



Produits phytopharmaceutiques, santé humaine et des écosystèmes : des expositions aux impacts

Les produits phytopharmaceutiques utilisés en agriculture contiennent des molécules spécifiquement conçues pour être toxiques pour des organismes cibles. Cependant, leur utilisation peut également entraîner des effets non intentionnels, présentant des risques potentiels pour les écosystèmes et les organismes non cibles, y compris les êtres humains. Les travaux menés dans le cadre de l'appel à projets Ecophyto Recherche et Innovation, « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes (2019) » et dans le projet PES POT ont permis d'approfondir la compréhension des liens entre l'exposition

à ces substances et les effets observés dans l'environnement. En particulier, les études ont mis en évidence comment des niveaux d'exposition, même faibles, peuvent engendrer des effets chroniques sur des organismes non cibles et perturber les écosystèmes. Ces résultats soulignent l'importance de quantifier et de caractériser ces expositions pour mieux évaluer leurs impacts potentiels sur la santé humaine et l'environnement.

Ce numéro est lié au carrefour de l'Innovation Inrae organisé en collaboration avec INRAE, Agreenium, Oniris et l'équipe d'animation Ecophyto Recherche & Innovation.



Innovations Agronomiques

Volume 105 - Septembre 2025

Produits phytopharmaceutiques, santé humaine et des écosystèmes

Les produits phytopharmaceutiques utilisés en agriculture contiennent des molécules spécifiquement conçues pour être toxiques pour des organismes cibles. Cependant, leur utilisation peut également entraîner des effets non intentionnels, présentant des risques potentiels pour les écosystèmes et les organismes non cibles, y compris les êtres humains. Les travaux de recherche menés ont permis d'approfondir la compréhension des liens entre l'exposition à ces substances et les effets observés dans l'environnement. En particulier, les études ont mis en évidence comment des niveaux d'exposition, même faibles, peuvent engendrer des effets chroniques sur des organismes non cibles et perturber les écosystèmes. Ces résultats soulignent l'importance de quantifier et de caractériser ces expositions pour mieux évaluer leurs impacts potentiels sur la santé humaine et l'environnement.

Directeur de la publication : Philippe Mauguin, Président directeur Général INRAE

Rédaction en chef : Christian Huyghe, Chargé de mission à la Direction Scientifique Agriculture INRAE, et Isabelle Litrico, Directrice Scientifique Agriculture INRAE

Coordination éditoriale : Aurélie Gauguery, Responsable des Carrefours de l'Innovation INRAE

Comité scientifique : Claire Rogel-Gaillard, Sophie Thoyer et Christian Lannou, Directrices et directeur scientifiques Agriculture adjoints ; Sophie Nicklaus, Directrice scientifique Alimentation et bioéconomie adjointe ; Alban Thomas et Pierre Renaud, Directeurs scientifiques Environnement adjoints, INRAE ; Nathalie Munier-Jolain, Directrice générale déléguée à la science et à l'innovation adjointe, INRAE ; Isabelle Pion, Chargée de mission agroécologie et transition des systèmes agricoles, Direction de l'Appui aux Politiques Publiques, INRAE ; Marianne Sellam, Directrice scientifique et technique, ACTA, Luc Mounier, Enseignant-chercheur, VetAgro Sup ; Nicolas Brault, Directeur adjoint de l'unité de recherche Interact, Institut Polytechnique UniLaSalle ; Alessia Lefébure, Directrice, Sciences Po Aix.

Coordination scientifique du numéro : 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/MTBFMP) copilotes ministériels de l'axe Recherche et Innovation d'Ecophyto ; Aurélie Gauguery, Responsable des Carrefours de l'Innovation INRAE ; Nicolas Camus, Chargé de Valorisation Agreeium ; Jeanne Garric (INRAE), Pierre Lebailly (Université de Caen), Sébastien Lemièrre (Université de Lille), Véronique Gouy-Boussada (INRAE), André Mirailles (INRAE), Jérôme Moreau (Université de La Rochelle) pour le CSO R&I.

Initiée en 2007, la revue de transfert *Innovations agronomiques* a pour ambition de diffuser les savoirs et de favoriser les échanges entre les acteurs de la recherche et les professionnels de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement, et de faciliter leur appropriation par les acteurs de la chaîne de valeur agri-alimentaire (professionnels du secteur, chercheurs, conseillers, R&D, agriculteurs, enseignants et apprenants, décideurs publics, société civile, etc.). Elle complète la démarche générale de transfert des Carrefours de l'Innovation INRAE (<https://ciag.hub.inrae.fr/>) qui réunissent ces acteurs impliqués dans les travaux 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...

La revue est une propriété d'INRAE, intégralement financée sur des fonds publics.



Revue en accès libre diamant, publiée par INRAE. Les articles sont relus et validés par des experts scientifiques et opérationnels.

Site de la revue : <https://ciag.hub.inrae.fr/revue-innovations-agronomiques>

Contact : innovations-agronomiques@inrae.fr

Adresse : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement – 147 rue de l'Université – 75338 Paris Cedex 07

ISSN : 1958-5853 (édition électronique)

ISBN (PDF) : 978-2-7380-1483-2

ISBN (ePub) : 978-2-7380-1484-9

DOI : <https://doi.org/10.17180/innovagro-2025-vol105>

Pour citer ce numéro : Collectif. (2025). *Innovations agronomiques, volume 105, septembre 2025. Produits phytopharmaceutiques, santé humaine et des écosystèmes* (Version 1). Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement. <https://doi.org/10.17180/innovagro-2025-vol105>

Photo de couverture : © SIZSUS – adobe.com

Licence : CC BY 4.0



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

INRAE

Sommaire

Sonia LEQUIN, Jeanne GARRIC et Xavier REBOUD, 2025 - Fédérer des travaux transversaux sur les effets des pesticides sur toutes les dimensions de la santé (humaine, animale, végétale, environnementale).

Innovations

Agronomiques

105,

1-14

<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art01>

Laurent DEBRAUWER, Tarek MOUFAWAD, Elodie MIRMONT, Fatima-Zahra ALEM, Houssein ZHOUR, Emilien L. JAMIN, Jean-Marie SAVIGNAC, Cécile CHEVRIER, Nathalie COSTET, Emmanuelle KESSE-GUYOT, Julia BAUDRY, Mohamed Nawfal TRIBA, Emmanuelle BICHON, Ingrid GUIFFARD, Arthur DAVID et Jean-Philippe ANTIGNAC, 2025 - Une approche analytique innovante pour un aperçu exhaustif de l'exposition interne humaine aux pesticides.



Innovations Agronomiques 105, 15-24
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art02>

Sébastien ORAZIO, Marie GOMBERT, Noëliarivahy ANDRIAMANAMAMONJY, Blandine VACQUIER et alain MONNEREAU, 2025 - **Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec l'exposition environnementale résidentielle aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France (GEO-K-PHYTO).**

Innovations Agronomiques 105, 25-35
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art03>

Christelle MARGOUM, Joan ARTIGAS, Pierre BENOIT, Arnaud CHAUMOT, Marina COQUERY, Nicolas CREUSOT, Véronique GOUY-BOUSSADA, Laure MAMY, Soizic MORIN, Kevin ROCCO et Chloé BONNINEAU avec la collaboration de : Yoce APRIANTO, Maelle BAILLERGEAU, Nadia CARLUER, Mélaine CLAITTE, Fanny COURAPIED, Nicolas DELORME, Jason DEVAUX, Mélissa EON, Guillaume HEVIN, Olivier GEFFARD, Céline GUILLEMAIN, Sabine HEINISCH, Gwilherm JAN, Jean MARCAIS, Nicolas MAZZELLA, Débora MILLAN-NAVARRO, Bernard MOTTE, Patrice NOURY, Stéphane PESCE, Rémi RECOURA-MASSAQUANT, Loïc RICHARD, Christophe ROSY, Florent ROUVIERE, Camille SAND, Joséphine VERON, Ilan VIEMONT-LEFEUVRE et Bernadette VOLAT, 2025 - **Mieux identifier les produits de transformation des pesticides et évaluer leur écotoxicité pour les organismes aquatiques.**

Innovations Agronomiques 105, 36-49
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art04>

Sébastien LEMIERE, Brice LOUVEL, Sandy THEYSGEUR, Camille DUGARDIN, Benoît HOUILLIEZ, Rozenn RAVALLEC, Ali SIAH, Céline PERNIN, Damien CUNY, Caroline LANIER, Anca LUCAUDANILA et Annabelle DERAM, 2025 - **Evaluation intégrée des effets toxicologiques, écotoxicologiques et écologiques de l'ensemble des traitements phytopharmaceutiques utilisés sur une saison culturale : exemple de la pomme de terre en Hauts-de-France.**

Innovations Agronomiques 105, 50-62
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art05>

Vincent DUFOUR, Guilhem ZERBINI, Laure WIEST, Aurélie FILDIER, Xavier DAUCHY, Jérôme ENAULT, Mar ESPERANZA et Emmanuelle VULLIET, 2025 - **PESPOT : Evaluer l'occurrence de pesticides polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables.**

Innovations Agronomiques 105, 63-77
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art06>

Joëlle DUPONT, 2025 - **Impact des triazoles sur les cellules ovariennes de patientes et lien avec les eaux souterraines et les sols.**

Innovations Agronomiques 105, 78-87
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art07>

Freddie-Jeanne RICHARD et Maxime PINEAUX, 2025 - **EXPLORA - conséquences non létales de l'exposition aux pesticides sur les reines Apis mellifera.**

Innovations Agronomiques 105, 88-98
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art08>

Sonia LEQUIN, Sibylle DE-TARLE, Xavier REBOUD, Isabelle BALDI, Juan-Manuel ARIZACHACON, Stéphane PESCE, Sylvain CHAMOT, Gérard BERNADAC et Anthony BERTUCCI, 2025 - **Vers des approches respectueuses de la santé humaine et des écosystèmes dans les pratiques agricoles.**

Innovations Agronomiques 105, 99-107
<https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art09>



Fédérer des travaux transversaux sur les effets des pesticides sur toutes les dimensions de la santé (humaine, animale, végétale, environnementale)

Sonia LEQUIN¹, Jeanne GARRIC², Xavier REBOUD¹

¹ INRAE Bourgogne Franche-Comté, 17 rue Sully, 21065 Dijon Cedex

² Membre du Comité Scientifique d'Orientation Recherche & Innovation (CSO R&I)

Correspondance : xavier.reboud@inrae.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art01>

Résumé

Dans le cadre du « plan Ecophyto II+ », devenu « Stratégie Ecophyto 2030 », des projets de recherche ont été financés pour approfondir les connaissances sur l'exposition aux produits phytopharmaceutiques (PPP) et leurs impacts sur la santé et l'environnement. Ces études ont conduit au développement de méthodologies pour le suivi des pesticides et une meilleure prise en compte des risques. Nous proposons une synthèse des résultats de ces projets et une discussion sur des points clés, l'évaluation des risques, réglementation, responsabilité collective, afin d'éclairer les politiques publiques et d'encourager des pratiques agricoles durables. Les perspectives incluent l'évaluation des interactions chimiques avec le changement climatique. Une approche interdisciplinaire et une collaboration entre chercheurs, professionnels de santé, agriculteurs, agro-industrie et autorités publiques sont essentielles pour réduire les risques liés aux usages des pesticides.

Mots-clés : exposition, historique, dysfonctionnement, perturbation endocrinienne, cancer, 'une seule santé', recherche, impact

Abstract: Federate cross-disciplinary work on the effects of pesticides on all aspects of health (human, animal, environmental)

As part of the "Ecophyto II+ plan", now known as the "Ecophyto 2030 strategy", research projects have been funded to increase knowledge of exposure to plant protection products (PPPs) and their impact on health and the environment. These studies have led to the development of methodologies for monitoring pesticides and taking better account of risks. We offer a synthesis of the results of these projects and a discussion of key issues - risk assessment, regulation, collective responsibility - to inform public policy and encourage sustainable agricultural practices. Perspectives include the assessment of chemical interactions with climate change. An interdisciplinary approach and collaboration between researchers, health professionals, farmers, agro-industry and public authorities are essential to reduce the risks associated with pesticide use.

Keywords: exposure, history, dysfunction, endocrine disruption, cancer, 'one health', research, impact

1. Introduction

La stratégie Ecophyto 2030¹ récemment publiée prend la suite du plan Ecophyto II+², et réaffirme son ambition de préserver la santé publique et celle de l'environnement dans une logique « Une seule santé ». Ainsi, la France poursuit son objectif de réduction de l'utilisation et des risques globaux des produits phytosanitaires. Le recours aux produits phytopharmaceutiques (PPP) en agriculture est toujours au cœur des débats concernant les risques qu'ils induisent pour la santé humaine et le fonctionnement des écosystèmes. Malgré leur efficacité indéniable pour la protection des cultures, leur utilisation soulève des préoccupations croissantes quant à (i) l'exposition et aux impacts à long terme sur la santé publique et l'environnement (ii) la prise en charge des coûts de santé mais aussi des coûts

¹ <https://agriculture.gouv.fr/strategie-ecophyto-2030>

² <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecophyto-quest-ce-que-cest>



astronomiques de dépollution (contamination de l'eau potable) (iii) le caractère difficilement réversible (chlordécone).

En 2005, une expertise scientifique collective s'est attachée à documenter les contaminations par les PPP des différents compartiments de l'environnement, les impacts sur les organismes non-cibles et les écosystèmes³. Une deuxième expertise scientifique collective a été menée en 2013 (avec une actualisation des données en 2021⁴) pour relater les effets des pesticides sur la santé humaine⁵. À l'issue de cette compilation de plusieurs milliers de références scientifiques, les experts ont mis en évidence un certain nombre de « trous de connaissances » et ont fourni des préconisations sur de futures recherches à mener, indispensables pour accompagner la réduction de l'utilisation des PPP. Parmi ces préconisations nous pouvons souligner celles de favoriser une recherche interdisciplinaire intégrant plusieurs approches dans le but de mieux caractériser le lien entre exposition et pathologie et de mieux déterminer quand des observations faites chez l'animal sont transposables à l'homme.

En 2019, la publication d'un ouvrage collectif a fourni un panorama synthétique des principales sources de contamination environnementale, dont les PPP, ayant un effet sur la santé humaine⁶.

Toutefois, encore trop peu de travaux relatent des impacts des PPP qui relient les atteintes aux écosystèmes à celles, directes ou indirectes, sur la santé humaine. Les médecins souffrent souvent de l'incapacité à disposer de reconstitutions précises des expositions là où les écotoxicologues peinent encore à savoir qualifier et quantifier comment les PPP altèrent les fonctionnalités des écosystèmes. De surcroît les atteintes à la santé animale liées aux PPP restent finalement peu souvent évoquées et mobilisées.

Fort de ces constats, l'axe recherche & innovation Ecophyto a lancé, en 2019, un appel à projet « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes⁷ ». L'objectif était de mieux comprendre les relations entre l'exposition aux PPP dans l'environnement et les effets, notamment chroniques, sur les organismes et les écosystèmes, et ce, dès les faibles doses, comme par exemple des équivalents de 'perturbation endocrinienne' à l'échelle des écosystèmes, pouvant mettre en péril une fonctionnalité et entraîner des dérèglements importants avec des effets retard. L'enjeu est également que les connaissances produites puissent orienter les choix publics dans un contexte où la crise sanitaire de la COVID-19 a rappelé vigoureusement que la santé des Hommes, la santé des animaux domestiques et sauvages, la santé des plantes et de l'environnement sont intimement liées. Cette approche globale que l'on appelle « Une seule santé » ou « One Health » est de plus en plus intégrée dans la stratégie des politiques publiques, mais sans doute plus dans une acception 'zoonose' face aux maladies vectorielles qu'en lien avec les maladies chroniques générées par l'exposition aux substances chimiques, dont le choix d'une agriculture utilisatrice de PPP.

Les efforts de recherche ont été de nouveau soutenus par l'axe recherche et innovation Ecophyto, avec i) en 2021, le lancement de l'appel à projet « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux

³ <https://www.inrae.fr/actualites/pesticides-agriculture-environnement-reduire-lutilisation-pesticides-limiter-impacts-environnementaux>

⁴ <https://ecophytopic.fr/pic/exposition-et-impacts/expertise-collective-pesticides-effets-sur-la-sante>

⁵ https://inserm.hal.science/inserm-02102981/file/Inserm_EC_2013_PesticidesEffetsSante_Synthese.pdf

⁶ <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lenvironnement-en-france-edition-2019-focus-environnement-et-sante>

⁷ <https://ecophytopic.fr/recherche-innovation/exposition-et-impacts/appel-projets-ecophyto-sante-humaine-et-ecosystemes-2019>



impacts sur la santé humaine et les écosystèmes vers une approche intégrée “une seule santé⁸” », ii) en 2022, une expertise scientifique collective sur l'impacts des PPP sur la biodiversité et les services écosystémiques⁹ et iii) en 2024 le lancement de l'appel à projet « 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 »¹⁰.

Cet article présente un état des lieux des projets financés dans le cadre de l'appel à projets « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes »¹¹ mentionné supra, expose une analyse critique des résultats obtenus et propose de mettre en perspectives quelques axes de recherche.

2. Impacts sur la santé et l'environnement

Les produits phytopharmaceutiques sont utilisés dans le monde entier pour protéger les cultures en assurant la gestion des ravageurs et des maladies. Cependant, leur utilisation accrue a conduit à des préoccupations concernant l'exposition concomitante des travailleurs agricoles, des riverains, des consommateurs, des animaux et des écosystèmes environnants. Leur présence dans tous les milieux (sol, eau, air) comme dans le vivant est aujourd'hui avérée.

2.1. Impact sur la Santé Humaine

Les années 50 marquent l'arrivée des premières études qui établissent un lien entre l'utilisation de pesticides et les problèmes de santé humaine notamment chez les travailleurs agricoles (Kingsley, 1956). Depuis, les préoccupations n'ont cessé de croître, ainsi que les travaux de recherche plus approfondis qui ont ouvert la voie, en particulier pour améliorer les connaissances sur les effets à courts et longs termes et l'impact sur des populations spécifiques que l'on pourrait qualifier de « vulnérables » (enfants, femmes enceintes, travailleurs agricoles, riverains). Ainsi, nous pouvons citer l'exemple de revues de littérature (Mackenzie Roos *et al.*, 2012 ; Munoz-Queza *et al.*, 2013) qui synthétisent les preuves rapportées sur l'exposition aux pesticides organophosphorés, tel que l'insecticide chlorpyrifos, et les effets sur le développement neurologique des enfants et des travailleurs agricoles. Les auteurs relatent des effets négatifs de ces pesticides entraînant des troubles liés à la mémoire (enfants de 7 ans), à l'attention (chez les tous petits) ainsi que des déficits moteurs (chez les nouveau-nés). Chez les professionnels les études ont mis en évidence une association significative entre une exposition de faible intensité à ce type de pesticides et une altération des fonctions cognitives telles que la vitesse psychomotrice, la fonction exécutive, la capacité visuospatiale, la mémoire de travail et la mémoire visuelle. D'autres maladies mettent en cause également les pesticides. C'est le cas de certains cancers (sang, sein, prostate). Par exemple, des méta-analyses d'études épidémiologiques ont établi un lien convaincant entre l'exposition au glyphosate et aux pesticides organochlorés sur le risque de développement de lymphomes non hodgkinien (Luo *et al.*, 2026 ; Zhang *et al.*, 2019). Plus récemment c'est une méta-analyse d'une revue de littérature sur l'exposition des femmes aux pesticides et le risque de cancer du sein qui a été réalisée. Plus les niveaux d'exposition sont élevés plus le risque de cancer du sein est important, les pesticides agissant comme perturbateurs endocriniens (Panis et Lemos, 2024).

