



Carrefours de l'innovation INRAE
Agriculture / Alimentation / Environnement

ÉCOPHYTO
RECHERCHE & INNOVATION



 Livret

Produits phytopharmaceutiques, santé humaine et des écosystèmes : des expositions aux impacts. Résultats de recherche et perspectives.

Restitution finale des projets - Jeudi 06 février 2025
Oniris VetAgroBio campus ingénieur - Nantes

Livret réalisé dans le cadre du Carrefours de l'innovation INRAE «Produits phytopharmaceutiques, santé humaines et des écosystèmes : des expositions aux impacts. Résultats de recherche et perspectives.» du 6 février 2025 à l'Oniris Nantes.

Production :

Ecophyto R&I
INRAE BFC - UMR Agroécologie -
17 rue Sully
21000 DIJON

Réalisation et coordination :

Sonia LEQUIN, chargée du pilotage opérationnel, de l'animation et de la valorisation de l'axe Recherche et Innovation d'Ecophyto.
Caroline BOTTOU, chargée du pilotage opérationnel, de l'animation et de la valorisation axe Recherche et Innovation d'Ecophyto.

Comité d'organisation :

Xavier Reboud, Sonia LEQUIN, Caroline BOTTOU, Romain FRESU de l'équipe d'animation Ecophyto R&I (INRAE), Antoine LE GAL (DGER/MASA), Robin ROCHE (DGS/MTSSF) et Marie-Camille SOULARD (CGDD/MTEBFMP) copilotes ministériels de l'axe Recherche et Innovation d'Ecophyto,
Aurélie GAUGUERY Responsable des Carrefours de l'Innovation INRAE,
Nicolas CAMUS Chargé de Valorisation Agreenium,
Jeanne GARRIC, Pierre LEBAILLY (Université de Caen), Sébastien LEMIERE (Université de Lille), Véronique GOUY-BOUSSADA (INRAE), André MIRALLES, Jérôme Moreau (Université de La Rochelle) pour le CSO R&I.

Mise en page :

Caroline BOTTOU (INRAE)
Crédits Photos : Sommaire Pixabay, Freepik Pexel, Adobe Stock (Sauf mention contraire dans le document)

Plus d'infos et contact :

animation-ecophyto@inrae.fr
aurelie.gauguery@inrae.fr

Le projet d'animation Ecophyto R&I est piloté par les Ministères de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire (MASA), Ministère de la Transition Écologique, de la Biodiversité, de la Forêt, de la Mer et de la Pêche (MTEBFMP), Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles (MTSSF), Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MENESR), avec l'appui financier de l'Office Français de la Biodiversité (OFB), sur l'enveloppe de redevance pour pollutions diffuses d'Ecophyto.

Pour citer ce document :

Lequin S., Bottou C. (coord) 2025, «Produits phytopharmaceutiques, santé humaines et des écosystèmes : des expositions aux impacts. Résultats de recherches et perspectives» Carrefours de l'innovation INRAE, ONIRIS Nantes.

Merci aux responsables de projets et leurs équipes pour leur mobilisation !

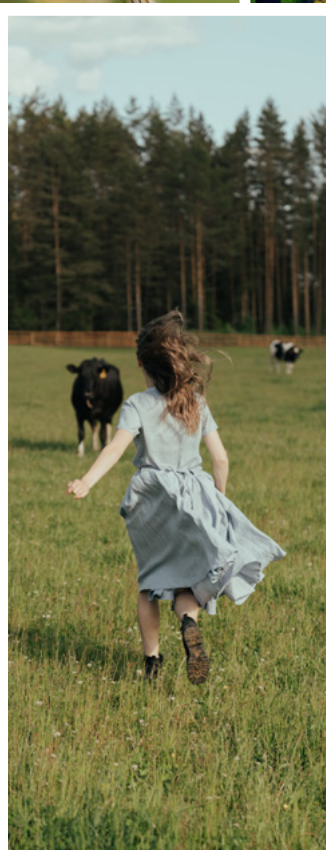
Et merci aux expert(e)s extérieur(e)s qui ont accepté notre invitation.

Sommaire

À PROPOS P.4

Présentation de l'axe
Recherche et innovation
Ecophyto P.4

Présentation des Carrefours
de l'Innovation Agrono-
mique P.5



LE COLLOQUE P.6

L'appel à projets p.6

Les intervenants p.8
Les modérateurs p.11

Le programme p.12



LES PROJETS P.12

ETAP P.14

PESTIFERTI P.43

EXPLORA P.17

PESTILYMPH P.50

GEO-K-PHYTO P.24

SCREENPEST P.54

NEUROPHYTO P.30

TAPIOCA P.60

PEPS P.37

TEPOT P.67

PESPOT P.40



L'axe Recherche et Innovation d'Ecophyto

Ecophyto 2030

Dans ces versions successives, Écophyto a matérialisé les engagements pris par le gouvernement depuis 2008 pour atteindre les objectifs de réduction des usages et des impacts des produits phytopharmaceutiques.

[En savoir +](#)

Les projets présentés ont été financés dans le cadre de l'axe 2 d'Ecophyto II+ intitulé « **Améliorer les connaissances et les outils pour demain et encourager la recherche et l'innovation** ».

Il vise à mobiliser et structurer les différentes communautés de recherche-innovation pour produire et améliorer les connaissances et les outils nécessaires pour atteindre les objectifs de réduction de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et des risques associés. Il est copiloté par le CGDD/MTEBFMP¹, la DGER/MASA², la DGS/MTSS³ et la DGRI/MENSR⁴.

Il vise à mobiliser et orienter l'ensemble du système de recherche-innovation avec de fortes incitations pour la formation et la vulgarisation scientifique, afin d'apporter les connaissances nécessaires pour répondre aux défis posés par la réduction de l'usage des produits phytopharmaceutiques et de leurs impacts, sur la santé et l'environnement. Pour définir, piloter et mettre en œuvre l'ensemble de ces actions, **il s'appuie sur un Comité Scientifique d'Orientation « Recherche et Innovation » (CSO R&I)**, composé d'une trentaine d'experts de différentes disciplines, nommés intuitu personae et reconnus pour leurs travaux ou leurs engagements sur tous les aspects relatifs à la protection des cultures et à la réduction des produits phytopharmaceutiques, ainsi que de leurs risques et impacts sur la santé et l'environnement. Son ambition est de poursuivre le décloisonnement disciplinaire afin de porter une vision globale des enjeux et des solutions pour atteindre les objectifs d'Ecophyto.

Dans la stratégie Ecophyto 2030, il devient l'axe 4, Recherche, Innovation et Formation.



1 CGDD/MTEBFMP : Commissariat général au développement durable / Ministère de la Transition écologique, de la Biodiversité, de la Forêt, de la Mer et de la Pêche

2 DGER/MASA : Direction générale de l'enseignement et de la recherche / Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire

3 DGS/MTSS : Direction générale de la Santé / Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles

4 DGRI/MESR : Direction générale de la recherche et de l'innovation / Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche



Les Carrefours de l'Innovation INRAE

Agriculture / Alimentation / Environnement

Toutes les actus
& inscriptions



Initiés en 2007, les Carrefours de l'Innovation INRAE explorent et mettent en lumière les résultats de la recherche conduite par INRAE et ses partenaires dans les domaines de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement.

Ces travaux sont au cœur des défis mondiaux et sociétaux de notre siècle : production et performance économique, santé, changement climatique, raréfaction des ressources non renouvelables, préservation de la biodiversité, des ressources naturelles et de l'environnement, qualité de vie et des emplois ...

Au fil des ans, les Carrefours de l'Innovation INRAE sont devenus des lieux reconnus de diffusion des projets et des résultats récents de recherche et de recherche-développement au service de l'Innovation et de la formation. Permettant d'enrichir et de partager les réflexions entre chercheurs et acteurs du développement, mais aussi avec les étudiants et les enseignants, ils accompagnent les mutations socio-économiques et les transitions à l'œuvre dans les filières et les territoires. Les Carrefours s'adressent de façon prioritaire à tous les professionnels de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement et sont une source de connaissances synthétisées disponibles pour l'enseignement agronomique et agricole. Depuis octobre 2021, les carrefours sont mis en oeuvre en collaboration avec les établissements d'enseignement, membres de l'alliance Agreenium.

La revue Innovations Agronomiques rend accessible sous forme téléchargeable gratuite les textes issus de ces colloques. Environ 1300 articles constituent désormais une base de référence pour l'innovation et l'action. Vous pouvez aussi consulter la collection HAL dédiée à la revue <https://hal.inrae.fr/ARINRAE-INNOVAGRO>

Christian Huyghe
INRAE



Carrefours de l'innovation INRAE
Agriculture / Alimentation / Environnement

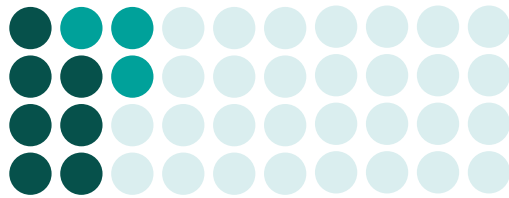


Quelques chiffres sur les projets présentés

L'appel à projets

"Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes"

40 lettres d'intention évaluées



7 projets complets financés
3 projets financés en gré-à-gré



Début des projets

2020

Pour les 11 projets présentés

3,94
Millions d'€

subventions totales versées

Financés par



400K€

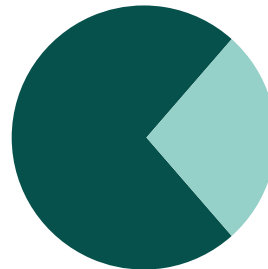
subvention la + haute

155K€

subvention la + basse

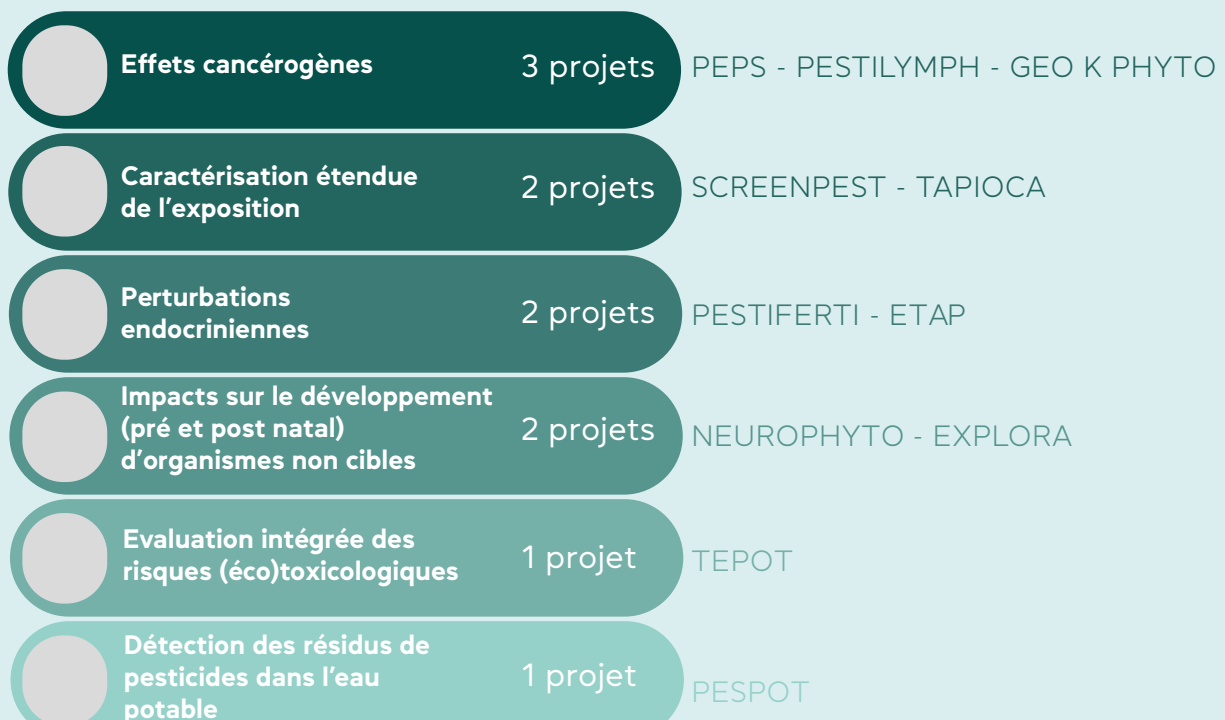
Les projets présentés dans ce livret

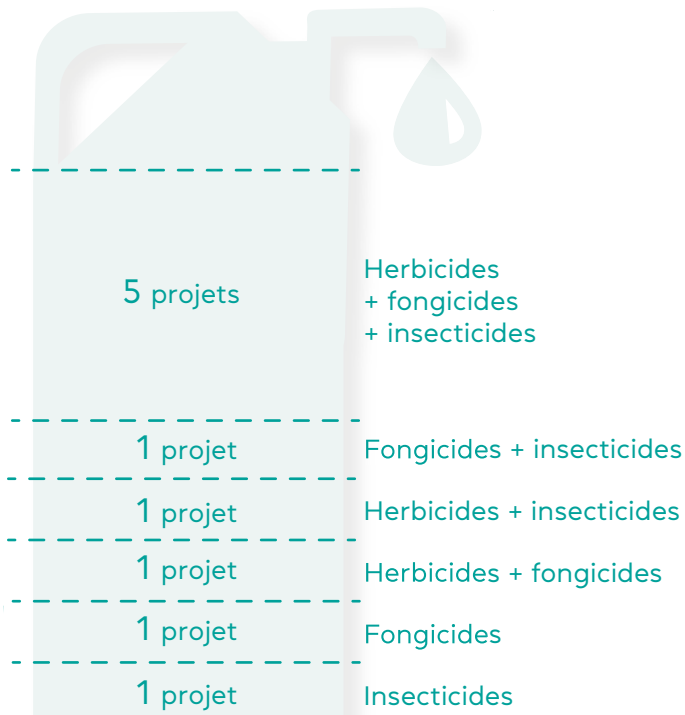
8 projets
Santé humaine



3 projets
Santé des écosystèmes

Thématiques




**Quel(s) produit(s)
phyto étudié(s)?**

Les cultures étudiées


 Fin des projets
2024

Quelles suites ? Aperçus des projets en cours de réalisation

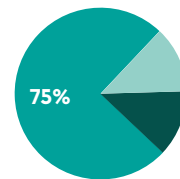
L'appel à projets "Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes vers une approche «Une Seule Santé»". [En savoir plus](#)


 Début des projets
2023
 fin prévue : 2026

 6 projets
 complets
 financés

 2 projets
 financés en
 gré-à-gré

3,6
 Millions d'€
 subventions totales
 versées

 6 projets
 santé humaine
 ET
 des écosystèmes

 1 projet
 Santé des
 écosystèmes

 1 projet
 Santé
 humaine

L'appel à projets "Quantifier les bénéfices/risques de changements de pratiques agricoles, en termes d'indicateurs précoces d'impacts à la fois sur la santé humaine et les écosystèmes dans une approche interdisciplinaire conduite à l'échelle d'un territoire" [En savoir plus](#)


 Début des projets
2025
 fin prévue : 2028

 2 projets
 complets
 financés

 1 projets
 financés en
 gré-à-gré

2.86
 Millions d'€
 subventions totales
 versées

 3 projets
 santé humaine
 ET
 des écosystèmes




Présentation des intervenants et intervenantes



**Juan-Manuel
Ariza-Chacon**

Fonction
Etablissement

Épidémiologiste, maître de conférences à ONIRIS, Nantes. Ses recherches explorent le rôle de la nutrition animale en tant que levier pour atteindre un équilibre

entre santé, production et impact environnemental dans les systèmes d'élevage. Depuis 2 ans, il dirige un programme conjoint en « Santé Globale » avec Nantes Université, visant à développer les compétences pour anticiper et répondre aux défis sanitaires émergents dans un contexte de changements globaux.

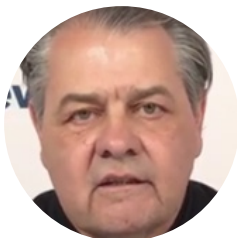


**Isabelle
Baldi**

Professeur des Universités, Directrice
de l'équipe EPICENE du centre INSERM

Professeur des Universités et praticienne hospitalière en médecine du travail à l'Université de Bordeaux. Co-directrice de l'équipe EPICENE au sein de l'INSERM

U1219, ses recherches portent sur l'épidémiologie des cancers et les expositions environnementales. Elle a coordonné plusieurs projets, dont le Registre des Tumeurs du Système Nerveux Central en Gironde et la cohorte AGRICAN.



**Gérard
Bernadac**

Médecin du travail
MSA

Médecin du travail à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) du Languedoc, au sein de la Direction Santé-Sécurité au travail,

à la Direction Déléguée aux Politiques Sociales. Il est médecin conseiller technique national chargé du risque chimique.



Anthony Bertucci

Fonction

Etablissement

Chercheur en biologie moléculaire et écotoxicologie à Ifremer Nantes. Ses travaux portent sur l'impact des contaminants sur le microbiome des espèces marines et les

conséquences sur la santé des écosystèmes. Il travaille actuellement sur le rôle du microbiome dans la santé des huîtres creuses. Il est l'auteur d'une [publication](#) sur le microbiome des anguilles en région Aquitaine montrant l'impact des produits phytosanitaires.



Sylvain Chamot

Fonction

Etablissement

Médecin du travail au CHU Amiens-Picardie, responsable local du Centre Régional de Pathologies Professionnelles et Environnementales des Hauts-de-France et

de la consultation « Pesticides et pathologies pédiatriques ». Chercheur sur les perturbateurs endocriniens et la thyroïde (UMR PériTox UPJV/INERIS).



Jeanne Garric

Membre du CSO R&I

Directrice de recherche INRAE Retraîtée

Ecotoxicologue à INRAE, ses travaux de recherche ont concerné la caractérisation des dangers et l'évaluation du risque toxique associé à la pollution chimique dans les

écosystèmes. Ensuite, chargée de mission pour la DGRI du MESR, elle a, entre-autre, suivi les actions du plan Chlordécone IV aux Antilles. Elle a aussi contribué à divers conseils scientifiques dont ceux de l'ANSES et de l'Agence de l'eau Rhône Méditerranée.



**Patrick
Giraudoux**
 Chercheur en écologie et biologie
Université Louis Pasteur

Chercheur en écologie et biologie de la conservation et professeur émérite à l'Université Marie et Louis Pasteur. Il étudie les interactions entre paysage, populations

de petits mammifères, prédateurs, pathogènes et transferts de toxiques, et leurs impacts sur les socio-écosystèmes. Il s'intéresse sur cette base aux relations entre écologie et santé et aux conflits entre humanité et faune sauvage. Il a été membre du CoVARS et a participé à l'évaluation Nexus de l'IPBES.



**Stéphane
Pesce**
 Directeur de Recherche
INRAE

Directeur de Recherche INRAE en écotoxicologie microbienne dans l'Unité RiverLy, il étudie depuis 20 ans l'impact des contaminants chimiques dans les

écosystèmes aquatiques. Il a co-piloté l'expertise scientifique collective INRAE-Ifremer sur les impacts des produits phytopharmaceutiques sur la biodiversité.



**Guillaume
Tixier**
 Journaliste indépendant

Journaliste indépendant spécialisé en environnement et développement durable. Après avoir exercé dans la presse écrite nationale, il travaille pour des acteurs

institutionnels et associatifs : ADEME, AESN, IGN, DGALN, FRM, réseau CLER... Il anime régulièrement des colloques et des conférences.



Présentation des modérateurs et modératrices



**Cécile
Chevrier**
 Directrice de recherche
 INSERM

Cécile Chevrier est directrice de recherche à l'Inserm ; elle conduit des études d'expologie et d'épidémiologie pour évaluer le rôle possible de l'exposition à des contaminants

chimiques, professionnels des parents et environnementaux, sur la santé de l'enfant



**Sandra
Leguyader-Peyrou**
 Epidémiologiste
 Université de Bordeaux - INSERM

Épidémiologiste spécialisée dans les lymphomes depuis 24 ans, mes recherches s'intéressent aux facteurs (inégalités sociales, biologiques, environnementaux) influençant

la prise en charge du patient, son traitement et sa survie



**Jérôme
Moreau**
 Professeur
 La Rochelle Université

Chercheur au sein l'équipe Résilience du Centre d'Etudes Biologiques de Chizé, les travaux de Jérôme Moreau portent sur les effets sublétaux des produits phytosanitaires

utilisés en agriculture sur la physiologie, le comportement et la reproduction des oiseaux des plaines agricoles (passereaux, perdrix et busards). Un des buts de ses travaux est de démontrer les bénéfices de l'AB pour la santé des espèces non cibles et déterminer si les oiseaux peuvent servir de bio sentinelle de la qualité du milieu. Ils portent également sur la mise en place de programmes de lutte biologique comme alternative aux pesticides, contre un des principaux ravageurs de la vigne (l'eudémis de la vigne).

MATIN

08h30 Accueil

09h00 Introduction/Présentation du programme

Laurence DEFLESSELLE – Directrice générale d'ONIRIS,

Sonia LEQUIN – Chargée d'animation Ecophyto R&I

Contexte et enjeux

Marc MORONI – Sous-directeur de la Recherche, Pôle ministériel Aménagement du Territoire et Transition écologique, Ministère de la Transition Ecologique

Adeline CROYÈRE – Sous-directrice Prévention des risques liés à l'environnement et l'alimentation, Ministère de la Santé

Bruno QUESNEL – Directeur du pôle recherche et innovation de l'Institut National du Cancer et directeur de l'Institut Thématique Cancer de l'INSERM,

Jeanne GARRIC – Comité Scientifique d'Orientation Recherche et innovation Ecophyto (CSO R&I)

09h30 Caractérisation de l'exposition et des effets : Quelles méthodes ? Quels indicateurs ? Quels verrous ?

Modération par Jérôme MOREAU (La Rochelle Université)

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

Par Laurent DEBRAUWER – INRAE

GEO-K-PHYTO : Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France

Par Sébastien ORAZIO – UNICANCER

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

Par Christelle MARGOUM – INRAE

TEPOT : Evaluation des effets toxicologiques et écotoxicologiques des produits phytopharmaceutiques utilisés sur la culture de la pomme de terre

Par Sébastien LEMIÈRE – Université de Lille

PESPOT : Occurrence de pesticides ultra polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables

Par Emmanuelle VUILLET – Université Lyon 1 CNRS

Questions – Réponses

11h10 Pause

11h40 Impacts sur la fertilité et le développement d'organismes non cibles

Modération par Sandra LEGUYADER-PEYROU (Institut Bergonié)

PESTIFERTI : Exposition environnementale de produits phytosanitaires à effet perturbateur endocrinien : un lien avec l'infertilité féminine ?

