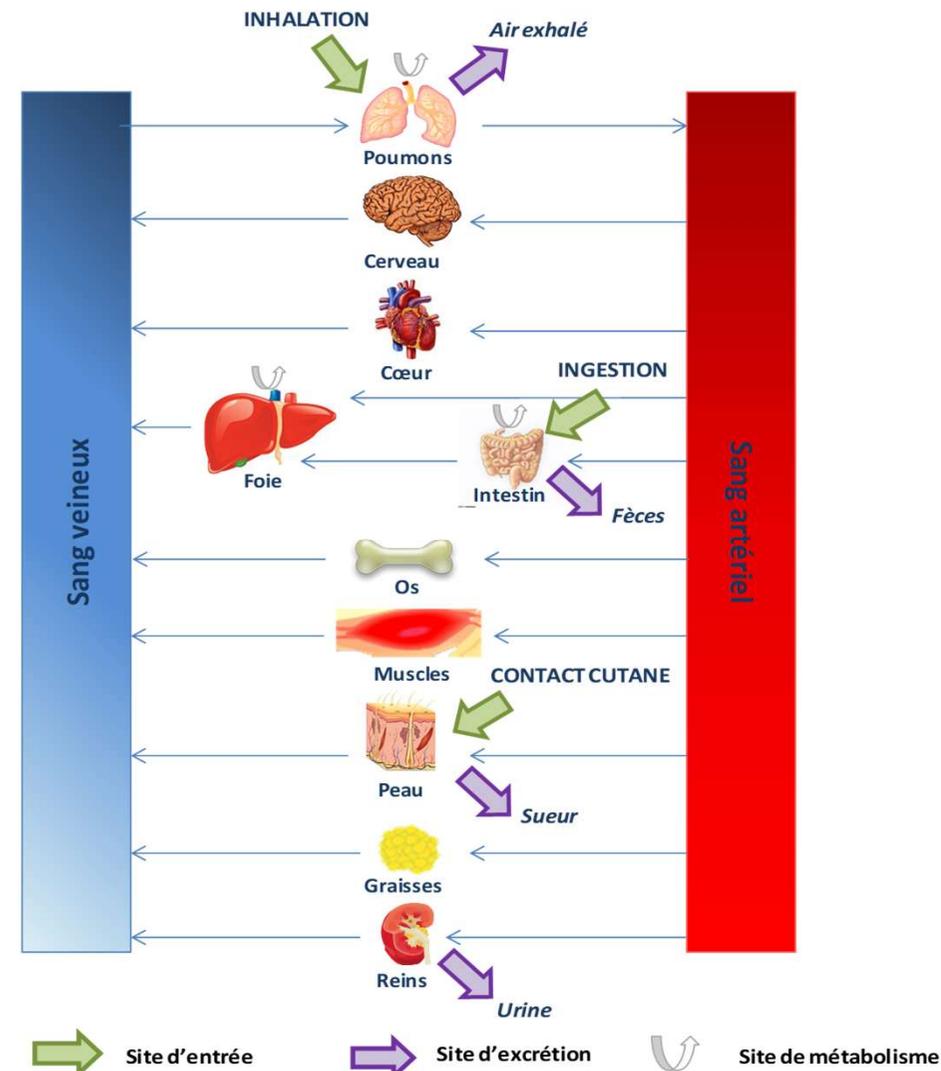
Quelle molécule la plus contributrice à cette mesure de biomarqueurs?  
En termes d'évaluation des risques ?