⁸ <https://ecophytopic.fr/recherche-innovation/pour-aller-plus-loin/appel-projets-ecophyto-ri-une-seule-sante-2021>

⁹ <https://ecophytopic.fr/recherche-innovation/exposition-et-impacts/esco-impacts-des-produits-phytopharmaceutiques-sur-la>

¹⁰ <https://ecophytopic.fr/recherche-innovation/exposition-et-impacts/appel-projets-ecophyto-sante-et-ecosystemes-2>

¹¹ Lequin S., Bottou C. 2025. (coord.) livret de présentation des projets <https://ecophytopic.fr/sites/default/files/2025-03/20250206-%20livret%20CIAG%20V1.pdf>



Toutefois, des connaissances seront encore utiles pour approfondir les voies et les doses d'exposition, l'effet d'exposition à long terme sur l'aggravation des maladies chroniques ainsi que les effets de mélanges de molécules résultant d'une accumulation de faibles doses. Ces travaux doivent permettre de cadrer la mise en place d'actions de réduction de l'exposition efficaces, tant pour les professionnels que les populations et les écosystèmes hébergeant ou riverains des cultures.

2.2. Impact sur les Écosystèmes

C'est également vers les années 50 que les premières préoccupations concernant l'impact des pesticides sur les écosystèmes ont commencé à émerger avec l'utilisation accrue d'insecticide comme le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). En 1962 Rachel Carson publie son ouvrage influent « Silent Spring »¹², qui met en lumière les effets néfastes des pesticides sur l'environnement, en particulier sur les oiseaux et les écosystèmes aquatiques. Ce livre est souvent crédité d'avoir lancé le mouvement environnemental moderne et d'avoir suscité une prise de conscience générale des dangers des pesticides. Des travaux de recherche commencent alors à évaluer l'impact des pesticides sur la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes. Notons, néanmoins, que les recherches se sont intensifiées ces quinze dernières années en étudiant l'impact sur les organismes non cibles tels que les pollinisateurs, les oiseaux, les organismes aquatiques, les sols... Par exemple, en 2017, Wood et Goulson résument les recherches menées sur l'impact des néonicotinoïdes sur les organismes non cibles depuis 2013. Ces recherches ont démontré la migration et la persistance des néonicotinoïdes dans les sols agricoles, les cours d'eau et les éléments constitutifs de la végétation non cultivée. Les niveaux de concentrations retrouvés, susceptibles d'avoir un effet négatif significatif sur les organismes non ciblés, étaient supérieurs aux seuils dans de nombreux habitats agricoles non cultivés. Les preuves les plus solides se trouvent dans les masses d'eau entourant les zones agricoles. Les travaux de Bariod *et al.* (2024) montrent que des composés de pesticides (même interdits) sont retrouvés dans le sang de perdrix sauvage. Bien que les doses retrouvées ne semblent pas affecter leur survie immédiate, une exposition chronique à de faibles quantités est susceptible de provoquer des effets sublétaux, c'est-à-dire des effets à long terme, sur les voies physiologiques. Plus récemment a été publiée une synthèse des impacts des pesticides (insecticides, herbicides et fongicides) sur de multiples organismes non ciblés à tous les niveaux trophiques (Wan *et al.*, 2025). Les résultats de cette synthèse remettent en question la durabilité de l'utilisation actuelle des pesticides et confirment la nécessité d'améliorer les évaluations des risques afin d'assurer une réelle protection de la biodiversité et des écosystèmes, même très éloignés des zones agricoles comme les pôles ou le fond des océans.

2.3. Implications sur notre rapport à l'usage des PPP

Que cela concerne la santé humaine ou les écosystèmes, les connaissances produites et celles qui restent à venir doivent permettre d'orienter les efforts sur la prévention plutôt que sur la réparation des préjudices. C'est en vue de cet objectif qu'il est utile et incontournable de fédérer des disciplines très différentes, pour déterminer d'une part les processus physico-chimiques qui conduisent, de l'utilisation de ces substances à l'exposition de populations et d'écosystèmes non cibles (ou Adverse Exposure Pathway) lien entre une exposition, un événement déclencheur au niveau moléculaire et un effet néfaste sur l'organisme (ce que l'on appelle et « Adverse Outcome Pathway » (AOP) (ou « chemins de l'effet adverse »¹³). Il est important que ces résultats puissent également guider la manière d'améliorer les procédures d'évaluation des risques des pesticides et la traduction logique du retrait de nombreuses substances actives s'avérant finalement problématiques. En effet, les agences qui homologuent ou retirent les pesticides se basent en partie sur des modélisations complexes et des connaissances scientifiques et des méthodologies souvent datées. Or, un rapport de l'agence nationale de sécurité

¹² https://fr.wikipedia.org/wiki/Printemps_silencieux

¹³ <https://europepmc.org/article/med/29236470>



sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)¹⁴ expose un certain nombre de recommandations dont celles de veiller à prendre en compte les connaissances scientifiques nouvelles, de favoriser la diversité scientifique dans les collectifs d'experts, de considérer avec attention les alertes scientifiques... De plus, les connaissances actuelles soulignent la complexité croissante des interactions entre les pesticides et leurs impacts sur la santé humaine et l'environnement (Figure 1).

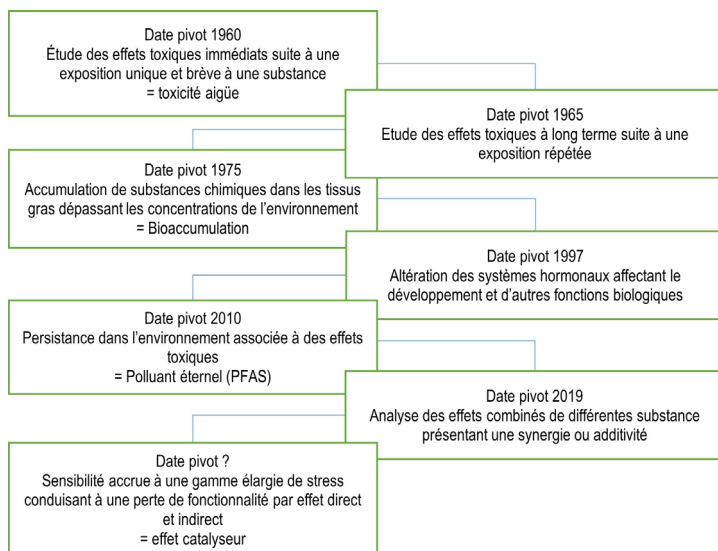


Figure 1 : Évolution des connaissances sur la complexité croissante des interactions entre les pesticides et leurs impacts sur la santé humaine et l'environnement avec pour conséquence un durcissement de la réglementation. De plus, avec 234 substances actives en 2023 et au rythme actuel de non renouvellement, il en resterait 115 à l'horizon 2033 (Marchand, 2023). Ainsi, il faut envisager dès à présent de se passer des pesticides le plus souvent possible. Les agricultures actuelles se préparent pourtant mal à cela. Les dates pivots ont été déterminées à partir d'une

analyse de la littérature sur Web of Science.

Ainsi, ce qui pouvait être considéré comme acceptable à un moment donné, compte tenu des connaissances disponibles, s'avère finalement néfaste aujourd'hui d'où la nécessité d'une réévaluation des méthodes d'évaluation des risques et d'une évolution de la réglementation. Les futurs travaux devront aussi s'intéresser davantage aux effets catalyseurs engendrés par l'exposition aux PPP, c'est-à-dire comment le caractère fragilisant de l'exposition aux pesticides se traduit par une mortalité accrue induite par une autre cause. A titre d'illustration, c'est ce qu'ont pu démontrer Sánchez-Bayo *et al.* en 2016 chez les abeilles dont la suppression immunitaire des défenses naturelles par les insecticides (néonicotinoïdes et fipronil) a ouvert la voie aux infections parasitaires et aux maladies virales, avec une propagation plus élevée parmi les individus et les colonies d'abeilles que dans des conditions d'absence d'exposition à ces insecticides. Ainsi l'exposition aux pesticides est susceptible de renforcer les implications d'autres facteurs de stress dont nombreux sont environnementaux : poussières, allergies, toxines.

2.4. Vers une approche « Une seule santé »

Il faut principalement attendre les années 2000 pour voir se multiplier les recherches reliant la santé humaine à la qualité et au fonctionnement des écosystèmes, notamment avec l'émergence du concept « Une seule santé ». Le concept initial reste largement centré sur le constat que certaines maladies humaines trouvent leur origine dans l'existence de foyers infectieux portés par des animaux, parfois asymptomatiques. La présence de l'homme, dont la population s'étend à tous les environnements, augmente la chance de contact, multipliant les risques de transfert. Ainsi le répertoire des agents infectieux (potentiellement) humains se retrouve à englober tout le monde animal. Dans un certain nombre de cas, on souhaitera gérer le risque en jouant sur le compartiment réservoir animal. Rappelons-nous les pancartes 'étable indemne de brucellose' ou la gestion de la tuberculose bovine en limitant les possibilités d'échange entre les bovins et les blaireaux, porteurs sains.

¹⁴ <https://hal.inrae.fr/hal-04178142>



Ce concept s'est élargi au-delà de l'infectiologie humaine et animale, avec la reconnaissance de l'impact potentiel de notre environnement sur l'émergence ou l'aggravation des maladies chroniques (cancer, diabète...), ainsi que la prise en compte des interactions directes et indirectes entre modifications des écosystèmes, santé des plantes, pathologies animales, santé humaine (Destoumieux-Garzón *et al.*, 2018).

Les synergies entre les causes font que l'on est conduit à relier la santé de tout organisme à celle de son environnement. En ce sens, l'eau (qualité et quantité) est un point d'entrée universel de cette approche « une seule santé ».

Les travaux de recherche menés dans le cadre de l'appel à projets « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes » apportent de nouvelles connaissances à la fois sur les méthodes de détections des molécules de PPP chez l'Homme et dans l'environnement mais aussi des données d'expositions et de leurs impacts. Les tableaux 1 et 2 ci-dessous présentent la synthèse de ces travaux.

Tableau 1 : Description synthétique des projets de recherche de l'appel à projets « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes » : types de populations/organismes et type d'exposition étudiés, méthodologies utilisées.

Projets de recherche	Populations/organismes étudiés	Méthodologie	Type d'exposition
ETAP- Exposition des travailleurs agricoles aux PPP en vergers de pommiers : de la contamination à l'impact endocrinien	Travailleurs agricoles (TA)	Mesures de taux de résidus de PPP sur pommiers et vêtements des TA Prélèvements biologiques chez les TA Modélisation du transfert sur peau	Continuum en suivant la chaîne de contamination (exposition* externe et contamination interne) Exposition à de faibles doses mais avec des mélanges et sur une longue période
PEPS Exposition professionnelle aux Pesticides en milieu professionnel agricole et cancers de la Prostate et du Sein	Agriculteurs français	Croisement des données de la cohorte AGRICAN et des matrices PESTIMAT	Exposition 'vie entière' Co-exposition à plusieurs substances
GEO-K-PHYTO* Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux PPP agricoles en France	Riverains de zones agricoles	Collecte et analyses de données d'exposition et de données cliniques	Exposition indirecte
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	Travailleurs agricoles et population générale française	Criblage à grande échelle et méthodes de caractérisation Constitution d'une base de données incluant les identifiants de plusieurs milliers de PPP et leurs métabolites	Exposition interne via l'agriculture (TA) ou via l'alimentation et l'environnement



NEUROPHYTO Evaluation des effets sur le neurodéveloppement de l'exposition prénatale et postnatale aux PPP	Enfants (exposition prénatale et postnatale)	Études de cohortes : analyses de biomarqueurs dans cheveux et urine Développement de modèles (pharmacocinétique basée sur la physiologie et des modèles de type chemins d'effets néfastes)	Exposition interne via l'alimentation et l'environnement à différents moments de la vie (exposition sub-chronique)
PESTIFERTI* Exposition environnementale aux PPP à effet perturbateur endocrinien : un lien avec l'infertilité féminine ?	Femmes en âge de procréer	Extractions de données cliniques et biologiques Développement de différents dosages de PPP et métabolites dans les sols et les liquides biologiques humains	Exposition interne via l'alimentation et l'environnement (eau, sol, air) au niveau du lieu d'habitation
PESTILYMPH Lymphomes Non Hodgkiniens et Pesticides	Agriculteurs.rices français	Études épidémiologiques et analyses statistiques	Exposition directe sur culture et élevage
EXPLORA EXpositions aux Pesticides au stade Larvaire et conséquences sur les traits d'histoire de vie des Ouvrières et des Reines chez Apis mellifera	Abeilles à miel Apis mellifera (ouvrières et reines)	Combinaisons de mesures de mortalité, de traits d'histoire de vie, de physiologie, de comportement, d'analyse moléculaire et chimique et de fitness	Expositions à des faibles doses au stade larvaire ou adulte
PESPOT* Occurrence de pesticides ultra polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables	Eau potable	Echantillonnage passif et analyses non ciblées par spectrométrie de masse	Non concerné
TAPIOCA* Caractériser l'exposition chronique aux produits de transformation des PPP et leurs effets écotoxiques dans les milieux aquatiques	Milieux aquatiques	Développer des méthodes analytiques non ciblées Couplages d'approches analytiques, écotoxicologiques et de modélisation	Exposition de l'environnement aux molécules mères et leurs produits de dégradation
TEPOT* évaluation des effets Toxicologiques et Ecotoxicologiques des PPP utilisés sur la culture de la POMme de Terre	Pomme de terre et sol	Études de toxicologie et ecotoxicologie, analyses des sols, quantification des résidus de PPP	Exposition multirésiduelle

Les projets marqués d'une * font l'objet d'un article dans ce numéro. Des synthèses graphiques¹⁵ de ces projets ont également été réalisées en direct lors du colloque par Louise Plantin.

Tableau 2 : Principaux impacts-effets-risques attendus, principaux résultats obtenus et utilité/sortie potentielle de ces projets de recherche

Projets de recherche	Impact/effet/risque	Principaux résultats	Utilité/sortie potentielle
----------------------	---------------------	----------------------	----------------------------

¹⁵ Plantin L. 2025. Synthèses graphiques des projets <https://ecophytopic.fr/recherche-innovation/exposition-et-impacts/replay-produits-phytopharmaceutiques-sante-humaine-et>



ETAP Exposition des travailleurs agricoles aux PPP en vergers de pommiers : de la contamination à l'impact endocrinien	Perturbation endocrinienne	Pas d'effet androgénique des 6 pesticides testés Pas d'effet anti-androgénique du Flonicamide Validation d'une approche d'analyse de recherche de suspects par spectrométrie de masse haute résolution et chromatographie liquide à l'analyse des urines des travailleurs	Recommandations pour la sécurité au travail Sensibilisation des acteurs de terrain # Intérêt pour un parent pauvre de l'analyse de risque : la contamination à la rentrée au champ, plus ou moins longtemps après l'application
PEPS Exposition professionnelle aux Pesticides en milieu professionnel agricole et cancers de la Prostate et du Sein	Cancer du sein Cancer de la prostate	Elaboration de 5 tables de la matrice PESTIMAT pour près de 90 molécules pesticides différentes => calcul de plusieurs indicateurs dont des scores d'expositions cumulées directs et indirects sur la vie professionnelle des membres de la cohorte AGRICAN => analyses pour étudier les associations entre ces scores et le développement de cancers de la prostate et du sein	Prévention et protection des travailleurs agricoles Résultats à intégrer par le Centre International de Recherche sur le Cancer # Enrichissement de la connaissance des expositions # Ouvre la voie à une analyse avec prise en compte des expositions multiples
GEO-K-PHYTO* Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux PPP agricoles en France	Augmentation du risque de développer un Syndrome myélodysplasique (cancer hématopoïétique)	Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux PPP Processus de production pérenne de données d'expositions aux surfaces culturales optimisé par des algorithmes d'Intelligence Artificielle	Eclairer les politiques publiques : recommandations pour organiser les territoires et établir des zones de non-traitement Élargir cette étude à l'ensemble des cancers surveillés par le réseau Francim Apporter des informations essentielles pour, réévaluer les autorisations de mise sur le marché des PPP # Engage le processus / Ouvre la porte à une reconnaissance du caractère victime des pesticides pour des non-professionnels du monde agricole
SCREENPEST* Développement et mise en œuvre d'une nouvelle approche de criblage à large échelle	Éventuelles relations entre exposition aux pesticides et paramètres de santé	Acquisition de données spectrométriques complémentaires pour couvrir la plus large gamme possible de	Eclairer les politiques publiques : fournir un soutien plus précis à l'évaluation de l'exposition et au positionnement d'alerte



pour une caractérisation étendue de l'exposition de l'Homme aux pesticides		marqueurs d'exposition	précoce Les bases méthodologiques pourront être adaptées pour être étendues à d'autres matrices biologiques (e.g. matrices sanguines, cheveux, etc...) # Vers une approche de recherche étendue de routine et sans a priori ?
NEUROPHYTO Evaluation des effets sur le neurodéveloppement de l'exposition prénatale et postnatale aux PPP	Potentiels risques sur le développement neuropsychologique (diminution du quotient intellectuel) et moteur	Nouvelles propositions de valeurs toxicologiques de référence spécifiques aux enfants pour des expositions sub-chroniques Des premières données d'imprégnation des enfants français de 3,5 ans aux pesticides Développement d'un nouveau modèle de chemins d'effets néfastes (Adverse Outcome Pathway, AOP)	Eclairer les politiques publiques : Sensibilisation sur les risques pour les femmes enceintes et les jeunes enfants # Vient renforcer la possible reconnaissance du caractère victime des pesticides en exposition in utero
PESTIFERTI* Exposition environnementale aux PPP à effet perturbateur endocrinien : un lien avec l'infertilité féminine ?	Perturbation endocrinienne => Effets sur les cellules ovariennes => syndrome des ovaires polykystiques => Infertilité => Effets néfastes sur la production <i>in vitro</i> des hormones sexuelles	Potentielle association d'une pathologie ovarienne avec la présence des différents PPP étudiés dans les eaux de surface dans les communes où résident les patientes	Recommandations pour la réglementation : revoir la dose toxique de certains triazoles Méthode de dosage de PPP et méthode d'analyse des sols valorisables pour d'autres études # Extension possible (à terme) des maladies reconnues comme professionnelles
PESTILYMPH Lymphomes Hodgkiniens Pesticides	Non et Cancers hématologiques et lymphomes	Elévation de risque de myélome multiple Identification des mécanismes d'actions	Résultats à intégrer par les agences nationales d'évaluation des risques (ANSES, EFSA) et par le Centre International de Recherche sur le Cancer # Extension possible (à terme) des maladies reconnues comme professionnelles
EXPLORA EXpositions aux Pesticides au stade Larvaire et conséquences sur les traits d'histoire de vie des Ouvrières et des Reines chez Apis mellifera	Effets sublétaux sur le développement, l'immunité, la communication, la cognition, le butinage	Une courte exposition au boscalid a un impact négatif sur les performances de la reine et de sa colonie à long terme Les reines exposées au Pictor avaient plus de risques de mourir que les reines contrôles	Contribuer à améliorer la stratégie pour la protection des abeilles # Démonstration qu'un fongicide peut avoir des impacts avérés sur d'autres règnes que les champignons avec des implications sur des demandes de complément d'information au moment de



			la réhomologation des substances actives
PESPOT* Occurrence de pesticides ultra polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables	Contamination de l'eau potable => risque pour la santé humaine	Nouveaux outils pour échantillonner les molécules ultra-polaires Elargissement de la gamme de pesticides analysables	Mieux comprendre l'efficacité respective des différents moyens de traitement de l'eau et compléter l'évaluation des expositions potentielles des consommateurs Documenter l'exposition des populations aux molécules ultra-polaires # Faire progresser les connaissances de la voie d'exposition via l'eau, une matière commune à tous les organismes vivants
TAPIOCA*Caractériser l'exposition chronique aux produits de transformation des PPP et leurs effets écotoxiques dans les milieux aquatiques	Reprotoxicité et génotoxicité pour des organismes non cibles	Les PPP et leurs nombreux produits de transformation peuvent être toxiques pour des organismes aquatiques non cibles. La dégradation des PPP atténue généralement leur toxicité dans les milieux aquatiques, mais de nouvelles toxicités peuvent apparaître	Guider l'évolution des politiques publiques : Stratégies de gestion des eaux et des produits chimiques Requestionner les démarches actuelles d'évaluation du risque Adapter les procédures d'autorisations et de retraits # Très en phase avec l'esco INRAE IFREMER qui vient souligner la contamination y compris du milieu marin
TEPOT* évaluation des effets Toxicologiques et Ecotoxicologiques des PPP utilisés sur la culture de la POMme de Terre	Effet sur l'expression de gènes et le microbiote intestinal	Evaluation du danger plus que du risque résultant des contaminations des récoltes et des sols après une saison culturale Faibles concentrations mais multiplicité des résidus de PPP Sols avec un statut biologique limité Biosurveillance par les lichens	Améliorer la surveillance et l'évaluation des effets des contaminations multirésiduelles, à faibles doses Transposition de l'approche à d'autres filières agricoles comme les céréales, en arboriculture ou en viticulture # Contamination des jardins potagers à proximité des zones agricoles ?