Par Joëlle DUPONT – INRAE

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

Par Florence ZEMAN – INERIS



EXPLORA : Expositions aux pesticides au stade larvaire et conséquences sur les traits d'histoire de vie des ouvrières et des reines chez *Apis mellifera*
Freddie-Jeanne RICHARD – INRAE

Questions – Réponses

12h40 Repas

APRES-MIDI

14h00 Santé des travailleurs agricoles

Modération par Cécile CHEVRIER – INSERM

PEPS : Exposition professionnelle aux pesticides en milieu professionnel agricole et cancers de la prostate et du sein
Par Pierre LEBAILLY – INSERM

ETAP : Exposition des travailleurs agricoles aux produits phytopharmaceutiques en vergers de pommiers : de la contamination à l'impact endocrinien
Par Sonia GRIMBUHLER – INRAE

PESTILYMPH : Lymphomes non hodgkiniens et pesticides
Par Séverine TUAL – INSERM

Questions – Réponses

15h00 Une seule santé et les enjeux de veille et anticipation des risques liés aux produits phytopharmaceutiques

Par Patrick GIRAUDOUX – Université Marie & Louis Pasteur

15h30 Pause

15h55 Comment aller vers des approches respectueuses de la santé humaine et des écosystèmes dans le changement des pratiques agricoles ?

Table ronde animée par **Guillaume TIXIER** – Journaliste indépendant
 avec la participation de :

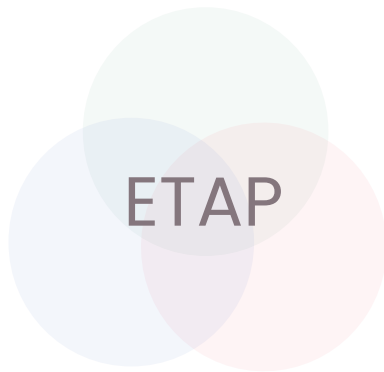
Juan-Manuel ARIZA-CHACON – ONIRIS,
Isabelle BALDI – INSERM,
Gérard BERNADAC – MSA,

Anthony BERTUCCI – Ifremer,
Sylvain CHAMOT – CHU Amiens-Picardie & UPJV,
Stéphane PESCE – INRAE

17h00 Bilan & perspectives

Jeanne GARRIC – Comité Scientifique d'Orientation Recherche et innovation Ecophyto (CSO R&I)

17h15 Fin de colloque



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

Responsable scientifique



Sonia GRIMBUHLER
INRAE
sonia.grimbuhler@inrae.fr

Partenaires

- ◆ INRAE : Toxalim & ITAP
- ◆ Phytocontrol

Financements

Coût total du projet : 723 891€

Montant de la subvention OFB : 399 998 €

Le projet en bref

L'exposition des travailleurs agricoles aux produits phytosanitaires et les impacts sanitaires chimiques qui en résulteraient sont peu évalués.. Nous proposons d'étudier le transfert des produits phytosanitaires vers une trentaine de travailleurs agricoles, leur exposition potentielle et réelle et leur contamination systémique aux cours de 3 tâches (éclaircissage, récolte, dépliage des filets), effectuées dans des vergers de pommiers du Tarn et Garonne et d'en déterminer le potentiel impact endocrinien. Ceci afin de co-construire avec ces travailleurs agricoles des Phrases de Préventions et de Recommandations pour la rentrée de ces travailleurs dans les vergers après les traitements phytosanitaires.

Exposition

Vergers de pommiers

Produits phytosanitaires

Travailleurs agricoles

Perturbateurs endocriniens



Contexte et principaux objectifs

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

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

De là, découle 2 objectifs plus spécifiques

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

- ◇ le niveau de contamination résiduel sur les pommiers avec lesquels ils sont en contact lors de leurs présences dans le verger ;
- ◇ leur contamination externe lors de l'accomplissement de ces tâches ;
- ◇ leurs contaminations systémiques par l'analyse des résidus dans le sang, les urines ou leurs cheveux.

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

Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

Les premiers résultats montrent qu'une quinzaine de produits phytosanitaires peuvent contaminer les pommiers. En conditions réelles, sans ports d'EPI, l'exposition de certains travailleurs agricoles pourraient, durant l'éclaircissage, dépasser la dose d'exposition acceptable (Acceptable Operator Exposure Level, AOEL) du Dithianon (+200%) principalement par un contact des avant-bras avec le feuillage.

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

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



Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

◆ Exposé oral au Congrès du GFP (mai 2022, Namur ; Belgique). Exposition des Travailleurs agricoles aux produits phytosanitaires dans les pommeraies. Sonia GRIMBUHLER, Louisa MEDIOUNI, François LAURENT

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

◆ Présentation ETAP aux arboriculteurs du Tarn et Garonne



EXPLORA

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

Responsable scientifique



Freddie Jeanne RICHARD

INRAE

freddie-jeanne.richard@inrae.fr

Directrice de recherche à l'INRAE au sein de l'unité Abeilles et environnement d'Avignon. Ses recherches portent sur les facteurs de stress pouvant altérer le comportement ou la physiologie des insectes notamment des pollinisateurs comme l'abeilles à miel. Dans le cadre de cet appel à projet Ecophyto, elle s'intéresse aux effets sublétaux des pesticides. En parallèle, Freddie-Jeanne Richard coordonne un Master Erasmus Mundus en Ecologie Appliquée. Elle intervient aussi auprès de divers publics sous forme de conférence, et est engagée dans la vie associative en faveur de la biodiversité. Elle est co-créatrice du jeu Be Happy Bees.

Partenaires

- ◆ Université de Poitiers CNRS
- ◆ INRAE Le Magneraud, unité APIS

Financements

Coût total du projet : 591 733 €

Montant de la subvention OFB : 313 336 €

Le projet en bref

La perte de biodiversité représente un enjeu majeur sur le fonctionnement des écosystèmes naturels et notre agriculture. L'utilisation des pesticides fait l'objet de tests, avant leurs mises sur le marché, afin de limiter les impacts sur les espèces non-cibles comme les pollinisateurs. Pourtant les populations d'abeilles sont toujours en déclin avec des surmortalités des colonies. Dans ce projet nous regardons les effets d'insecticides et de fongicides utilisés sur les grandes cultures et à des doses environnementales. Nos résultats montrent relativement peu de mortalité mais des effets sur le comportement et la physiologie des abeilles. Elles sont vivantes mais vivent moins longtemps ou sont moins performantes ou plus sensibles à des facteurs de stress additionnels comme des conditions météorologiques défavorables. L'exposition des jeunes reines entraîne des conséquences négatives sur leur physiologie et leurs colonies.

Traits d'histoire de vie

Espèces non-cibles

Effets sublétaux

Long terme

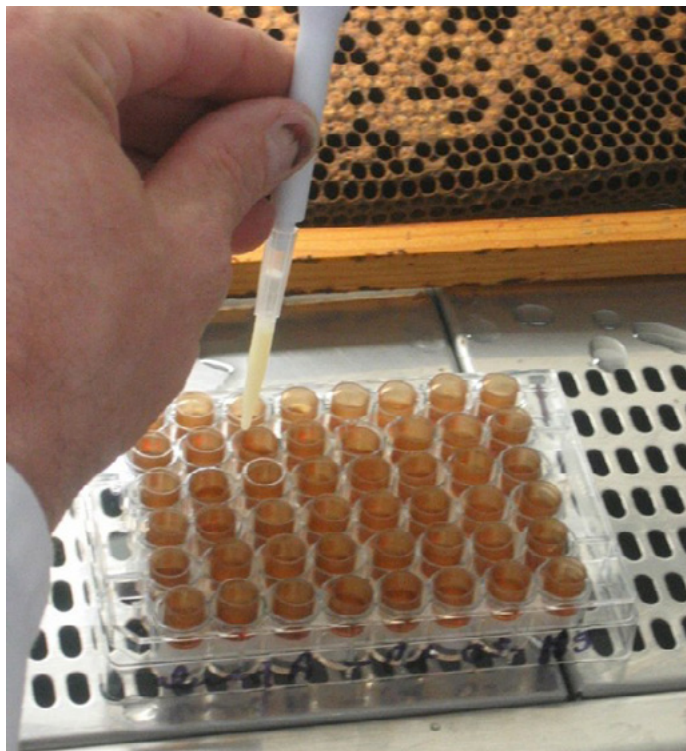
Ecotoxicologie



Contexte et principaux objectifs

Les populations de pollinisateurs chutent de façon drastique depuis plusieurs années. Les abeilles sauvages et domestiques sont des agents de pollinisation essentiels pour l'équilibre des écosystèmes, le maintien de la diversité floristique et la production agricole. En milieu naturel, les colonies d'abeilles sont exposées à de multiples facteurs de stress. Bien que les effets de ces facteurs soient examinés attentivement, aucune étude antérieure n'a pu les corrélés les pertes de colonies à un facteur unique. De plus, peu d'études s'intéressent à l'impact des pesticides sur le long terme. Nos travaux visent à mieux comprendre les effets de certains pesticides, dans des conditions réalistes d'exposition sur le terrain, sur le fonctionnement de la colonie via le suivi des individus qui la compose. Notre projet permet de considérer les effets non-intentionnels de pesticides à des doses considérées comme non létales sur une espèce non-cible. Nous avons évalué l'éco-dynamisme des impacts, sur les abeilles (*Apis mellifera*), suite à des expositions au stade larvaire et/ou adulte sur les traits d'histoire de vie des individus adultes, le comportement et la physiologie des ouvrières, ainsi que la physiologie des reines, leur capacité reproductrice, et les performances de leurs colonies. **Notre projet permettra de mieux comprendre les effets d'expositions à court, moyen et à long terme sur des espèces non cibles.**

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



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



Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

Nous avons testé le boscalid sur deux castes d'abeilles à miel : les ouvrières et les reines, nécessitant des protocoles spécifiques.

1. Les effets potentiels du boscalid sur les traits d'histoire de vie des ouvrières exposées à différents stades de développement (larves et/ou adultes) et les conséquences globales sur la taille de la population des colonies et la production de miel sont évalués. Nous avons également comparé leurs traits d'histoire de vie sur trois saisons (mai, juin et août) dans des conditions de terrain. Les abeilles sont exposées au stade larvaire suivant un protocole *in vitro*, puis elles sont marquées individuellement avec des puces d'identification par radiofréquence (RFID) et suivies tout au long de leur vie. Nos résultats montrent que l'exposition au boscalid affecte de manière significative à la fois les larves et les abeilles adultes. L'exposition des larves au boscalid retarde l'émergence des jeunes abeilles. Les traits d'histoire de vie des abeilles adultes fluctuent selon les saisons et peut entraîner une diminution significative de la durée de vie (moins 29,9 %) lorsque les larves ou les adultes sont exposés. Ces diminutions peuvent s'expliquer par une perturbation de l'activité précoce : une recherche alimentaire précoce de 1,49 jour pour le premier vol, et la probabilité de retour après le premier vol est divisée par 1,4. De plus, à partir de logiciel de simulation, nos données révèlent que les colonies simulées sont plus sensibles au boscalid lorsqu'elles sont exposées au printemps, avant la période de croissance de la colonie, avec une réduction de la taille de la population de 18,5 % et de la production de miel de 13,0 %.

De plus, à la suite d'une exposition chronique, nous avons mesuré la survie, le temps de développement et l'expression des gènes chez les larves et chez les ouvrières de dix jours. Les gènes analysés étaient impliqués dans l'immunité, la détoxification, le développement et l'activité mitochondriale. Nous n'avons trouvé aucun impact significatif du boscalid sur la survie des larves et leurs émergences. Les gènes liés au cytochrome b, à la succinate déshydrogénase et la catalase étaient régulée négativement chez les larves et les adultes exposés au boscalid, bien que les différences n'étaient pas significatives par rapport au témoin solvant, et une surexpression du gène de la vitellogénine.



V. Desclos Le Peley

2. L'exposition des reines immatures à des doses sublétales de Pictor Pro (formule commerciale du boscalid) perturbe les vols nuptiaux, comme l'indique la forte augmentation de la mortalité des reines au cours de cette période et une diminution du nombre de spermatozoïdes stockés dans la spermathèque des reines survivantes. L'exposition des reines au boscalid a également eu des conséquences néfastes sur les colonies qu'elles ont établies plus tard en termes de production de couvain, de taux de parasitisme (*Varroa destructor*) et de stockage du pollen. Des perturbations similaires ont été trouvées dans des études antérieures en exposant directement les ouvrières ou la colonie entière, suggérant ainsi des effets transgénérationnels du boscalid via des altérations épigénétiques. Les différences que nous avons observés au niveau de la colonie correspondent à



des conditions de stress nutritionnel et pourraient résulter d'un apport énergétique réduit de la reine aux œufs. Les reines exposées présentaient une diminution des niveaux d'expression de la vitellogénine, une protéine impliquée dans la formation des corps jaunes des œufs.



Abeille pollinisatrice visitant une fleur avec une pelote de pollen bien charnue.

Crédit photo : Freddie-Jeanne Richard

Perspectives futures...

...en termes de transfert

Ces résultats mettent en évidence les risques sublétaux induit par l'exposition au boscalid, utilisé comme fongicide-SDHI, aux abeilles individuelles et aux colonies. Nos résultats montrent la nécessité d'intégrer des paramètres non létaux dans les méthodes d'évaluations des risques liés à leur utilisation dans les paysages agricoles. De plus, le boscalid affecte les reines et donc la nécessité d'inclure les effets sur les individus reproducteurs dans les caractères mesurés lors des procédures d'évaluation des risques liés aux pesticides. Face à la diversité des fongicides et autres pesticides, nos résultats permettent d'alerter sur les effets potentiels des autres molécules chimiques.

...en termes de recherche

Nos résultats montrent la complexité des effets des pesticides. Les effets non létaux, parfois difficiles à évaluer, affaiblissent les pollinisateurs et leur colonie. De plus, nous avons observé des fortes variations entre les répétitions liées aux effets d'un stress additionnel sur les individus exposés. Elles deviennent plus sensibles et ces effets ne sont pas pris en considération lors des évaluations des pesticides.

De plus, une exposition, sur une courte durée, des reines peut avoir des conséquences les performances de la colonie et le comportement des ouvrières. Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes impliqués derrière ces résultats.

Les résultats sur les autres molécules testées sont en cours de valorisation.



Livrables, valorisation et transfert :

◆ Actualités scientifiques et institutionnelles de l'Institut Ecologie et Environnement (INEE) du CNRS. Publié le 4 avril 2023. <https://www.inee.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/un-fongicide-tueur-et-perturbateur-de-la-reproduction-chez-labeille>

◆ FJ Richard, Pesticides et abeilles : comment les fongicides s'attaquent à la reine. The conversation, 14 mai 2023

Publications et colloques scientifiques

Colloque internationaux :

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

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

◆ Pineau M., Lirand T., Gâteau S., Aupinel P., Richard F-J., 2023. Effects of fungicide exposure on reproduction in *Apis mellifera*: an integrative study. Communication orale. International Branch of the Entomological Society of America. 24-26 avril congrès virtuel.

◆ Gomes E., V. Delafont, S. Gâteau, P. Aupinel, F-J Richard., 2023 Consequences of pesticide exposure on gut bacterial diversity in honeybee queens. Seconde international congress on bee sciences, ONLINE 14, 15 et 16 juin 2023

◆ Desclos Le Peley V, Gâteau S, Raboteau D, Moreau-Vauzelle C, Aupinel P, Requier F, Richard F-J, 2023. Effect of a common fungicide on the workers activities after early and repeated exposure. ONLINE 14, 15 et 16 juin 2023

◆ Pineaux M., Lirand T., Gâteau S., Aupinel P., Richard F-J., 2024. L'exposition des reines d'abeilles à un fongicide perturbe les vols nuptiaux et la dynamique de la colonie, International Congress in Ecology and Evolution. Lyon 21-25 octobre 2024.

Colloque nationaux :

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

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

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

◆ Gomes E., Delafont V, Gâteau S, Aupinel P., Richard F-J., 2023. Pesticides impair gut bacterial



diversity in honeybee queens (*Apis mellifera*). Communication orale REID, 24-26 mai, Poitiers.

- ◆ Gomes E., Grateau S, Aupinel P., Richard F-J., 2023. Conséquences de l'exposition à un insecticide et deux fongicides sur le comportement de reproduction des reines chez l'abeille domestique (*Apis mellifera*). Com. Poster. 52^{ème} Colloque de la SFECA, 23-25 mai, Tours
- ◆ Gomes E., Grateau S, Aupinel P., Richard F-J., 2023 Effet des pesticides sur la diversité bactérienne du système digestif des reines d'abeilles. Workshop Effets non-intentionnels, Com. Orale. Toulon, 13-17 novembre
- ◆ Pineau M., Aupinel P., Richard F-J., 2023. Effects of fungicide exposure on reproduction in *Apis mellifera* : an integrative study.. 31^{ème} colloque de la section Française IUSSI-SF, Com Orale. Toulouse 28-30 Aout 2023
- ◆ Desclos Le Peley V.; Grateau S.; Raboteau D.; Moreau-Vauzelle C.; Laverre T., Chevallereau C., Aupinel P; Richard F-J. Effect of a common fungicide on gene expression and activity of honey bees. Colloque 31^{ème} colloque de la section Française IUSSI-SF, Com Orale. Toulouse. 28-30 Aout 2023
- ◆ Desclos Le Peley V, Requier F, Aupinel P. Richard F-J 2024. L'exposition réaliste au boscalid réduit la durée de vie des abeilles mellifères et perturbe la dynamique des colonies. 52^{ème} édition du congrès du Groupe Français de recherches sur les Pesticides. Com. Affichée. Lyon 22-24 mai

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

- ◆ Richard F-J., Présentation orale du projet. Assemblée générale association des apiculteurs, Naintré 9 avril 2022.
- ◆ Richard F-J., 44^{ème} Congrès de la Fédération national des organisations sanitaires apicoles départementales - FNOSAD - LSA, Boulazac, Périgueux 13 au 15 octobre 2023
- ◆ Richard F-J., 2024. Assemblée générale de l'Association de la Maison de l'Abeille et de la Nature, Châtelleraut 26 janvier
- ◆ Richard F-J., 2024. Webinaire sur les pesticides et les pollinisateurs organisé par l'UNAF dans le cadre de la semaine Pour les Alternatives aux Pesticides. 26 mars
- ◆ Richard F-J. 2024. Évaluer les effets différés de pesticides sur les ouvrières et la reine chez l'abeille mellifère : du gène à la colonie. 2^{ème} Congrès International d'Apiculture et d'Apithérapie, Tours 11-13 octobre

Publications scientifiques

- ◆ Desclos Le peley V, Laverre T., Grateau S., Moreau-Vauzelle C, Raboteau D, Aupinel P, Richard F-J Impact of exposure of larvae to Boscalid at field concentrations on gene expression in honey bees, accepted in *Apidologie*.
- ◆ Desclos Le peley, V, Grateau S., Moreau-Vauzelle C, Raboteau D, Chevallereau C, Requier F, Aupinel P, Richard F-J. 2024 Experimental ecotoxicology procedures interfere with honey bee life history. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 43 (6): 1320-1331
- ◆ Pineaux M, Grateau S, Lirand T, Aupinel P, Richard F-J., 2023. Honeybee queen exposure to a widely



used fungicide disrupts reproduction and colony dynamic. Environmental Pollution. 322, 121131.

Articles de valorisation/vulgarisation :

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

◆ Actualités scientifiques et institutionnelles de l'Institut Ecologie et Environnement (INEE) du CNRS. Publié le 4 avril 2023. <https://www.inee.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/un-fongicide-tueur-et-perturbateur-de-la-reproduction-chez-labeille>

◆ FJ Richard, Pesticides et abeilles : comment les fongicides s'attaquent à la reine. The conversation, 14 mai 2023

◆ Abeilles & Fleurs. le rendez-vous du mois. N° 861 - Juillet-Août 2023 ; Union Nationale de l'Apiculture Française

◆ Richard F-J., 2023. Comment les fongicides impactent une espèce non-cible : l'abeille domestique. La santé de l'abeille, Nov-Dec 318 : 56-64

Autres valorisation

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

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

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

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

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

◆ Richard F-J. Espace des Sciences, Rennes. « Butineuses oui mais pas seulement ». Janvier 2023.

◆ Street science, à Poitiers, depuis mai 2023, texte accessible avec QRCode dans les rues de Poitiers.

◆ Interview 7 à Poitiers 5 avril 2022

◆ Septembre 2023 Interview Pollinis

◆ Pint of Science 11 mai 2022. Les scientifiques débarquent dans les bars. «Better Call Soil: écologie et juridiction des pesticides».

◆ France culture, Les matins du samedi. Interview F-J Richard, 20 mai 2023

◆ Emission Radio RCF « Je pense donc j'agis » Présentée par Melchior Gormand et Anne Kerléo (9h-10H) L'espèce humaine est-elle menacée par la disparition des insectes ? , invitée principale. 13 juin 2023



GEO-K-PHYTO

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

Responsable scientifique



Alain MONNEREAU

Institut Bergonié
a.monnerEAU@bordeaux.unicancer.fr

Directeur scientifique du registre des Hémopathies Malignes de Gironde depuis sa création en 2002 (Institut Bergonié, Bordeaux, France) et chercheur au sein de l'équipe INSERM UMR-S 1219, «Epidémiologie des Cancers et Expositions Environnementales (EPICENE)», Centre de Recherche en Santé des Populations de Bordeaux – Université de Bordeaux, France. Je suis également membre du Conseil d'Administration du réseau Français des Registres de cancer - Francim (Trésorier depuis juin 2024) après avoir assuré sa présidence de 2015 à 2021.

Présenté par



Sébastien ORAZIO

Institut Bergonié / INSERM
s.orazio@bordeaux.unicancer.fr

Statisticien et chef de projet des Centre de Lutte Contre les cancers spécialisé dans la surveillance épidémiologique des hémopathies malignes (cancers du sang). Egalement chercheur à l'INSERM sur les questions environnements-santé accès sur le cancer (équipe EPICENE du centre de recherche en Santé des Populations de Bordeaux).

Partenaires

- ◆ Institut national de l'information géographique et forestière (IGN)
- ◆ Institut national de la santé et de la recherche médicale INSERM
- ◆ Santé Publique France
- ◆ Institut National du Cancer
- ◆ Réseau des registres des cancers FRANCIM
- ◆ Institut Bergonié

Financements

Coût total du projet : 635 250 €

Montant de la subvention OFB : 439 000 €

Le projet en bref

Le projet GEO-K-PHYTO a pour objectif de mettre

en place et tester le fonctionnement d'un dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France. Les méthodes de reconnaissance des parcelles agricoles par IA conjuguées aux données des registres des cancers Français permettent de démontrer la faisabilité d'un tel dispositif.

Surveillance sanitaire

Spatialisation

Cancer

Intelligence artificielle

Environnement



Contexte et principaux objectifs :

Les études épidémiologiques récentes ont ravivé l'inquiétude des riverains des zones traitées par des pesticides, d'autant que la France est l'un des premiers consommateurs européens de ces produits. Pourtant, peu de données existent sur leur impact sanitaire dans les zones agricoles. Le Plan Cancer a souligné l'importance de développer des recherches sur les effets des pesticides en population générale.