# Les modèles PBPK (pharmacocinétiques basés sur la physiologie)

## Structure

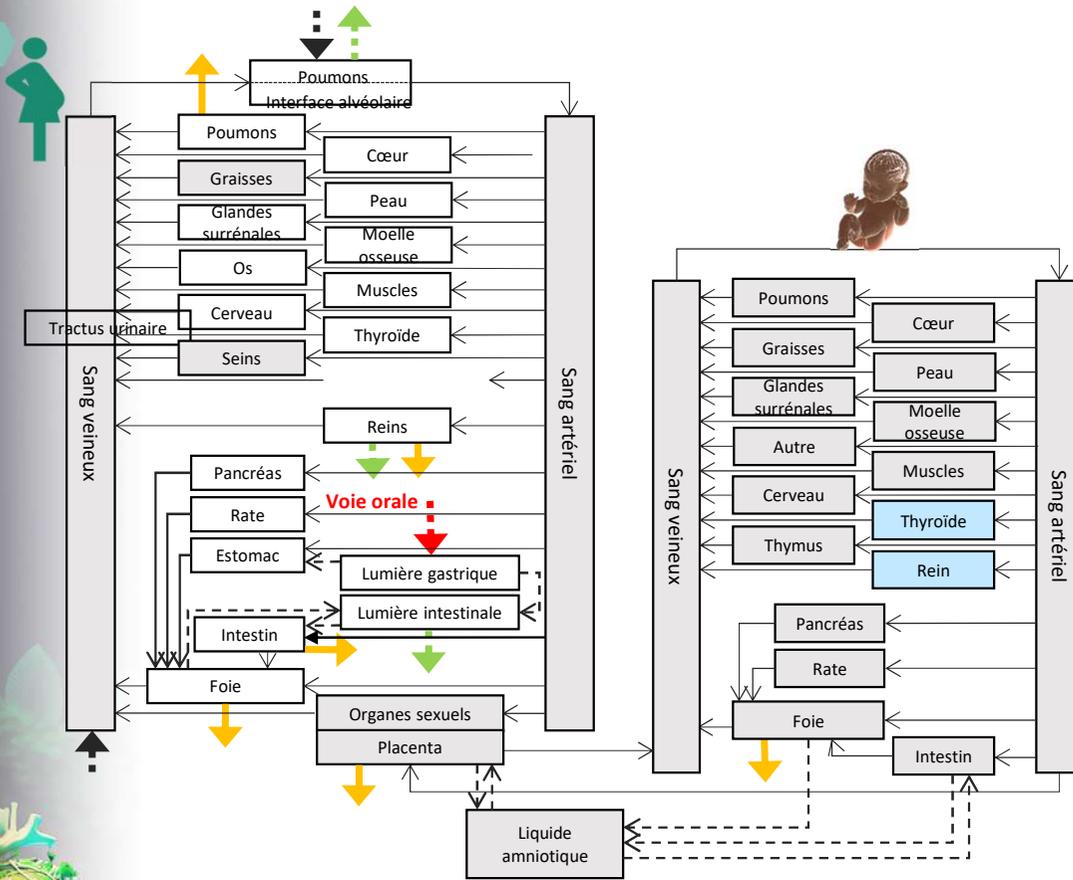
Les modèles PBPK permettent de prédire le devenir dans l'organisme d'une substance grâce à des équations

- Adaptation des modèles en fonction des substances
- Adaptation des modèles en fonction de la population (paramètres physiologiques, intégration de compartiments spécifiques..)