Points clés abordés par plusieurs projets à retenir :

Les nouvelles méthodologies et outils développés dans ces travaux ont permis de faire progresser la science dans la détection, l'analyse, la surveillance et l'évaluation des PPP et de leurs impacts sur la santé humaine et des écosystèmes.

Ces recherches permettent d'éclairer les politiques publiques, les instances réglementaires en montrant qu'il faudrait agir à plusieurs niveaux :

- faire évoluer la réglementation en adaptant les procédures d'autorisations de mise sur le marché et de retraits ainsi que la réévaluation des autorisations. Ces résultats de recherche doivent davantage être pris en considération dans les évaluations des risques et donc venir questionner les méthodes d'évaluations actuelles et les valeurs des seuils de toxicité ;



- renforcer la surveillance des maladies de type cancer et la biosurveillance ;
- sensibiliser les travailleurs agricoles aux risques encourus suite à un épandage des pesticides (l'équipement individuel de protection ne protège pas de tout). Sensibiliser les riverains et la population en général et faciliter les démarches d'une reconnaissance du caractère victime des pesticides étendues à des non-professionnels du monde agricole ;
- actualiser le registre des maladies reconnues comme professionnelles ;
- mettre en place une stratégie de gestion de l'eau, cette dernière étant un point d'entrée universel ;
- adapter les pratiques agricoles et établir des zones de non-traitements.

3. Discussion

Les résultats de ces travaux renforcent l'évidence des liens entre exposition aux pesticides et impacts négatifs sur la santé humaine et les écosystèmes. Il est désormais établi que la toxicité aiguë ne reflète qu'une part d'un tableau plus complexe, où les effets chroniques et à faibles doses, longtemps sous-estimés, peuvent entraîner des conséquences graves (cancers, troubles du neurodéveloppement, pathologies ovariennes, mortalité des abeilles, toxicité aquatique...). Pourtant, les méthodes actuelles d'évaluation des risques reposent encore largement sur des tests à court terme, négligeant les effets à long terme, les phases vulnérables du cycle de vie (croissance, reproduction, sénescence) et les effets combinés de plusieurs substances.

Les connaissances sur les interactions physico-chimiques et biochimiques entre substances restent limitées, comme le souligne l'expertise collective INRAE et IFREMER (2022). Les méthodes traditionnelles ne prennent pas en compte les effets « cocktail » : les réglementations, fondées sur des évaluations de substances isolées, sous-estiment les risques de l'usage combiné des pesticides ou de leur présence avec d'autres polluants. En outre, les évaluations en conditions « standardisées » ignorent la variabilité réelle des milieux (ressources alimentaires, pression pathogène...), facteurs influençant fortement la vulnérabilité des individus.

Ces constats interrogent la pertinence des évaluations *a priori* (cf. §2.3) et l'efficacité des réglementations actuelles. En santé humaine, on sait que la biodisponibilité d'un médicament peut être modifiée par les aliments – par exemple, le jus de pamplemousse doit être évité avec certains traitements anticancéreux (Libiad *et al.*, 2022). De même, des périodes comme la grossesse et le développement fœtal sont particulièrement sensibles à l'exposition aux pesticides (Halbouty *et al.*, 2025). D'où la nécessité d'une évaluation *a posteriori* renforcée, permettant une révision continue des autorisations et usages afin de limiter les expositions. L'évaluation des risques liés à l'exposition atmosphérique reste encore marginale, alors que la présence de pesticides dans l'air – même urbain – est avérée, et qu'il s'agit d'un vecteur majeur d'exposition aux substances toxiques.

Il faut également évoquer les coûts cachés des pesticides, souvent absents des analyses coût-bénéfice. Dès 1992, Pimentel estimait ces coûts à 8 milliards de dollars par an, chiffre probablement sous-évalué car les données sont rares et il est difficile de donner une valeur monétaire acceptable d'une vie humaine perdue ou raccourcie ou encore d'une maladie chronique due aux pesticides. Il est tout aussi difficile d'attribuer une valeur monétaire à la biodiversité, qu'elle soit remarquable ou ordinaire, espèces sauvages vertébrés et invertébrés, aux microbes qui assurent la santé des sols, où à la nourriture. De même, la non-prise en compte des empoisonnements d'animaux domestiques, des pertes non enregistrées de poissons et d'animaux sauvages, de cultures, d'arbres et d'autres plantes, des pertes résultant de la destruction des invertébrés, d'atteinte aux fonctionnalités assurées par la microflore et la microfaune du sol, ainsi que de la dépollution, ont pu contribuer à la sous-estimation. Une revue de littérature plus récente (Bourquet et Guillemaud, 2016) suggère en effet que ces coûts étaient sous-estimés, puisqu'une évaluation plus complète actualisée en 2013, estime une atteinte probable de la valeur de 39,5 milliards de dollars US par an en attribuant des coûts monétaires réels



des empoisonnements humains par les pesticides, la pollution de l'eau et du sol, et les effets sur la santé humaine tels que le cancer et la stérilité. En France, une autre étude de 2021¹⁶ estime les coûts sociétaux des pesticides à 372 millions d'euros (France) et 2,3 milliards (UE) en 2017, incluant régulation, soutien public, traitement de l'eau, impacts sur la santé et la biodiversité.

Tous ces éléments soulèvent des questions de responsabilité collective et de prévention pour accompagner la réduction de l'usage et de l'exposition aux pesticides pour favoriser une meilleure santé et préserver la biodiversité (Pesce et al., 2025). Cela implique une nouvelle approche qui concilie l'accompagnement des agriculteurs, leur permettant de s'orienter vers des pratiques agricoles alternatives, et l'implication de l'ensemble de la chaîne de valeur, depuis la production jusqu'à la consommation. Il s'agit également d'opter pour un rééquilibrage des prix alimentaires, en prenant en compte les externalités associées à l'agriculture biologique par rapport à l'agriculture conventionnelle.

4. Conclusion et perspectives

La problématique des pesticides exige une approche intégrée et systémique, tenant compte de la diversité des impacts sur la santé humaine, l'environnement et les écosystèmes. La palette des maladies suivies en épidémiologie a vocation à s'élargir. On doit renforcer les cohortes sur le long terme, mieux évaluer les expositions, notamment dans des populations spécifiques (par exemple les enfants in utero) ou lors des périodes d'entrée au champ des travailleurs. Les technologies analytiques permettent aujourd'hui une détection fine des contaminants. Ainsi la question de « jusqu'où aller dans la mesure chimique » a été posée au cours du colloque. La mesure chimique est une donnée incontournable pour les approches épidémiologiques et éco-épidémiologiques, mais également pour la compréhension des voies d'exposition. Néanmoins ces mesures doivent s'accompagner d'efforts de modélisation pour comprendre les processus d'exposition et agir en prévention, car nous gagnerions à prévenir plutôt que guérir.

La question de la responsabilité collective se pose, avec la nécessité de reconnaître et d'intégrer les coûts sanitaires et environnementaux des pesticides. L'eau, vecteur clé de contamination, pourrait servir de levier pour adopter une approche « Une seule santé », surtout dans un contexte de changement climatique.

Les effets combinés des substances chimiques et l'articulation concomitante des expositions à ces produits ainsi qu'à d'autres sources de risques doivent être mieux étudiés, de même que les effets à long terme sur la santé humaine et la biodiversité, en s'appuyant sur des sites d'observation pérennes et un suivi rigoureux des traitements appliqués, idéalement cela pourrait démarrer sur une région pilote.

Les liens entre santé humaine, animale et écosystèmes restent encore à renforcer. En effet, les projets de l'appel présentés ici se concentrent encore largement sur la santé humaine, sans établir de liens évidents avec les écosystèmes, se limitant à une juxtaposition d'approches plutôt qu'à une véritable intégration. De plus, la santé animale, malgré sa valeur de modèle, n'a été que faiblement mobilisée alors que le risque est double (maladies animales et passage des substances dans les aliments d'origine animale) et présente un enjeu autour des animaux sentinelles.

Ces constats ont conduit l'axe recherche et innovation d'Ecophyto a orienté davantage les appels, qui font suite à celui-ci, autour du concept « Une seule santé » (cf. § 1. Introduction) et a renforcé l'attendu en termes d'interdisciplinarité.

Malgré la reconnaissance de la nécessité d'une recherche interdisciplinaire, sa mise en œuvre reste difficile. D'autres réseaux, comme Holimitox, montrent l'intérêt de regrouper chercheurs en toxicologie, médecine, environnement et biologie.

¹⁶ BASIC, Analyse de la création de valeur et des coûts cachés des pesticides de synthèse, 2021 - [Pesticides-un-modele-qui-nous-est-cher_Rapport-complet.pdf](#)



Ainsi, il est attendu que les consortiums non seulement continuent, mais également intensifient leur collaboration sur des problématiques globales.

Enfin, la collaboration entre scientifiques, professionnels, régulateurs et décideurs est ressortie du colloque comme une approche indispensable pour développer des solutions durables, adaptées aux réalités locales, notamment face aux défis supplémentaires posés par le changement climatique.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

L'intelligence artificielle a été utilisée pour trier parmi les références bibliographiques recherchées celles qui illustraient le mieux les propos. Elle a été également utilisée pour reformuler certaines parties du texte afin de respecter le critère de concision attendu.

ORCID des auteurs

Jeanne GARRIC : <https://orcid.org/0000-0001-5637-072X>

Xavier REBOUD : <https://orcid.org/0000-0001-6430-153X>

Contributions des auteurs

Sonia LEQUIN : co-rédaction du manuscrit ; administration du projet

Jeanne GARRIC : relecture, co-rédaction du manuscrit

Xavier REBOUD : co-rédaction du manuscrit ; relecture et validation du manuscrit, supervision du projet

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Ce travail a bénéficié des discussions conduites au sein du Comité Stratégique d'Orienta­tion Recherche & innovation (CSO RI) d'Ecophyto II+

Déclaration de soutien financier

Les auteurs ont bénéficié d'une enveloppe de l'OFB destinée à l'animation de l'axe Ecophyto RI du plan Ecophyto II+. Les projets présentés dans ce numéro ont également bénéficié du soutien financier de l'OFB.

Références bibliographiques

Bariod L., Gafard A., Rodrigues A., Millet M., Bretagnolle V., Pays O., Monceau K., Moreau J., 2024. Comparison of pesticide contamination between captive-reared and wild grey partridges: insights into environmental exposure disparities. *Environmental Science and Pollution Research*, doi: 10.1007/s11356-024-34925-z.

Bourguet D., & Guillemaud T., 2016. The hidden and external costs of pesticide use. *Sustainable Agriculture Reviews*, 19, 35-120.

Destoumieux-Garzón D., Mavingui P., Boetsch G., Boissier J., Darriet F., Duboz P., Fritsch C., Giraudoux P., Le Roux F., Morand S., Paillard C., Pontier D., Sueur C., Voituren Y., 2018. The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead. *Frontiers in Veterinary Sciences*, 5(14), 1-14 Doi: 10.3389/fvets.2018.00014.

Halbouty Z., Tourneux P., Haraux E., Chardon K., 2025. Impact de l'exposition prénatale et postnatale aux pesticides sur les nouveau-nés et nourrissons. *Perfectionnement en Pédiatrie*, ISSN 2588-932X, <https://doi.org/10.1016/j.perped.2025.04.003>.



Kingsley K. MA., 1956. Pesticides and Public Health. Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Santé Publique, 47(5), 206-213.

Libiad Y., Boutayeb S., Chaibi A., 2022. Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, Bulletin du Cancer, 109(3), 358-381. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.11.019>

Luo D., Zhou, T., Tao Y., Xiaoli S., Surong, M., 2016. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Scientific Reports, 6, 25768.

Mackenzie Ross S., McManus I. C., Harrison V., Mason O., 2012. Neurobehavioral problems following low-level exposure to organophosphate pesticides: a systematic and meta-analytic review. Critical Reviews in Toxicology, 43(1), 21-44.

Marchand P. A., 2023. EU chemical plant protection products in 2023: Current state and perspectives. Agrochemicals, 2(1), 106-117.

Muñoz-Quezada M.T., Lucero B.A., Barr D.B., Steenland K., Levy K., P. Ryan B., Iglesias V., Alvarado S., Concha C., Rojas E., Vega C., 2013. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review, NeuroToxicology, 39, 158-168.

Panis C., Lemos B., 2024. Pesticide exposure and increased breast cancer risk in women population studies, Science of The Total Environment, 933, 1-16.

Pesce S., Sanchez W., Leenhardt S., Mamy L., 2025. Preserving biodiversity from plant protection products demands to make them contaminants of re-emerging concern. Environmental Science and Pollution Research, 32, 2753-2756. <https://doi.org/10.1007/s11356-025-35945-z>

Pimentel D., Acquay H., Biltonen M., Rice P., Silva M., Nelson J., Lipner, V., Giordano S., Horowitz A., D'Amore, M., 1992. Environmental and Economic Costs of Pesticide Use. BioScience, 42(10), 750-760.

Sánchez-Bayo F., Goulson D., Pennacchio F., Nazzi F., Goka K., Desneux N., 2016. Are bee diseases linked to pesticides? — A brief review. Environment international, 89, 7-11.

Wan N-F., Fu L., Dainese M., Kiaer L. P., Hu Y-Q., Xin F., Goulson D., Woodcock B. A., Vanbergen A. J., Spurgeon D. J., Shen S., Scherber C., 2025. Pesticides have negative effects on non-target organisms, Nature communications, 1-16, <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56732-x>.

Wood T.J., Goulson D., 2017. The environmental risks of neonicotinoid pesticides: a review of the evidence post 2013, Environmental Science and Pollution Research, 24, 17285-17325.

Zhang L., Rana I., Shaffer R.M., Taioli E., Sheppard L., 2019. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence, Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 781, 186-206.

Pour citer cet article : Sonia Lequin, Jeanne Garric, Xavier Reboud. Fédérer des travaux transversaux sur les effets des pesticides sur toutes les dimensions de la santé (humaine, animale, végétale, environnementale). *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.1-14. [10.17180/ciag-2025-vol105-art01](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art01)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.



Une approche analytique innovante pour un aperçu exhaustif de l'exposition interne humaine aux pesticides

Laurent DEBRAUWER¹, Tarek MOUFAWAD², Elodie MIRMONT¹, Fatima-Zahra ALEM³, Houssein ZHOUR¹, Emilien L. JAMIN¹, Jean-Marie SAVIGNAC¹, Cécile CHEVRIER³, Nathalie COSTET³, Emmanuelle KESSE-GUYOT⁴, Julia BAUDRY⁴, Mohamed Nawfal TRIBA⁵, Emmanuelle BICHON², Ingrid GUIFFARD², Arthur DAVID³, Jean-Philippe ANTIGNAC²

¹ Toxalim (Research Center in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, 31027 Toulouse, France.

² ONIRIS, INRAE, LABERCA, Nantes, 44300, France.

³ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail), UMR_S 1085, Rennes, France.

⁴ CRESS – EREN – INRAE, Université Sorbonne Paris Nord, SMBH, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France.

⁵ Sorbonne Paris Nord University, CSPBAT, CNRS UMR 7244, 74 Rue Marcel Cachin, CEDEX, 93017 Bobigny, France.

Correspondance : laurent.debrauwer@inrae.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art02>

Résumé

L'exposition humaine aux contaminants, dont les pesticides, est généralement estimée par des méthodes indirectes. Les méthodes de biosurveillance conventionnelles restent centrées sur un nombre limité de substances connues, laissant les risques associés à une exposition multiple actuellement sous-explorés.

Nous proposons une approche innovante pour détecter le maximum de marqueurs d'exposition aux pesticides de façon non ciblée en combinant trois plateformes complémentaires de spectrométrie de masse couplée à la chromatographie. Cette approche permet, autour du concept d'exposome (Wild, David), de produire des données d'exposition sur une large gamme de pesticides et métabolites par criblage d'un large panel de marqueurs d'exposition. Les résultats montrent la plus-value de cette approche appliquée à deux études épidémiologiques (PELAGIE et Nutrinet-Santé), pour tester des associations avec des paramètres de santé.

Mots-clés : spectrométrie de masse, exposome, pesticides, miniaturisation

Abstract: An innovative analytical approach for a comprehensive overview of internal exposure to pesticides

Human exposure to contaminants, including pesticides, is generally estimated using indirect methods. Conventional biomonitoring methods remain focused on a limited number of known substances, leaving the risks associated with multiple exposures currently underexplored.

We propose an innovative approach to detect as many pesticide exposure markers as possible in an untargeted manner by combining three complementary mass spectrometry platforms coupled with chromatography. This approach, based on the exposome concept (Wild, David), allows us to produce exposure data on a wide range of pesticides and metabolites by screening a broad panel of exposure markers. The results demonstrate the added value of this approach, applied to two epidemiological studies (PELAGIE and Nutrinet-Santé), to test for associations with health parameters.



Keywords: mass spectrometry, exposome, pesticides, miniaturization

1. Introduction

L'évaluation des effets de l'exposition aux produits phytopharmaceutiques (PPP) sur la santé de l'Homme nécessite de disposer de données d'exposition les plus exhaustives et précises possible, que ce soit pour mettre en évidence des associations avec des événements de santé ou pour évaluer la prévalence de l'exposition aux PPP dans la population générale afin de mesurer l'impact des mesures de gestion. L'évaluation de l'exposition aux PPP reste une problématique complexe en raison en particulier (i) du très grand nombre de substances utilisées (et leur variété de propriétés physico-chimiques) et de la multi-exposition qui peut en résulter, (ii) de la diversité des pratiques d'utilisation selon les cultures, et enfin (iii) de la variété des sources d'exposition (air extérieur et intérieur, alimentation et diversité des habitudes alimentaires, exposition cutanée, etc...). Cette évaluation est historiquement basée soit à partir de mesures indirectes de l'exposition externe (questionnaires sur les usages, contamination des environnements, approche géographique) soit sur la multiplication d'analyses ciblées réalisées sur un nombre limité de substances dans des matrices biologiques (bio-monitoring / marqueurs d'exposition). La caractérisation de l'exposome chimique de façon plus exhaustive impose aujourd'hui de changer de paradigme en mettant en œuvre de nouvelles approches de criblage non ciblé à large échelle.

Dans ce contexte une méthodologie innovante basée sur l'utilisation multiplexée de plusieurs méthodes de séparation chromatographique couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) a été développée pour une couverture maximale de l'exposition interne aux pesticides. Le terme de multiplexage concerne ici l'utilisation de plusieurs méthodes analytiques complémentaires pour générer une information optimale à partir d'un échantillon unique. L'objectif premier du projet SCREENPEST est de concevoir des outils analytiques permettant de contribuer à la biosurveillance de demain, pour être capable de fournir des données d'exposition exhaustives de qualité en changeant d'échelle et en couvrant sans a priori une large gamme de substances. Le projet SCREENPEST propose donc une approche analytique de rupture consistant en un workflow analytique harmonisé de criblage à large échelle de PPP et de leurs métabolites ou produits de dégradation, basé sur la HRMS. La Figure 1 présente de façon synthétique le contexte et les objectifs du projet SCREENPEST. Les avancées méthodologiques du projet SCREENPEST permettent de s'appuyer sur une vision plus exhaustive de l'exposition aux contaminants chimiques (PPP dans le cadre de ce projet) pour améliorer les stratégies de prévention et la prise de décision en matière de politique publique.