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

La caractérisation de cette exposition est estimée indirectement par la proximité des habitations aux cultures agricoles au moment du diagnostic. Pour cela, il est indispensable de disposer de données précises et actualisées sur l'occupation des sols agricoles à grandes échelles et de localiser précisément les patients. L'IGN a mis en œuvre une méthode automatisée pour cartographier les terres arables. Concernant les vignes et les vergers, les travaux sont en cours de réalisation dans le cadre du projet GEO-K-PHYTO et permettent d'apporter une caractérisation fiable sur ces deux catégories agricoles précisément.

Les données ainsi obtenues ont été croisées avec celles des registres du réseau FRANCIM (1,3 million de cas de cancers) pour étudier, dans un premier temps, les hémopathies malignes, fortement présumées liées à l'exposition aux produits phytopharmaceutiques. Le géocodage des adresses des patients permettra d'analyser l'association entre exposition résidentielle et risques de cancer.

Ce système de surveillance a pour vocation d'être pérennisé pour **évaluer l'impact de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques et le risque de survenue de cancers en population générale et au cours du temps.** Il répondra aux préoccupations des riverains et contribuera à la sensibilisation publique. Enfin, il servira aux autorités locales et nationales pour orienter des politiques de réduction de l'usage des pesticides en agriculture.

Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

Le dispositif repose sur les données cliniques des registres des cancers du réseau FRANCIM et sur les données d'expositions aux surfaces culturales obtenues soit à partir de données existantes mais non exhaustive sur le territoire pour les études rétrospective, soit à partir d'une procédure incluant des algorithmes d'Intelligences artificielles en prospectif.

Ce dispositif en deux étapes permet d'étudier, 1) d'abord à grande échelle, le rôle de l'exposition indirecte à la proximité aux parcelles agricoles des riverains (en utilisant nos indicateurs d'expositions indirectes des riverains aux surfaces agricoles) sur le risque de survenue d'un cancer hématopoiétique à l'aide d'études écologiques rapides et peu coûteuses à mettre en place et 2) puis de confirmer (ou non) par des études cas-témoins (évaluant l'exposition à l'échelle individuelle) les signaux observés lors de la première phase d'études écologiques.

Cette preuve de concept a permis de proposer une structure viable d'un dispositif de surveillance santé-environnement et cancer en lien avec l'épandage de produits phytopharmaceutiques agricole à proximité des habitations (voir figure1).



L'autre résultat majeur est la constitution d'un processus de production pérenne de données d'expositions aux surfaces culturales optimisé par des algorithmes d'Intelligence Artificielle. Cette chaîne de production permet de calculer les métriques de proximité et d'intensité pour les 25 millions d'adresses géolocalisées en France issue de la Base Adresse Nationale (BAN).

Le dispositif proposé ne se limite pas aux Hémopathies Malignes étudiées dans cette preuve de concept. L'ensemble des nouveaux cas de cancer identifiés par les registres des cancers pourront faire l'objet d'analyses comparable. Chaque localisation tumorale pourra être analysée séparément. De même, d'autres définitions des expositions aux pesticides peuvent être utilisées, notamment des approches estimant la réalité des types de molécules phytosanitaire et quantités appliquées sur les parcelles.

Finalement, ce dispositif a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de développer un Syndrome Myélodysplasique dans les zones à forte exposition aux surfaces culturales de vignes autour des habitations (OR de 1.6 lorsque le pourcentage de Surface Agricole utile spécifique à la vigne (SAU) est de 80% dans un rayon de 500m autour du lieu d'habitation).

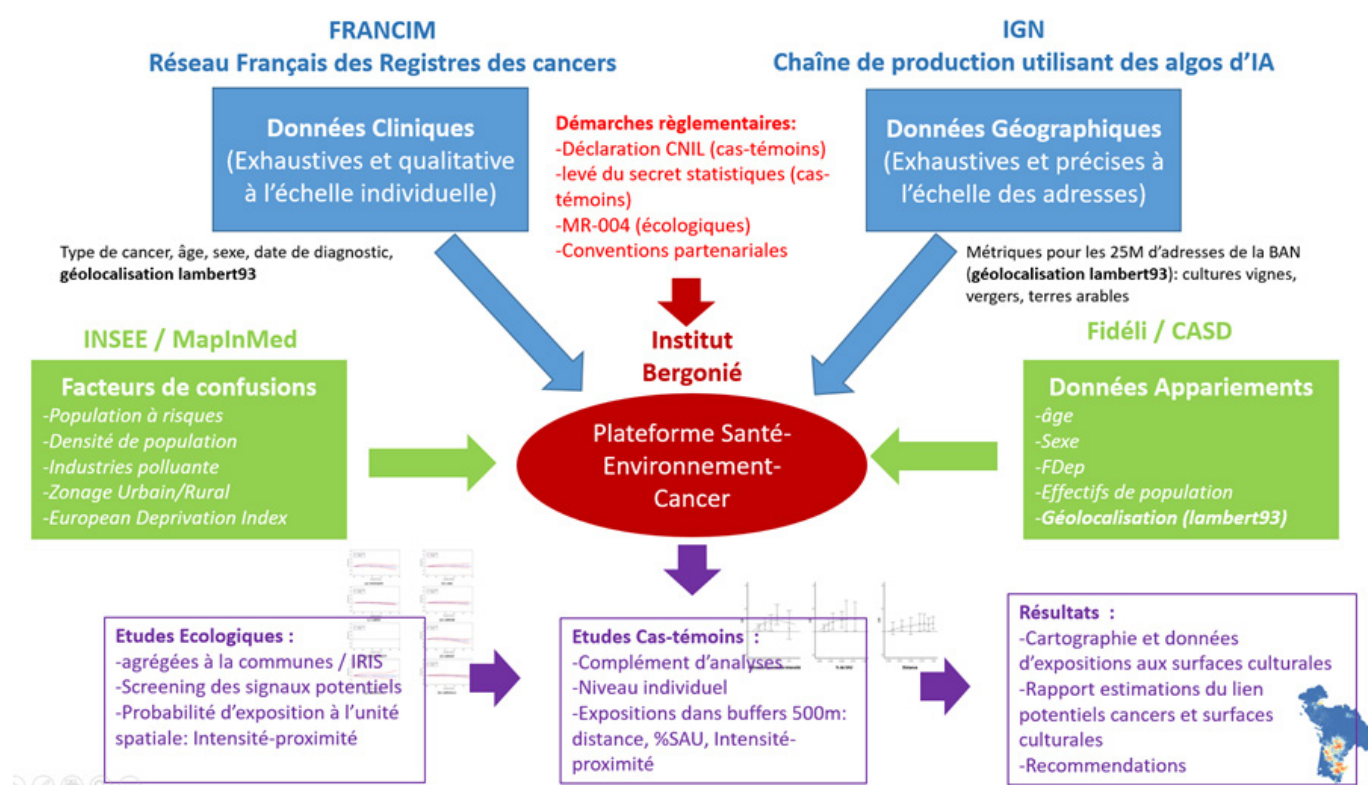


Figure 1 : schéma fonctionnel du dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France.

Bien entendu, ces résultats sont à répliquer et à affiner au regard des limites des méthodes utilisées, notamment dans la définition de l'exposition aux pesticides (proximité aux surfaces agricoles sans information sur les produits utilisés). D'autre part, le type d'étude utilisé fait discuter un éventuel biais écologique. Enfin, la précision de la géolocalisation des adresses, la non prise en compte de l'historique résidentiel des patients sont des facteurs qui seront pris en compte dans les prochaines analyses.



Au final, Nous avons répondu aux différentes tâches du projet GEO-K-PHYTO en proposant :

- Une méthodologie de géolocalisation effective des cas de cancers par les registres du réseau Francim,
- La création d'une base de données avec les métriques nécessaires au calcul des expositions aux surfaces culturales vignes, vergers et terres arables,
- Un processus de pérennisation de la production des données environnementales intégrant des méthodes d'IA en décrivant les méthodologies d'analyses du risque à partir du dispositif mis en place.

Ce dispositif fonctionnel va contribuer à une surveillance au long cours du risque de cancers en lien avec les expositions environnementales des riverains aux pesticides. Il permettra de générer des hypothèses environnementales à la survenue des cancers.

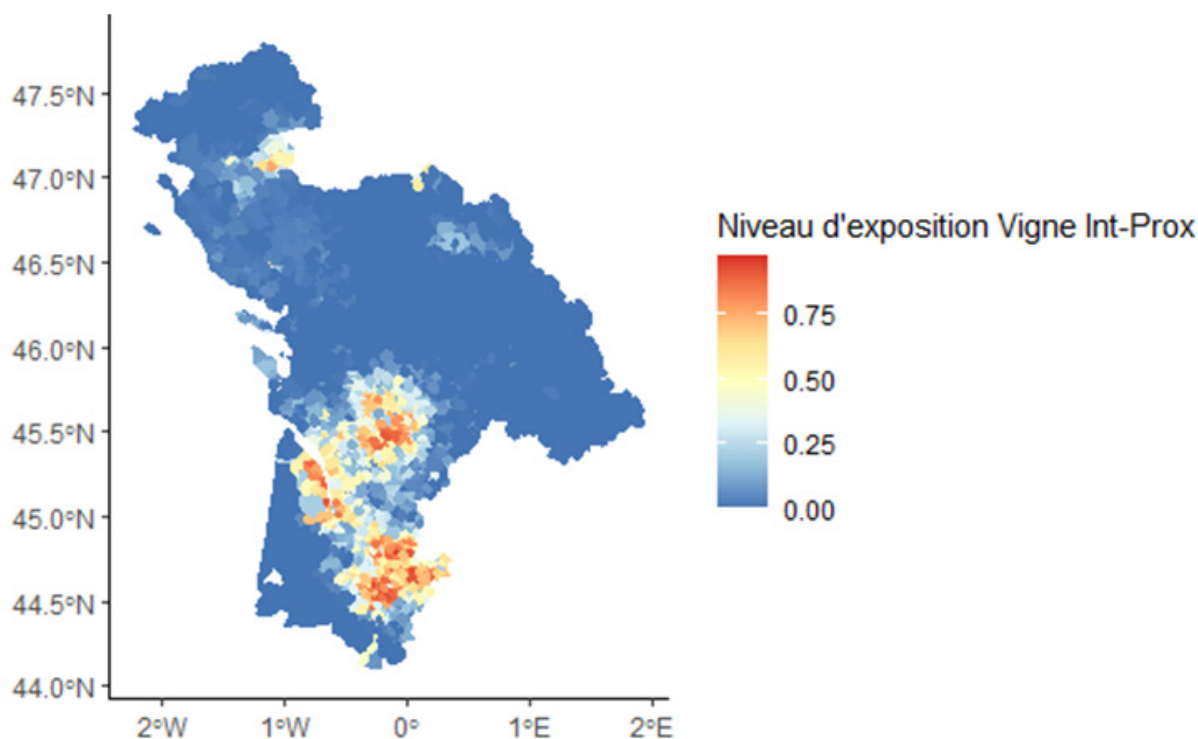


Figure 2 : Cartes des expositions aux surfaces culturales vignes des riverains des zones agricoles (500m) au niveau de la commune pour 8 départements Français (16, 17, 33, 44, 79, 85, 86, 87). Avec 0 pas d'exposition et 1 exposition maximale.

Perspectives futures...

...en termes de transfert

Le dispositif proposé ainsi que les premiers résultats obtenus contribuent à apporter des éléments de réponses clairs à la fois au citoyen et aux décideurs politiques. A partir de ce dispositif et par une évolution des indicateurs d'exposition aux pesticides des riverains des zones agricoles nous sommes en mesure de documenter objectivement l'impact de l'épandage des pesticides sur le risque de



survenue des cancers. La collaboration entre l'Institut Bergonié/équipe INSERM EPICENE et l'IGN peut permettre d'évaluer le coût de mise en place de zone de non-traitement (par exemple), en chiffrant l'exactitude des surfaces impactées par de telles mesures. A terme, ce dispositif apportera également des informations complémentaires en cas de réévaluation des autorisations de mise sur le marché des produits phytosanitaires.

... en termes de recherche

De nombreux projets scientifiques connexes sont en cours de développement. On peut citer notamment des discussions en cours avec le Centre National d'Études Spatiales (CNES) afin de proposer un indicateur d'exposition aux pesticides plus proche de la réalité des molécules retrouvées dans l'air environnant les habitations. A partir d'une méthode d'analyse de spectrométrie d'absorption issue des clichés satellitaires permettant d'identifier des signatures moléculaires très spécifiques, de telles estimations sont rendus possibles après développement des modèles portant sur des substances actives de pesticides. Ces projets réalisés à partir du dispositif de surveillance proposé vont améliorer les connaissances scientifiques sur l'étiologie des cancers et permettre une surveillance au long cours.

Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques :

- ◆ Roingeard C, Monnereau A, Goujon S, Orazio S et al. Passive Environmental residential exposure to agricultural pesticides and hematological malignancies in the general population: a systematic review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021
- ◆ Application de méthodes d'intelligence artificielle dans la détection des parcelles agricoles afin de produire des indicateurs spatialisés d'exposition indirecte aux pesticides. *Environnement, Risques et Santé*. 2024

Conférences scientifiques et techniques, avec et sans actes

- ◆ Congrès GRELL : congrès des registres de langues latines. Présentation des résultats expositions indirecte aux pesticides et risque d'hémopathies malignes (Mai 2024)
- ◆ Workshop on Spatial Sciences in Cancer Control Meeting (University of Southern California) : « Combining an epidemiological surveillance system focused on health environment with the French cancer registry Network: a geospatial approach. » (Janvier 2023)
- ◆ Congrès Geodatadays : présentation de l'utilisation des données de géolocalisation dans le cadre du projet GEO-K-PHYTO (Septembre 2022)
- ◆ Séminaire de Santé Publique France (SPF) : « Pesticide et approche géographique » (Juin 2022)
- ◆ Congrès GRELL : congrès des registres de langues latines. Présentation du dispositif (Mai 2022)
- ◆ Journée SILAT : « Les géodonnées privées au service de la santé ? » (Mars 2022)



- ◆ Cancéropole GSO : Journée SMAC. “De l’IA vers les méthodes Bayésiennes spatialisées” (Janvier 2022)
- ◆ Congrès Oncosphère – “présentatio du projet GEO-K- PHYTO” (Septembre 2021)
- ◆ Meet’Up Greentech 2021 - « L’agtech qui innove pour la santé et l’environnement ». Présentation de l’étude GEO-K-PHYTO (Octobre 2021)

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

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

Articles de valorisation/vulgarisation

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

Autres valorisations

- ◆ Conseil scientifique de GEO-K-PHYTO (Mai 2022-Janvier 2022)
- ◆ Echange avec les équipes du Green Data For Health. (Septembre 2021)
- ◆ Présentation du volet géographique du projet à la DINUM des Ministères sociaux (Février 2024)



NEUROPHYTO

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

Responsable scientifique



Florence ZEMAN

INERIS

florence.zeman@ineris.fr

Florence Zeman est docteur en écotoxicologie de l'Université Montpellier II et experte en modélisation toxicologique et évaluation des risques. Actuellement chercheuse à l'Ineris, elle travaille sur la modélisation (PBPK) et sur l'évaluation de l'exposition aux contaminants environnementaux dans le cadre de l'exposome.

Partenaires

- ◆ Institut national de l'environnement Industriel et des risques (Ineris)
- ◆ Luxembourg Institute of Health (LIH)
Irset - Inserm UMR 1085
- ◆ Université Paris Cité

Financements

Coût total du projet : 592 000 €

Montant de la subvention OFB : 400 000 €

Le projet en bref

Les périodes prénatales et postnatales constituent des fenêtres de sensibilité pour le neurodéveloppement face aux contaminants chimiques de l'environnement.

Un nombre croissant d'études épidémiologiques et toxicologiques suggère que l'exposition aux pesticides pendant la grossesse et les premières années des enfants pourrait impacter leur santé tout au long de la vie. Le projet NEUROPHYTO a eu pour objectif de fournir des données originales sur l'exposition et l'imprégnation de très jeunes enfants français (3 ans) aux pesticides et de développer des méthodologies innovantes pour une meilleure évaluation des risques liés à ces expositions précoces sur le neurodéveloppement.

Neurodéveloppement

Produits phytosanitaires

Exposition prénatale & postnatale



Contexte et principaux objectifs

Les périodes prénatales et postnatales forment une phase du développement particulièrement sensible aux expositions aux contaminants chimiques de l'environnement. L'exposition à des substances chimiques durant cette période peut être responsable de pathologies apparaissant chez l'enfant ou plus tard à l'âge adulte. Un nombre croissant d'études épidémiologiques et toxicologiques suggère un rôle de l'exposition aux pesticides pendant la grossesse sur la santé des enfants et leur développement. Certains d'entre eux comme les organophosphorés, les organochlorés, les carbamates ou les pyréthriinoïdes sont des composés neurotoxiques suspectés d'exercer une action sur le développement du système nerveux du fœtus et du jeune enfant. Compte tenu des difficultés d'investigation de ce domaine, les études portant sur l'association entre l'exposition à ces substances et le neurodéveloppement sont encore insuffisantes en nombre et par la qualité de la mesure de l'exposition chez l'Homme.

Le projet NEUROPHYTO a eu pour objectif de réaliser tout d'abord un état des lieux de l'exposition et de l'imprégnation aux pesticides des enfants français de la période in utero aux 3 ans et demi

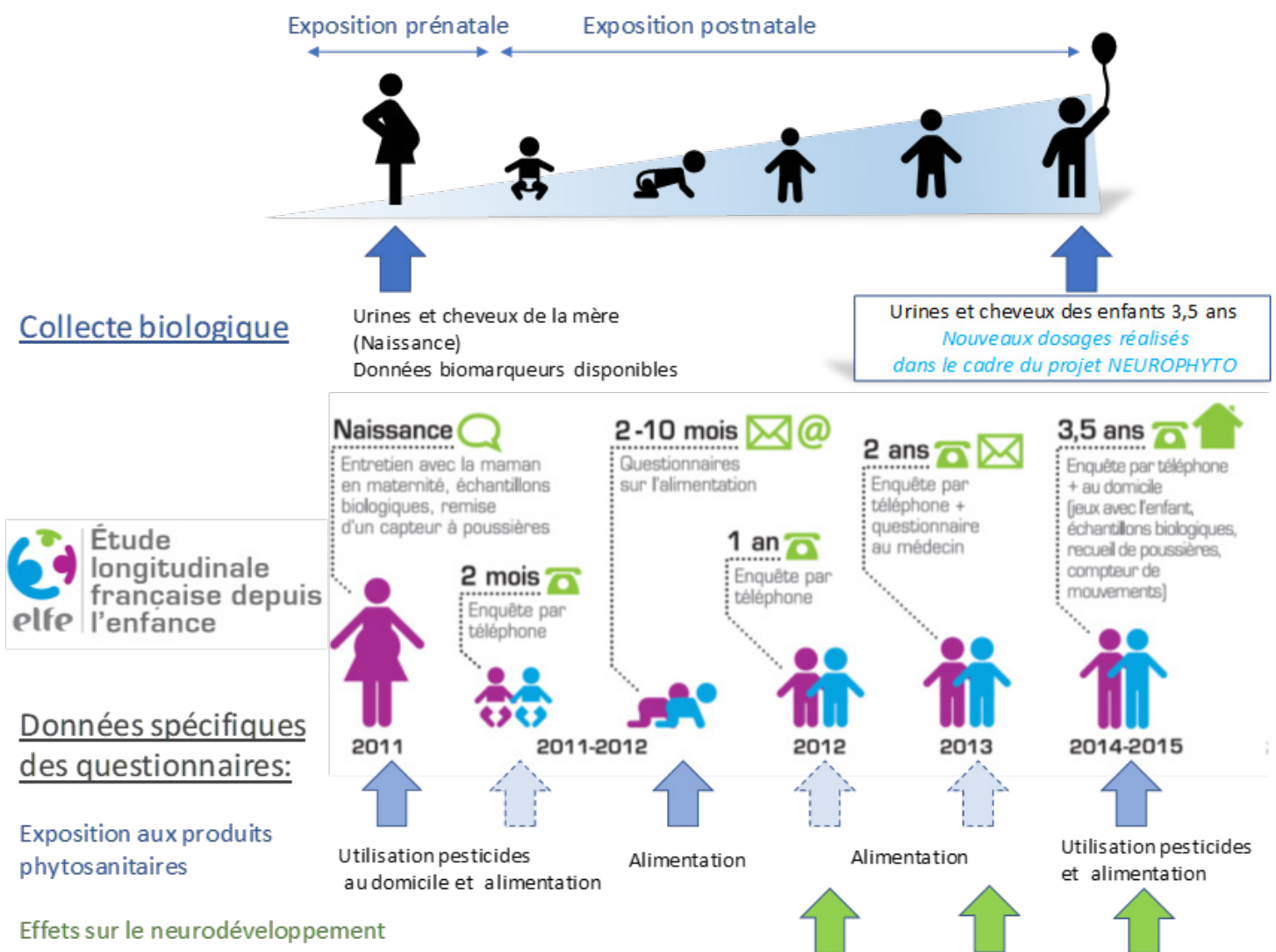


Figure 1 : Données et échantillons de la cohorte Elfe dans le cadre du projet NEUROPHYTO (Zeman, et al., 2023, publié dans le journal environnement risques et santé)



grâce aux dosages de nombreux biomarqueurs d'exposition dans les urines et dans les cheveux de 220 enfants de la cohorte nationale Elfe (Étude longitudinale depuis l'enfance). Les nouvelles mesures d'imprégnation biologique aux pesticides qui ont été réalisées dans le cadre de ce projet viennent s'ajouter celles effectuées par Santé Publique France.

Des méthodologies innovantes comme les modèles PBPK (pharmacocinétique basée sur la physiologie) et des modèles de type chemins d'effets néfastes, appelés modèles AOP pour « Adverse Outcome Pathways », ont été développés. Elles ont permis d'acquérir de nouvelles connaissances sur les expositions des jeunes enfants aux pesticides et leurs potentiels risques associés sur le développement neuropsychologique et moteur des enfants.