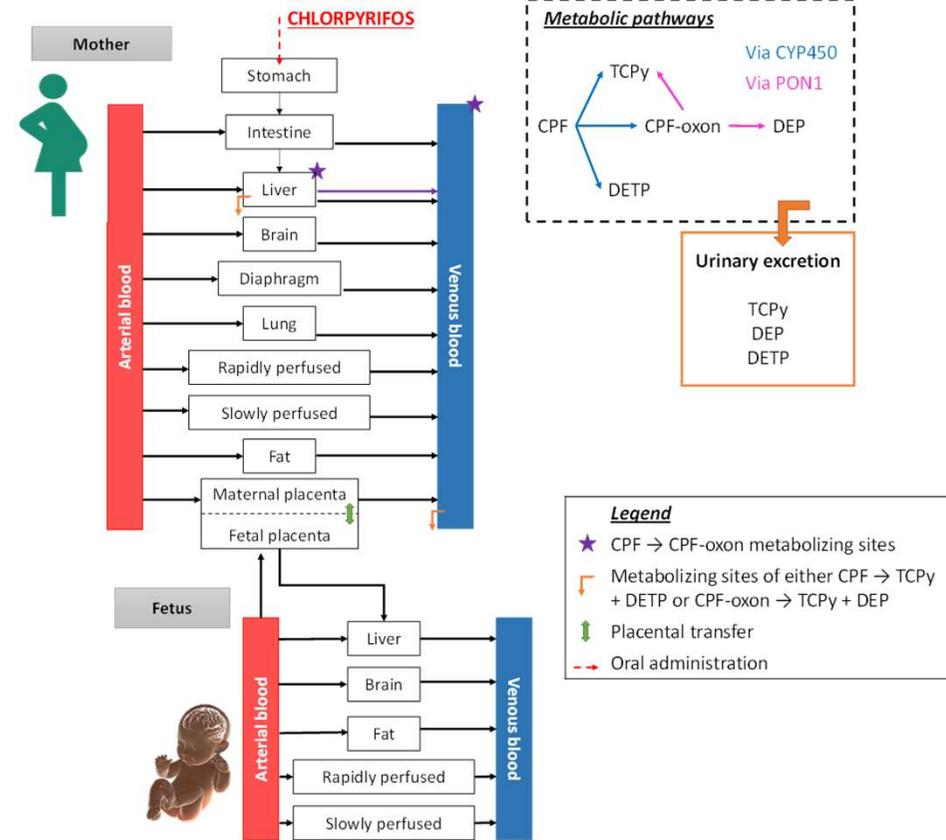




## 2 modèles p-PBPK développés (incluant la grossesse)

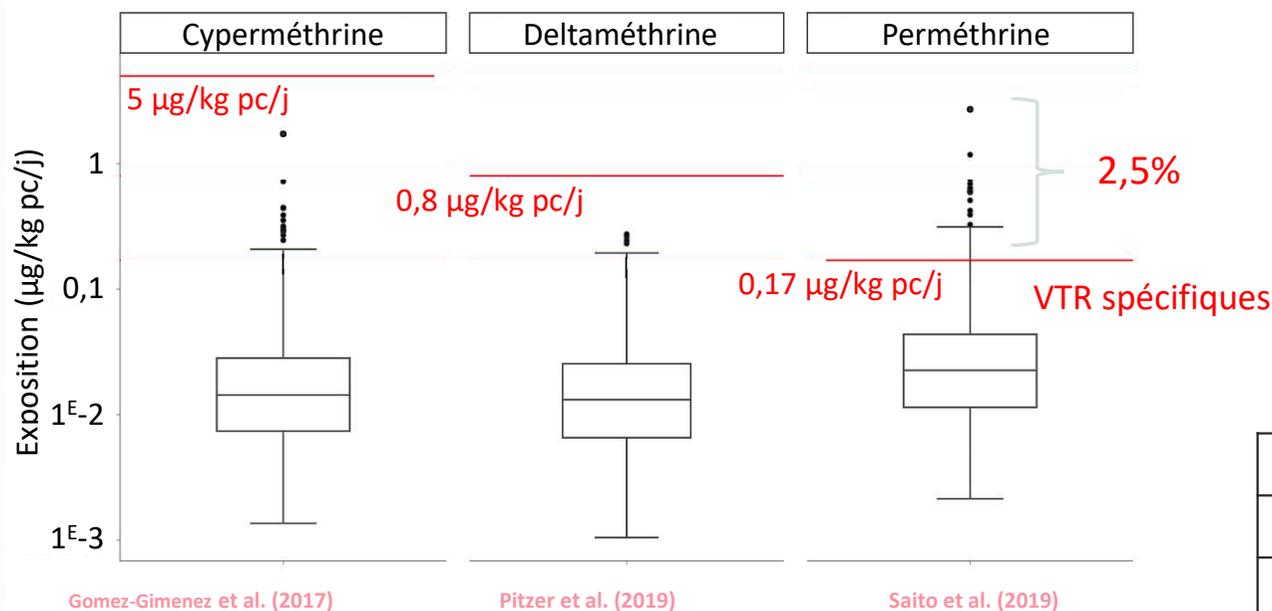


Représentation schématique d'un modèle PBPK générique pour l'Homme (adapté de Beaudouin *et al.*, 2010).