A l'issue des étapes de développement méthodologique, cette approche holistique a été appliquée à deux cas d'étude permettant (i) d'éprouver la méthode développée sur des échantillons biologiques humains, (ii) de générer de nouvelles données d'exposition, et (iii) de tester des associations entre les niveaux d'exposition observés et certains paramètres de santé disponibles dans les études concernées. Pour cela nous nous sommes appuyés d'une part sur l'étude PELAGIE (168 échantillons) (Chevrier) afin de tester de manière exploratoire le lien entre l'exposition observée et les paramètres anthropométriques chez l'enfant, et d'autre part sur l'étude Nutrinet-Santé (200 échantillons) (Baudry) afin de tester le lien entre l'exposition mesurée et le risque de diabète de type 2.

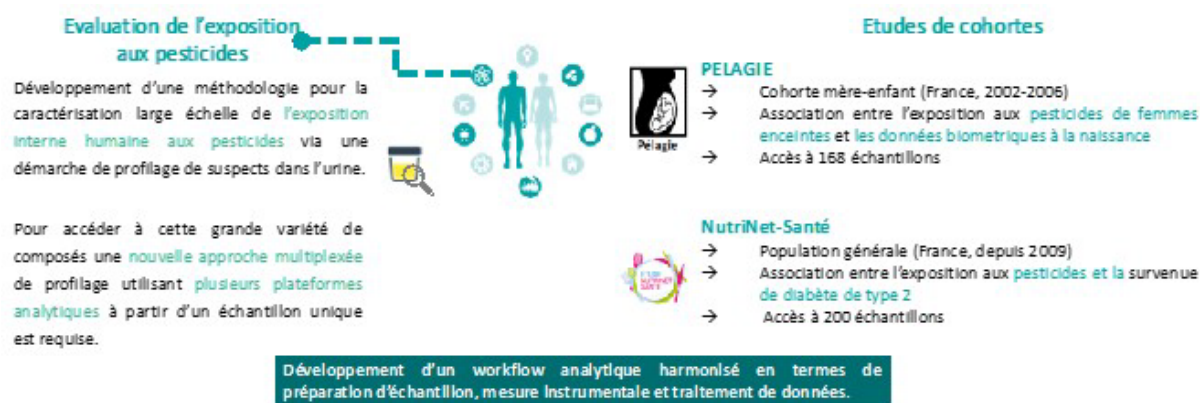


Figure 1 : contexte général du projet SCREENPEST.

2. Résultats

2.1. Préparation d'échantillon

Dans un premier temps une liste de composés suspects a été établie pour réaliser les développements analytiques. Ceux-ci ont été choisis pour couvrir une large gamme de poids moléculaires ($72 \text{ g/mol} < \text{PM} < 720 \text{ g/mol}$) et de polarité ($-4,71 < \text{Log Kow} < 8,38$) et sélectionnés sur des critères de disponibilité commerciale, d'utilisation des pesticides en France (données 2019), d'expertise épidémiologique, ainsi qu'à partir de données déjà disponibles (en particulier provenant du projet européen HBM4EU auquel les partenaires du projet ont participé (Vitale, Meijer, Cabellero-Caseiro)).

A l'issue d'une étape de sélection sur différents critères, un jeu de 187 composés (incluant 127 pesticides et 60 de leurs métabolites) a été utilisé pour le développement méthodologique. Différentes conditions de préparation d'échantillon ont été testées (dilute and shoot (DS), extraction liquide-liquide (LLE) et extraction en phase solide (SPE)). Les résultats ont montré que la SPE était la méthode la plus efficace en termes de taux de récupération, répétabilité, effet matrice. Sur la base d'une phase polymérique un fractionnement par élution successives permet à partir d'une prise d'essai limitée (0,5mL) d'échantillon urinaire de produire des extraits pouvant être distribués sur les différentes plateformes analytiques utilisées (respectivement LC-HILIC-HRMS sur la première élution, LC-C18-HRMS et GC-HRMS sur les élution suivantes).

2.2. Mesures HRMS

Comme indiqué dans la partie 2.1, pour couvrir la plus large gamme possible de polarité des marqueurs d'exposition, 3 plateformes analytiques de HRMS couplée à la chromatographie ont été utilisées, soit respectivement la LC-HILIC-HRMS pour les composés très polaires et les méthodes LC-C18-HRMS et GC-HRMS pour les composés de polarité moyenne à faible (Figure 2). La HRMS utilisée ici permet de recueillir une information riche au niveau moléculaire (masse exacte, formule élémentaire), pour comparaison avec des bases de données spectrales publiques ou développées en interne par les laboratoires partenaires du projet.

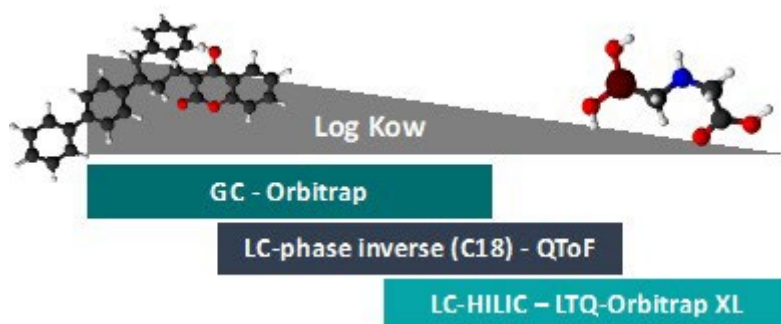


Figure 2 : Approches complémentaires pour une large couverture de l'exposition aux pesticides.

Sur la base des 187 composés sélectionnés pour le développement méthodologique, les résultats montrent que cette approche sans a priori permet à partir d'une prise d'essai minimale et unique (0,5 mL d'urine) de réaliser une analyse holistique multiplexée (c'est-à-dire distribuée sur trois plateformes analytiques différentes et complémentaires) et de couvrir la plus large gamme possible de marqueurs d'exposition interne aux pesticides avec une bonne complémentarité (Figure 3). Malgré les efforts réalisés pour l'optimisation des méthodes analytiques, la Figure 3 indique que certains composés ne sont détectés par aucune des trois plateformes analytiques utilisées, montrant qu'il reste une marge de progression sur l'exhaustivité des marqueurs détectés par des workflows pas encore arrivés à pleine maturité. A l'inverse, d'un point de vue qualitatif, 80 composés modèle parmi les 187 sélectionnés sont détectés par les trois plateformes analytiques, illustrant le recouvrement de la gamme de polarité couverte par chacune des méthodes sans zone non couverte. Cette nouvelle méthodologie proposée dans le cadre du projet SCREENPEST ouvre néanmoins la voie à de nouvelles approches basées sur l'utilisation de la HRMS et des outils de traitement de données développés en métabolomique et en exposomique pour offrir des solutions innovantes en matière d'évaluation de l'exposition aux PP.

Détection des composés sélectionnés dans la liste des suspects / développements (standards 10ng/ μ L)

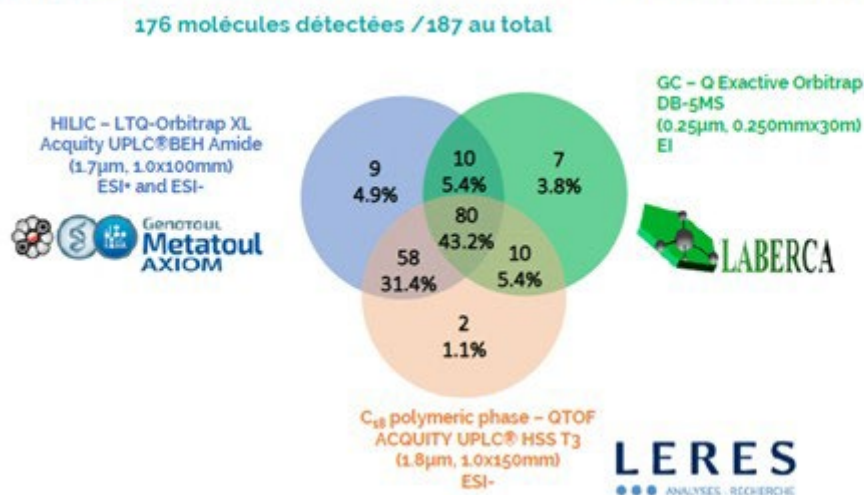


Figure 3 : Complémentarité des plateformes analytiques utilisées (base set de composés utilisés pour les développements méthodologiques).

2.3. Traitement des données

Le traitement des données HRMS collectées a été effectué de façon harmonisée entre les 3 laboratoires qui ont généré ces données, avec des outils issus de développements internes libres



d'accès (e.g. XenoScreener, Scannotation (Chaker, Chaker) W4M MetaboHUB (Giacomoni) ou de solutions offertes par les constructeurs (e.g. Trace Finder et/ou Xcalibur Thermo Scientific).

Cette étape cruciale a permis de fournir des matrices de données d'exposition sur un format unique pour leur analyse par les équipes épidémiologistes partenaires du projet. Les matrices harmonisées comportent en lignes les pesticides et métabolites suspects (>2000 dans nos bases de données) et en colonnes les identifiants de ces composés (formule brute, masse exacte, N° CAS, IUPAC, Inchikey, Smile, niveau d'identification selon l'échelle de niveaux de confiance d'identification / annotation de Schymanski faisant référence internationale dans le domaine des contaminants (Schimansky) et l'intensité du signal détecté sur chacun des individus / échantillons.

Les premiers résultats ont permis de mettre en évidence la présence de composés tels que azoxystrobine, carbofuran, cyazofamid, cymoxanil, fenpropimorphe, isoproturon, napropamide, propoxur, 4-nitrophenol, 2-hydroxy-ethofumesate, maleic hydrazide, (pour n'en citer que quelques-uns), dans les différents extraits urinaires analysés par les trois plateformes analytiques complémentaires. Les fréquences de détection et les niveaux d'identification sont évidemment variables d'un composé à l'autre et d'une cohorte à l'autre sur les deux cas d'études utilisés. Cette première liste de composés identifiés au niveau 1 est toujours en cours d'évolution pour faire « remonter » des composés caractérisés au niveaux 2 ou 3 vers le niveau 1 à l'aide de l'interprétation / comparaison des spectres MS/MS obtenus expérimentalement avec les données disponibles dans les bases de données spectrales (bases internes des laboratoires et bases disponibles en ligne). Ceci fait l'objet de travaux complémentaires réalisés à l'issue des analyses statistiques en épidémiologie, pointant d'éventuels marqueurs d'intérêt non encore caractérisés, ce qui fait tout l'intérêt de la méthode non-ciblée.

Ces données sont d'ordre semi-quantitatif, ce qui permet de comparer le niveau d'exposition entre individus sur un même composé marqueur d'exposition (Figure 4). Par contre, à l'heure actuelle et compte tenu des limitations des approches de HRMS non ciblée en absence de standard interne identifié pour chaque composé, cette approche globale ne permet pas de comparer les niveaux d'exposition entre les marqueurs pour un même individu en raison des instruments différents, et des rendements d'ionisation / coefficients de réponses qui sont variables d'un composé à l'autre sur un même instrument (Figure 4).

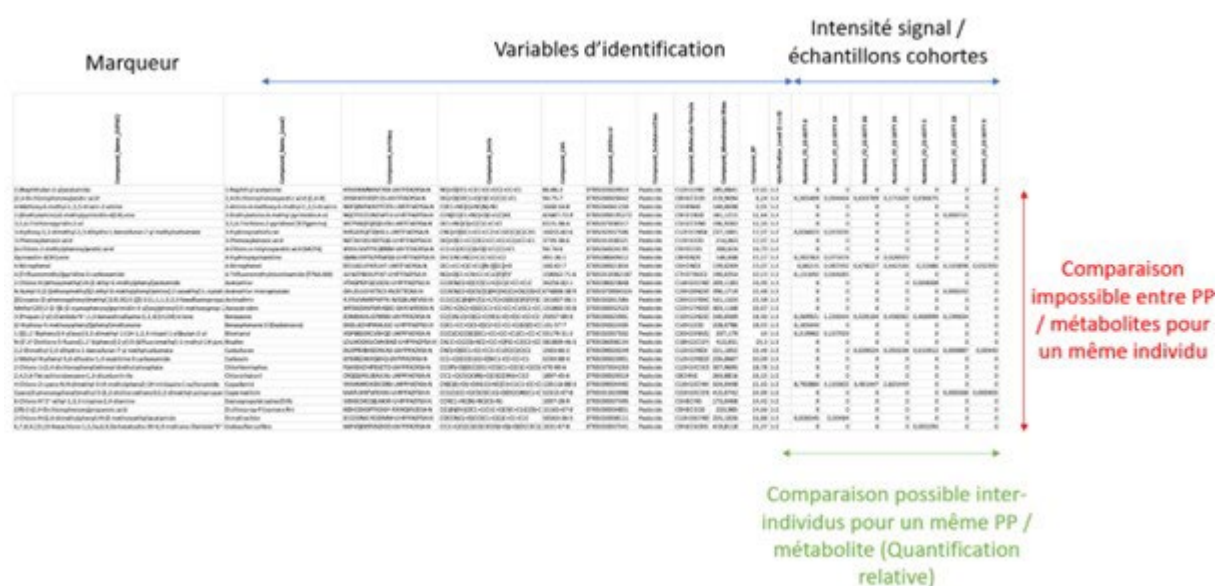


Figure 4 : Structure typique d'une matrice de données d'exposition aux PP telle que produite après les analyses multiplexées en HRMS (exemple de la GC-HRMS).

2.4. Analyse et interprétation des données d'exposition

L'analyse des données d'exposition produites à partir des trois plateformes analytiques complémentaires (Moufawad) est en cours et permet aux épidémiologistes de disposer d'une couverture la plus exhaustive possible de l'exposition interne aux pesticides pour une mise en relation avec des données de santé.

Les deux études reposant sur des paramètres de santé différents (étude de déterminants d'exposition dans le cas de la cohorte PELAGIE et étude de type cas-témoin dans le cas de la cohorte Nutrinet-Santé), les outils statistiques utilisés ne sont pas les mêmes. Dans le cas de l'étude PELAGIE des méthodes de classification de type NMF sont utilisées pour différencier des profils d'exposition et mettre en relation les déterminants d'exposition avec les données de santé des enfants issus de la cohorte. Sur l'étude Nutrinet-Santé, l'analyse des données est effectuée à l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle prenant en compte le schéma de l'étude (sujets appariés). Des méthodes innovantes de régression pénalisée (elastic net, lasso) sont appliquées pour la sélection des molécules marqueurs de risque. Les données sont actuellement en cours d'analyse et les résultats seront produits prochainement.

A titre d'exemple, les premiers résultats de ce projet indiquent la possibilité de mettre en évidence sans a priori un nombre élevé de marqueurs d'exposition (PPP et métabolites associés) ainsi que leurs fréquences de détection sur les populations étudiées (Figure5). Ces résultats permettent de produire des données les plus exhaustives possible au front de science actuel dans le domaine et de mettre en évidence de potentiels nouveaux marqueurs d'exposition non encore explorés par les méthodes ciblées classiquement utilisées.

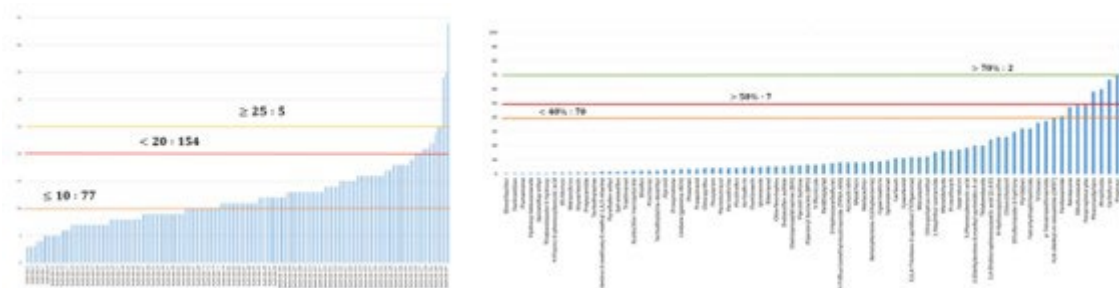


Figure 5 : Exemple de nombre de marqueurs d'exposition détectés et de taux de détection sur les sujets de la cohorte PELAGIE (données GC-HRMS).

Ces données peuvent être exploitées en épidémiologie pour classer des groupes de population par des méthodes statistiques spécifiques (NMF dans le cas présent) permettant de gérer les marqueurs non détectés chez un certain nombre de sujets et de regrouper les sujets selon leurs profils d'exposition aux PPP (Figure6). Ces résultats restent à l'heure actuelle à consolider en agrégeant l'ensemble des données HRMS collectées (ici Figure 5 et Figure 6 représentant uniquement les données GC-HRMS prises comme données d'apprentissage). Ceci fait l'objet de travaux toujours en cours entre les différents partenaires du projet SCREENPEST pour optimiser l'exploitation de ces données (gestion de la redondance d'information, gestion des niveaux d'identification faibles à moyens, gestion des variables / marqueurs non détectés) dans une démarche novatrice. Ces aspects restent au front de science dans le domaine et font également l'objet de développements spécifiques en analyse statistique hors du périmètre du projet SCREENPEST. Les données d'exposition produites peuvent être rendues accessibles sur demande auprès des partenaires du projet SCREENPEST pour une mise en regard avec les données épidémiologiques sur les deux cohortes utilisées pour une mise à l'épreuve de la méthodologie analytique développée.

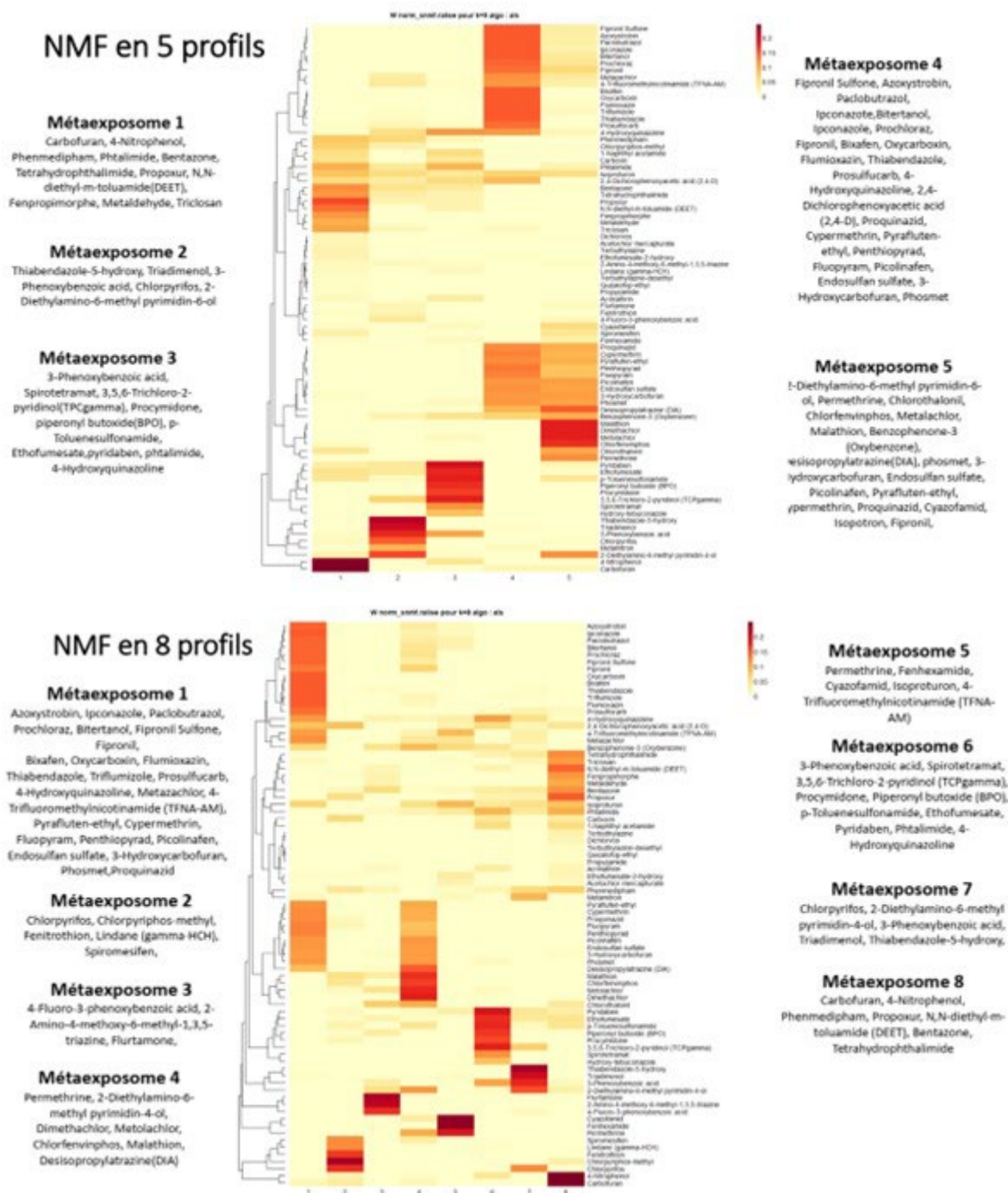


Figure 6 : Stratification des sujets sur l'étude PELAGIE par non negative matrix factorisation (NMF) sur la base de différents meta-exposomes (données GC-HRMS).