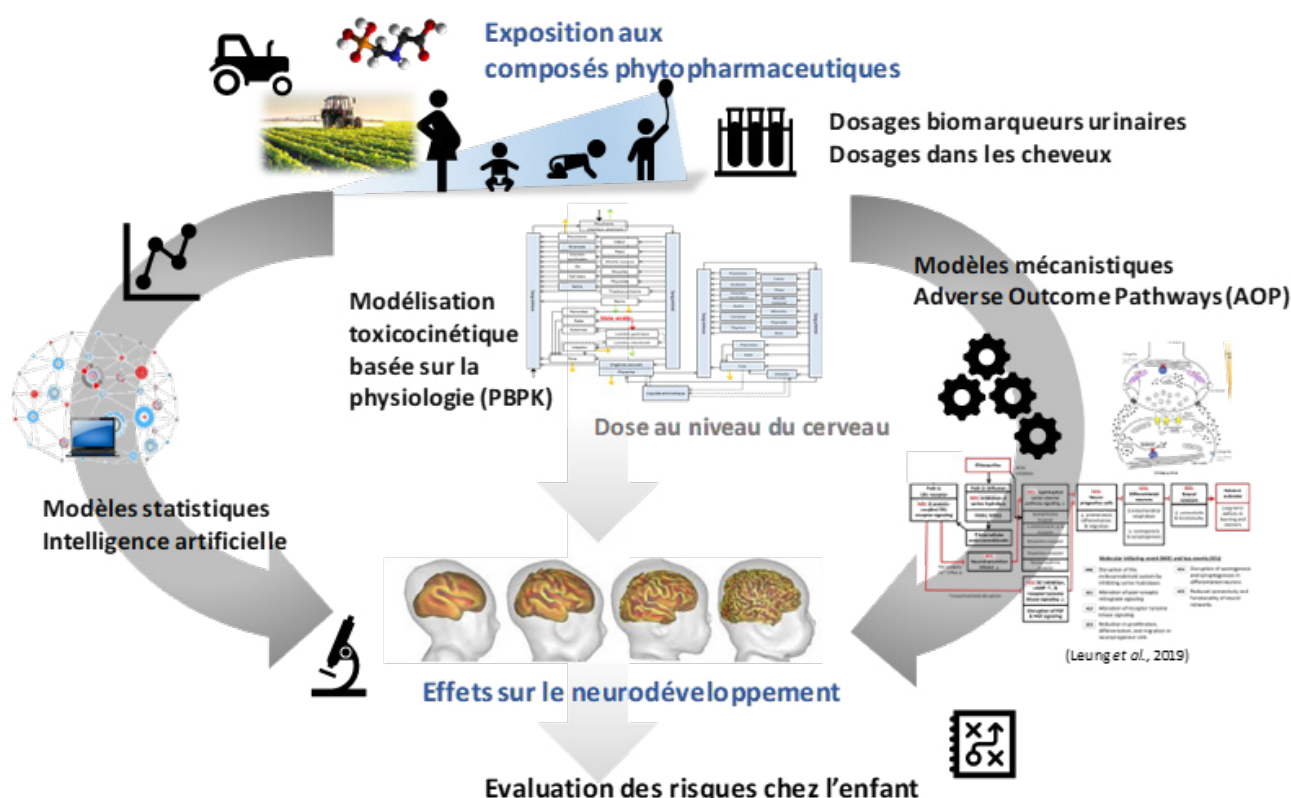


Figure 2 : Présentation du projet NEUROPHYTO (Zeman, et al., 2023, publié dans le journal *environnement risques et santé*)

Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

a. Des premières données d'imprégnation des enfants français de 3,5 ans aux pesticides

Ce projet a permis de fournir à la cohorte Elfe des mesures d'imprégnation aux pesticides de 220 enfants à 3,5 ans avec 159 biomarqueurs analysés à la fois dans les urines et les cheveux. L'exposition des jeunes enfants a été quantifiée à partir des mesures d'imprégnation biologique issues de diverses matrices et à différents moments de la vie de l'enfant (urines et cheveux, incluant ceux des mères pour la période prénatale) couplées à de la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) dans un contexte de dosimétrie inverse.



b. Des nouvelles propositions de valeurs toxicologiques de référence spécifiques aux enfants pour des expositions sub-chroniques (chlorpyrifos et à 3 pyréthriinoïdes)

Une analyse des valeurs toxicologique de référence (VTR) a été menée pour 4 des principales substances du projet (chlorpyrifos, cyperméthrine, deltaméthrine, et perméthrine). Pour ces substances, les effets critiques retenus pour la construction de VTR sont dans la majorité des cas basés sur des effets neurologiques ou des biomarqueurs du système nerveux central. Les études récentes rapportent des données chez l'animal suggérant un impact de ces substances sur le neurodéveloppement qui nous ont conduit à proposer des projets de valeurs spécifiques pour les enfants (expositions sub-chroniques).

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

Les valeurs toxicologiques spécifiques aux enfants, proposées dans le projet, ont ensuite été comparées aux expositions estimées grâce à la modélisation PBPK. Les résultats montrent qu'une partie des femmes enceintes et des enfants de la cohorte Elfe présentent une exposition estimée supérieure à ces valeurs seuil sans effet pour le chlorpyrifos et dans une moindre mesure pour la perméthrine. Ces résultats soulèvent l'importance de mieux quantifier les différentes voies d'exposition en particulier pour les pyréthriinoïdes ainsi que la nécessité d'études complémentaires pour affiner les valeurs toxicologiques spécifiques aux enfants proposées dans le cadre de ce projet.

d. Un nouveau modèle de chemins d'effets néfastes (Adverse Outcome Pathway, AOP)

Un nouveau modèle a été développé dans le cadre du projet (AOP ID 490, <https://aopwiki.org/aops/490>). Il décrit les mécanismes d'une voie de toxicité non cholinergique pour l'exposition aux organophosphorés, dont le chlorpyrifos. D'un point de vue conceptuel, les AOP relient classiquement des événements moléculaires initiateurs (déclenchés par l'exposition à un pesticide par exemple) avec un effet néfaste au niveau de l'individu ou d'une population, par l'intermédiaire d'évènements clés qui rassemblent les connaissances toxicologiques à chaque niveau d'organisation du vivant : interactions biomoléculaires, réponses cellulaires et effets au niveau des organes. Dans le cadre du projet NEUROPHYTO, il a été proposé d'étendre un AOP avec comme effet néfaste indésirable « la diminution du Quotient Intellectuel (QI) » en prenant en compte l'impact socioéconomique en termes de coût (Cost Outcome). Le concept de Cost Outcome Pathways (COPs) a ainsi été proposé pour inclure les coûts socio-économiques de l'exposition aux produits chimiques.



Perspectives futures...

...en terme de transfert

Le projet NEUROPHYTO a permis d'obtenir des valeurs d'expositions prénatales et des valeurs d'imprégnation originales (urine et cheveux) aux pesticides chez 220 enfants de 3,5 ans de la cohorte Elfe et a ainsi participé à son développement.

Les codes des modèles PBPK développés dans le projet (mélange de pyréthriinoïdes 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 <https://aopwiki.org/aops/490>

...en terme de recherche

Le projet NEUROPHYTO démontre l'importance de poursuivre les études qui visent à mieux caractériser les expositions aux pesticides mais aussi celles portant sur les expositions chez l'enfant et les effets spécifiques liés au neurodéveloppement. De futures études sont nécessaires pour mieux comprendre la part des différentes voies d'exposition (comme l'inhalation ou la voie cutanée) et les sources d'exposition afin de réduire les expositions des jeunes enfants français à ces substances.

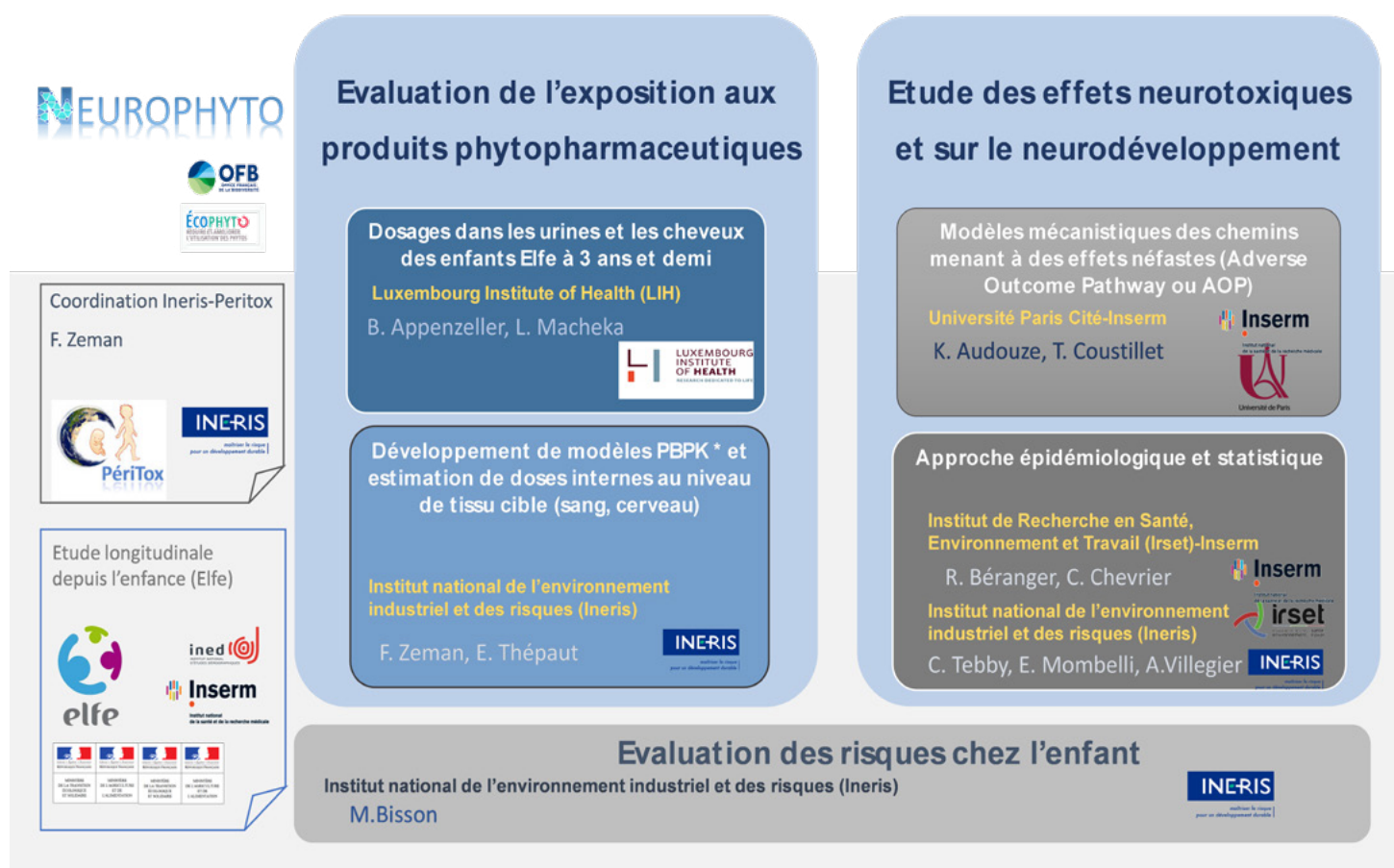


Figure 3 : Organisation des différents thèmes du projet NEUROPHYTO
 Zeman, et al., 2023, publié dans le journal environnement risques et santé)



Livrables, valorisation et transfert :

Publications et colloques scientifiques

Publications

- ◆ Thépaut, E., et al., Prenatal exposure to chlorpyrifos of French children from the Elfe cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2025. 263: p. 114480.
- ◆ Thépaut, E., et al., PBPK modeling to support risk assessment of pyrethroid exposure in French pregnant women. *Environmental Research*, 2024. 251: p. 118606.
- ◆ Macheka, L.R., et al., 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. *Environ Int*, 2024. 190: p. 108881.
- ◆ Coustillet, T., et al., The Cost Outcome Pathway Framework: Integrating socio-economic impacts to Adverse Outcome Pathways. *medRxiv*, 2024: p. 2024.02.20.24303098.
- ◆ Thépaut, E., et al., Pregnancy-PBPK models: how are biochemical and physiological processes integrated? *Computational Toxicology*, 2023: p. 100282.

Présentation à des colloques

- ◆ Thépaut, E., Brochot, C., Chardon, K., Personne, S., & Zeman, F. (2023). Fetal exposure to pyrethroids using p-PBPK modeling (toxicokinetics based on the physiology of pregnant women). Communication orale May 22nd-May 23rd. DOHaD Canada 2023 in Montebello (Canada)
- ◆ Zeman, F. et al. (2022) Projet NEUROPHYTO : exposition prénatale et postnatale aux produits phytopharmaceutiques en lien avec les effets sur le neurodéveloppement. Communication orale. Congrès de la SFSE «Expositions précoces aux facteurs environnementaux : comprendre les impacts et agir sur les écosystèmes et la santé humaine.», Valence, France
- ◆ Thépaut, E., Brochot, C., Chardon, K., Zeman, F. (2022) Pregnancy specific biochemical and physiological processes integration in p-PBPK (pregnancy-Physiologically Based Pharmacokinetics) models. *International Prenatal Programming & Toxicity (PPTOX) Virtual meeting*
- ◆ 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.», Valence, France.
- ◆ Macheka Linda R., Palazzi Paul, Iglesias-Gonzalez Alba, Appenzeller Brice M.R., Zeman Florence (2023) A Comparison of Maternal and Early Childhood Exposure Using Pesticides and Persistent Pollutants Biomarkers in Hair. 27th Meeting of the Society of Hair Testing (SoHT). 7 – 9 June. Lisbon, Portugal.
- ◆ Macheka Linda R., Palazzi Paul, Iglesias-Gonzalez Alba, Appenzeller Brice M.R., Zeman Florence. (2023) Prenatal and Early Childhood Exposure to Organic Pollutants Through Hair Analysis. *International Society of Exposure Science (ISES) Annual Meeting*. 27-31 August. Chicago, USA.



◆ Gestin O., Thépaut E., Bisson M., Appenzeller B. M. R., Macheka L. R., Palazzi P., Iglesias-González A., Zaros C., Tebby C. and Zeman F. A. (2024). Pre- and postnatal exposure to pyrethroids in French children from the ELFE cohort, ISES Europe 2024 Workshop, 19-21 Mars 2024.

◆ Florence Zeman, Elisa Thépaut, Michèle Bisson, Cleo Tebby, Céline Brochot, Aude Ratier, Stéphane Personne, Brice Appenzeller, Cecile Zaros, Karen Chardon. PBPK modeling to support risk assessment for prenatal exposure to pyrethroids and chlorpyrifos of the French children. ISES Montréal 20-24 octobre 2024.

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

◆ Comité de pilotage interministériel de la stratégie nationale de biosurveillance du 19 décembre 2024 : Participation à la présentation des travaux de la cohorte Elfe en lien avec des dosages biologiques de substances chimiques, mesures d'expositions environnementales et relations entre environnement et santé (Présentation de la modélisation PBPK appliquée aux études de biosurveillance - pyréthrinoïdes)

Autres valorisations

◆ Zeman, F., A. , E. Thepaut, K. Audouze, R. Beranger, M. Bisson, C. Chevrier, T. Coustillet, L. Macheka, E. Mombelli, C. Tebby, A.-S. Villegier, C. Zaros and B. Appenzeller, M. R. (2023). «Évaluation des effets sur le neurodéveloppement de l'exposition prénatale et postnatale aux produits phytopharmaceutiques. Présentation du projet NEUROPHYTO.» Environnement, Risques & Santé 22(4): 305-311.



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

Responsable scientifique



Pierre LEBAILLY

Université de Caen - INSERM
p.lebailly@baclesse.unicancer.fr

Après un DEA en Toxicologie de l'Environnement sur le dosage de pesticides dans l'eau, une thèse en épidémiologie des cancers soutenue en 1998 sur le risque de cancers chez les agriculteurs, un séjour post-doctoral dans l'unité d'épidémiologie moléculaire de Chris Wild à Leed, la réalisation d'études de terrain (programme Pestexpo) depuis 2001, je coordonne, avec l'équipe EPICENE de Bordeaux, la cohorte AGRiculture & CANcer portant sur plus de 182 000 affiliés de la MSA de 11 départements métropolitains depuis 2005 et cette cohorte est intégrée à un consortium international de cohortes agricoles (AGRICOH). Je suis auteur ou co-auteur de près de 100 publications dans des revues internationales à comités de lecture.

Partenaires

◆ INSERM (équipe Anticipe (Caen) et équipe EPICENE (Bordeaux))

Financements

Coût total du projet : 534 741 €

Montant de la subvention OFB : 374 440 €

Le projet en bref

Le projet visera au sein de la cohorte AGRICAN de plus de 181 000 affiliés MSA de 11 départements couverts par un registre de cancer à i) estimer l'exposition des membres de la cohorte à chacune des substances actives et à chacune des 5 familles chimiques étudiées grâce aux données des questionnaires d'inclusion et de suivi et à la matrice cultures-expositions PESTIMAT, ii) étudier l'association entre l'utilisation de ces substances actives et de ces familles chimiques et le risque de cancer du sein et de la prostate globalement et pour des sous types particuliers de chacun de ces cancers, en prenant en compte l'agressivité de la tumeur ou la présence de certains récepteurs.

Mot clé 1

Mot clé 2

Mot clé 3

Mot clé 4

Mot clé 5



Contexte et principaux objectifs

Les cancers du sein et de la prostate sont les deux plus fréquents en France : le cancer de la prostate est le premier cancer masculin incident et le troisième en terme de mortalité, le cancer du sein est le premier cancer féminin en incidence et en mortalité. Ces deux organes sont régulés par des hormones sexuelles, ce qui peut stimuler la multiplication cellulaire et donc le développement de tumeurs. Selon les estimations, deux tiers des cancers du sein et la majorité des cancers de la prostate seraient hormonodépendants.



De plus, de nombreux pesticides possèdent des propriétés de perturbation endocrinienne. Sur la base d'études épidémiologiques et mécanistiques, les expertises collectives de l'INSERM (2013 et 2019) ont conclu à un niveau de preuve fort entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de cancer de la prostate. Une seule méta-analyse s'est intéressée au lien entre une famille spécifique de pesticides, les organochlorés et ce cancer. Le risque de cancer du sein en milieu professionnel agricole, n'a lui

pas fait l'objet de méta-analyse. La plupart des études n'observaient pas d'augmentation de risque chez les agricultrices, sauf une étude canadienne à propos des femmes ayant déjà travaillé dans le milieu agricole au cours de leur vie, résultat confirmé par une étude marocaine. Les études concernant des familles spécifiques de pesticides sont rares, une cohorte américaine a retrouvé une augmentation de risque chez les femmes exposées aux pyréthriinoïdes et aux organophosphorés.

Le projet PEPS a pour objectifs de caractériser le lien entre la survenue de cancer de la prostate et l'exposition professionnelle à 3 familles de pesticides : les triazoles, les chloroacétanilides et les urées substituées, et du lien entre survenue de cancer du sein et l'exposition professionnelle à 2 familles d'insecticides : les organophosphorés et les pyréthriinoïdes. Avec la particularité de stratifier les analyses sur des caractéristiques spécifiques des cancers : pré ou post ménopausique, présence ou absence de récepteurs hormonaux sur la tumeur pour le cancer du sein et sur le score de Gleason pour celui de la prostate. La population de l'étude se compose des participants de la cohorte AGRICAN (83 048 femmes, 98 794 hommes, 11 départements), les cas de cancers sont identifiés par les registres. Afin de caractériser l'exposition aux pesticides des individus, les données du questionnaire d'inclusion d'AGRICAN sont croisées avec la matrice culture-exposition PESTIMAT, qui reconstitue la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.



PESTIMAT

Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

Nous avons étudié l'association entre cancer de la prostate (n=4654) et les chloroacétanilides (oui/non, durée, en fonction du score d'exposition, 12 molécules) et les triazoles (oui/ non, en fonction de la durée, 24 molécules).

Pour les triazoles, seul l'azaconazole présentait une élévation de risque en oui/non. Seules des tendances à des élévations de risques ont été retrouvées avec l'alachlore et le métolachlore. L'utilisation de



quelques herbicides chloroacétanilides n'est survenue que quelques années avant la phase d'inclusion.

Nous avons aussi étudié l'association entre cancer du sein (n=1836) et les pyrethrinoïdes (exposition directe, indirecte, exposition directe et indirecte en oui/ non, 25 molécules). Les valeurs de risques étaient plus élevées pour les femmes exposées directement et indirectement, notamment pour 3 molécules (halfenprox, bêta-cyfluthrine et tralométrine).

Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

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

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

Articles de valorisation/vulgarisation

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

Présentation a des instances professionnelles ou de décision

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

Autres valorisations

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

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



PESPOT

Occurrence de pesticides ultra-polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables

Responsable scientifique



Emmanuelle VULLIET
Institut des Sciences Analytiques
emmanuelle.vulliet@isa-lyon.fr

Après un doctorat en chimie analytique appliquée à l'environnement (2002, Univ. Lyon 1), elle poursuit par un post-doctorat à l'Université de la Corogne, puis un poste d'ATER à l'Université de Perpignan, avant d'être recrutée chercheuse au CNRS en 2005 à l'Institut des Sciences Analytiques.

Partenaires

- ◆ Institut des Sciences Analytiques UMR5280 CNRS/Univ. Lyon1
- ◆ Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'ANSES
- ◆ SUEZ

Financements

Coût total du projet : 517 840 €
Montant de la subvention OFB : 379 130 €

Financé dans le cadre de
l'Appel National Ecophyto 2021

Le projet en bref

Le projet PESPOT (Occurrence de PESTicides ultra-polaires et de leurs produits de transformation dans les eaux POTables) a permis le développement de méthodologies analytiques nécessaires à l'identification de pesticides, produits de transformation et résidus d'oxydation ultra-polaires dans les systèmes de potabilisation (eaux de surface, eaux souterraines et eaux potables) via des approches d'échantillonnage passif suivi de couplage entre la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse haute résolution.