Modèle p-PBPK développé pour le CPF basé sur le modèle adulte de Zhao et al (2019)

# Estimation des exposition prénatales grâce à la modélisation<sup>153</sup> toxicocinétique et évaluation des risques pour les enfants – Résultats pyréthrinoïdes



Projet de valeur toxicologique de référence (VTR) spécifique pour les enfants en cas d'exposition sub-chronique

	VTR population générale (µg/kg pc/j)	Organisation
Cyperméthrine	5	EFSa (2018), ANSES (2022)
Deltaméthrine	10	WHO JMPR (2001)
Perméthrine	20	Health Canada (2017)

Identification de la molécule du mélange pour laquelle le niveau estimé est plus proche de la valeur sans effet et un risque plus important est suspecté

**Perméthrine** → 2,5% des femmes enceintes Elfe exposée au-delà de la VTR proposée



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Hygiene and Environmental Health

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



## Prenatal exposure to chlorpyrifos of French children from the Elfe cohort

Elisa Thépaut<sup>a,b</sup>, Cleo Tebby<sup>a</sup>, Michèle Bisson<sup>c</sup>, Céline Brochot<sup>a,d</sup>, Aude Ratier<sup>a,b</sup>,  
Cécile Zaros<sup>e</sup>, Stéphane Personne<sup>b</sup>, Karen Chardon<sup>b</sup>, Florence Zeman<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Unité Toxicologie Expérimentale et Modélisation, INERIS, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France

<sup>b</sup> Péritox (UMR J 01), UPJV, Université de Picardie Jules Verne, 80025, Amiens, France

<sup>c</sup> Unité expertise en toxicologie / écotoxicologie des substances chimiques, INERIS, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France

<sup>d</sup> Certara UK Ltd, Simcyp Division, Sheffield, UK

<sup>e</sup> INED French Institute for Demographic Studies, ELFE Joint Unit Campus Condorcet 9, 93322 Aubervilliers CEDEX, France



Environmental Research 251 (2024) 118606



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

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



## PBPK modeling to support risk assessment of pyrethroid exposure in French pregnant women

Elisa Thépaut<sup>a</sup>, Michèle Bisson<sup>b</sup>, Céline Brochot<sup>a,f</sup>, Stéphane Personne<sup>c</sup>,  
Brice M.R. Appenzeller<sup>d</sup>, Cécile Zaros<sup>e</sup>, Karen Chardon<sup>c</sup>, Florence Zeman<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unité Toxicologie Expérimentale et Modélisation / Péritox (UMR J 01), INERIS/UPJV, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550, Verneuil-en-Halatte, France

<sup>b</sup> Unité Expertise en Toxicologie / écotoxicologie des Substances Chimiques, INERIS, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550, Verneuil-en-Halatte, France

<sup>c</sup> Péritox (UMR J 01), UPJV/INERIS, Université de Picardie Jules Verne, 80025, Amiens, France

<sup>d</sup> Human Biomonitoring Research Unit, Department of Precision Health, Luxembourg Institute of Health, 1 A-B rue Thomas Edison, L-1445, Strassen, Luxembourg

<sup>e</sup> UMS Elfe, INED French Institute for Demographic Studies, 93322, Aubervilliers CEDEX, France

<sup>f</sup> Current affiliation: Certara UK Ltd, Simcyp Division, Sheffield, UK



et ....

NEUROPHYTO

# 2- Effets neurotoxiques et neurodéveloppement de l'enfant

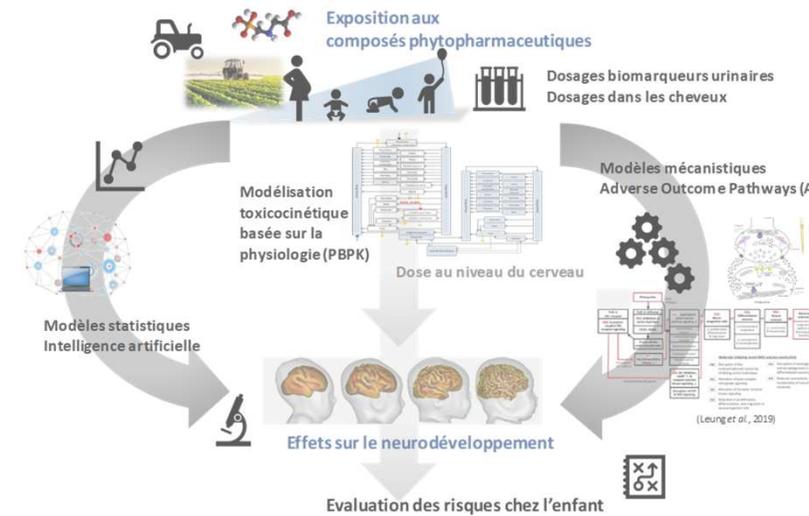
Approches épidémiologiques

Approche machine-learning

Modèles mécanistiques

AOP (Adverse outcome pathways)