3. Conclusion

Le projet SCREENPEST a permis de montrer qu'une approche sans a priori basée sur des techniques complémentaires utilisant la HRMS permet à partir d'une prise d'essai minimale et unique (0,5 mL d'urine) de réaliser une analyse holistique multiplexée et de couvrir la plus large gamme possible de marqueurs d'exposition interne aux pesticides (Moufawad) comme indiqué en Figure 7. Ceci ouvre la voie à de nouvelles approches basées sur l'utilisation de la HRMS et des outils de traitement de

données développés en métabolomique et en exposomique pour offrir des solutions innovantes en matière d'évaluation de l'exposition aux PPP.



Figure 7 : Workflow développé par le projet SCREENPEST pour une approche innovante d'évaluation de l'exposition interne aux pesticides

Cette approche présente encore des marges de progrès en termes de technologie, sur les aspects de sensibilité des approches non-ciblées en comparaison avec les approches ciblées même si les progrès technologiques en matière d'instrumentation analytique permettent d'atteindre maintenant des sensibilités presque comparables.

L'un des verrous restant à lever concerne le traitement des données spectrométriques massives produites par la HRMS aussi bien sur le plan analytique (standardisation de l'extraction des signaux, alimentation des bases spectrales, outils chemo-informatiques) que sur le plan de la compatibilité des matrices de données spectrométriques fournies par les laboratoires de chimie analytique avec les outils statistiques utilisés en épidémiologie (taille et format des données, gestion des composés non détectés donnant des zéros difficiles à gérer au niveau statistique). Ces aspects font l'objet de développements menés dans le cadre des travaux des infrastructures nationales auxquelles sont affiliés les partenaires du projet SCREENPEST (France Exposome, MetaboHUB) ainsi que sur le projet Européen PARC sur lequel les partenaires du projet SCREENPEST sont leaders.

Malgré certaines limitations de l'approche proposée au front de science dans le domaine, le nouveau paradigme proposé pose les bases d'une méthodologie holistique d'évaluation de l'exposition interne aux pesticides, pouvant être étendue à de nombreuses autres classes de contaminants.

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article sous réserve de l'accord des partenaires propriétaires des données épidémiologiques.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.



ORCIDs des auteurs

L. DEBRAUWER : <https://orcid.org/0000-0003-3600-0902>
T. MOUFAWAD : <https://orcid.org/0000-0002-2684-9868>
E. MIRMONT : <https://orcid.org/0000-0002-3237-2015>
F.Z. ALEM : <https://orcid.org/0000-0001-5716-4653>
H. ZHOUR : <https://orcid.org/0000-0002-3297-4622>
E. JAMIN : <https://orcid.org/0000-0002-4568-9177>
J.M. SAVIGNAC : <https://orcid.org/0000-0002-0040-6313>
C. CHEVRIER : <https://orcid.org/0000-0003-3101-8222>
N. COSTET : <https://orcid.org/0000-0002-3706-4812>
E. KESSE-GUYOT : <https://orcid.org/0000-0002-9715-3534>
J. BAUDRY : <https://orcid.org/0000-0002-7919-6039>
M.N. TRIBA : <https://orcid.org/0009-0003-7446-8861>
E. BICHON : <https://orcid.org/0000-0001-7731-8808>
I. GUIFFARD : <https://orcid.org/0000-0002-6701-1682>
A. DAVID : <https://orcid.org/0000-0001-8189-1826>
J.P. ANTIGNAC : <https://orcid.org/0000-0001-9512-9314>

Contributions des auteurs

LD, AD, JPA, CC, EKG : conceptualisation, coordination du projet, rédaction du manuscrit, révision du manuscrit. TM, EM, FZA, HZ, EJ, JMS, NC, JB, MNT, EB, IG : réalisation du projet, révision du manuscrit.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Les financeurs des instruments de spectrométrie de masse utilisés sur ce projet sont remerciés. Les auteurs remercient également Nidayatou Ayeva (stagiaire M2 / P4) pour sa contribution aux analyses statistiques des données produites sur la cohorte PELAGIE.

Déclaration de soutien financier

Ce travail a été financé par l'Office Français de la Biodiversité (OFB) dans le cadre de l'appel à projets de recherche innovation du Plan Écophyto II+ (Contrat OFB 20.0743). Les auteurs tiennent à remercier les trois post-doctorants financés par le projet (Fatima-Zahra Alem, Elodie Mirmont, Tarek Moufawad) pour leur contribution essentielle aux aspects de développement méthodologique pour le bon déroulement de ce projet.

Références bibliographiques

Baudry J., Debrauwer L., Durand G., Limon G., Delcambre A., Vidal R., Taupier-Letage B., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Lairon D., Cravedi J.P., Kesse-Guyot E., 2018. Urinary pesticide concentrations in French adults with low and high organic food consumption: results from the general population based NutriNet-Santé. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 29, 366-378.

Caballero-Casero N., Belova L., Vervliet P., Antignac J.P., Castano A., Debrauwer L., Esteban-Lopez M., Huber C., Klanova J., Krauss M., Lommen A., Mol H.G.J., Oberacher H., Pardo O., Price E.J., Reinstadler V., Vitale C.M., van Nuijs A.L.N., Covaci A., 2021. Towards harmonised criteria in quality assurance and quality control of



suspect and non-target LC-HRMS analytical workflows for screening of emerging contaminants in human biomonitoring. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 136, 116201.

Chaker J., Gilles E., Léger T., Jégou B., David A., 2021. From metabolomics to HRMS-based exposomics: adapting peak picking and developing scoring for MS1 suspect screening. *Analytical Chemistry*, 93, 1792-1800.

Chaker J., Gilles E., Montfort C., Chevrier C., Lennon S., David A., 2023. Scannotation: A suspect screening tool for the rapid pre-annotation of the human LC-HRMS-based chemical exposome. *Environmental Science and Technology*, 57, 19253-19262.

Chevrier C., Serrano T., Lecerf R., Limon G., Petit C., Monfort C., Hubert-Moy L., Durand G., Cordier S., 2014. Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: The PELAGIE mother-child cohort (France). *Environment International*, 63, 11-18.

David A., Chaker J., Price E.J., Bessonneau V., Chetwynd A.J., Vitale C.M., Klanova J., Walker D.I., Antignac J.P., Barouki R., Miller G.W. 2021. Towards a comprehensive characterisation of the human internal chemical exposome: Challenges and perspectives. *Environment International*, 156, 106630.

Giacomoni F., Le Corguille G., Monsoor M., Landi M., Pericard P., Petera M., Duperier C., Tremblay-Franco M., Martin J.F., Jacob D., Goulitquer S., Thevenot E., Caron C., 2015. Workflow4Metabolomics: a collaborative research infrastructure for computational metabolomics. *Bioinformatics*, 31 (9), 1493-1495.

Meijer J., Lamoree M., Hamers T., Antignac J.P., Hutinet S., Debrauwer L., Covaci A., Huber C., Krauss M., Walker D.I., Schymanski E.L., Vermeulen R., Vlaanderen J., 2021. An annotation database for chemicals of emerging concern in exposome research. *Environment International*, 152, 106511.

Moufawad T., Mirmont E., Alem F.Z., Heurté M., Zhou H., Chevrier C., Bonvallot N., Kesse-Guyot E., Baudry J., Bichon E., Guiffard I., Antignac J.P., David A., Jamin E., Debrauwer L., 2025. Widening exploration of the chemical space of the human exposome using complementary GC and LC HRMS analytical workflows: a case study on pesticide. In preparation.

Schymanski E.L., Jeon J., Gulde R., Fenner K., Ruff M., Singer H.P., Hollender J., 2014. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence. *Environmental Science and Technology*, 48, 2097-2098.

Vitale C.M., Lommen A., Huber C., Wagner K., Molina B.G., Nijssen R., Price E.J., Blokland M., van Tricht F., Mol H.G.J., Krauss M., Debrauwer L., Pardo O., Leon N., Klanova J., Antignac J.P., 2022. Harmonized quality assurance/quality control Provisions for nontargeted measurement of urinary pesticide biomarkers in the HBM4EU multisite SPECIMEn study. *Analytical Chemistry*, 94, 7833-7843.

Wild C.P., 2005. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 14 (8), 1847-1850.

Pour citer cet article : Laurent Debrauwer, Tarek Moufawad, Elodie Mirmont, Fatima-Zahra Alem, Houssein Zhou, *et al.*. Une approche analytique innovante pour un aperçu exhaustif de l'exposition interne humaine aux pesticides. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.15-24. [10.17180/ciag-2025-vol105-art02](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art02)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.

Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec l'exposition environnementale résidentielle aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France (GEO-K-PHYTO)

Sébastien ORAZIO^{1,2}, Marie GOMBERT³, Noeliarivahy ANDRIAMANAMAMONJY³, Blandine VACQUIER^{1,2}, Alain MONNEREAU^{1,2}

¹ Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde, CLCC Institut Bergonié, Bordeaux, France

² EPICENE team, Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR1219, Bordeaux, France

³ Institut national de l'information géographie et forestière (IGN), Saint-Mandé, France

Correspondance : s.orazio@bordeaux.unicancer.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art03>

Résumé

Le projet GEO-K-PHYTO a pour objectif de mettre en place et de tester le fonctionnement d'un dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales résidentielles 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 et la pérennité d'un tel dispositif. Nous validons l'outil proposé sur une analyse du lien entre les cancers des organes hématopoïétiques (sang, moelle osseuse et tissus ganglionnaires) et l'exposition aux surfaces agricoles riveraines des populations.

Mots-clés : pesticides, cancers, expositions, santé-environnement

Abstract: Epidemiological cancer surveillance linked to residential proximity to agricultural pesticides in France

The aim of the GEO-K-PHYTO project is to set up and test operational aspects of an epidemiological cancer surveillance system linked to residential environmental exposure to agricultural plant protection products in France. The methods used to identify agricultural plots using AI, combined with data from French population-based cancer registries, shows the feasibility and viability of such a system. Finally, we validated the proposed tool analyzing the potential relationship between residential proximity to cropland and occurrence of haematopoietic cancers (blood, bone marrow and lymph node tissue).

Keywords: pesticides, cancer, exposure, health-environment

1. Introduction et contexte

La population française, notamment par le biais d'associations ou de collectifs de malades, s'interroge de plus en plus sur l'impact sanitaire de l'emploi des pesticides agricoles sur les riverains des zones de cultures où sont appliqués ces produits. Ces doutes sont légitimes, car il est aujourd'hui établi que les pesticides épanchés sur les parcelles se propagent bien au-delà de la zone sur laquelle ils sont appliqués, du fait de phénomène de dérive de pulvérisation et de volatilisation (Blair *et al.*, 2015) et de processus de transfert hydrique. Les pesticides se dispersent ainsi dans le sol, l'air et les eaux souterraines et de surface (Aubertot *et al.*, 2005). La présence de pesticides a été détectée dans toutes les phases atmosphériques (gazeuse, liquide ou particulaire, pluie ou brouillard, dans les aérosols), dans 91 % des cours d'eau et dans 59 % des eaux souterraines, à des taux parfois supérieurs à la concentration maximale admissible définie pour l'état chimique et écologique par la directive cadre sur



l'eau (Marlière, 2008). D'autre part, les expertises collectives de l'INSERM sur les effets des pesticides sur la santé humaine, la première publiée en 2013 et l'autre, consistant en sa mise à jour, publiée en 2021, ont synthétisé la littérature épidémiologique et toxicologique à l'échelle internationale Baldi *et al*, 2013 et 2021. Ces travaux concluent à des niveaux de présomption élevés concernant le lien entre expositions aux pesticides et différentes pathologies, notamment, parmi les hémopathies malignes, les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et les myélomes. Les résultats disponibles indiquent que l'exposition professionnelle aux pesticides pourrait être un des facteurs étiologiques des LNH ou de myélomes. De fait, les associations mises en évidence concernent essentiellement les expositions professionnelles alors même que les populations riveraines des zones agricoles peuvent être concernées par la dérive des produits utilisés sur les cultures. La littérature scientifique apporte en effet des preuves d'une influence de la proximité aux zones agricoles sur la contamination par les pesticides du lieu de vie, variable selon les substances, leur mode d'application et la manière d'estimer l'exposition.

Les populations riveraines des zones agricoles sont donc potentiellement exposées. Une méta-analyse réalisée en amont du projet GEO-K-PHYTO (Roingeard *et al*, 2021) montre que l'hypothèse du lien entre l'exposition environnementale résidentielle aux pesticides d'origine agricole et le risque de survenue d'hémopathies malignes (HM) dans la population générale est plausible lorsque l'on prend en compte les études épidémiologiques publiées dans la littérature scientifique. L'étude recommande dans sa conclusion de poursuivre les travaux sur le sujet car ils sont peu nombreux et souvent menés dans des contextes d'usage de pesticides très différents, suivant des méthodes diverses et de qualité variable, et donc difficiles à analyser globalement.

En France, nous sommes notamment confrontés à un manque de données permettant de caractériser les expositions des riverains aux pesticides à une échelle fine (la parcelle cultivée, par exemple). Ce constat a initialement été fait par l'expertise collective de l'Inserm sur les effets des pesticides sur la santé de 2013, mise à jour en 2021. Depuis 2021, les données sur les usages de pesticides et leurs géolocalisations sont toujours aussi lacunaires (Baldi *et al*, 2013 et 2021). On peut citer notamment les cahiers d'utilisation des molécules et des quantités appliquées qui ne sont pas informatisés et en conséquence non disponibles aux chercheurs. La Base nationale des ventes de produits phytosanitaires ne permet pas non plus d'indiquer ce type d'information à une échelle fine (disponible à l'échelle du canton uniquement).

L'objectif principal du projet GEO-K-PHYTO est de se doter d'un outil visant à améliorer les connaissances sur l'impact sanitaire de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques à travers la mise en place du premier dispositif de surveillance épidémiologique des cancers de l'adulte (15 ans et plus), en lien avec une meilleure estimation de l'exposition environnementale résidentielle aux phytopharmaceutiques des riverains des zones agricoles. La réflexion sur ce dispositif inclut d'emblée la faisabilité et les modalités de production au long cours de données et d'indicateurs d'exposition résidentielle aux pesticides de qualité (pertinence, fiabilité, précision et exhaustivité). Le développement d'algorithmes de traitement massif d'informations issues d'images (aériennes ou satellitaires) offre notamment des outils puissants pour atteindre l'objectif principal de notre projet.

2. Méthode

Le dispositif mis en place doit permettre de surveiller au cours du temps et de façon pérenne, l'impact de l'utilisation des pesticides agricoles sur le risque de survenue des cancers. Afin de tester la faisabilité d'un tel dispositif, nous avons mis en place une preuve de concept qui se propose d'évaluer le lien entre expositions des riverains aux zones agricoles et le risque de survenue d'un cancer des organes hématopoïétiques (sang, moelle osseuse et tissus ganglionnaires).



2.1. Les données utilisées

Les données sanitaires :

Les données concernant les hémopathies malignes sont issues des registres des cancers de huit départements disposant également des données nécessaires aux calculs des indicateurs d'exposition indirecte des riverains aux pesticides (départements 16, 17, 33, 44, 79, 85, 86, 87). Ces registres qualifiés par le comité d'évaluation des registres (CER) et participant au réseau Francim répondent à des règles d'enregistrement nationaux et internationaux qui garantissent ainsi l'exhaustivité et la qualité des informations sanitaires recueillies. Tous les nouveaux cas d'hémopathie maligne sont extraits de la base commune Francim. Sont inclus dans la preuve de concept, tous les patients de 15 ans et plus au moment du diagnostic, résidant dans l'un des huit départements de l'étude, et nouvellement diagnostiqués pour une hémopathie maligne entre le 01/01/2006 et le 31/12/2017.

Les nouveaux cas d'hémopathies malignes sont codés selon la classification internationale des maladies appliquée à l'oncologie (3ème version – CIM-O3) regroupés en 17 entités distinctes correspondant aux sous-types d'hémopathies malignes les plus fréquents : lymphomes malin non-hodgkiniens, lymphome de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire, lymphome folliculaire, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome à cellule du manteau, lymphome de Burkitt, lymphome de la zone marginale, myélome multiple / plasmocytome, lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulémie de Waldenström, leucémie à tricholeucocytes, lymphome T / NK à cellules matures, leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI), leucémie aiguë myéloïde, leucémie myéloïde chronique, syndromes myélodysplasiques, leucémie myélomonocytaire chronique et autres syndromes myélodysplasiques.

Les données d'exposition des riverains aux parcelles agricoles (proxy) :

En l'absence de données françaises sur le type et les quantités de pesticides agricoles réellement appliquées sur les parcelles, nous utilisons des données géographiques sur leurs contours et le type de culture comme proxy de l'exposition résidentielle aux pesticides. Il a été fait recours aux données géographiques produites par l'IGN qui permettent de disposer des informations nécessaires au calcul des indicateurs d'expositions culturelles. Sur les 2,9 millions d'adresses existantes des patients étudiés dans les huit départements retenus, l'IGN fournit deux métriques : 1) le pourcentage de surface agricole utile de la culture considérée (intensité) dans un buffer de 500 m autour de l'adresse et 2) la distance (proximité) à la première parcelle agricole du lieu d'habitation. Le choix des buffers de 500 m permet un niveau suffisant de précision compte tenu de la précision des géolocalisations réalisées dans la Base Adresse Nationale (environ 20 m) et a été fait en fonction des capacités de calculs des machines utilisées par la chaîne de production de l'IGN. Il s'agit donc d'un compromis entre la précision de la géolocalisation des adresses, l'impact potentiel sur la santé humaine, et la puissance de calcul disponible.

Nous reviendrons sur ces notions dans la section 2.2, mais en fonction du type d'étude considéré nous pouvons utiliser ces métriques à un niveau individuel (adresse) ou agrégées par unité spatiale (commune ou par Ilots regroupés pour l'information géographique (IRIS)). Dans le cas d'études écologiques par exemple, les données d'exposition recueillies permettent de calculer, pour chaque unité spatiale, le pourcentage d'adresses étant au moins à 500 m d'une parcelle agricole et le pourcentage de Surface Agricole Utile (SAU) moyen pour les adresses dans le buffer. La combinaison de ces deux informations permet de calculer un indicateur variant de 0 à 1 (0 = absence d'exposition et 1 = exposition maximale) qui donne une indication sur la probabilité des populations de l'unité spatiale à être exposées, dans les 500 m, à une SAU de la culture d'intérêt, pondérée par l'intensité culturelle moyenne.