Ressources en eau

Eaux potables

HRMS

Résidus polaires de pesticides

Chemcatchers™

échantillonnage passif



Contexte et principaux objectifs :

La qualité de l'eau potable est influencée par celle de la ressource, qui peut être altérée par l'utilisation de produits phytopharmaceutiques en agriculture. Les analyses réglementaires de contrôle de la qualité, bien que fréquentes, sont lacunaires :

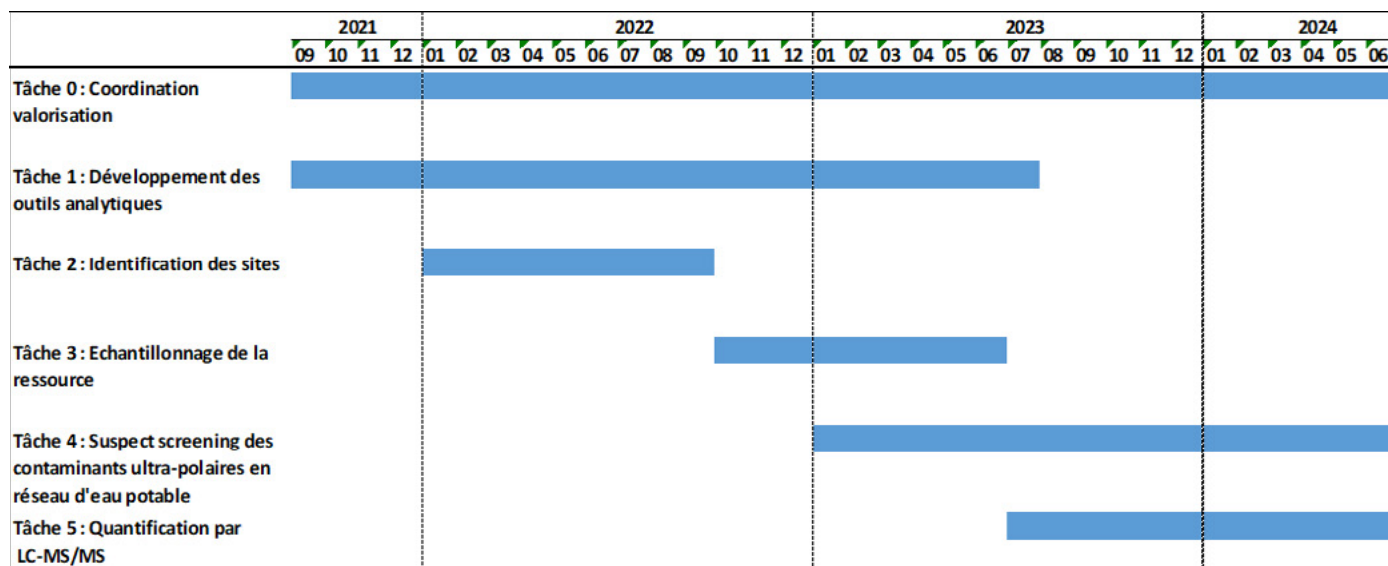
- les analytes sont ciblés d'après des listes préétablies,
- l'échantillonnage mis en place (≤ 24 h) ne couvre pas des périodes longues,
- les molécules mères dégradées dans le milieu ou au cours des étapes de traitement peuvent générer des produits de transformation ou des sous-produits d'oxydation. Ceux-ci sont généralement plus polaires que les substances actives ce qui les rend difficilement analysables avec les méthodes de routine, entraînant un manque de recul sur leur présence et leur toxicité, donc sur le risque associé pour les consommateurs. De plus, ces molécules sont présentes à l'état de traces ce qui représente un challenge analytique supplémentaire.

Le projet PESPOT visait à réaliser une cartographie large des résidus de pesticides présents dans l'eau potable, en ciblant les molécules organiques persistantes et polaires via des approches analytiques sans a priori (HRMS). Une haute sensibilité de la méthode et une intégration des contaminants sur la durée ont été possibles par l'optimisation et le déploiement d'échantillonneurs passifs. Les molécules ainsi identifiées ont, par la suite été analysées sur des continuums (ressource / traitement / distribution), permettant de faire le lien entre la ressource et l'eau distribuée. Ceci afin de mettre de nouvelles données sur la contamination de l'eau à disposition des distributeurs, des collectivités et des pouvoirs publics, et contribuer ainsi à la réflexion autour des suivis réglementaires de phytopharmaceutiques dans les eaux potables.



Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

L'étude menée repose sur une approche innovante ciblant spécifiquement les molécules ultra-polaires dans les eaux potables, incluant pesticides, produits de transformation et sous-produits d'oxydation. Cette stratégie combine : (1) des échantillonneurs passifs à trois phases accumulatrices complémentaires pour un échantillonnage représentatif, (2) des séparations chromatographiques de types RPLC (Chromatographie liquide en phase inverse) et HILIC (chromatographie à interaction hydrophile) adaptées aux composés de nature hydrophobes, moyennement polaires et ultra-polaires, et (3) une détection HRMS sans a priori pour le criblage de suspects et la recherche d'inconnus. Le protocole a ciblé les eaux brutes (EB -souterraines et de surface) et les eaux traitées (ET) issues de sept usines de potabilisation représentatives des techniques utilisées en France métropolitaine.



Chronogramme et tâches du projet PESPOT

Le projet a permis d'identifier 59 pesticides (herbicides, fongicides et insecticides), 19 produits de transformation, 4 sous-produits d'oxydation et 7 composés liés à la formulation des pesticides. Le criblage de suspects menés en RPLC a conduit à l'annotation de 62 molécules, tandis que l'approche non ciblée menée en HILIC a permis d'en annoter 27, renforçant l'intérêt de la complémentarité entre ces deux techniques et soulignant l'importance d'adapter les méthodes analytiques aux composés polaires, encore largement sous-représentés dans les suivis actuels.

Parmi les molécules identifiées, seules 46 font l'objet d'un suivi réglementaire régulier (ARS Grand-Est), alors qu'au moins 33 pesticides et produits de transformation supplémentaires ont été détectés, ce qui démontre la capacité de cette stratégie à élargir le spectre de surveillance et à révéler des profils de contamination méconnus, en particulier pour les molécules ultra-polaires. Cette avancée ouvre des pistes de recherche sur la dynamique de ces contaminants, un préambule impératif à l'évaluation de leurs risques environnementaux et sanitaires potentiels, afin d'inclure les molécules ultra-polaires dans un cadre réglementaire le cas échéant.

Lors de l'analyse plus spécifique sur 25 usines à l'aide d'une méthode ciblée, 34 des 89 molécules



identifiées ont été caractérisées dans les EB et ET par chloration. Si 5 sites étaient exempts de contamination, 13 molécules (7 substances actives et 6 produits de transformation) ont été quantifiées dans les autres sites, à des concentrations comprises entre 6 et 585 ng.L⁻¹. L'atrazine et ses produits de transformation, notamment la DEA et la DIA, figurent parmi les composés les plus fréquemment détectés, avec un dépassement du seuil réglementaire (100 ng.L⁻¹) sur un site occitan. Les données acquises confirment que, bien que les concentrations observées soient généralement faibles (moyenne <10 ng.L⁻¹), les suivis réglementaires sont insuffisants pour refléter la diversité des polluants présents dans les EB ou les ET avec une sensibilité adaptée.

Les résultats soulignent que les traitements de potabilisation sont généralement efficaces dans la réduction des concentrations de pesticides et de leurs produits de transformation, à l'exception des usines utilisant uniquement la chloration, inadéquate pour l'élimination de ces micropolluants et générant des sous-produits d'oxydation en l'absence de traitements complémentaires, notamment par charbon actif.

Cette étude pourrait inspirer de nouveaux projets de recherche visant à approfondir la compréhension des dynamiques de contamination et des risques associés à ces polluants émergents.

Perspectives futures ...

...en termes de transfert

Les résultats obtenus mettent en avant la pertinence de l'utilisation d'échantillonneurs passifs possédant trois phases accumulatrices complémentaires et d'un double couplage RPLC-HRMS et HILIC-HRMS. En effet, cette stratégie basée sur des approches analytiques sans a priori est essentielle pour identifier de nouveaux contaminants et élargit la détection des pesticides et produits de transformation, incluant les molécules ultra-polaires (logP<1). Les résultats acquis mettent en évidence la nécessité de s'affranchir de la simple chloration, insuffisante et génératrice de sous-produits d'oxydation, en privilégiant des traitements au charbon actif en amont de celle-ci, ceci en complément d'une réduction des usages à la source.

...en termes de recherche

L'approche par échantillonneurs passifs à trois phases accumulatrices, couplée à la LC-HRMS et aux méthodes séparatives RPLC/HILIC, permet de caractériser des pesticides, y compris ultra-polaires (logP<1), et ouvre la voie à la surveillance d'autres classes de contaminants (médicaments, perfluorés, désinfectants, etc.). L'empreinte HRMS restant exploitable a posteriori, elle permet la détection rétrospective de molécules d'intérêt. Ces résultats soulignent les limites des suivis réglementaires actuels basés sur des listes de molécules prédéfinies et généralement faiblement ou moyennement polaires et offrent des perspectives pour l'échantillonnage passif des composés ultra-polaires.



Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

- ◆ Multi-sorbent passive sampler for the preconcentration of molecules with broad polarity spectrum in drinking water, including ultra-polar compounds – *Analytica Chimica Acta* (en cours de révision)
- ◆ Passive sampling of drinking water: non-target and suspected screening by RPLC-HRMS and HILIC-HRMS – STOTEN (en cours de rédaction)
- ◆ Mai 2022 (oral) : GFP - Projet PESPOT : Développement d'échantillonneurs passifs pour le suivi de pesticides et produits de transformation ultra-polaires dans les eaux (DOI:10.13140/RG.2.2.29068.12161)
- ◆ Mars 2023 (oral) : SEP - Développement d'une méthode pour la caractérisation de molécules ultra-polaires par chromatographie HILIC (DOI:10.13140/RG.2.2.12081.19040)
- ◆ Mai 2023 (oral) : GFP - Echantillonneurs passifs couplés à la HRMS : suspect screening pour l'identification de pesticides et produits de transformations ultra-polaires dans les eaux potables (DOI:10.13140/RG.2.2.24664.10247)
- ◆ Mai 2024 (oral) : GFP - Caractérisation qualitative de pesticides et produits de transformations ultra-polaires dans les eaux potables par échantillonnage passif couplé à la HRMS (DOI:10.13140/RG.2.2.11910.79684)

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

- ◆ Restitution des résultats aux gestionnaire des usines de potabilisation

Autres valorisations

- ◆ Participation à la « Nuit Européenne des Chercheurs 2023 » sur la thématique « Eau du futur, Futur de l'eau » à St Etienne
- ◆ Proposition d'un atelier (scolaire et tout public) pour la Fête de la Science 2023 sur la séparation chromatographique des contaminants de l'eau
- ◆ Mentor à un projet « Savanturier » de classes de CE2 à CM2, intitulé « Peut-on boire l'eau de la rivière ? », en partenariat avec le musée Claude Bernard



PESTIFERTI

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

Responsable scientifique



Joëlle DUPONT

INRAE

joelle.dupont@inrae.fr

Joëlle Dupont est directrice de recherche à l'INRAE à Nouzilly. Elle est directrice adjointe de l'unité Physiologie de la reproduction et comportement. Ses recherches portent sur le rôle des perturbateurs endocriniens au niveau de l'appareil reproducteur chez la femme et les animaux. Elle est l'auteur de plus de 250 articles.

Partenaires

- ◆ BRGM Direction régionale Centre-Val de Loire
- ◆ LigAir, Saint Cyr en Val
- ◆ Hospice Civil de Lyon
- ◆ Laboratoire Biologie de la Reproduction CECOS Hôpital Tenon, Paris
- ◆ INRAE : LAS, INFOSOL, PRC
- ◆ Unité Médicale d'Assistance à la Procréation CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau Tours

Financements

Coût total du projet : 738 335 €

Montant de la subvention OFB : 392 199 €

Le projet en bref

PESTIFERTI a pour objectifs de déterminer les relations entre les niveaux d'exposition environnementale (eaux, sols et air) de 18 molécules actives et métabolites de produits phytosanitaires (PP) et les infertilités féminines observées dans différents centres d'Assistance Médicale à la Procréation situés en région Centre Val de Loire, Ile de France et Auvergne Rhône Alpes. Il a permis une cartographie des teneurs en PP de plusieurs communes de patientes infertiles. Les 18 molécules et les métabolites associés ont été recherchés dans le sang et liquide folliculaire chez des patientes anonymisées situées dans des communes où l'achat des PP a été 2 fois plus ou moins celui de la moyenne de la région concernée. PESTIFERTI a aussi évalué les effets de certains PP sur les cellules ovariennes humaines.

Fertilité

Femmes

Produits phytosanitaires

Exposition environnementale



Contexte et principaux objectifs

Plus de 15% des couples consultent pour des difficultés à concevoir un enfant. Dans la moitié des cas, un facteur féminin est observé. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) lié ou non à une obésité, l'endométriose, une insuffisance ovarienne précoce sont des causes d'infertilité qui ne cessent d'augmenter aujourd'hui. Plusieurs études suggèrent que les polluants environnementaux à activité de perturbateurs endocriniens (PE) notamment certains produits phytosanitaires (PP) pourraient être responsables de ces infertilités. En effet, la France est le 3ème utilisateur mondial de PP et le 1er en Europe.

Les substances étudiées ici sont 18 substances actives qualifiées de PE (atrazine, simazine, propoxur, métolachlore, diuron, hexaflumuron, carbofuran, propiconazole, dichlorprop-P, linuron, imidaclopride, flusilazole, fenbuconazole, carbendazime, tébuconazole, époxiconazole, diméthomorphe, prochloraze) et métabolites sur les infertilités féminines. Ces substances ont été sélectionnées en terme d'exposition avec une part hydrique supérieure à 1% de l'exposition alimentaire totale d'après un rapport d'étude de l'ANSES. Aucune étude jusqu'ici n'a recherché une potentielle association entre la concentration de ces 18 substances et leurs métabolites, à la fois dans le plasma sanguin et le liquide folliculaire de patientes infertiles et leur exposition environnementale dans différents compartiments (eau, sol et air).

Ainsi, la recherche d'un lien potentiel entre l'exposition environnementale multi-compartiments (eaux de surface (ESU) et souterraines (ESO), sols et air) au niveau du lieu d'habitation et les types d'infertilités des patientes est un des enjeux scientifiques de notre projet. Au niveau des enjeux techniques, la détection de beaucoup de PP n'est pas encore possible au niveau des sols ou de l'air. Ainsi, un autre objectif de PESTIFERTI a été d'acquérir de nouvelles références dans les sols pour des substances dont les données sont très lacunaires. Au niveau des enjeux techniques, notre projet a aussi mis au point des protocoles pour rechercher/déterminer la concentration des 18 substances actives et métabolites dans le plasma et le liquide folliculaire humain. Enfin, un dernier objectif de notre projet a été d'étudier les effets de certains PP au niveau des cellules ovariennes humaines.

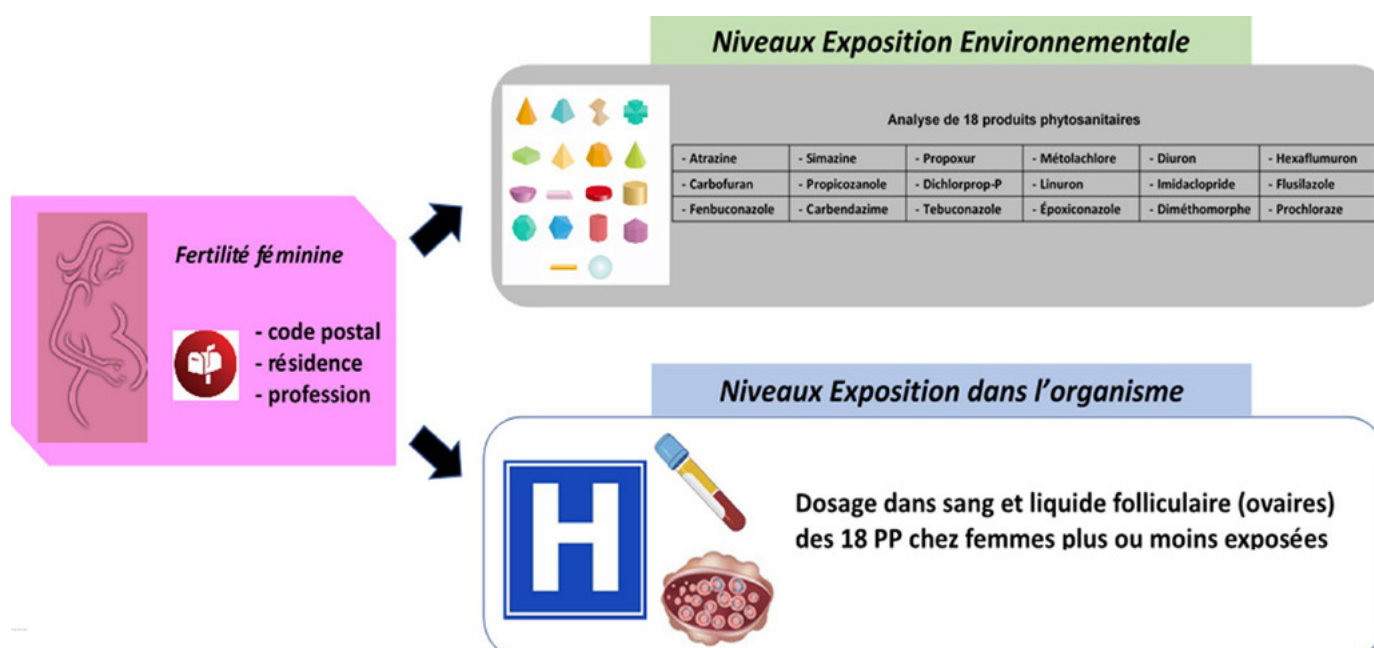


Figure 1 : Principe du projet



Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

A partir d'extractions de données cliniques et biologiques de patientes anonymisées dans des centres de procréation médicalement assistée, nous avons pu obtenir 3 bases de données (une pour chaque région).

Concernant, l'étude des eaux :

- pour les eaux souterraines, l'analyse fournit 18 006 enregistrements relatifs aux 641 communes et à 38 molécules.
- Pour les eaux de surface, l'agrégation fournit 11 695 enregistrements relatifs aux 448 communes et à 13 molécules.

Pour le sol, l'étalonnage interne, l'étude du rendement ainsi que l'analyse dans les sols du projet de 26 molécules ont été réalisés.

Pour l'air, un indice phyto prenant en compte l'ensemble des PP a été calculé avec cependant des données pour seulement quelques communes.

Concernant l'étude des données environnementales, nous avons montré que les patientes présentant le syndrome SOPK résident dans des communes qui ont des taux de pesticides dans les eaux de surface supérieurs au taux des communes où résident des patientes fertiles (avec infertilité masculine).

Afin d'effectuer la collecte de liquides biologiques de patientes, nous avons choisi de déterminer un autre paramètre qui est la somme des achats des pesticides et métabolites concernés pour chaque commune de patientes impliquées afin de pouvoir identifier les communes 1,5 ou 2 fois plus ou moins exposées par rapport à la moyenne des communes de la région concernée.

Parallèlement à ces données, nous avons montré que certains de ces PP ont des effets néfastes sur la production in vitro des hormones sexuelles (progestérone et oestradiol) par les cellules ovariennes humaines. De plus, les cellules de patientes SOPK étaient plus sensibles que celles issues de patientes infertiles pour raison masculine suggérant qu'une exposition environnementale à ces PP pourrait conduire in vivo à des pathologies de la sphère reproductive chez la femme. Après des mises au point, les 18 PP ainsi que leurs métabolites ont été recherchés par chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse dans 120 liquides biologiques (58 plasmas sanguins et 62 liquides folliculaires) de patientes infertiles situées dans des communes plus ou moins exposées aux PP. Seuls 3 composés (Carbendazime, Dimetomorphe et le 2 Hydroxy DIA) ont été identifiés dans 15 liquides biologiques. Le carbendazime a été retrouvé 11 fois sur 15 avec des concentrations pouvant aller jusqu'à 76 ng/ml dans le liquide folliculaire alors le dimetomorphe seulement 3 fois sur 15 et le 2-hydroxy DIA une fois sur 15. Sur les 15 patientes positives, 6 résident dans une commune dite « non exposée » et 9 dans une « commune dite exposée ». Sur les 15 liquides biologiques positifs, 7 sont des liquides folliculaires et 8 du plasma sanguin. Les deux patientes avec des taux de carbendazime élevés (19 et 76 ng/ml) sont des agricultrices avec une réserve ovarienne diminuée.

Le faible nombre de données ne nous a pas permis d'effectuer des analyses statistiques. Les résultats concernant le carbendazime nous conduisent à étudier ses effets in vitro sur les cellules ovariennes humaines avec différentes doses incluant les doses 19 et 76 ng/ml.

En conclusion, le développement de différents dosages de PP et métabolites dans les sols et les liquides



biologiques humains est très important pour nos décideurs afin d'évaluer les niveaux d'exposition en PP que cela soit au niveau environnemental ou dans l'organisme. **Nos résultats montrent une potentielle association d'une pathologie ovarienne avec la présence des différents PP étudiés dans les eaux de surface dans les communes où résident les patientes.** Enfin, d'après les résultats de PESTIFERTI, nous pourrions recommander de revoir la dose toxique de certains triazoles.

Perspectives futures...

...en termes de transfert

La méthode de dosage établie pour 51 composés dans les fluides biologiques, sang et plasma, pourra être valorisée pour d'autres études. L'analyse des sols mise au point au LAS avec l'extraction PLE et le dosage par LC QTOF-MS continuera d'être utilisée et devrait faire l'objet d'une demande d'accréditation auprès du COFRAC. D'après nos études in vitro sur les cellules ovariennes humaines, il semblerait que la toxicité concernant les fonctions de reproduction pour le tébuconazole devrait être réévaluée.

...en termes de recherche

Les perspectives à court terme pour PESTIFERTI sont 1. une valorisation des données environnementales au travers la réalisation d'une carte interactive pour la Région Centre Val de Loire. 2. une valorisation des données d'exposition environnementale en lien avec les différents types d'infertilité (SOPK, endométriose...). 3. la détermination des effets sur la viabilité, prolifération, stress oxydatif et synthèse de stéroïdes des 3 composés retrouvés dans les fluides biologiques à savoir la carbenzamine, le dimétomorphe et le 2-OH-DIA dans les cellules ovariennes humaines. Ces composés seront analysés seul ou en mélange. Ces travaux font actuellement l'objet d'une thèse.

Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

Articles scientifiques

◆ Serra L, Estienne A, Caria G, Ramé C, Jolivet C, Froger C, Henriot A, Amalric L, Guérif F, Froment P, Dupont J. In vitro exposure to triazoles used as fungicides impairs human gra-nulosa cells steroidogenesis. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2023 Nov;104:104295. doi: 10.1016/j.etap.2023.104295. Epub 2023 Oct 16.

◆ Serra L, Estienne A, Bongrani A, Ramé C, Caria G, Froger C, Jolivet C, Henriot A, Amalric L, Corbin E, Guérif F, Froment P, Dupont J. The epoxiconazole and tebuconazole fungi-cides impair granulosa cells functions partly through the aryl hydrocarbon receptor (AHR) signalling with contrasted effects in obese, normo-weight and polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients. *Toxicol Rep.* 2023 Dec 30;12:65-81. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.12.009. eCollection 2024 Jun.

◆ Vasseur C, Serra L, El Balkhi S, Lefort G, Ramé C, Froment P, Dupont J. Glyphosate pre-sence in human sperm: First report and positive correlation with oxidative stress in an infer-tile French population. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024 May 1;278:116410. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.116410.