= « chemins d'effets néfastes »



HOME |

Follow this preprint

**The Cost Outcome Pathway Framework: Integrating socio-economic impacts to Adverse Outcome Pathways**

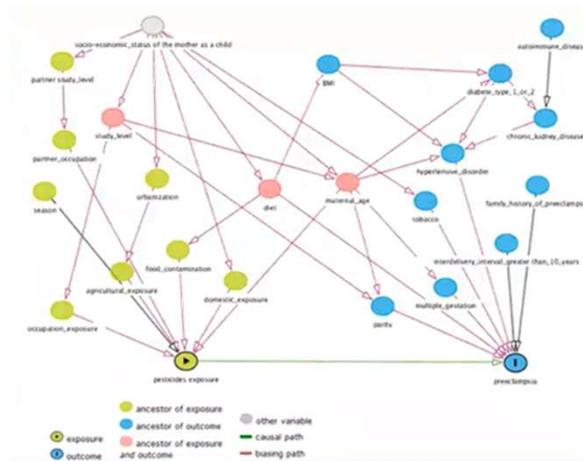
Thibaut Coustillet, Xavier Coumoul, Anne-Sophie Villégier, Michèle Bisson, Ellen Fritsche, Jean-Marc Brignon, Florence Zeman, Karine Audouze

doi: <https://doi.org/10.1101/2024.02.20.24303098>

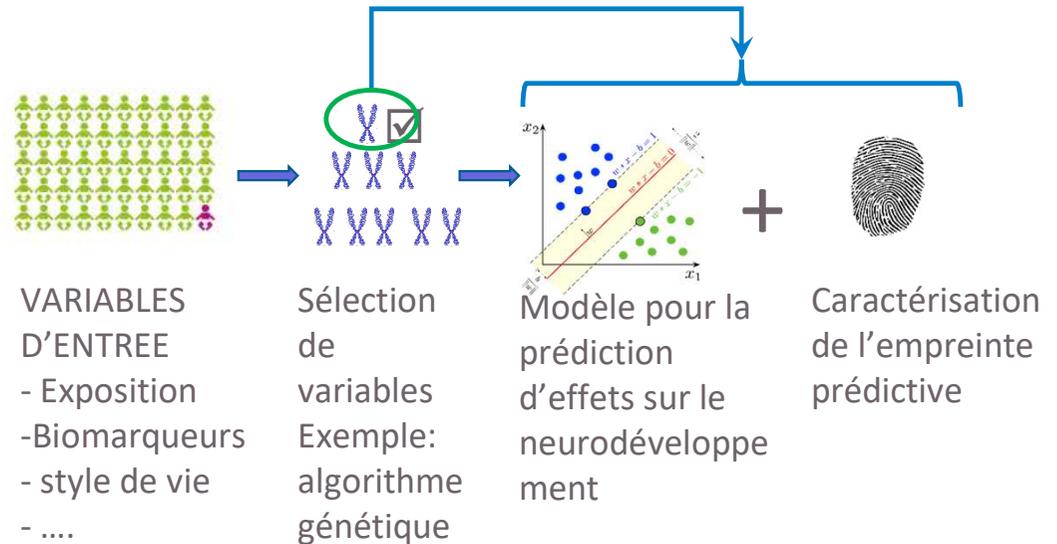
<https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/early-brain-development.html>

## Approches épidémiologiques

Graphiques acycliques orientés (DAG)