Dans les analyses de type cas/témoin, l'individu statistique est la personne et non l'unité spatiale. Trois indicateurs sont donc disponibles à l'échelle de chaque individu : 1) la distance du point adresse à la



première parcelle agricole, 2) le pourcentage de surface agricole utile de la culture d'intérêt dans le buffer de 500 m autour de l'adresse, et 3) la moyenne harmonique de ces deux informations. L'ensemble des valeurs est compris entre 0 et 1. La distance (I_d) est calculée de telle manière que la valeur 0 corresponde à l'absence de surface agricole dans le buffer et la valeur 1 corresponde à une parcelle qui jouxte le point adresse :

$$I_d = 1 - \frac{d}{501}$$

avec d la distance en mètre entre la géolocalisation du point adresse et la première parcelle agricole.

Les métriques décrites sont produites pour trois types de cultures : les vignes, les vergers et les terres arables (définies comme toute surface de culture hors vignes, vergers, prairies et friches).

Cette approximation de l'exposition des riverains aux pesticides par les distances et surfaces culturales nécessite une information fiable et exhaustive sur les parcelles agricoles au voisinage des habitations. Les données d'occupation du Sol à Grande Echelle (OCS GE) répondent à ces critères mais sont millésimées et non disponibles sur l'ensemble du territoire (d'où notre preuve de concept limité à 8 départements). C'est pourquoi l'IGN a développé en parallèle à cette preuve de concept une méthode de production semi-automatique des mêmes métriques, France entière, en exploitant des algorithmes d'Intelligence Artificielle, réutilisable dans le temps (voir section 2.3).

2.2. Schéma d'étude et stratégie d'analyse

A partir des données sanitaires et d'expositions ainsi produites, notre dispositif propose une stratégie d'analyse en deux temps avec 1/ des analyses exploratoires par des études écologiques ; 2/ des confirmations des signaux mis en évidence avec une étude cas-témoins.

Études écologiques :

Le principe des études écologiques consiste à sommer le nombre de cas incidents d'une hémopathie maligne d'intérêt par unité géographique (la commune puis l'IRIS). Ces unités géographiques suivent un découpage administratif qui permet également de connaître leurs populations en termes d'effectifs par âge et par sexe sur la période considérée. Ces deux informations combinées au risque de survenue de la maladie fournie par les registres du réseau Francim (également par âge et sexe), autorisent le calcul d'un indicateur épidémiologique par unité spatiale appelé Ratio d'Incidence Standardisé (RIS). Le RIS est une valeur centrée autour de 1. Une commune avec un $RIS > 1$ pour les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) par exemple, est donc une commune pour laquelle on a observé plus de LAM que ce à quoi l'on aurait pu s'attendre (donc un sur-risque de LAM pour ce territoire). L'indicateur étant standardisé sur l'âge et le sexe, la valeur du RIS ne s'explique pas par des facteurs démographiques et permet d'explorer d'autres facteurs comme l'exposition des populations à des pollutions environnementales.

Pour plus de détails sur les méthodes de lissage des RIS utilisées, vous pouvez consulter l'article publié au Journée Méthodologique Statistique de l'Insee (Aguida *et al.*, 2022). À noter que les cofacteurs permettant d'ajuster les modèles sont : la densité de population, le zonage en aires urbaines, l'indicateur écologique du niveau socio-économique (European Deprivation Index) et le nombre d'industries polluantes présentes sur l'unité spatiale. Les résultats sont fournis sous forme de courbes de risque avec leurs intervalles de vraisemblance. Cette approche permet de visualiser rapidement les sous-types d'HM pour lesquels un lien avec une exposition culturelle peut-être suspectée.

Études cas-témoins :

Pour compléter les analyses sur les signaux préalablement mis en évidence, les investigations sont complétées par une étude cas-témoins. Les témoins sont issus du Fichier Démographique sur les Logements et les Individus (FIDELI) produite par l'Insee et le ministère des finances. Nous avons



échantillonné deux témoins par cas. Chaque témoin est apparié sur l'âge, le sexe, l'indice de défavorisation Fdep et la taille de la population à l'échelle de l'IRIS.

La méthode d'appariement utilisée est celle explicitée dans un article publié dans la revue *Matching Cases and Controls Using SAS Software* (Mortensen *et al*, 2019). L'analyse des données a été classiquement réalisée en utilisant un modèle de Régression logistique conditionnelle flexible.

2.3. Méthode de production des métriques à l'aide de l'intelligence artificielle (IA)

Le caractère rétrospectif de notre preuve de concept démontre une contrainte liée à la production lacunaire des métriques nécessaires aux calculs des indicateurs d'expositions aux cultures agricoles. Bien que les données sur l'incidence des cas de cancers soient produites en routine pour la population couverte par les registres de cancer du réseau Francim, ce n'est pas le cas des données géographiques existantes à l'échelle des parcelles agricoles. En effet, celles-ci ne sont pas fournies à intervalles de temps régulier, ni de façon exhaustive sur l'ensemble du territoire National (en particulier pour les vignes et les vergers). De ce fait, certaines parties de la zone couverte par les registres de cancer ne sont pas couvertes par des données géographiques sur les parcelles agricoles. L'intérêt et la pérennité d'un tel dispositif suppose pourtant la possibilité de les produire régulièrement de telles données sur le long cours et sur une zone la plus large possible pour maximiser le recouvrement avec les données sanitaires. C'est dans ce cadre que l'IGN a proposé de développer des méthodes d'Intelligence Artificielle pour produire en routine les données parcellaires nécessaires à l'estimation des expositions individuelles des populations aux cultures agricoles. L'IGN s'est déjà engagé dans une démarche de recherche et développement visant à mettre en œuvre une méthode de contrôle plus automatisée (et surtout moins déclarative) des terres arables. Cependant, les vignes et vergers n'étant pas précisément dans le périmètre de son projet initial, les actions menées au sein de Geo-K-phyto visent à permettre d'apporter une caractérisation fiable sur ces deux catégories agricoles en particulier. L'approche adoptée repose sur une méthodologie progressive et itérative dans le développement du modèle d'apprentissage profond (Deep Learning), utilisant la méthode U-Net (Courtial *et al*, 2022).

Ces données géographiques fines seront ainsi utilisées pour produire les indicateurs spatialisés d'exposition indirecte aux pesticides par croisement de buffers générés sur chacune des adresses existantes dans la zone d'étude. Le détail de la méthode utilisée est présenté dans un article de la revue *Environnement Risques Santé* (Andriamanamamonjy *et al*, 2023).

L'évaluation de l'efficacité de détection de cette approche est réalisée sur une région géographique de 250 km² située pour moitié dans le département de la Gironde et pour moitié dans la Charente-Maritime. Cette zone d'étude constitue la vérité terrain saisie par photo-interprétation qui est ensuite comparée aux résultats obtenus avec les méthodes de détections intégrant un algorithme d'Intelligence Artificielle. Nous évaluons notamment le gain d'exhaustivité par rapport à l'utilisation de données déjà existantes du Registre Parcellaire Graphique (données déclaratives gérées par l'agence de service de paiement).

3. Résultats

3.1. Détection des surfaces culturelles par intelligence artificielle

Le nouveau processus apporte un gain de détection de 1790,8 hectares de vignes et de 46,7 hectares de vergers par rapport au RPG. Cela correspond à plus ou moins à un gain de 24 % du total (Figure 1). Enfin, il convient de noter que la complexification des méthodes n'a que faiblement impacté la précision des résultats, mais a fortement amélioré l'exhaustivité tout en conservant des résultats fiables (vérification par photo-interprétation).



Figure 1 : Extrait de comparaison entre la carte initiale RPG (Registre Parcellaire Graphique) et la carte finale après le processus

3.2. Description de la population d'étude et de sa proximité aux parcelles agricoles

Durant la période d'étude comprise entre le 01/01/2006 et le 31/12/2017, 40 659 nouveaux cas d'hémopathies malignes ont été diagnostiqués parmi les résidents des huit départements d'études. La population à risque correspond aux résidents des huit départements sur la période d'étude (2006-2017). Elle est estimée à 41,5 millions personnes sur la période d'étude.

Comme évoqué précédemment, les données d'exposition sont fournies par l'IGN et les indicateurs calculés reposent sur une chaîne de production créée à cet effet. Cette chaîne de production permet le calcul des métriques de proximité et d'intensité utilisées pour l'analyse, pour chacune des 2,9 millions d'adresses géolocalisées issues de la Base Adresse Nationale (millésime 2020) pour les huit départements d'étude. Ces données ont permis de construire les cartes d'exposition des populations

riveraines. La figure 2 correspond à la carte d'exposition aux parcelles de vigne à l'échelle de la commune.

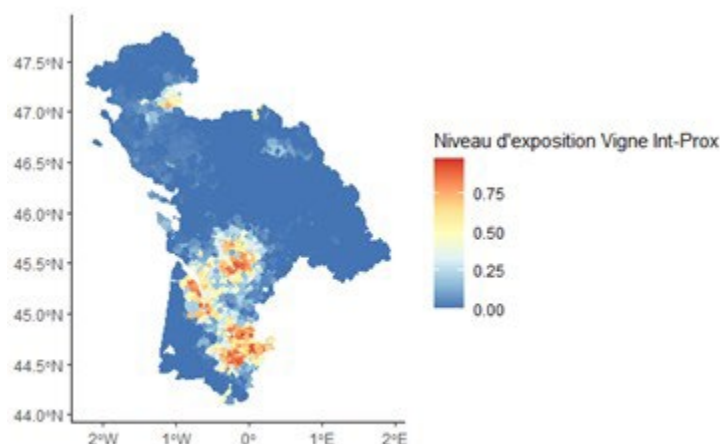


Figure 2 : Carte d'exposition des riverains aux surfaces culturales de vigne (buffer de 500 m autour des adresses des résidents) à l'échelle de la commune et pour huit départements Français (16, 17, 33, 44, 79, 85, 86, 87)

3.3. Estimation de la mesure d'association entre l'exposition aux surfaces culturales et l'incidence des dix-sept hémopathies malignes les plus fréquentes

L'indicateur proposé peut s'interpréter comme une probabilité de la population de l'unité spatiale considérée d'être exposée, dans les 500 m autour de son habitation, à une surface culturale de type vigne, verger ou terres arables, pondérée par l'intensité culturale moyenne de ce type de culture (% moyen de la SAU dans la zone contenue dans le buffer de 500 m). En d'autres termes, plus la couleur de l'IRIS tend vers le rouge, plus la probabilité est élevée : les lieux de résidence des habitants de la localité sont exposés avec intensité aux surfaces culturales du type de culture considéré.

Les études écologiques réalisées à l'échelle de la commune puis de l'IRIS mettent en évidence une association positive statistiquement significative entre l'indicateur d'exposition aux surfaces pour la culture de la vigne et le risque de survenue d'un Syndrome Myélodysplasique (SMD) (exemple pour un indicateur d'exposition à 0,6 ; RISIRIS = 1,4 IC95 % [1,2, 1,6]). Plus le niveau d'exposition augmente (proximité et intensité aux surfaces agricoles de type vigne), plus le nombre de cas incidents observés de SMD est supérieur au nombre de cas attendus au niveau de l'unité géographique considérée. La précision des estimations est d'autant plus importante que l'unité spatiale considérée est de petite taille (en l'occurrence ici l'IRIS). Une association positive statistiquement significative est également observée entre l'exposition aux surfaces de terres arables et la survenue d'une Macrolobulémie de Waldenström, que ce soit à l'échelle de la commune ou de l'IRIS, (exemple pour un indicateur d'exposition à 0,6 : RISIRIS = 1,5 IC95 % [1,3,1,7]). Nous n'observons pas d'autres associations significatives pour les autres sous-types d'HM, quel que soit le type d'exposition ou l'échelle géographique considérée.

L'association positive mise en évidence dans l'analyse écologique sur les SMD est retrouvée dans l'analyse cas-témoin. Plus le pourcentage de SAU en vigne est important dans un périmètre de 500 m autour des habitations, plus le risque d'observer un cas de SMD incident par rapport au témoin non exposé augmente. En ce qui concerne l'exposition aux terres arables et la Macrolobulémie de Waldenström, l'analyse cas-témoins ne retrouve pas l'association mise en évidence dans l'analyse écologique.

4. Discussion

A partir d'une preuve de concept basée sur l'étude du lien entre l'exposition des riverains aux parcelles culturales et la survenue d'une des 17 HM étudiées, nous avons démontré la faisabilité d'un dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec l'évaluation des expositions



environnementales aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France à l'échelle de la parcelle. Il s'agirait du premier dispositif de la sorte en France. Le schéma fonctionnel du dispositif permet de décrire les étapes de production des résultats (figure 3).

Les limites du dispositif sont inhérentes aux schémas d'étude utilisés (Wakefield, 2004 ; English, 1991 ; Kopec, 1990 ; Lancaster, 2006). Dans le cas des études écologiques, nous minimisons le biais écologique par l'ensemble des précautions mises en place pour garantir l'exhaustivité des données cliniques utilisées, mais également en termes de définition de l'exposition qui est calculée à partir de la géolocalisation des lieux d'habitation et des informations sur la proximité et l'intensité culturelle estimées via des données à l'échelle parcellaire. En complétant nos analyses sur les résultats positifs obtenus, via l'étude écologique, par des analyses réalisées au niveau individuel (cas-témoins), nous apportons des arguments complémentaires pour la consolidation et la réplication des résultats observés (Morgenstern *et al.*, 1998). A noter que dans le cas des études cas-témoins proposées, l'exhaustivité des cas liés aux données de registres des cancers est une garantie de sa qualité.

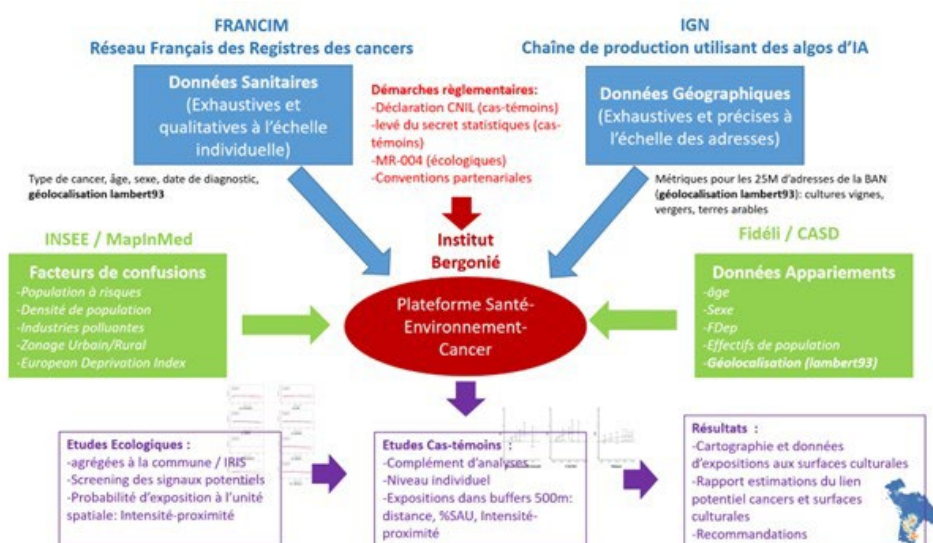


Figure 3 : schéma fonctionnel du dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec les expositions environnementales aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France.

Une autre limite évidente au dispositif actuel est liée à la nature même des indicateurs d'expositions culturelles utilisés qui doit être considérée comme un Proxy de l'exposition aux pesticides épandus sur les parcelles. Cependant, l'étude PESTIPREV a montré une forte corrélation entre les contaminations des riverains de parcelles de vignes et notre indicateur du pourcentage de SAU à ces cultures pour huit fongicides utilisés en Gironde (Teyseire, 2023). Les résultats concernant la vigne restent donc particulièrement robustes. Cette étude ne peut confirmer l'existence d'un différentiel entre le niveau d'exposition aux pesticides de personnes dont le lieu de résidence est proche des cultures de vigne par rapport à celui de personnes résidant loin de toutes cultures. Cependant, c'est l'objectif de l'étude nationale PestiRiv et ses résultats pourront être confrontés à nos indicateurs d'exposition culturelle afin d'évaluer une éventuelle corrélation.

Une autre limite concerne la précision de la géolocalisation des adresses. En effet, les points « adresses » utilisés ne correspondent pas systématiquement à la localisation précise exacte du lieu d'habitation mais le plus souvent à la plaque adresse (boîtes aux lettres par exemple). Ce décalage correspond le plus souvent à une différence d'environ 20 m. Cependant, l'utilisation de buffers de 500 m pour évaluer l'exposition est suffisamment large pour absorber ces erreurs de mesures. En outre, des investigations sont en cours par l'IGN et le Ciril GROUP sur les jumeaux numériques. Ces données associées à la BAN pourront potentiellement se révéler essentielles afin de géolocaliser précisément les



bâtiments et exploiter ainsi ces nouvelles données par notre système. Les résultats obtenus dans cette étude concernent un territoire de huit départements aux spécificités propres (en termes de climat, de terroirs, de produits phytosanitaires utilisés...) et ne sont pas nécessairement généralisables à la France entière. Une étude comparable publiée sur les cancers de l'enfant au niveau national a montré des résultats hétérogènes selon les régions avec des associations plus nettes entre l'exposition aux surfaces de vigne autour des habitations des Pays de la Loire, du Grand-Est, de l'Occitanie et de la Provence-Alpes-Côte d'Azur, et le risque de leucémie lymphoblastique. Des études réalisées sur un territoire plus large prenant en considération ces hétérogénéités régionales sont donc nécessaires. Les méthodes de reconnaissance des parcelles par IA développées par l'IGN vont permettre d'élargir la zone d'étude à l'ensemble des départements couverts par un registre des cancers. A terme, la prise en compte de cette hétérogénéité régionale par le système de surveillance santé-environnement sera donc rendue possible.

Deux autres points de discussion importants concernent également la notion de délai de latence (entre l'exposition aux produits phytosanitaires et la survenue d'une HM) et la durée d'exposition résidentielle puisque seule l'adresse du lieu de résidence au diagnostic est prise en compte dans l'étude. Le degré d'incertitude de l'information sur la latence entre exposition et HM en général et SMD en particulier est élevé voir très élevé. Il a été le mieux caractérisé pour l'exposition aux rayonnements ionisants pour les LNH et varie entre 2 et 5 ans avec un pic à 30 ans suivant l'exposition. La médiane d'âge de survenue d'une HM est supérieure à 65 ans mais varie considérablement selon le sous-type de la maladie considérée. Pour les SMD, la médiane est de 78 ans pour la femme et 80 ans chez l'homme. La population âgée a tendance à ne pas ou peu déménager : une étude de l'INSEE réalisée en 2006 sur les trajectoires résidentielles des personnes âgées a montré qu'entre 70 et 80 ans, la propension à déménager atteint son plus bas niveau. Plus de 60 % des personnes de cette tranche d'âge occupent le même logement depuis près de 25 ans. Un rapport plus récent de l'observatoire des territoires précise que 4 % des 60-70 ans changent de logement chaque année. Ces éléments renforcent le fait que malgré l'hypothèse forte que nous faisons sur l'exposition « résumée » au lieu de résidence au diagnostic, l'adresse des personnes atteintes de SMD a peu changé dans les dix ou quinze ans précédant le diagnostic et l'adresse au lieu de résidence est un bon reflet de l'exposition riveraine aux parcelles agricoles de ces personnes. Enfin, l'évolution des parcelles agricoles dans le temps n'a pas été prise en compte dans cette étude et on peut faire l'hypothèse que la proximité entre résident et parcelles agricoles n'a jamais été aussi important qu'aujourd'hui (pression de l'urbanisation). Ce dernier point de limitation de notre étude peut être discuté de deux façons : 1) le nombre des exploitations agricoles a diminué entre 1970 et 2020 et la surface agricole de chaque parcelle a augmenté durant la même période. La SAU n'a pas diminué. Cela est également vrai pour la vigne qui malgré les crises de production a gardé une empreinte forte dans les régions étudiées. 2) L'évolution dans le temps des produits utilisés est à l'étude avec INRAE pour mieux préciser les rotations pour les cultures non pérennes et l'évolution des substances actives utilisées.