Colloques

- ◆ Loïse Serra, Anthony Estienne, Alice Bongrani, Christelle Ramé, Claire Chevaleyre, Fabrice Guérif, Pascal Froment, Joëlle Dupont. «The epoxiconazole fungicide impairs human granulosa cells proliferation and steroidogenesis with contrasted effects in obese, normo-weight and PCOS patients: role of aryl hydrocarbon receptor expression? », Fertility Conference, 10 au 13 janvier 2023 (Belfast) (Poster & présentation en 3 minutes, en anglais)
- ◆ Loïse Serra, Anthony Estienne, Alice Bongrani, Christelle Ramé, Claire Chevaleyre, Fabrice Guérif, Pascal Froment, Joëlle Dupont. «Triazoles, principales matières actives des fongicides : impact sur les infertilités féminines ? », 34ème Colloque Biotechnocentre, 20 et 21 octobre 2022, Nouan-le-Fuzelier (Poster & Pitch en 90 secondes & présentation du poster en 3 minutes)
- ◆ Loïse Serra, Aikaterini Kallianioti, Anthony Estienne, Christelle Ramé, Claire Chevaleyre, Fabrice Guérif, Pascal Froment, Joëlle Dupont. « Impact d'un herbicide à base de Glyphosate sur les cellules ovariennes humaines », 33ème Colloque Biotechnocentre, 7 et 8 octobre 2021, Domaine des Hauts de Bruyères (Poster & Pitch en 90 secondes & présentation du poster en 3 minutes)
- ◆ Loïse Serra, Aikaterini Kallianioti, Anthony Estienne, Christelle Ramé, Claire Chevaleyre, Fabrice Guérif, Pascal Froment, Joëlle Dupont. « Impact d'un herbicide à base de glyphosate sur les fonctions des cellules de la granulosa humaine », Fédération Française d'étude de la Reproduction (FFER), 30 septembre 2021, Rennes (Poster & présentation du poster en 3 minutes)
- ◆ Loïse Serra, Anthony Estienne, Christelle Ramé, Claire Chevaleyre, Fabrice Guérif, Pascal Froment, Joëlle Dupont. « Le tébuconazole et l'époxiconazole impactent la fonction des cellules de la granulosa différemment selon le statut physiologique de la femme », Fédération Française d'étude de la Reproduction (FFER), 30 septembre 2021, Rennes (Poster)

Autres valorisation

- ◆ Restitution des résultats aux gestionnaire des usines de potabilisation

Autres valorisations

- ◆ Encadrement d'étudiants (3 thèses + 6 stagiaires):
- ◆ Thèse de Loïse Serra soutenue le 8 décembre 2023 (non financée par PESTIFERTI mais par la Région Centre Val de Loire mais a travaillé sur le projet PESTIFERTI pour les triazoles).
- ◆ Thèse de Giovanni CARIA soutenue le 15 décembre 2022 (non financée par PESTI-FERTI) sur le développement d'une stratégie de caractérisation de l'état de contamination organique des sols par criblage en masse ciblé et non ciblé.
- ◆ Thèse de Mathias Fréville soutenue le 20 septembre 2024 (non financée par PESTIFERTI mais par le Ministère de la Recherche, il a travaillé sur les pesticides à base de glyphosate, non étudiés par PESTI-FERTI mais a participé aux études sur la recherche du glyphosate dans les liquides biologiques humains et au niveau de l'environnement.
- ◆ Cours de Master 2 Reproduction Université de Tours : effets des polluants environnementaux dont les PP sur les fonctions de reproduction et les fonctions métaboliques chez l'homme



PESTILYMPH

Lymphomes Non Hodgkiniens et Pesticides

Responsable scientifique



Séverine TUAL

Centre de lutte contre le Cancer
François Baclesse INSERM
tual-s@baclesse.unicancer.fr

En tant qu'investigateur principal de la cohorte AGRICAN, je conduis des travaux en milieu agricole sur le risque de cancers chez l'homme, en particulier sur les hémopathies malignes lymphoïdes, en étudiant notamment le rôle de l'exposition aux pesticides.

Partenaires

- ◆ Equipe ANTICIPE INSERM Caen
- ◆ Equipe EPICENE INSERM Bordeaux

Financements

Coût total du projet : 279 672 €

Montant de la subvention OFB : 155 584 €

Le projet en bref

Le projet PESTILYMPH a étudié le risque d'hémopathies malignes lymphoïdes (3 hémopathies) associées à l'exposition professionnelle aux phénoxy-herbicides et aux insecticides pyréthrinoïdes (36 molécules) dans le secteur des cultures et de l'élevage. Ce projet repose sur la cohorte AGRICAN initiée en 2005-2007 (181 842 personnes affiliées à la MSA de 11 départements français dont 1 654 nouveaux cas d'hémopathies) et sur la matrice cultures-exposition PESTIMAT afin d'estimer les expositions à ces molécules tout au long de leur vie professionnelle. Des élévations de risque de myélome multiple ont été retrouvées en lien avec ces familles chimiques dans le secteur des cultures et des élevages.

Hémopathie maligne lymphoïdes

Exposition professionnelle

Pesticides

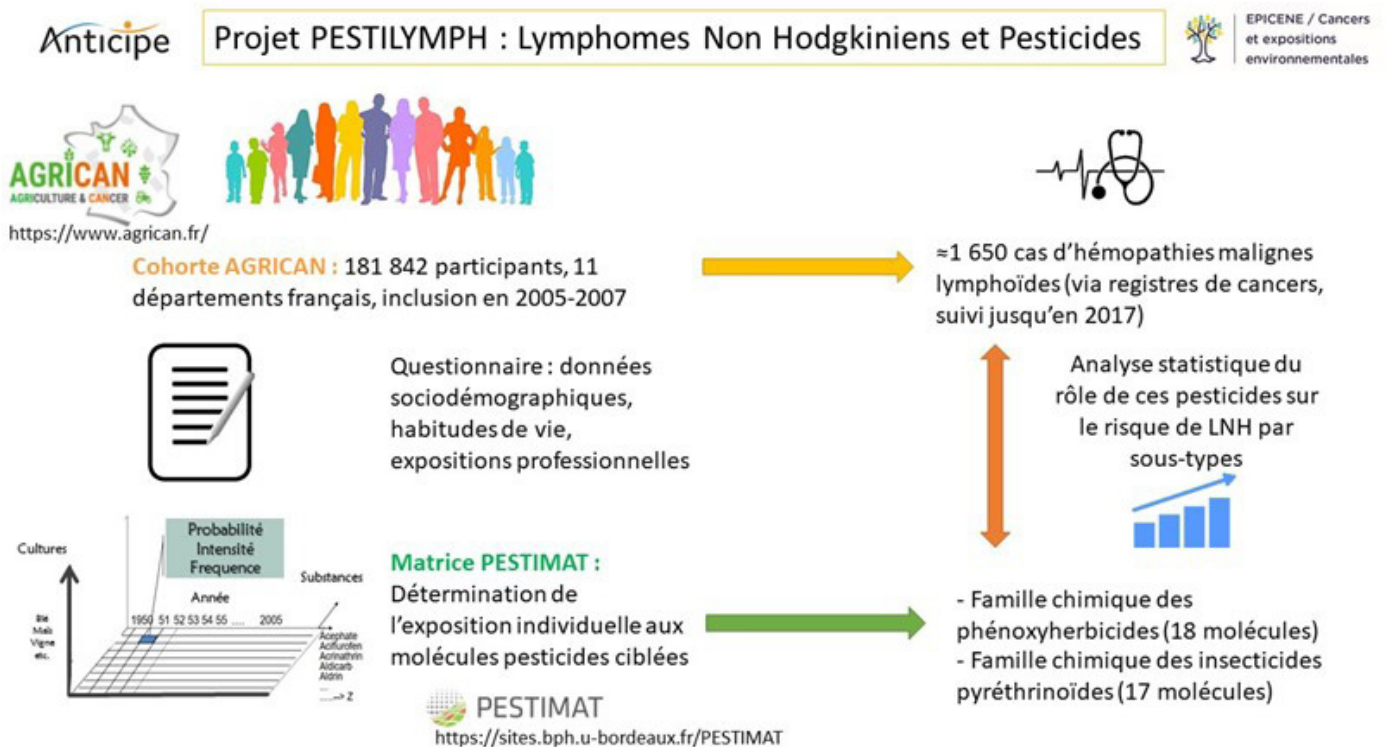
Cohorte

Agriculture



Contexte et principaux objectifs

Les hémopathies malignes lymphoïdes sont des cancers hématologiques fréquents en France. Les agriculteurs ont un risque augmenté de développer ces cancers, en raison de leur exposition professionnelle aux pesticides avec **un niveau de preuve élevé pour les Lymphomes Non Hodgkiniens et myélomes multiples**¹. Dans ce projet, nous nous sommes intéressées au rôle sur les hémopathies de l'exposition à deux familles chimiques : les phénoxy-herbicides et les insecticides pyréthrinoïdes, regroupant 36 molécules. La moitié des molécules ciblées dans ce projet étaient encore autorisées sur le marché français en 2024 (11 phénoxy, 6 pyréthrinoïdes). L'évaluation des



effets de l'exposition à ces pesticides sur les LNH pourra servir de base aux futures évaluations post-homologation de ces molécules. D'autre part, la population générale peut avoir été exposée aux phénoxy-herbicides (désherbage des espaces extérieurs) ou aux pyréthrinoïdes (alimentation, anti-puces, anti-poux, aérosols). Quelques études épidémiologiques ont rapporté des augmentations de risque pour ces familles mais pas toutes. Elles sont peu nombreuses à documenter les effets par sous-types histologiques (aux étiologies différentes) et se limitent à quelques molécules par famille chimique. D'autre part, des preuves de plausibilité biologique existent pour certaines molécules. Les molécules suivantes ont été classées cancérigènes possibles par le Centre International de Recherche sur le Cancer ou l'EPA : 2,4-D et mecoprop-p (toujours sur le marché) et perméthrine, alphaméthrine, bifenthrine, cyperméthrine (toujours sur le marché) et zéta-cyperméthrine.

¹ Source : expertises collectives de l'INSERM de 2013, mise à jour 2021. [Lire](#)



Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

Environ 27 000 hommes de la cohorte ont été potentiellement exposés aux phénoxy- herbicides (45%) avec des fréquences d'exposition variant entre 1 et 32%, les molécules les plus fréquentes étant le 2,4D, le MCPA, le dicamba et le 2,4,5 T. Les molécules de cette famille chimique ont été homologuées à partir des années 1950 et 1960 pour la plupart sur quelques cultures (dont les prairies, le blé/orge, le maïs, l'arboriculture et le colza). Les scores variaient de 6 à 1751 kg-années. Les scores les plus élevés étaient retrouvés pour le TCA et le MCPP. Des augmentations de risque étaient retrouvées uniquement pour le myélome multiple pour l'ensemble des molécules (de 20 à 80%). Des relations monotoniques étaient observées pour quelques molécules avec le nombre d'années d'utilisation (fenoprop, MCPA, dichlorprop(-p), 2.3.6 TBA) dont 2 sont encore autorisées en 2024 (MCPA, dichlorprop-p) et avec les scores d'exposition (dalapon, TCA, quinmerac, fenoprop, triclopyr).

Environ 24 800 hommes étaient potentiellement exposés aux insecticides pyréthrinoïdes (40%) avec des fréquences d'exposition allant de 2 à 32%. Les fréquences d'exposition étaient les plus importantes pour la deltaméthrine, la cyperméthrine, le fenvalerate, l'alphaméthrine, et la lambda-cyhalothrine. Les molécules de cette famille chimique ont été homologuées à partir des années 1980 sur un grand nombre de cultures. Les scores d'exposition variaient de 0.11 à 11 kg-années. Les scores les plus élevés étaient retrouvés pour la fenpropathrine et l'halfenprox. Toutes les molécules sauf la zéta-cyperméthrine étaient associées à une élévation de risque de MM (de 40 à 70%). Des relations monotones n'ont pas été retrouvées ni avec la durée, ni avec les scores d'exposition. Enfin, les 8 molécules pyréthrinoïdes utilisés en élevage (antiparasitaires externes ou pour la désinfection des bâtiments d'élevage) étaient associées à une élévation de risque de myélome multiple de 50 à 70%. Les risques semblent être observés pour la perméthrine pour une utilisation sur culture maïs aussi en élevage.

Perspectives futures...

...en termes de transfert

Pour les molécules toujours approuvées en France et ciblées dans ce projet (11 phénoxy- herbicides et 6 insecticides pyréthrinoïdes), ces données devront être intégrées aux futures évaluations post-homologation conduites par les agences d'évaluation des risques nationale, européenne et internationale (cancérogénicité chez l'homme). Ces données pourront également conduire à des actions de prévention auprès des professionnels agricoles sur l'exposition aux pesticides dans le secteur des cultures maïs aussi dans celui de l'élevage (anti-parasitaires externes, biocides).

...en termes de recherche

Ce projet sera complété par d'autres analyses sur le rôle (i) de l'exposition à d'autres familles chimiques (comme le glyphosate) et à des combinaisons de pesticides sur la base des scores d'exposition à plus de 200 molécules et (ii) de l'exposition indirecte aux pyréthrinoïdes chez les femmes. Un autre projet permettra de développer une matrice pour estimer l'exposition aux insecticides en élevage (pour des périodes plus anciennes et avec des indicateurs plus fins : probabilité, fréquence et intensité que ceux utilisés dans ce projet) (thèse de Shiméa Agossou et projet CARCOH-Lymph financé par l'ANSES PNR EST 2024).



Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

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

Articles de valorisation/vulgarisation

- ◆ Parution des résultats de PESTILYMPH prévue en 2025 dans le bulletin d'information de la cohorte AGRICAN (et sur <https://www.agrican.fr/>)

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

- ◆ Présentation des premiers résultats effectué en 2022 au Comité scientifique d'AGRICAN (intégrant la MSA)
- ◆ Présentation des premiers résultats prévue en 2025 au Conseil scientifique international d'AGRICAN

Autres valorisations

- ◆ Rapport de stage de Master 2 Santé Publique sur le rôle de l'exposition aux phénoxy herbicides sur le risque d'hémopathies malignes lymphoïdes. Rédigé en juin 2022.
- ◆ Mise à disposition des données d'exposition sur <https://sites.bph.u-bordeaux.fr/PESTIMAT> (réalisée en 2022 pour les insecticides pyréthrinoïdes, prévue en 2025 pour les phénoxy herbicides)



SCREENPEST

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

Responsable scientifique



Laurent DEBRAUWER
INRAE (TOXALIM)
laurent.debrauwer@inrae.fr

Laurent Debrauwer est Ingénieur de Recherche INRAE basé sur le centre Occitanie-Toulouse. Il possède une expérience de 35 ans dans le développement de méthodologies basées sur la spectrométrie pour la caractérisation du devenir et des effets de contaminants alimentaires et environnementaux incluant les pesticides.

Partenaires

- ◆ TOXALIM – INRAE
- ◆ LABERCA – ONIRIS/INRAE
- ◆ EHESP - LERES,
- ◆ INSERM – IRSET
- ◆ CRESS – EREN – INRAE, EREN, Université Paris 13 – Sorbonne

Financements

Coût total du projet : 641 873 €
Montant de la subvention OFB : 363 911€

Le projet en bref

Face à la grande diversité des pesticides et à la complexité des facteurs d'exposition associés, le projet SCREENPEST visait à faire progresser la connaissance de l'exposome chimique à ces substances, en proposant une approche de rupture pour une caractérisation sans a priori de l'exposition des populations. Basée sur un profilage par spectrométrie de masse haute résolution, cette approche permet la détection simultanée d'un ensemble de marqueurs d'exposition en optimisant à la fois les coûts analytiques et la quantité d'échantillon nécessaire. La méthodologie a été mise à l'épreuve sur des échantillons de deux cohortes françaises, contribuant à mieux documenter la réalité des co-expositions à ces substances.

Exposome chimique

HRMS

Pesticides

Risque sanitaire

Santé humaine



Contexte et principaux objectifs

L'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine est une préoccupation majeure de santé publique. Son évaluation dans un contexte d'exposition ubiquitaire nécessite au préalable la caractérisation la plus exhaustive et précise possible de l'exposition interne des populations, qu'il s'agisse des populations professionnelles (utilisation par l'agriculture) ou de la population générale (exposition via l'environnement et l'alimentation). Les stratégies ciblées historiquement et encore actuellement principalement utilisées ne rendent pas compte de la complexité réelle des co- et se heurtent aux volumes d'échantillon souvent très faibles disponibles pour analyse.

Le projet SCREENPEST vise à proposer une méthodologie de caractérisation à large échelle de l'exposition interne de l'Homme aux pesticides, basée sur une approche innovante dite de « profilage de suspects », utilisant les développements les plus récents de la spectrométrie de masse à haute résolution, et permettant de cribler simultanément plusieurs milliers de marqueurs potentiels (Figure 1).

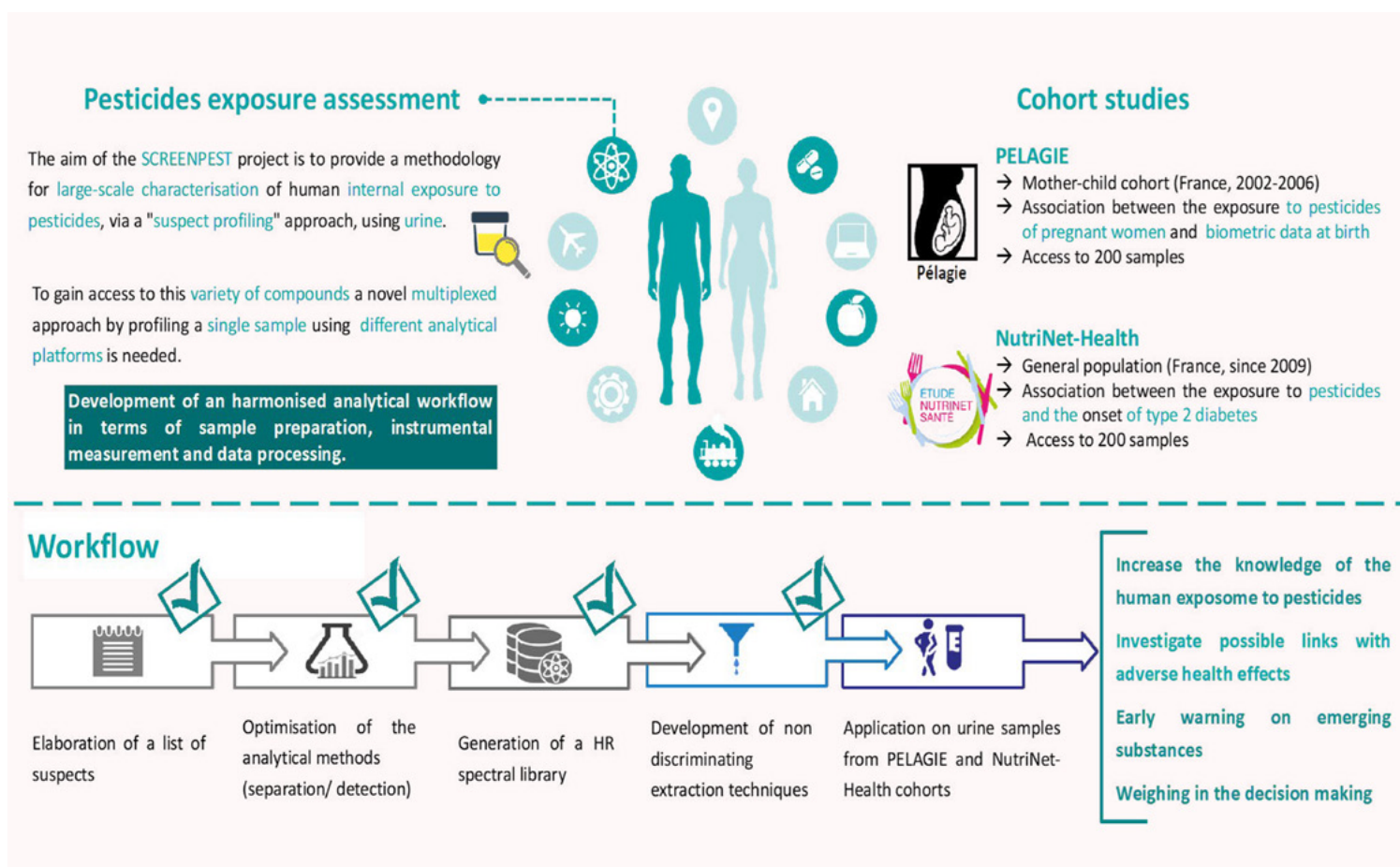


FIGURE 1 : contexte général et objectifs du projet SCREENPEST

L'approche intègre :

- La constitution d'une base de données incluant les identifiants de plusieurs milliers de produits phytopharmaceutiques et leurs métabolites (prise en compte des biotrans-formations des composés parents pour une recherche de biomarqueurs pertinents),
- Le développement d'une stratégie analytique permettant de réaliser un criblage le plus exhaustif possible de ces pesticides et de leurs métabolites (Figure 2).



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

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

Methodology & Sample Preparation



Elaboration of a **large list of suspects**, around 200 pesticides and phase I/II metabolites, covering a **wide range of physicochemical properties** for methodological developments. (logKow: [-4.71;8.38], MM/g.mol⁻¹: [72;300])
 Commercial availability, bibliography, pesticide used in France in 2019, epidemiologists expertise and available data for the HMB4EU project (10.1021/acs.analchem.2c00061)



Optimisation of the **3 HRMS techniques** to get the best separation and detection of the suspects (selected for development) by LC and GC.
 Characterisation of the suspects by HRMS



Optimisation of **sample preparation**: methodological developments at various concentration levels (20, 50 and 100 ng mL⁻¹) in pooled urine in 5 replicates.

HRMS Analysis



GC - Orbitrap

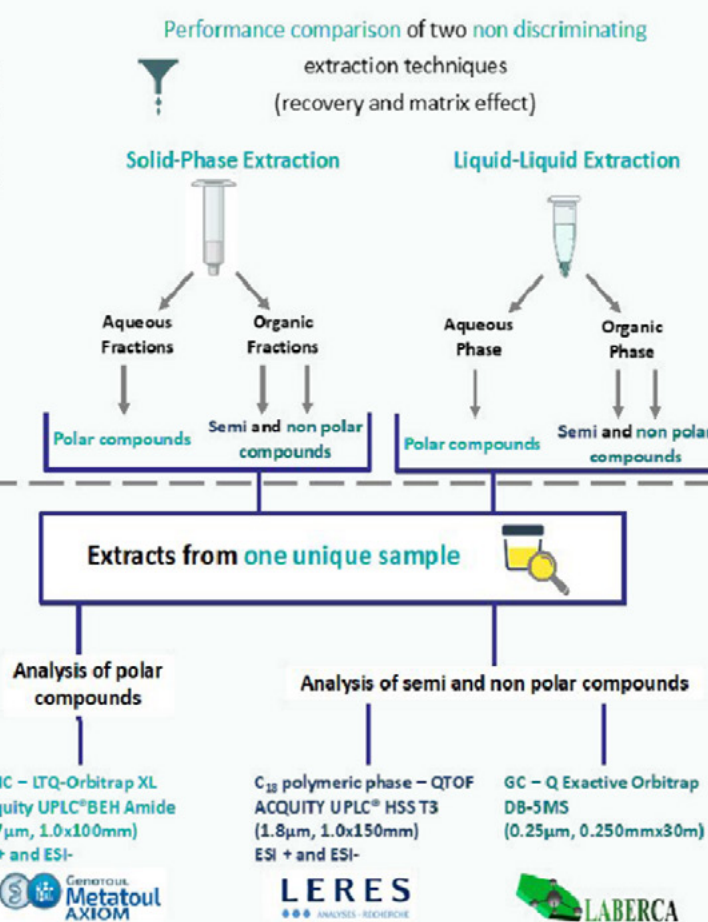
Reversed Phase (C18) LC - QToF

HILIC - LTQ-Orbitrap XL

Analytical challenges to cover a wide range of compounds with:



- Different physicochemical properties from a unique sample
- Poorly characterised biotransformation products
- Low levels concentration



Data treatment - Bioinformatic tools



Extending the HR spectral library of reference pesticides and their metabolites.