## Approches machine learning



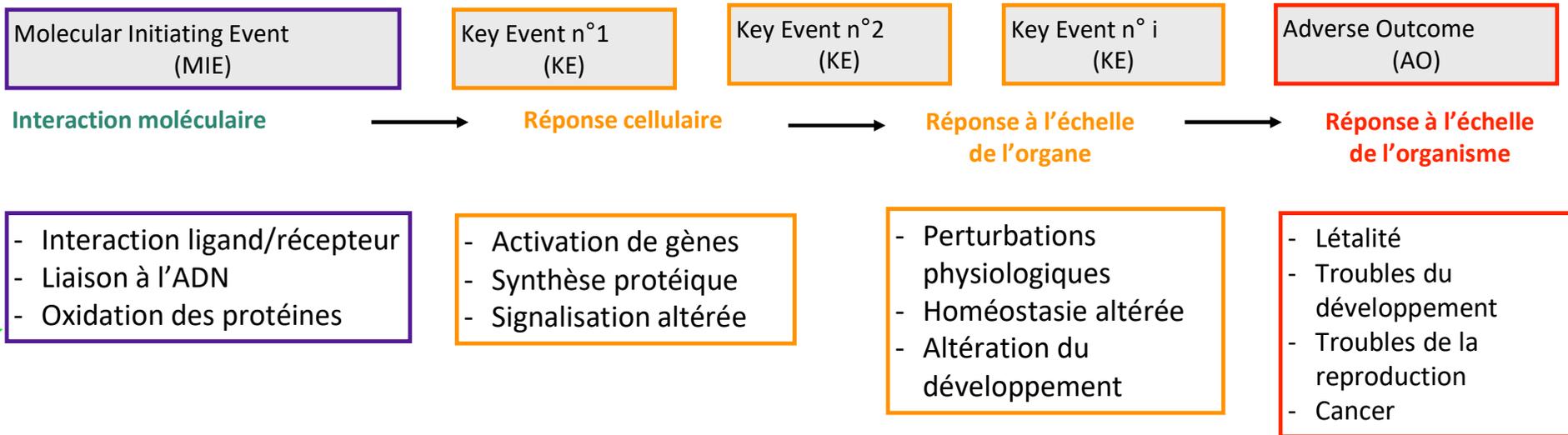
Des premières études ont été réalisées pour chacune des deux approches

Peu ou pas d'associations significatives n'ont pu être identifiées dans le cadre du projet  
=> Futures études avec des données complémentaires sur le neurodéveloppement

# Développement d'AOP et de réseaux d'AOP reliés au neurodéveloppement impliquant un stress lié aux produits phytosanitaires étudiés.