5. Conclusion

Au final, ce dispositif de surveillance des cancers en lien avec les expositions environnementales aux pesticides estimées à partir d'indicateurs parcellaires (distance de la résidence à la parcelle cultivée et intensité de la culture dans un buffer de 500 m autour de la résidence) est fonctionnel et peut contribuer à une surveillance au long cours. Nos perspectives consistent à étendre le dispositif à l'ensemble des tumeurs solides ce qui peut être réalisé rapidement et relativement simplement. Le partenariat avec l'INRAE permettra d'utiliser son algorithme d'estimation de la vente des produits phytosanitaires au niveau de la parcelle (Descout *et al*, 2025). L'exposition ne porterait plus sur les parcelles culturales (distance et surface relative de la culture par rapport à la SAU totale), mais directement sur des estimations du type et des quantités de produits phytosanitaires utilisés. Enfin, une comparaison avec d'autres pays est à l'étude (Californie en particulier pour l'existence des pesticides user reports



permettant de connaître les substances actives utilisées) ainsi qu'une extension du dispositif au niveau Européen.

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.

ORCIDs des auteurs

Sébastien ORAZIO : <https://orcid.org/0000-0003-2034-0101>

Alain MONNEREAU : <https://orcid.org/0000-0002-5056-1397>

Contributions des auteurs

Sébastien ORAZIO : Conceptualisation, Rédaction, Analyse statistique, Supervision

Marie GOMBERT : Révision, Supervision

Noelirivahy ANDRIAMANAMAMONJY : Analyse statistique, Rédaction

Blandine VACQUIER : Conceptualisation, Révision

Alain MONNEREAU : Conceptualisation, Rédaction, Supervision

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Caleb AGUIDA, Floriane BERTIN et Lorie NOUZILLE pour la réalisation des analyses statistiques.

Arnaud DESQUEYROUX pour son aide technique dans la construction des données géographiques.

Déclaration de soutien financier

Ce travail a eu le soutien financier de l'Office Français de la Biodiversité dans le cadre des appels à projets ECOPHYTO2+

Références bibliographiques

Blair A, Ritz B, Wesseling C *et al.* (2015). Pesticides and human health. *Occup Environ Med.* 72(2). 81-82.

Aubertot JN, Barbier JM, Carpentier A *et al.* (2005). Pesticides, agriculture et environnement : Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter leurs impacts environnementaux. Paris, Expertise scientifique collective, Inra et Cemagref.



Marlière F. (2008). Exploitation de la base de données « pesticides ». Rapport final, INERIS.

Roingeard C, Monnereau A, Goujon S *et al.* (2021). Passive environmental residential exposure to agricultural pesticides and hematological malignancies in the general population: a systematic review. *Environ Sci Pollut Res.* 28(32). 43190-43216.

Isabelle Baldi, Sylvaine Cordier, Xavier Coumoul *et al.* (2013). Pesticides : Effets sur la santé. Collection Expertise collective. Paris : Inserm: Editions EDP Sciences.

Isabelle Baldi, Botton Jérémie, Cécile Chevrier *et al.* (2021). Pesticides et effets sur la santé - Nouvelles données. Collection Expertise collective. Paris : Inserm: Editions EDP Sciences. 1009 p.

Aguida CC, Dang HP, Monnereau A *et al.* (2022). Modélisation statistique du lien entre l'exposition indirecte aux produits phytosanitaires agricoles et le risque de survenue d'une hémopathie maligne (HM) en France : proposition d'une méthode spatialisée. Presented at : JMS de l'INSEE, Paris 2022.

Mortensen LQ, Andresen K, Burcharth J *et al.* (2019). Matching Cases and Controls Using SAS® Software. *Front Big Data.* 2(4). 1-5.

Courtial A, Touya G. (2022). Représentation et combinaison de l'information géographique pour l'apprentissage profond. *GAST – Gestion et Analyse de données Spatiales et Temporelles.* Blois, France. pp.54-65.

Andriamanamamony A, Orazio S. (2023). Application of artificial intelligence methods in the detection of agricultural plots to produce spatialized indicators of indirect pesticide exposure. *Environnement Risque Santé.* 22(S1). 27-35.

Wakefield, J. (2004). A critique of statistical aspects of ecological studies in spatial epidemiology. *Environmental and Ecological Statistics.* 11. 31–54.

English, D. (1991). Geographical epidemiology and ecological studies. In : *Geographical and environmental epidemiology* (P. Elliott, J. Cuzick, D. English, R. Stern, eds.). Oxford University Press, Oxford. 1-13.

Kopec JA, Esdaile JM. (1990). Bias in case-control studies. A review. *J Epidemiol Community Health.* 44(3). 179-186

Lancaster GA, Green M, Lane S. (2006). Reducing Bias in Ecological Studies : An Evaluation of Different Methodologies. *Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society.* 169(4). 681–700

Morgenstern, H. (1998). Ecologic studies. In: *Modern Epidemiology.* (K. J. Rothman, S. Greenland, eds.). Lippincott - Raven, Philadelphia. 459-480.

Teyssie R. (2023). Exposition des riverains de parcelles viticoles aux pesticides. Thèse de Doctorat Spécialité Santé Publique. Bordeaux. 281 p.

Descout M, Carozzi M, Martin P. (2025). Phytos-Explorer. Outil de spatialisation des ventes de produits phytosanitaires à l'échelle territoriale – Notice méthodologique. INRAE-SADAPT. 10 p.

Pour citer cet article : Sébastien Orazio, Marie Gombert, Noëliarivahy Andriamanamamony, Blandine Vacquier, Alain Monnereau. Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers en lien avec l'exposition environnementale résidentielle aux produits phytopharmaceutiques agricoles en France (GEO-K-PHYTO). *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.25-35. [10.17180/ciag-2025-vol105-art03](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art03)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.



Mieux identifier les produits de transformation des pesticides et évaluer leur écotoxicité pour les organismes aquatiques

Christelle MARGOUM¹, Joan ARTIGAS², Pierre BENOIT³, Arnaud CHAUMOT¹, Marina COQUERY¹, Nicolas CREUSOT⁴, Véronique GOUY-BOUSSADA¹, Laure MAMY³, Soizic MORIN⁴, Kevin ROCCO¹, Chloé BONNINEAU¹⁻⁴

Avec la collaboration de : Yoce APRIANTO, Maelle BAILLERGEAU, Nadia CARLUER, Mélaine CLAITTE, Fanny COURAPIED, Nicolas DELORME, Jason DEVAUX, Mélissa EON, Guillaume HEVIN, Olivier GEFFARD, Céline GUILLEMAIN, Sabine HEINISCH, Gwilherm JAN, Jean MARCAIS, Nicolas MAZZELLA, Débora MILLAN-NAVARRO, Bernard MOTTE, Patrice NOURY, Stéphane PESCE, Rémi RECOURA-MASSAQUANT, Loïc RICHARD, Christophe ROSY, Florent ROUVIERE, Camille SAND, Joséphine VERON, Ilan VIEMONT-LEFEUVRE, Bernadette VOLAT

¹ INRAE, UR RiverLy, 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France

² Université Clermont-Auvergne, LMGE, Campus Universitaire des Cézeaux, 1 Impasse Amélie Murat, F63178 Aubière cedex, France

³ Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, UMR ECOSYS, 22 place de l'Agronomie, 91120 Palaiseau, France

⁴ INRAE, UR EABX, 50 avenue de Verdun, 33612 Cestas cedex, France

Correspondance : christelle.margoum@inrae.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art04>

Résumé

Le projet TAPIOCA s'est intéressé à la recherche des produits de transformation (TP) de pesticides dans l'environnement et à leur écotoxicité sur un panel d'organismes aquatiques. Le projet a permis (i) de mettre au point des méthodes analytiques non ciblées et de les appliquer pour l'identification de TP dans différentes matrices environnementales, (ii) d'améliorer les connaissances sur les effets écotoxiques d'une sélection de pesticides et de TP en conditions contrôlées de laboratoire, en mettant en évidence de potentiels effets non intentionnels sur des organismes de taxons non cibles de la substance mère, et (iii) de tester l'apport d'outils de prédiction du devenir environnemental et des effets écotoxicologiques des TP comparativement à leur substance mère, afin de disposer d'une première évaluation des risques posés par la formation de TP dans l'environnement.

Mots-clés : métabolites, produits phytopharmaceutiques, analyse non ciblée, effet, transfert

Abstract: Improving the identification of pesticide transformation products and assessing their ecotoxicity for aquatic organisms

TAPIOCA project investigated pesticide transformation products (TPs) in the environment and their ecotoxicity on a selection of aquatic organisms. The project enabled (i) to develop non-targeted analytical methods and apply them to the identification of TPs in various environmental matrices, (ii) to improve knowledge of the ecotoxic effects of a selection of pesticides and TPs under controlled laboratory conditions, and (iii) to test the benefits of tools for predicting the environmental fate and ecotoxicological effects of TPs relative to their parent substance, in order to provide a first assessment of the environmental risks arising from the formation of TPs.

Keywords: metabolites, phytopharmaceutical products, non target analysis, effect, transfer



1. Introduction

Après leur application, les substances actives de produits phytopharmaceutiques, désignés dans la suite par le terme de pesticides¹⁷ par simplification, sont soumises à divers processus qui gouvernent leur devenir et leur transfert dans les différents compartiments de l'environnement. Les pesticides peuvent se dégrader en produits de transformation (TP), en fonction notamment de leurs caractéristiques physico-chimiques et des conditions environnementales (Anagnostopoulou *et al.*, 2022 ; Mitra *et al.*, 2024). A ce jour, bien que les TP de pesticides soient identifiés au stade de l'approbation des substances actives et que leur importance du point de vue toxicologique ou écotoxicologique soit mise en avant dans le règlement européen (CE) No 1107/2009, la plupart des TP restent absents des programmes de surveillance. Dans ce contexte, le projet TAPIOCA a été conduit pour apporter des nouvelles connaissances et proposer des outils afin de mieux évaluer le lien devenir/exposition/effets des pesticides dans les milieux aquatiques, en renforçant la prise en compte des TP. Plus précisément, nous avons cherché à vérifier les hypothèses suivantes :

1. Les TP se retrouvent fréquemment et en grand nombre dans les milieux aquatiques.

Objectif 1 : mettre au point une méthodologie d'analyse non ciblée pour détecter et identifier les TP de pesticides.

2. Les TP peuvent présenter une écotoxicité différente de leur substance mère.

Objectif 2 : améliorer les connaissances des effets non intentionnels sur les communautés microbiennes et les macroinvertébrés aquatiques d'une sélection de pesticides et TP associés.

3. Les propriétés moléculaires des TP permettent de prédire leur devenir et/ou leur écotoxicité.

Objectif 3 : utiliser l'outil TyPol (Typologie des polluants, Servien *et al.*, 2014), qui permet de cartographier les molécules en combinant propriétés moléculaires, devenir environnemental et effets écotoxicologiques afin de proposer une première évaluation des risques posés par la formation de TP.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons couplé des approches analytiques, écotoxicologiques et de modélisation.

Les trois pesticides sélectionnés pour le projet TAPIOCA sont :

- le fongicide tébuconazole (TBZ) : substance largement utilisée (vignobles, céréales, légumes, vergers, ...) et étudiée dans la littérature - y compris pour ses TP ; e.g. (Storck *et al.*, 2016). De surcroît, le TBZ est suspecté d'être un perturbateur endocrinien chez certains taxons animaux ;
- l'insecticide fénoxy-carbe (FNX) : parfois utilisé en viticulture en tant que modulateur de croissance, c'est un perturbateur du développement attendu chez les arthropodes, notamment confirmé par des données de reprotoxicité acquises par le passé chez le crustacé de notre étude ;
- l'herbicide terbuthylazine (TBA). La présence de certains TP de la TBA est régulièrement mise en évidence dans le cadre des réseaux de surveillance des milieux aquatiques.

Tableau 1 : Structures moléculaires et propriétés physico-chimiques des trois substances actives de pesticides sélectionnées (<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm>). Kow : coefficient de partage octanol-eau. DT50

Pesticide	Formule développée	Solubilité eau (mg/L)	Log Kow	DT50 hydrolyse eau (j)	DT50 photolyse eau (j)
-----------	--------------------	-----------------------	---------	------------------------	------------------------

¹⁷ Le terme pesticide désigne *sensu stricto* les produits phytopharmaceutiques et les biocides.



Tébuconazole (TBZ) Fongicide	36	3,7	stable	stable
Fénoxy-carbe (FNX) insecticide	7,9	4,1	stable	16
terbuthylazine (TBA) Herbicide	6,6	3,4	stable	stable

2. Identification des produits de transformation des pesticides

2.1. Site d'étude et stratégie d'échantillonnage

Le site atelier Ardières-Morcille de la Zone Atelier du Bassin du Rhône (<https://www.zabr.assograie.org/>) est depuis plus de 30 ans un lieu de recherches visant à mieux comprendre et limiter les conséquences des actions anthropiques, et notamment de la viticulture, sur la qualité des cours d'eau et le fonctionnement des écosystèmes aquatiques (Gouy *et al.*, 2021). Ce site est localisé dans les monts du Beaujolais, à 60 km au nord de Lyon. Le bassin versant de la Morcille (8 km²) est majoritairement occupé par la vigne (plus de 70 % de sa surface totale). Plusieurs études ont déjà montré la présence de pesticides et de quelques TP dans la rivière Morcille, mais aussi dans le sol et dans la nappe d'accompagnement du cours d'eau (Gouy *et al.*, 2015).

Deux campagnes de prélèvements ont été menées en février-mars 2023 sur une parcelle viticole et dans des milieux aquatiques diversifiés pour caractériser la contamination du bassin versant de la Morcille aux pesticides et TP associés, connus ou encore inconnus grâce à des analyses non ciblées par LC-HRMS :

- 12 échantillons (sol, eau de ruissellement et matières en suspension associées, eau de nappe superficielle de versant) ont été prélevés sur une parcelle viticole ;
- 3 types d'eaux ont été prélevées au sein du bassin versant, afin d'explorer des situations diversifiées au niveau spatial (rivière Morcille au niveau de la parcelle viticole suivie, eau souterraine par prélèvement piézométrique, et résurgence de nappe au niveau d'une mare).

2.2. Stratégies analytiques pour la recherche des produits de transformation

La recherche et l'identification d'un grand nombre de TP de pesticides, pour la plupart inconnus, repose sur la définition a priori de listes de composés suspectés. En effet, comme « on ne peut identifier que ce que l'on recherche », il est nécessaire de prévoir les molécules susceptibles de se former dans le milieu pour permettre ensuite de rechercher leur présence par LC-HRMS (Soulie *et al.*, 2021).

2.2.1. Construction de bases de données de produits de transformation

Les bases de données (BDD) contenant les informations nécessaires à la recherche et à l'identification des TP dans les échantillons environnementaux (i.e. a minima masse mono-isotopique, formule brute et si possible fragments, rétention chromatographique, propriétés physico-chimiques) peuvent être construites à partir des injections d'étalons analytiques de TP lorsqu'ils sont commercialement disponibles. Mais le plus souvent, ces BDD sont élaborées grâce à des recherches de spectres de masses au sein de bibliothèques des fournisseurs d'appareillages analytiques, de bibliothèques disponibles en ligne, ou en utilisant des outils de prédiction des temps de rétention (Bride *et al.*, 2021) et de fragmentations théoriques (<https://cfmid.wishartlab.com/>).

Les listes de TP potentiellement formés dans l'environnement à partir des trois pesticides sélectionnés ont été construites en combinant des recherches bibliographiques et l'utilisation de logiciels de



prédiction de dégradation des pesticides¹⁸. Dans le cas du TBZ, une BDD a été élaborée avec 291 TP uniques, pour lesquels les temps de rétention chromatographique et les fragments théoriques ont été prédits (Rocco *et al.*, 2022). Une démarche simplifiée, basée sur la bibliographie, a été mise en œuvre pour les deux autres pesticides du projet, la terbuthylazine et le fénoxycarbe, avec respectivement 21 TP pour la TBA et 11 TP pour le FNX (Richard, 2021). En complément, une BDD regroupant 239 pesticides utilisés en viticulture (<https://ephy.anses.fr/>) et leurs principaux TP recensés (1559) sur <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/> et <https://www.norman-network.com/nds/SLE/>, a été construite pour les analyses des échantillons prélevés in situ (voir 2.1).

2.2.2. Analyse non ciblée par spectrométrie de masse haute résolution

Une méthode d'analyse non ciblée, non spécifique a été développée par chromatographie liquide en phase inverse couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS - ACQUITY UPLC HClass et XEVO G2S, Waters) pour analyser, sans préjuger de leur identité, le maximum de contaminants organiques présents dans des échantillons d'eau et de matrices environnementales solides (sols et sédiments), dont les pesticides et leurs TP (Rocco, 2023). Le traitement des données en analyse suspectée consiste à comparer les informations acquises par LC-HRMS aux BDD construites précédemment. Les échantillons d'eau ont été analysés en injection directe après filtration sur filtre en fibre de verre GF-F 0,2 µm. Les échantillons de matrices solides ont été extraits par solvants organiques sous pression et température - PLE, pressurized liquid extraction - (Riedo *et al.*, 2021).

2.3. Identification des TP sur un bassin viticole par analyse suspectée

Sur l'ensemble des 12 échantillons collectés dans la parcelle viticole, la présence de 224 TP a été mise en évidence (sur 1559 TP recherchés) (Figure 1) Parmi ces 224 TP, seulement 20 % sont communs aux matrices eaux et solides. De plus, 98 TP suspectés (40 %) sont issus de fongicides et 32 TP (12 %) ont une fréquence de détection supérieure à 25 %.

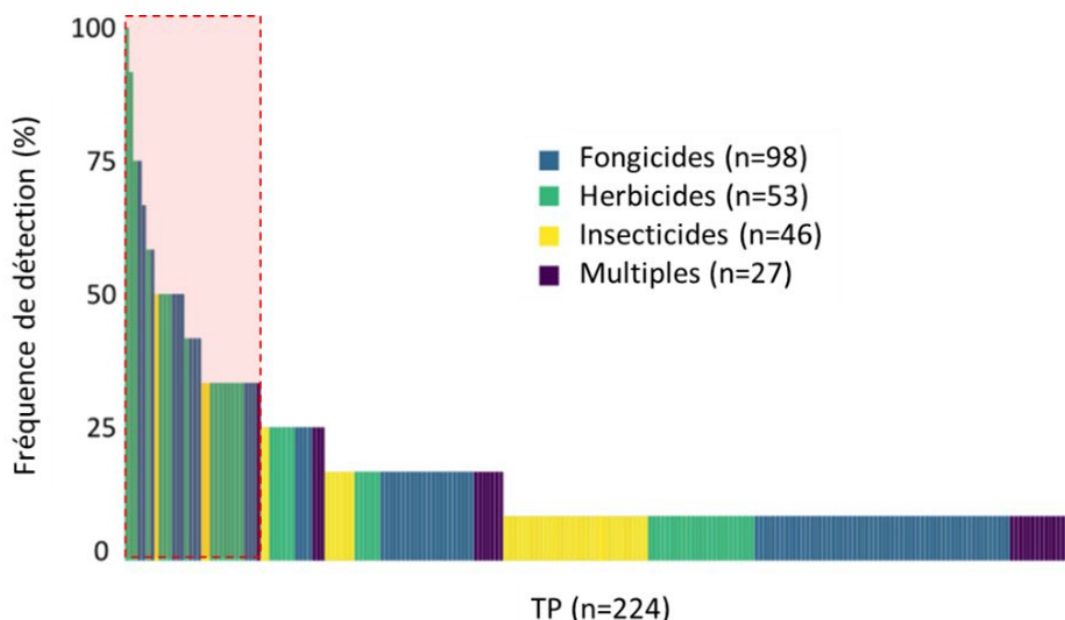


Figure 1 : Fréquence de détection des 224 TP de pesticides identifiés dans les 12 échantillons collectés sur une parcelle viticole du site SAAM (toutes matrices confondues) et répartition suivant le pesticide d'origine du TP (« multiples » signifie que l'origine du TP est ambiguë, car le TP peut provenir de plusieurs pesticides). Les 32 TP avec une fréquence >25 % sont encadrés en rouge.