Complementing bioinformatics tools in non-targeted and suspect screening approaches using in house developed softwares (XenoScreener and PeakForest).



Statistical analysis and data interpretation

FIGURE 2 : méthodologie développée au cours du projet SCREENPEST



Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto :

Le projet SCREENPEST a consisté en deux phases principales : i) développement d'une méthode analytique innovante pour un screening large de marqueurs d'exposition aux pesticides et ii) mise à l'épreuve de la méthode sur des échantillons urinaires provenant de deux cohortes en population générale (études PELAGIE et NutriNet-Santé).

Sur le plan analytique, une méthodologie originale a été établie (P1, P2, P3) pour un large screening de l'exposition aux pesticides sur la base de trois plateformes analytiques différentes et complémentaires à partir d'un volume minimal d'échantillon (0,5 mL d'urine) préparé de façon unique et harmonisée. Ce protocole a permis l'acquisition de données spectrométriques complémentaires pour couvrir la plus large gamme possible de marqueurs d'exposition tenant compte notamment de leur polarité sur les instruments utilisés dans les trois laboratoires (P1, P2, P3) avec des méthodes validées et des procédures de contrôle qualité permettant de garantir la qualité et la fiabilité des données (Figure 3). Au total, l'approche proposée aura permis la détection de plusieurs centaines de marqueurs d'exposition avec des niveaux de confiance variables quant à leur identification selon une échelle d'incertitude reconnue internationalement dans ce domaine (Schymanski E.L. et al., 2014. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence. *Environmental Science and Technology.*, 48, 2097-2098).

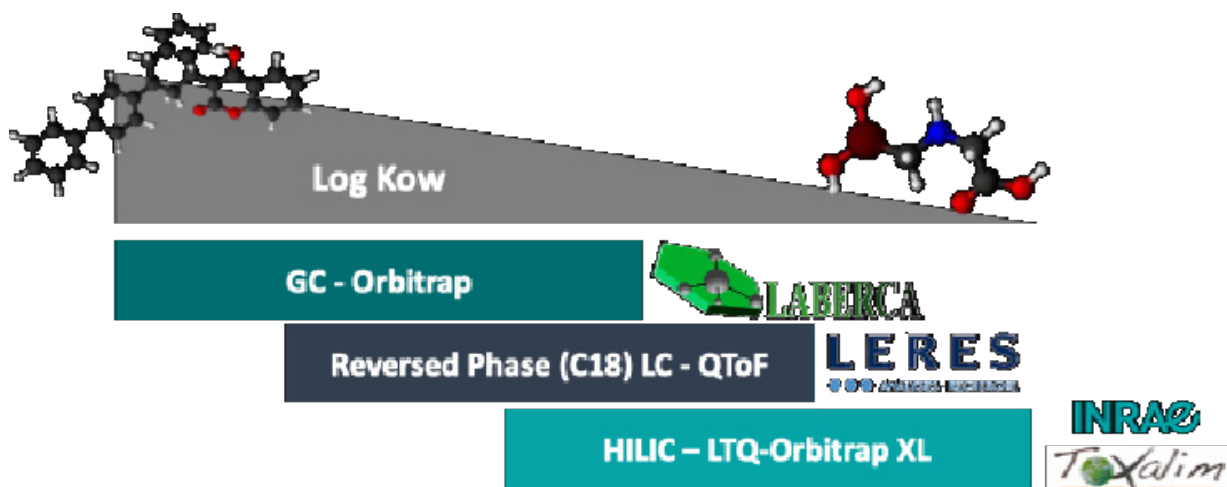


FIGURE 3 : méthodes complémentaires utilisées par les partenaires P1, P2 et P3 pour une couverture maximale de la gamme de polarité des pesticides et métabolites à partir d'un échantillon unique développée au cours du projet SCREENPEST

Les bases méthodologiques originales établies sont à l'issue de ce projet limitées à l'analyse d'échantillons urinaires (périmètre du projet) mais pourront être adaptées pour être étendues à d'autres matrices biologiques potentiellement pertinentes selon les situations et les cas d'étude (e.g. matrices sanguines, cheveux, etc...).

La méthode analytique a été appliquée en tant que preuve de concept sur les deux cas d'étude du projet (PELAGIE, 168 échantillons et NutriNet-Santé, 200 échantillons). Une première étape a concerné la sélection des sujets (P4, P5) pour répondre aux questions biologiques posées. Les données et métadonnées utiles disponibles sur chacun des deux cas d'étude sont mises en regard avec les



données analytiques pour une mise en évidence d'éventuelles relations entre exposition aux pesticides et paramètres de santé. Les outils statistiques utilisés en épidémiologie ont été adaptés pour être compatibles avec les matrices de données massives produites par la nouvelle approche analytique utilisée.

Les acquis de ce projet présentent un intérêt majeur pour :

- ◆ L'avancée des méthodologies analytiques au front de science international sur le plan des approches non ciblées basées sur la spectrométrie de masse à haute résolution.
- ◆ La génération de données originales d'exposition aux pesticides en population générale incluant un nombre encore jamais atteint de marqueurs ;
- ◆ L'identification des substances les plus contributrices à l'exposition en vue d'une priorisation utile à la caractérisation du danger et à l'évaluation des risques ;
- ◆ L'étude des déterminants des expositions et le test d'hypothèses d'associations entre exposition et paramètres de santé, en tenant compte des effets de mélange encore très peu considérés en santé environnementale.
- ◆ La mise à disposition de bases de données spectrométriques de marqueurs d'exposition suspects pouvant être ajustées en fonction des questions scientifiques posées (e.g. cancers professionnels ou autres, maladies chroniques (diabète, syndrome métabolique), perturbation endocrinienne...).

Perspectives futures...

...en termes de transfert

L'approche innovante du projet SCREENPEST reste limitée aux laboratoires disposant de l'instrumentation et des compétences et capacités de recherche nécessaires au traitement de données massives issues de la spectrométrie de masse à haute résolution. Ce changement de paradigme est en cours dans plusieurs laboratoires publics ou privés, et le cas d'étude issu du projet SCREENPEST agira comme un exemple guidant ce déploiement. Les développements conduits dans le projet alimenteront également l'expertise et l'offre de service de l'infrastructure de recherche nationale France Exposome dont les membres du projet sont parties prenantes.

...en termes de recherche

En termes de recherche le projet SCREENPEST aura ouvert de nouvelles pistes de recherche pour améliorer les performances des méthodes analytiques développées (adaptation à d'autres matrices biologiques, efforts chemo-informatiques pour l'identification de marqueurs d'exposition). Sur le plan du lien exposition-santé le projet a également permis de mettre en lumière le besoin d'un vocabulaire commun entre chimistes analystes et épidémiologistes et d'une harmonisation / adaptation des outils chemo-informatiques et statistiques utilisés pour une exploitation optimale des données d'exposition produites. Ces pistes de recherche sont poursuivies dans le cadre du projet Européen PARC, dont une des composantes est dédiée à ces approches innovantes (Tache 4.3) et d'autres réponses à appel d'offres en cours.



Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

- ◆ Communication orale : Journée d'animation scientifique de la plateforme MetaToul (Toulouse, 11 janvier 2022).
- ◆ Communication orale : Journée AFSEP Sud-Ouest (Toulouse, 24 mars 2022)
- ◆ Poster : Atlantic Exposome Summer School (Rennes, 8-10 juin 2022)
- ◆ Poster (2 posters) : Congrès Analytics (Nantes, 5-8 sept 2022)
- ◆ Poster + communication orale : Ecole chercheur exposome INRAE (Angers, 17-21 octobre 2022)
- ◆ Poster : Workshop GC meats NTS (Remote, 7-8 nov 2022)
- ◆ Communication orale : Workshop GDR Génomique Environnementale « de l'exposome à l'eco-exposome » (Paris, 14 nov 2022)
- ◆ Communication orale : Journée d'animation scientifique de la plateforme MetaToul (Toulouse, 18 novembre 2022).
- ◆ Poster : 15emes Journées Scientifiques du RFMF (Perpignan, 24-26 mai 2023)
- ◆ Poster : Congrès SEP 2023 (Paris, 28-30 mars 2023)
- ◆ Poster : 39emes Journées Françaises de Spectrométrie de Masse (Marseille, 5-8 septembre 2023)
- ◆ Communication orale : Séminaire en ligne ARET (Remote, 23 janvier 2024).
- ◆ Poster : 52eme Congrès du GFP (Lyon, 22-24 mai 2024)
- ◆ Communication orale : 52eme Congrès du GFP (Lyon, 22-24 mai 2024)
- ◆ Poster : 16emes Journées Scientifiques du RFMF (St Malo, 3-6 juin 2024)

Présentation a des instances professionnelles ou de décision

Néant à ce jour.

Le caractère méthodologique très pointu d'une composante majeure du projet entraîne une niche d'expression restreinte.

Articles de valorisation/vulgarisation

- ◆ Arthur David, Jade Chaker, Luc Multigner, Vincent Bessonneau. Exposome chimique et approches « non ciblées » Un changement de paradigme pour évaluer l'exposition des populations aux contaminants chimiques. Médecine/sciences 2021 ; 37 : 895-90

Autres valorisations

- ◆ Enseignements / formations dispensées :
 - Atlantic Exposome Summer School ALEXS (IRSET, Rennes, 8-10 juin 2022)
 - Ecole chercheur exposome INRAE (Angers, 17-21 octobre 2022)



TAPIOCA

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

Responsable scientifique



Christelle Margoum

INRAE
christelle.margoum@inrae.fr

Ingénieure de Recherche en chimie analytique et environnementale à INRAE Lyon-Villeurbanne. Ses recherches portent sur les sources de contamination des cours d'eau de petits bassins versants et sur le transfert et devenir des micropolluants organiques dans l'environnement.

Partenaires

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

Financements

Coût total du projet : 804 153 €

Montant de la subvention OFB : 398 552 €

Le projet en bref

Le projet TAPIOCA s'est intéressé à la présence des produits de transformation (TP) de produits phytopharmaceutiques (PPP) dans les milieux aquatiques et à leur écotoxicité. Le projet a permis (i) de mettre au point des méthodes analytiques sensibles et non ciblées pour la recherche et l'identification de TP dans l'environnement, (ii) d'améliorer les connaissances sur les effets écotoxiques d'une sélection de PPP et de TP en conditions contrôlées de laboratoire, en mettant en évidence de potentiels effets non intentionnels sur des espèces non cibles de la substance mère, et (iii) de tester l'apport d'outils de prédiction des propriétés de dissipation et de transferts hydriques des TP.

Métabolites

Pesticides

Analyse non ciblée

Ecotoxicité

Potentiel de transfert



Contexte et principaux objectifs

Une fois appliquées pour protéger les cultures, les substances actives de produits phyto-pharmaceutiques (PPP) peuvent s'y dégrader en produits de transformation (TP), qui sont potentiellement très nombreux et présents à faibles teneurs dans les milieux aquatiques. L'écotoxicité des TP est encore peu étudiée, mais plusieurs études indiquent qu'ils peuvent avoir un potentiel écotoxique différent de la substance active mère. A ce jour, bien que l'importance des TP du point de vue toxicologique ou écotoxicologique soit régulièrement mise en avant, seuls quelques TP sont bien identifiés et inclus dans les listes de surveillance des milieux aquatiques. Il apparaît donc nécessaire d'améliorer les connaissances sur les processus de formation de ces TP, leur devenir, ainsi que leurs effets dans l'environnement, et de les prendre en compte dans des modèles, notamment ceux utilisés dans des approches réglementaires.

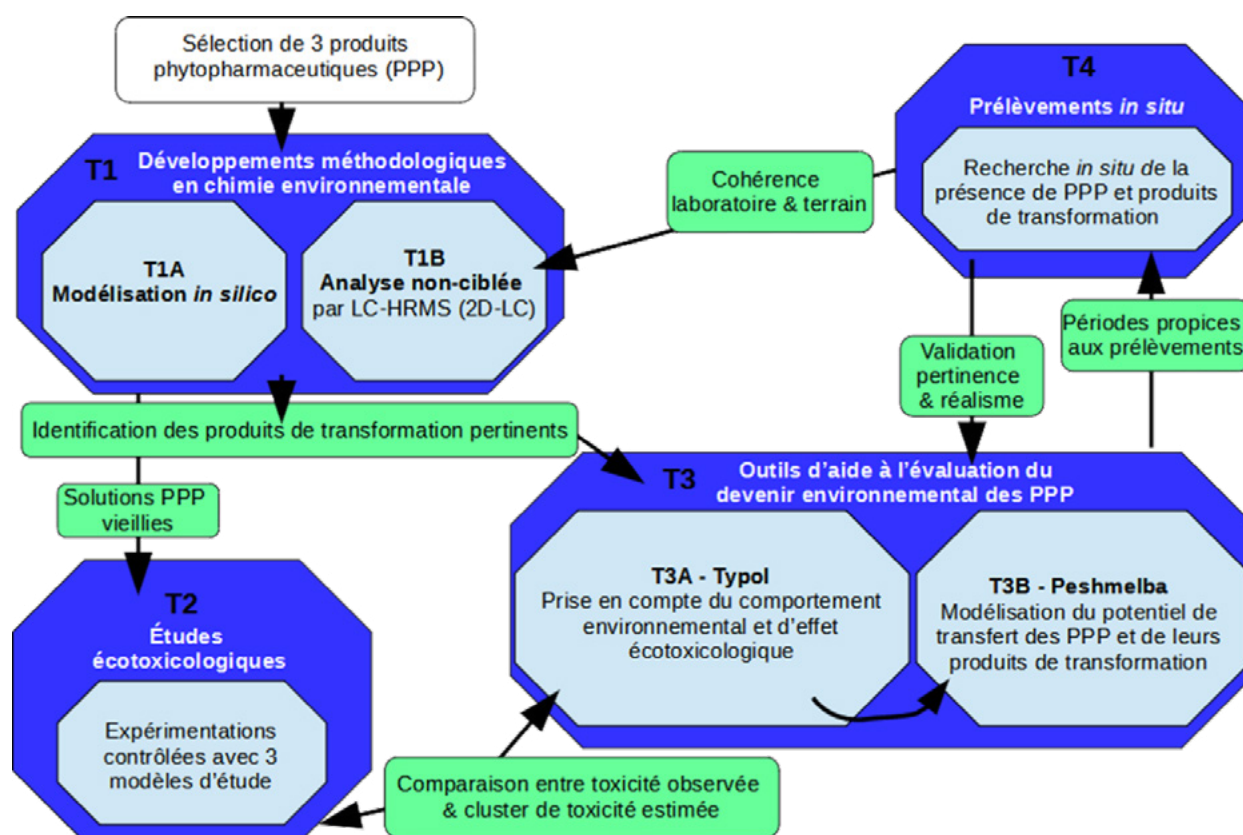


Figure 1 : Organisation du projet TAPIOCA

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

Objectif 1 : acquérir une information plus complète sur la contamination des milieux aquatiques en attachant plus d'importance aux produits de transformation des PPP.

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

Objectif 2 : améliorer les connaissances sur les effets non intentionnels sur les communautés microbiennes aquatiques et sur certains crustacés d'une sélection de PPP en considérant l'effet des



TP et en évaluant l'impact de la présence de 2 contaminants ubiquistes (gly-phosphate et AMPA) sur la réponse des organismes étudiés.

Hypothèse 3 : les processus d'apparition des TP évoluent dans le temps en fonction des modalités d'application de la molécule mère, de ses caractéristiques et des conditions environnementales.

Objectif 3 : améliorer la prédiction de la dynamique de transfert des PPP vers les cours d'eau pour identifier les périodes propices à l'apparition des TP dans les milieux aquatiques.

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

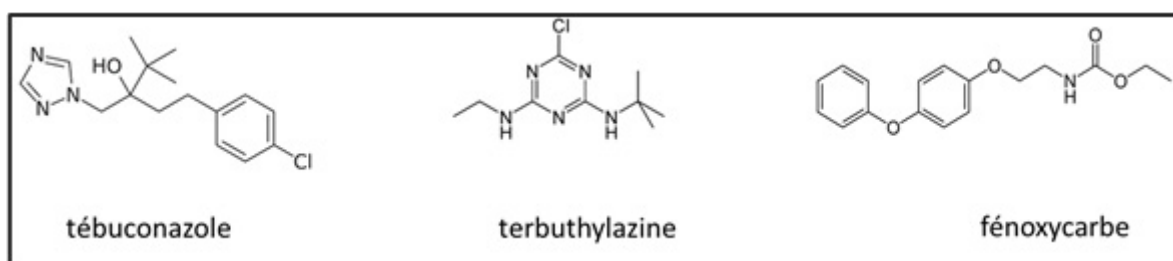


Figure 2 : Structures moléculaires des 3 produits phytopharmaceutiques (PPP) sélectionnés dans le projet TAPIOCA

Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

Les développements, expérimentation, travaux de modélisation et suivis in situ complémentaires mis en œuvre dans le cadre de TAPIOCA ont abouti aux principaux résultats suivants :

1. identifier une liste de potentiels TP formés dans l'environnement pour les 3 PPP du projet (291 TP pour le tébuconazole, 11 TP pour le fénoxy-carbe et 21 TP pour la terbuthylazine) et mettre au point des méthodes analytiques non spécifiques (suspectées) par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS) pour la recherche et l'identification des TP, afin de mieux caractériser leur occurrence dans les différents compartiments de l'environnement. La stratégie analytique de recherche suspectée mise en œuvre est basée sur la création d'une base de données combinant des approches de prédictions in silico et d'acquisition de données par LC-HRMS. La méthodologie a été détaillée par Rocco et al. (2022a, b) pour la recherche des TP du fongicide tébuconazole. Cette méthodologie a par ailleurs été appliquée à une recherche élargie de substances (PPP appliqués en viticulture et TP associés) dans des échantillons environnementaux de matrices variées (sol, eaux de surface et souterraines, matières en suspension du ruissellement de surface. La démarche analytique mise au point et éprouvée les PPP du projet peut être adaptée à d'autres PPP ou substances organiques.

2. évaluer les effets non intentionnels des 3 PPP sélectionnés et de TP associés, sur les communautés microbiennes et les macroinvertébrés aquatiques, en considérant d'une part les effets chroniques long



Figure 3 : Recherche et identification des PPP et TP dans les échantillons issus des expérimentations et des prélèvements de terrain par LC-HRMS (INRAE)

terme de ces substances sur la réponse de communautés microbiennes et d'un crustacé choisis comme espèces modèles, et d'autre part en évaluant si ces effets peuvent être influencés par 2 contaminants dont la présence est généralisée dans les milieux aquatiques (glyphosate et AMPA). Les PPP et les TP ont montré des impacts parfois divergents sur les organismes aquatiques exposés avec, de surcroît, de potentiels effets non intentionnels sur des espèces non cibles de la substance mère. Toutes les conditions expérimentales n'ont pas été testées au cours du projet, mais les résultats obtenus ouvrent des perspectives pour une meilleure compréhension des effets des TP.

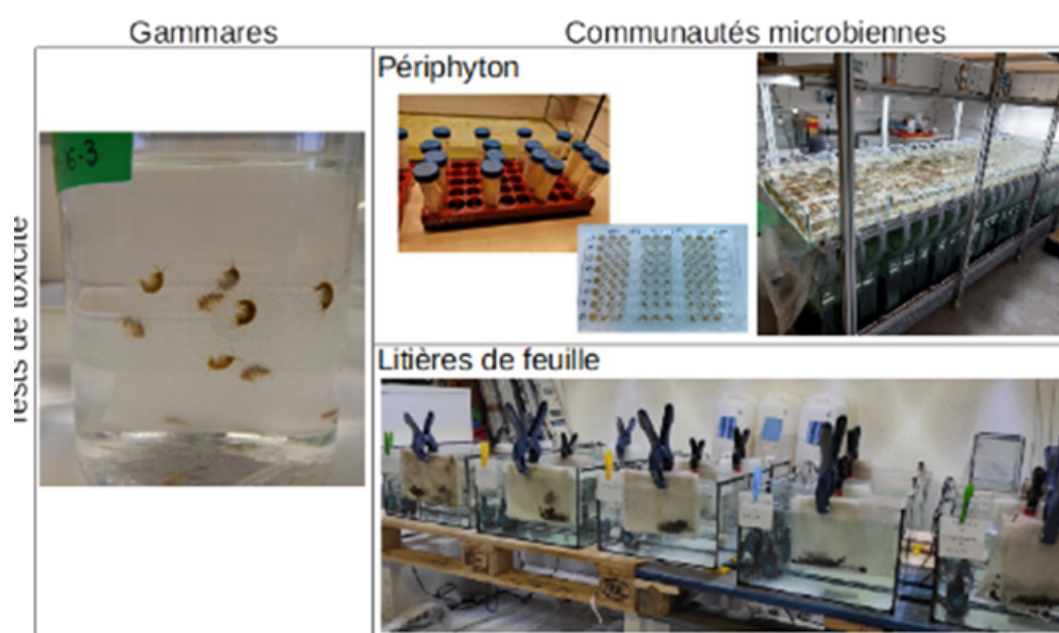


Figure 4 : Illustrations des systèmes expérimentaux utilisés pour les tests écotoxicologiques (INRAE, LMGE-UCA)



3. tester l'apport d'outils de prédiction des propriétés de dissipation et de transferts hydriques de PPP et de TP pour mieux cerner leur présence et leur écotoxicité dans l'environnement. L'outil TyPol (Typologie des Polluants) a permis de classer le tébuconazole, le fénoxycarbe, la terbuthylazine et leurs TP dans différents groupes caractérisés par des propriétés moléculaires, environnementales et écotoxicologiques distinctes, montrant que certains TP sont susceptibles d'avoir le même comportement et les mêmes effets que leurs substances mères, tandis que d'autres sont classés différemment. Le croisement entre des résultats fournis par TyPol pour le tébuconazole et six de ses TP a montré la cohérence avec les mesures réalisées in situ sur le site viticole Ardières Morcille (SAAM, Beaujolais – site atelier de la ZABR).

| | Herbicide | | | | Insecticide | | Fongicide | | |
|---|--|-----------------------------|---------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| | TBA | TBA-des ethyl | TBA-2-hydroxy | TBA vieillie | FNX | FNX vieillie | TBZ | TBZ-hydroxy | TBZ vieillie |
| Gammarex | Reprotoxique | Reprotoxique Génotoxique | | | Reprotoxique | | | | |
| Communautés microbiennes benthiques - périphyton | Inhibition PSII – acquisition de tolérance | | | | Modification métabolome | | Modification métabolome | | |
| Communautés microbiennes colonisant les litières de feuille | | | | | | | Inhibition décomposition | Inhibition décomposition | |

Tableau 1 : Synthèse des principaux résultats des tests écotoxicologiques menés avec la terbuthylazine (TBA), le flufénoxuron (FNX) et le tébuconazole (TBZ). Les cases oranges indiquent l'observation d'un effet toxique, les cases jaunes une modification physiologique faible, les cases vertes aucun effet toxique sur les paramètres mesurés. Les cases grises correspondent à des tests non-effectués.