## Adverse Outcome Pathway

Molécules stressantes

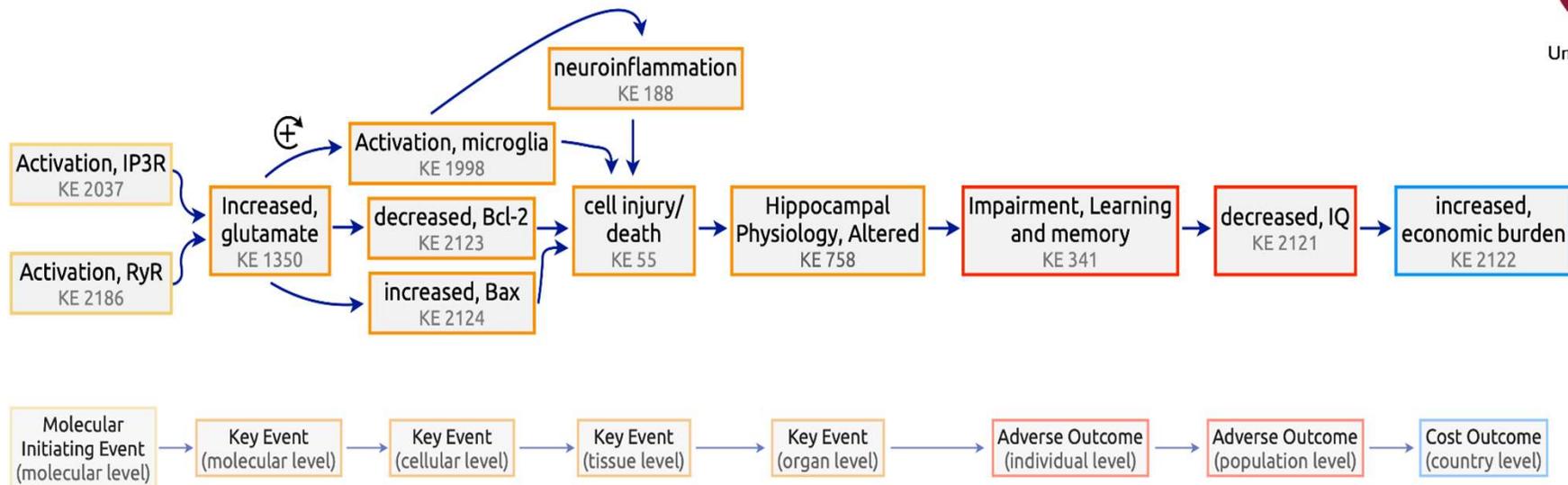


Suite d'évènements biologiques à différents niveaux d'organisation qui provoquent un effet néfaste au niveau d'un organisme (ou population)



# Développement d'AOP et proposition d'une relation intégrant la notion de coût économique (échelle nationale)

## Cost Outcome Pathway (COP)

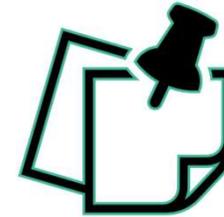


**Cost Outcome Pathway.** The toxicity pathway from 'Activation, RyR' and 'Activation, IP3R' to 'decreased, IQ' is the conventional AOP in the original understanding. The integration of the economic event at country level expands the framework of AOP to COP by appending a CO. Yellow, Molecular Initiating Event (MIE); orange, Key Event (KE); red, Adverse Outcome (AO); blue, Cost Outcome (CO). The plus sign surrounded by a circle represents an amplification feedback loop. Arrows indicate the Key Event Relationships (KERs). IP3R, inositol trisphosphate receptor; RyR, ryanodine receptor; IQ, intellectual quotient.

**Biological evidences regarding the proposed KERs involved in the COP (AOP ID 490).**

<https://aopwiki.org/aops/490>

## 04. Principaux résultats finaux



Des premières données d'imprégnation des **enfants français de 3,5 ans** aux produits phytosanitaires



Une première **évaluation des risques** liée à l'exposition à un pesticide ou famille de pesticides (chlorpyrifos et 3 pyréthrinoïdes) pour les enfants de 3,5 ans de la cohorte Elfe



Définition, caractérisation et mise à disposition d'un nouveau modèle d'effets néfastes

(Adverse Outcome Pathway, AOP et Cost Outcome Pathway, COP)

## 05. Transfert & valorisation de ces résultats



- **Publications** (6 articles scientifiques ... et 8 présentations à des colloques...)
- **Cohorte Elfe** (mise à disposition des mesures dans les urines et cheveux)
- Mise à disposition des modèles développés:

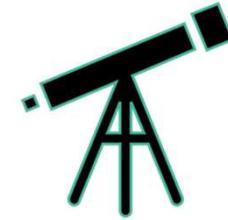


Les codes des modèles PBPK développés dans le projet (mélange de pyréthrinoides et chlorpyrifos) ont été déposés sous la plateforme zenodo (après publication) afin de les rendre accessibles.



Le **modèle AOP** développé dans le cadre du projet a été intégré à la base de données AOP-Wiki : AOP ID 490 = Co-activation of IP3R and RyR leads to economic burden through reduced IQ and non-cholinergic mechanisms





## 06. Perspectives issues du projet

Concernant l'objectif de réduction de l'exposition **aux produits phytosanitaires**, le projet **NEUROPHYTO** démontre l'importance de poursuivre les études qui visent à mieux caractériser les **expositions** mais aussi celles portant sur les expositions chez l'enfant et les effets spécifiques liés au neurodéveloppement.

# Remerciements

**Merci pour votre attention 😊**

*Merci à ECOPHYTO2+ APR "Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes »*

*Merci à tous les partenaires du projet !*



« Action pilotée par les Ministères de l’Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire (MASA), de la Transition écologique et de la Cohésion des Territoires (MTECT), de la Santé et de la Prévention (MSP) et de l’Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR), avec l’appui financier de l’Office Français de la Biodiversité, dans le cadre de l’APR « Produits phytopharmaceutiques : de l’exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes », grâce aux crédits issus de la redevance pour pollutions diffuses attribués au financement du plan Écophyto II+ »



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