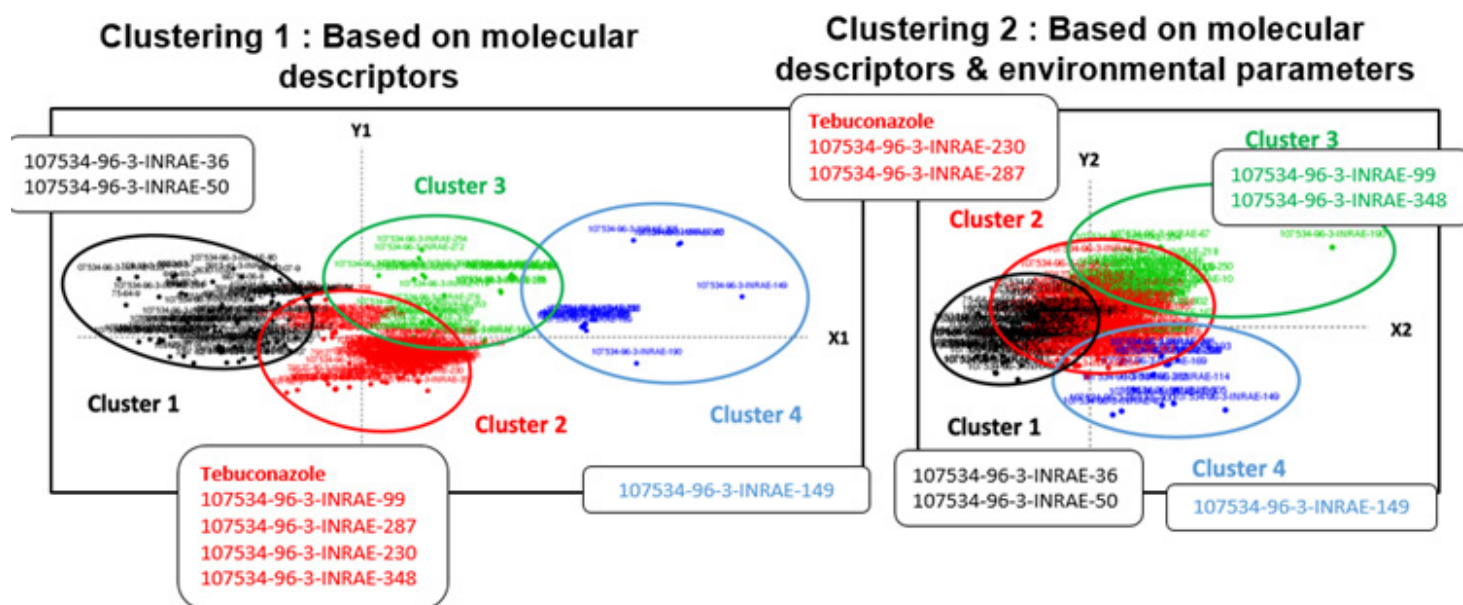


Figure 5 : Exemple de classification du tébuconazole et de ses 214 TP par l'outil TyPol, indiquant de probables différences de comportement dans l'environnement



Perspectives futures...

...en termes de transfert

TAPIOCA contribue à :

- améliorer le suivi de la qualité chimique et écotoxicologique de l'environnement, par la prise en compte des TP,
- questionner les démarches d'évaluation du risque, en particulier sur le biais induit d'une évaluation orientée sur des espèces cibles du mode d'action des substances, et de l'additivité de la toxicité des mélanges qui concerne en premier chef les PPP et les multiples TP produits,
- encourager la réduction de l'utilisation de PPP en lien avec leur devenir et leurs effets,
- adapter les procédures d'autorisation et de retrait et ainsi favoriser l'émergence de produits de substitution, voire l'évolution vers une agriculture moins dépendante des PPP.

...en termes de recherche

Les travaux menés dans le cadre de TAPIOCA ouvrent des perspectives de recherches pour :

- améliorer les stratégies d'identification des TP, en particulier en augmentant la sensibilité des méthodes d'analyses grâce à la préconcentration des échantillons d'eau,
- prioriser les TP pertinents à considérer pour améliorer le suivi de la qualité chimique et éco-toxicologique de l'environnement, en capitalisant des données d'occurrence dans l'environnement, d'effets disponibles ou prédictibles,
- acquérir des données expérimentales complémentaires pour faire le lien entre les résultats écotoxicologiques et les classements issus de TyPol.

Livrables, valorisation et transfert

Publications et colloques scientifiques

◆ K. Rocco, C. Margoum, L. Richard, M. Coquery (2022). Enhanced database creation with in silico workflows for suspect screening of unknown tebuconazole transformation products in environmental samples by UHPLC-HRMS, *Journal of Hazardous Materials*. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129706. hal-04172394v1

◆ K. Rocco, C. Margoum, L. Richard, M. Coquery (2022). Dataset associated to «Enhanced database creation with in silico workflows for suspect screening of unknown tebuconazole transformation products in environmental samples by UHPLC-HRMS» Recherche Data Gov. doi:10.57745/Y3JLTV

◆ J. Devaux et al. (2021). On-line LC x LC-HRMS to confirm the presence of organic micro pollutants and transformation products in environmental samples, SEP21, Paris, FRA. hal-04379439v1

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



- ◆ K. Rocco et al. (2022). Identification of unknown tebuconazole transformation products in soil by enhanced suspect screening analysis. Pesticides2022, Ioannina Greece, 23-26/06/22. hal-04868179
- ◆ K. Rocco et al. (2022). Identification of pesticides transformation products in a vineyard watershed by coupled targeted, enhanced suspect, and non-target screening. Analytics, Nantes, 5-8/09/22. hal-04868115
- ◆ C. Sand et al. (2023). Single and combined effects of pesticides and metabolites in microbial litter decomposition in streams. SETAC, Dublin, 30/04-04/05/2023.
- ◆ S. Morin et al. (2023). Ecotoxicité des produits de transformation des pesticides dans les milieux aquatiques. Colloque du Réseau Ecotox, La Rochelle, 13-15/11/2023. hal-04352912v1
- ◆ P. Benoit et al. (2023). Future challenges for using in silico molecular typology for risk assessment of pesticide metabolites - the example of TyPol. 11th EU Modelling Workshop, 25-26/09/2023, Montpellier, FRA. hal-04334634v1
- ◆ I. Viemont-Lefevre et al. (2023). Meta-metabolomics to uncover short vs long term response of periphytic microbiome to a model fungicide SETAC, Dublin
- ◆ M. Baillergeau et al. (2024). Metabolomics response kinetics of a periphytic community to mixture of pesticides to unravel short term molecular mechanisms involved in long term structural and functional impairment. SETAC
- ◆ C. Margoum et al. (2024). Couplage d'analyse ciblée et suspectée pour caractériser la contamination d'une parcelle viticole par les pesticides et leurs produits de transformation. 5ème congrès du Groupe Français de recherche sur les Pesticides, Lyon, 22-24/05/2024. hal-04868352



Articles de valorisation/vulgarisation

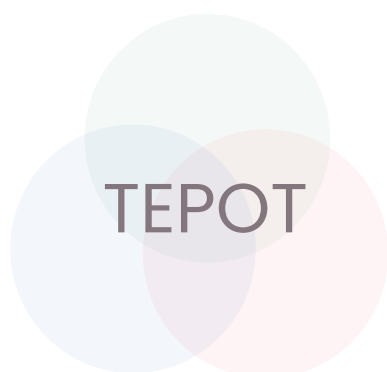
- ◆ C. Margoum, K. Rocco, Y. Aprianto, J. Artigas, P. Benoit, A. Chaumot, M. Coquery, N. Creusot, N. Delorme, J. Devaux, M. Eon, V. Gouy, C. Guillemain, S. Heinisch, G. Jan, L. Mamy, D. Millan-Navarro, L. Richard, C. Sand, S. Morin, J. Veron, I. Viemont-Lefevre, C. Bonnineau. (2023). Identification et écotoxicité des produits de transformation des pesticides dans les milieux aquatiques. Actes du 51ème congrès du Groupe Français de recherche sur les Pesticides, 31/05/2023-02/06/2023, Paris, FRA. hal-04173298v1
- ◆ (Envisagé). Un article dans une revue technique française

Présentation a des instances professionnelles ou de décision

- ◆ Séminaire de restitution finale du projet TAPIOCA organisé à INRAE Lyon le 21 mai 2024. Participation d'environ 70 personnes (chercheurs, opérationnels, gestionnaires, industriels...) en présentiel ou distanciel). Présentation des principaux résultats scientifiques (<https://nextcloud.inrae.fr/s/Ya4tydYyZ5tSdNt>) et organisation d'une table ronde animée par le journaliste B. Rougier sur la thématique « Quelle place pour les produits de transformation dans l'évaluation du risque environnemental ? » (<https://nextcloud.inrae.fr/s/FjrrWPETP2EXNMY>)

Autres valorisations

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



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

Responsable scientifique



Sébastien LEMIERE

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

Enseignant-Chercheur en écotoxicologie à l'Université de Lille, au LGCgE, travaillant, dans le contexte des contaminations des sols, sur les effets et à la biodisponibilité des polluants (éléments métalliques, phytosanitaires) pour les organismes (invertébrés notamment) exposés.

Partenaires

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

Financements

Coût total du projet : 765 363 €
Montant de la subvention OFB : 359 710 €

Le projet en bref

Dans les Hauts-de-France, deux laboratoires académiques se sont associés à la Chambre d'Agriculture pour étudier les effets de l'utilisation de phytopharmaceutiques (PP) pour la culture de pomme de terre, sur l'ensemble de sa saison culturale. Les objectifs principaux étaient une meilleure connaissance et l'évaluation intégrée, en conditions réalistes, des risques toxicologiques et éco-toxicologiques de l'ensemble des traitements, en agricultures biologique ou conventionnelle. Les approches mises en œuvre, pluridisciplinaires et complémentaires, ont permis la surveillance et l'évaluation des effets des contaminations multi-résiduelles à faibles doses par les PP, des sols et des récoltes.

Productions agricoles

Produits phytosanitaires

Multi-échelle

Contamination multi résiduelle

Toxicologie

Eco-toxicologie



Contexte et principaux objectifs

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

L'évaluation des risques liés aux usages de PP s'intéresse principalement aux substances actives et est essentiellement réalisée substance par substance. Les faits que les formulations appliquées in situ sont des mélanges (substances actives, co-formulants, adjuvants, impuretés...), et que les parcelles agricoles ont été et sont soumises à un ensemble de traitements au cours d'une saison culturale, pourraient entraîner des contaminations multi-résiduelles, à de faibles doses, des récoltes, des sols et des écosystèmes. Ce constat était au cœur de notre projet.

Nos objectifs étaient alors d'établir un état des lieux des pratiques culturales et de caractériser, grâce à une approche pluridisciplinaire et intégrée, les effets écotoxicologiques et toxicologiques d'un tel cocktail de produits phytopharmaceutiques (PP) utilisés pendant la culture de la pomme de terre de consommation, sur la qualité des sols, leur fonctionnement, la qualité des récoltes et différents modèles végétaux et animaux.

Pour cela, nous avons proposé d'acquérir successivement des données du champ au laboratoire : (1) en articulant trois échelles d'expérimentations et (2) en considérant des modes de cultures (agricultures conventionnelle et biologique) et d'expositions réalistes.

Ce projet visait donc à caractériser, par trois échelles successives, intimement liées, les effets des PP utilisés pour la culture de pomme de terre de consommation.

Nous avons volontairement choisi d'inverser la chronologie de caractérisation des effets des PP en travaillant d'abord sur des parcelles cultivées (phase 1) puis en parcelles expérimentales (phase 2) et enfin au laboratoire (phase 3). Les deux premières étapes correspondaient à des échelles spatiales (parcelles en plein champ et placettes semi-contrôlées) et constituaient des investigations in situ. La dernière étape consistait en des expérimentations de laboratoire en conditions contrôlées, mais en utilisant des modes d'expositions réalistes. Ces trois étapes nous ont permis de progresser le long d'un gradient croissant de maîtrise des conditions d'expérimentation.

Principaux résultats en lien avec le plan Ecophyto

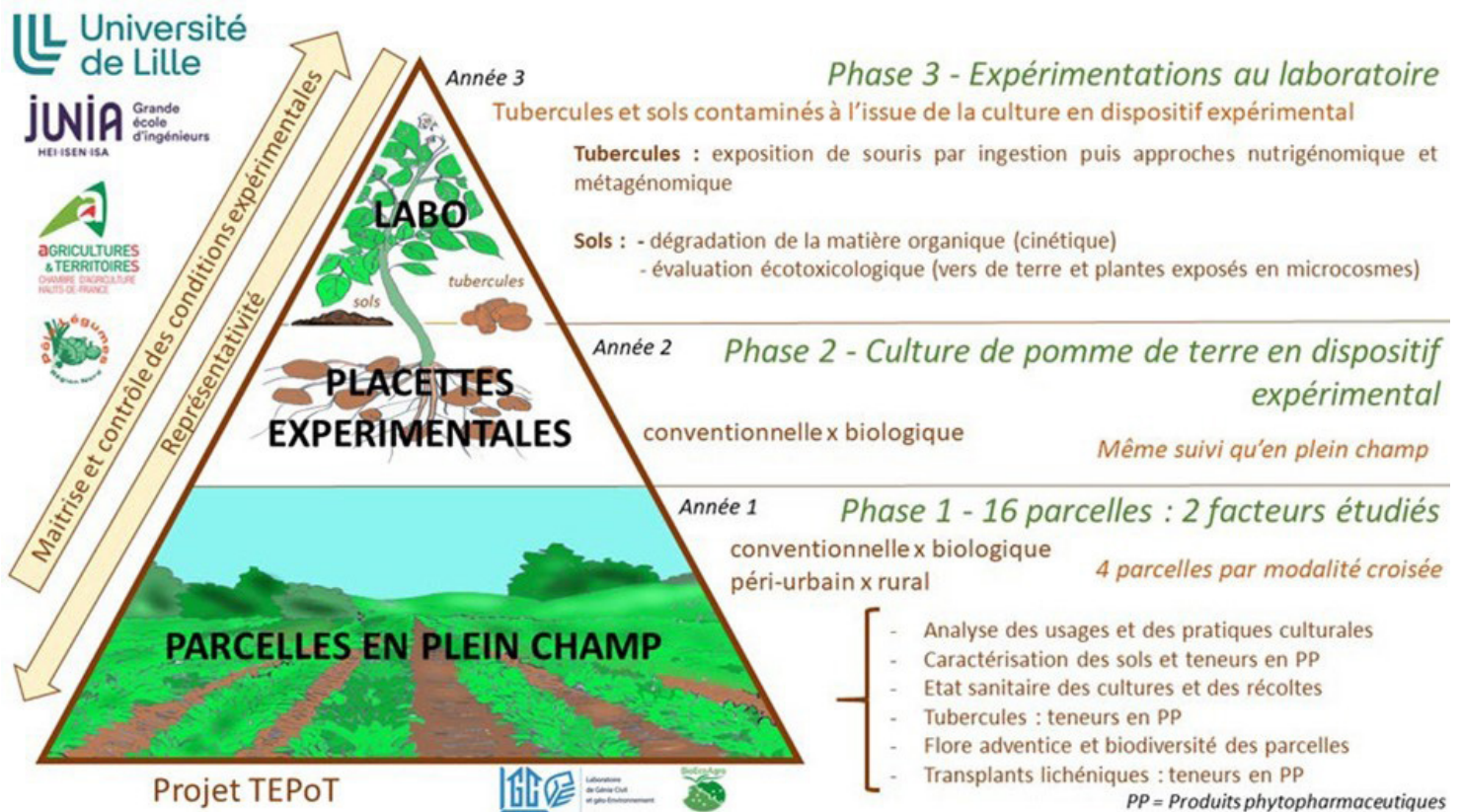
La phase 1 de TEPoT a étudié seize parcelles de pomme de terre, dont la moitié en agriculture conventionnelle (AC) et l'autre en agriculture biologique (AB). Ses résultats marquants sont : (1) des contaminations à des faibles doses des parcelles par des résidus de PP (sols, transplants de lichens), soit anciennes, soit consécutives à la saison culturale ou aux traitements de cultures avoisinantes ; (2) peu de résidus retrouvés dans les tubercules (concentrations non quantifiables ou très faibles) ; et (3) d'un point de vue écologique, un état biologique des parcelles plutôt limité, observation assez courante en contexte agricole.

Les différentes approches déployées apparaissent complémentaires et pertinentes pour la surveillance des usages de PP en plein champ.



La phase 2 correspondait à une expérimentation en conditions semi-contrôlées (sols, itinéraires techniques, nature et doses des PP) sur seize placettes (AC et AB) au Pôle Légumes Région Nord. A l'issue de la saison culturale, sols et tubercules ont été échantillonnés, analysés, puis exportés pour réaliser la phase 3 du projet. Le suivi et les résultats obtenus étaient comparables à ceux de la phase 1 : des différences significatives existaient entre parcelles AC et AB, avec une contamination faible par certains PP dans les sols et les tubercules.

La phase 3, au laboratoire, était basée sur une série d'expérimentations (1) écotoxicologiques en utilisant les sols des placettes de la phase précédente mais également (2) toxicologiques avec les tubercules, en réalisant des expositions in vivo de souris. Pour ces dernières, l'analyse des effets des PP utilisés pour la culture et le stockage de la pomme de terre a permis d'observer un effet transitoire, important sur l'expression des gènes et beaucoup plus réduit au niveau du microbiote intestinal, suite aux expositions par gavage alimentaire. Pour les expositions réalisées en microcosmes pour étudier les effets écotoxicologiques (génotoxicité environnementale principalement), les modèles ont exprimé des réponses différentes, ce qui souligne l'intérêt de notre approche de co-expositions dans de tels



dispositifs. Des interactions entre les organismes exposés en microcosmes influencent les réponses biologiques étudiées.

En résumé, les résultats du projet TEPOt :

- ◆ soulignent l'importance de la solubilité et du coefficient de partage des PP dans leur transfert du sol aux tubercules ;
- ◆ confirment les bénéfices du mode de culture biologique ;
- ◆ plaident pour la prise en compte, lors de leur évaluation, des interactions éventuelles entre r sids



de PP, utilisés lors d'une saison culturale.

Les approches complémentaires et pluridisciplinaires, déployées aux échelles différentes de TEPoT, pourrait être transposée à d'autres filières agricoles. Elles permettent une meilleure surveillance et l'évaluation des effets, en termes de dangers plutôt que de risques, des contaminations multi-résiduelles, à faibles doses, des PP utilisés sur l'ensemble d'une saison culturale de pomme de terre de consommation, ou préexistantes.

Nos résultats appuient les recommandations d'adopter des pratiques agricoles qui minimisent l'utilisation de substances PP, à haute solubilité notamment, et de promouvoir les modes de gestion biologique. Ils plaident en faveur de la mise en place d'une surveillance des sols et des récoltes, intégrée, physico-chimique et biologique, pour une meilleure gestion, utilisation et évaluation des PP.

Perspectives futures...

...en termes de transfert

La complémentarité des approches analytiques, écologiques, écotoxicologiques et toxicologiques déployées aux échelles différentes de TEPoT pourrait être transposée à d'autres filières agricoles (céréales, arboriculture, viticulture...). Cette démarche intégrée pourrait être généralisée pour une meilleure surveillance et évaluation à posteriori des effets des PP utilisés dans les cultures. Elle pourrait être simplifiée car certains indicateurs sont apparus comme pertinents, d'autres présentent moins d'intérêt dans le contexte étudié. Le développement de certaines approches mérite d'être poursuivi (biosurveillance, suivi de la dégradation de la matière organique...).

...en termes de recherche

Les perspectives de recherches suite au projet TEPoT pourraient être de :

1. se focaliser et développer certains indicateurs pertinents du projet (biosurveillance environnementale par les transplants lichéniques notamment) ;
2. pérenniser sous forme de « zone atelier » les travaux réalisés en phase 1 sur les parcelles de culture de pommes de terre en Hauts-de-France, en y intégrant la dimension santé des utilisateurs et riverains ;
3. reproduire cette démarche intégrée dans le contexte d'une autre filière agricole régionale ou nationale ;
4. appliquer cette démarche pluridisciplinaire s'inspirant du « One Health » dans un contexte autre qu'agricole ou pour d'autres contaminants que les PP.

Livrables, valorisation et transfert

Un premier retour auprès des agriculteurs impliqués dans la phase 1 a été réalisé, mais une restitution plus complète des résultats obtenus, ainsi qu'aux membres de la Chambre régionale d'agriculture et du pôle Légumes a été effectuée en décembre 2024.

Les équipes impliquées dans le projet continuent leur collaboration et réflexions communes sur les



résultats obtenus, pour les valoriser à terme par des publications de vulgarisation et scientifiques en cours de rédaction. Cette valorisation des résultats ne s'est faite pour l'instant que par le biais de communications orales et affichées dans différents colloques et congrès scientifiques nationaux et internationaux.

Publications et colloques scientifiques

- ◆ 2 à 3 en cours de rédaction
- ◆ Communications orales ou affichées lors de colloques nationaux : 2 + 1
- ◆ Communications orales ou affichées lors de colloques internationaux : 4 + 1

Articles de valorisation/vulgarisation :

- ◆ 1 en cours de rédaction

Présentation à des instances professionnelles ou de décision

Restitution des résultats obtenus aux membres de la Chambre régionale d'agriculture et du pôle Légumes, ainsi qu'à certains agriculteurs intéressés et mobilisés en phase 1 du projet.

Autres valorisations

Diverses présentations auprès des étudiants du Master Biologie Ecologie Evolution de l'Université de Lille et de JUNIA, ainsi qu'auprès de collaborateurs européens lors de réunions de recherche.

Merci

Ce document a été réalisé par l'équipe d'animation Ecophyto R&I,
grâce à la mobilisation des équipes projets !

Retrouvez
Ecophyto Recherche & Innovation



EcophytoPIC



animation-ecophyto@inrae.fr

Retrouvez les
Carrefours de l'innovation

Toutes les actus
& inscriptions