¹⁸ Par ex. <http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/>, <https://qed.epa.gov/cts/gentrans/>



Le Tableau 2 résume les résultats obtenus pour les trois échantillons d'eau prélevés sur le bassin de la Morcille. Afin d'avoir une vision la plus exhaustive sur la présence potentielle de TP de pesticides dans les trois échantillons d'eau, leur recherche suspectée a été réalisée grâce à l'ensemble des BDD construites et présentée en 2.2.1 (soit un total de 1882 TP). Le niveau d'identification s'appuie sur la classification proposée par Schymanski *et al.* (2014). Un niveau 3 permet de déterminer une formule brute et un niveau 2 permet d'assigner un nom possible à la substance, qu'il convient de confirmer par l'injection d'un étalon pour garantir la présence effective de ce composé. L'eau souterraine (piézomètre) contient le plus de TP potentiellement identifiés (19) en comparaison avec l'eau de la rivière (6), ce qui confirme la présence préférentielle de TP dans les eaux souterraines. L'absence de préconcentration des échantillons d'eau avant analyse LC-HRMS impacte la sensibilité de la méthode et limite probablement le nombre de TP pouvant être détectés et identifiés au niveau 2 de la classification proposée par Schymanski (2014).

Tableau 2 : Recherche suspectée de TP de pesticides dans trois échantillons d'eau prélevés sur le bassin de la Morcille, à partir de bases de données contenant au total 1882 TP de pesticides (Rocco, 2023). Le niveau d'identification se rapporte à la classification proposée par Schymanski *et al.* (2014).

Type d'eau	Nombre total de TP détectés, dont :	TP identifiés niv. 3	TP identifiés niv.2	Pesticides associés
Piézo mètre	41	15	4	atrazine, spiroxamine, myclobutanol, parathion méthyl
Rivière	39	4	2	tébuconazole, pyréthrine
Mare	42	0	0	

3. Ecotoxicité des produits de transformation pour les organismes aquatiques

La toxicité des trois pesticides sélectionnés et de leurs TP a été évaluée pour plusieurs organismes aquatiques, essentiels au bon fonctionnement des écosystèmes aquatiques et appartenant à différents niveaux de la chaîne trophique :

- le périphyton, communauté microbienne benthique complexe dominée par des micro-organismes phototrophes (micro-algues et cyanobactéries) colonisant les substrats minéraux immergés, assure la production primaire dans les petits cours d'eau de tête de bassin et est donc à la base de la chaîne trophique « verte » (Bonnineau *et al.*, 2020) ;
- les communautés microbiennes colonisant les litières de feuilles, dominées par des micro-organismes hétérotrophes (bactéries et hyphomycètes), assurent la dégradation de la matière organique complexe et sont à la base de la chaîne trophique « brune » (Gessner *et al.*, 1999 ; Artigas *et al.*, 2012) ;
- l'invertébré *Gammarus fossarum*, crustacé aquatique d'eau douce, est un détritivore et consommateur primaire qui se nourrit de matière organique en décomposition, jouant ainsi un rôle clé dans les chaînes trophiques des cours d'eau (Kunz *et al.*, 2010 ; Chaumot *et al.*, 2015).

L'exposition aux pesticides et TP a été réalisée dans des systèmes expérimentaux au laboratoire, permettant d'identifier des relations de cause à effet entre exposition et réponse biologique. Pour ces expérimentations, les gammarus ont été exposés en béciers de 500 mL pendant 7 à 21 jours suivant les protocoles décrits par Coulaud *et al.* (2011) ou suivant la norme AFNOR XP T90-722-2. Le périphyton a été colonisé sur des lames en verre au laboratoire et ensuite exposé pendant 4h à 4 semaines dans des canaux contenant 10 L d'eau en recirculation comme réalisé précédemment par Kergoat *et al.* (2021). Les communautés microbiennes composant les litières de feuille ont été obtenues



en incubant des feuilles d'aulne dans une rivière non-contaminée, l'exposition a ensuite été réalisée pendant 18 jours dans des aquariums de 15 L.

L'étude de l'écotoxicité des TP de pesticides nécessite de disposer de ces TP. Cependant, les TP commercialisés à un prix raisonnable sont peu nombreux et ils ne représentent qu'une très faible proportion des TP formés dans l'environnement (Storck *et al.*, 2016 ; Le Cor *et al.*, 2021 ; Anagnostopoulou *et al.*, 2022). Ainsi, seuls quelques TP de la TBA et du TBZ sont commercialement disponibles. Dans ce contexte, nous avons choisi de fabriquer des solutions contenant un mélange de TP, issus de la dégradation individuelle des trois pesticides sélectionnés (Richard, 2021) via photocatalyse avec de l'oxyde de titane (TiO₂, 550 mg/L). Ce procédé de dégradation abiotique simule le vieillissement des pesticides et permet d'obtenir des TP de manière reproductible et efficace. La toxicité de ces solutions vieilles a été comparée à celle des substances mères ou de certains TP connus et commercialement disponibles.

Lors des expérimentations, plusieurs paramètres biologiques, spécifiques à chacun des organismes étudiés, ont été mesurés, ainsi que les paramètres physico-chimiques (e.g. température, conductivité, pH), et les concentrations en pesticides et/ou TP connus.

Dans un premier temps, nous avons cherché à évaluer dans quelle mesure la dégradation des pesticides module leur toxicité envers les organismes des taxons cibles. Pour cela, nous avons étudié :

- la toxicité de l'herbicide terbuthylazine, d'une solution de terbuthylazine vieillie et d'un produit de transformation de la terbuthylazine (terbuthylazine-déséthyl) pour le périphyton ;
- la toxicité du fongicide tébuconazole et d'un produit de transformation (tébuconazole-hydroxy) pour les communautés microbiennes associées aux litières de feuilles ;
- la toxicité de l'insecticide fénoxycarbe et d'une solution vieillie de fénoxycarbe pour l'invertébré *Gammarus fossarum*.

Ces premières expérimentations ont confirmé les effets toxiques des pesticides étudiés pour les organismes des taxons cibles respectifs. Ainsi, l'exposition à 150 µg/L de l'herbicide terbuthylazine pendant 4 semaines a entraîné une réduction drastique de la biomasse algale du périphyton ainsi qu'une réduction du rendement photosynthétique. L'exposition à 10 µg/L en fongicide tébuconazole a réduit le taux de décomposition des feuilles d'aulne par les communautés microbiennes associées, constituées majoritairement d'hyphomycètes (Figure 2). L'insecticide fénoxycarbe a montré un effet dose-dépendant sur la fertilité de *Gammarus fossarum*, se manifestant par une diminution de la production d'ovocytes, ainsi que par une hausse du nombre de femelles ne produisant aucun ovocyte (environ 50 % des femelles ont avorté pour une exposition à 50 µg/L), ces effets étant observables dès 0,5 µg/L. Les TP de la TBA (terbuthylazine vieillie, terbuthylazine déséthyl) et du FNX (fénoxycarbe vieilli) se sont révélés moins toxiques que les molécules mères pour les organismes des taxons cibles (périphyton pour les TP de la TBA, *Gammarus fossarum* pour la solution de FNX vieillie), sur les paramètres mesurés. Cependant, le TP tébuconazole hydroxy a présenté une toxicité similaire à sa substance mère TBZ pour l'organisme du taxon cible testé : communautés microbiennes associées aux litières de feuilles et dominées par les hyphomycètes (Figure 2).

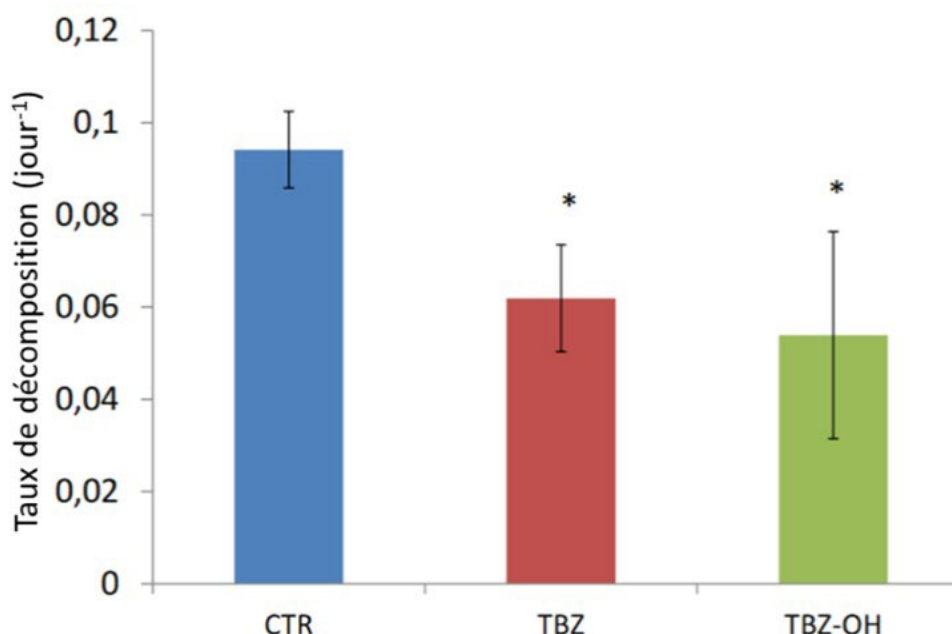


Figure 2 : moyennes (n=3) et erreurs standard des taux de décomposition (jour⁻¹) des communautés microbiennes associées aux litières de feuille après 18 jours d'exposition au tébuconazole (10 µg/L, TBZ) ou à son produit de transformation : tébuconazole-hydroxy (10 µg/L, TBZ-OH). CTR = condition contrôle.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la toxicité des pesticides et/ou de leurs TP pour des organismes non-cibles. En effet, si les pesticides sont formulés pour atteindre un organisme cible en particulier, ces composés peuvent également avoir des effets inattendus sur des organismes non-cibles (Leenhardt *et al.*, 2022). De plus, la dégradation des pesticides entraîne une modification de leur structure chimique pouvant également modifier leur toxicité, notamment leur mode d'action. Dans ce contexte, nous avons étudié :

- la toxicité du fongicide tébuconazole et de l'insecticide fénoxycarbe pour le périphyton ;
- la toxicité de l'herbicide terbuthylazine et de deux de ses produits de transformation (terbuthylazine-déséthyl, terbuthylazine-2-hydroxyl) ainsi que la toxicité du fongicide tébuconazole et de sa forme vieillie pour l'invertébré *Gammarus fossarum*.

L'insecticide fénoxycarbe comme le fongicide tébuconazole se sont révélés peu toxiques pour le périphyton. L'exposition à des concentrations allant de 0,1 à 1 mg/L de tébuconazole pendant 4h ou de 50 µg/L et 1mg/L de fénoxycarbe pendant 28 jours n'a pas altéré la production de biomasse, l'activité photosynthétique ni l'activité d'enzymes bactériennes du biofilm.

L'herbicide TBA s'est révélé toxique pour *Gammarus fossarum* en altérant la fertilité de ces invertébrés de manière dose-dépendante. Ainsi, l'exposition à la TBA a entraîné une diminution de la production d'ovocytes et une augmentation du nombre de femelles ne produisant aucun ovocyte dès une concentration de 5 µg/L (niveau noté 10 Ter, Figure 3). Les effets des TP de la terbuthylazine sur la fertilité sont contrastés. Pour la terbuthylazine-2-hydroxy, aucun effet reprotoxique chez la femelle n'a été observé, ce qui suggère que ce produit a perdu la toxicité de la substance mère. En revanche, la terbuthylazine-déséthyl impacte la fertilité des femelles, mais à des concentrations plus élevées, à partir de 50 µg/L (niveau 100 TBAD, Figure 3), indiquant un décalage dans la toxicité par rapport à la substance mère. Cette variation dans la toxicité entre les différents TP soulève des questions sur les mécanismes impliqués. La terbuthylazine-2-hydroxy est plus polaire que la terbuthylazine-déséthyl en



raison de la présence d'un groupe hydroxy (-OH). Cette différence de polarité pourrait influencer la manière dont ces TP interagissent avec les mécanismes biologiques qui régulent la reproduction des gammarus et modulent ainsi leur toxicité.

Nous avons également évalué l'impact de la terbuthylazine et de la terbuthylazine-déséthyl sur la fertilité des mâles, en ciblant les dommages à l'ADN des spermatozoïdes à l'aide du test des Comètes disponible chez cette espèce. La terbuthylazine-déséthyl provoque des dommages à l'ADN chez les spermatozoïdes dès 5 µg/L, alors qu'aucune génotoxicité de la TBA mère n'est détectée. Cette différence souligne que les TP peuvent avoir des impacts toxiques absents pour la substance mère, probablement en raison de modifications dans leur structure chimique et leur interaction avec les cibles biologiques chez les espèces non cibles.

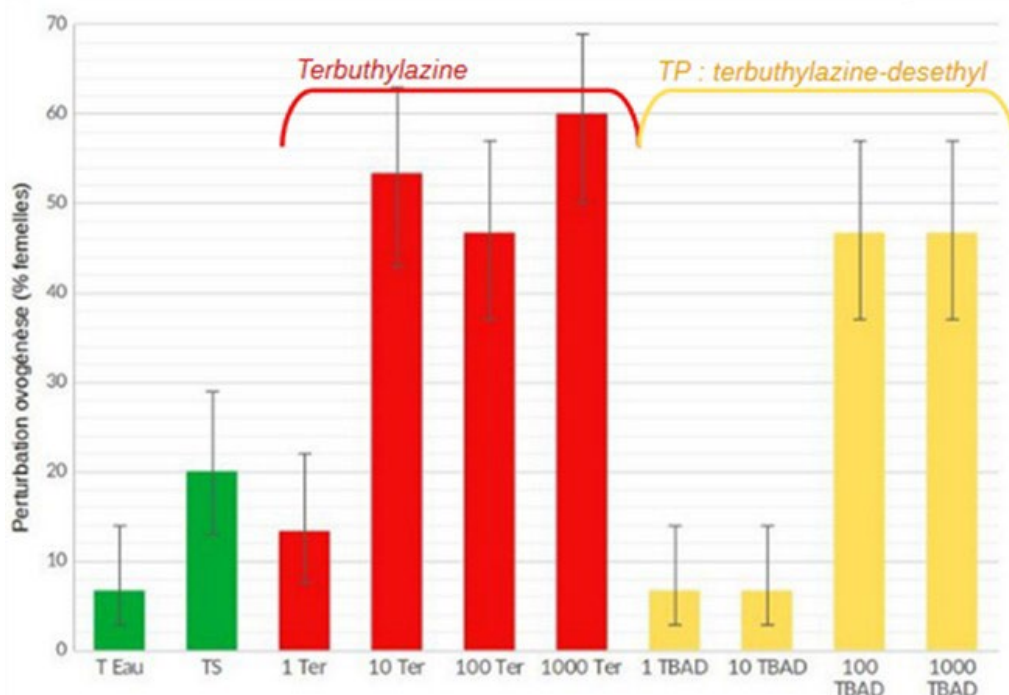


Figure 3 : Effet sur la production d'ovocytes chez *Gammarus fossarum* de l'exposition pendant 21 jours à des concentrations croissantes de terbuthylazine (rouge) et d'un de ses TP, la terbuthylazine-déséthyl (TBAD - jaune) ; les témoins sont en vert.

Les résultats de ces études écotoxicologiques ont mis en évidence une toxicité variée des TP des pesticides pour les organismes des taxons cibles et non-cibles des cours d'eau. D'une part, les TP de la terbuthylazine (terbuthylazine vieillie, terbuthylazine déséthyl) et du fénoxycarbe (fénoxycarbe vieilli) se sont révélés moins toxiques que les molécules mères pour les organismes cibles (périphyton pour la terbuthylazine, *Gammarus fossarum* pour le fénoxycarbe), sur les paramètres mesurés. Cependant, le TP du tébuconazole (tébuconazole hydroxy) a une toxicité similaire à sa substance mère pour l'organisme cible testé (hyphomycètes). D'autre part, cette approche multi-organismes a mis en évidence des effets inattendus de pesticides et/ou de leurs TP sur des organismes des taxons non-cibles. Ainsi, les expositions à l'herbicide terbuthylazine et à son TP, la terbuthylazine-déséthyl, ont entraîné une reprotoxicité inattendue chez *Gammarus fossarum*. Avec un potentiel génotoxique démontré chez *Gammarus fossarum*, la terbuthylazine-déséthyl présente un nouveau type de toxicité non présent chez sa molécule mère.

Ces résultats montrent que la toxicité des pesticides ne se limite pas aux paramètres mesurés lors de tests de toxicité standards en conditions contrôlées. Il est important de prendre en compte le potentiel écotoxique des TP pour les organismes de taxons cibles et non-cibles de l'environnement ; la dégradation des pesticides ne réduisant pas systématiquement leur toxicité (Tableau 3).



La plupart des effets toxiques observés dans nos travaux l'ont été pour des concentrations relativement élevées de pesticides, souvent 5 à 500x plus élevées que celles retrouvées dans l'environnement, mais pour des durées d'exposition courtes en comparaison aux conditions environnementales, dans lesquelles les organismes (incluant les communautés microbiennes) subissent une imprégnation rémanente des cocktails de substances (pesticides et TP).

Tableau 3 : Synthèse des résultats des expérimentations réalisées pour appréhender l'écotoxicité des pesticides et TP sur les organismes des taxons cibles et non cibles. Le (ou les tests) réalisé pour chaque couple substance (pesticide ou TP) / organisme est indiqué dans la case correspondante, avec des effets positifs sur le paramètre évalué (texte) ou sans effet mesuré (texte italique barré). La mention NA signifie qu'aucun test n'a été réalisé pour le couple substance / organisme considéré.

	Gammare	Communautés microbiennes/ litières de feuilles	Périphyton
Fénoxycarbe	Toxicité reproduction	NA	Toxicité photosynthèse, modification du métabolome
Fénoxycarbe vieilli	<i>Toxicité reproduction</i>	NA	NA
Terbuthylazine	Toxicité ovogénèse	NA	Toxicité photosynthèse, biomasse
Terbuthylazine-2-hydroxy	<i>Toxicité ovogénèse</i>	NA	NA
Terbuthylazine-desethyl	<i>Toxicité ovogénèse, génotoxicité</i>	NA	<i>Toxicité photosynthèse, biomasse</i>
Terbuthylazine-vieille	NA	NA	<i>Toxicité photosynthèse, biomasse</i>
Tébuconazole	<i>Toxicité alimentation, reproduction, marqueurs biochimiques...</i>	Toxicité décomposition, biomasse, biodiversité	Modification du métabolome
Tébuconazole-hydroxy	NA	Toxicité décomposition, biomasse, biodiversité	NA
Tébuconazole-vieilli	<i>Toxicité alimentation, reproduction, marqueurs biochimiques...</i>	NA	NA

4. Approches in silico pour caractériser le comportement et l'écotoxicité des TP

En complément des suivis in situ et des expérimentations réalisées pour évaluer l'écotoxicité des pesticides et TP présentés précédemment, l'outil TyPol (Typologie des polluants) (Servien *et al.*, 2014)



a été utilisé pour classer les trois pesticides de l'étude et 214 TP (182 pour TBZ, 21 pour TBA et 11 pour FNT) selon leurs propriétés moléculaires, leurs comportements dans l'environnement et/ou leurs effets écotoxicologiques.

Afin de couvrir les principaux processus impliqués dans le devenir de ces contaminants dans l'environnement, chaque composé est caractérisé par six paramètres environnementaux (e.g., solubilité, coefficient de partage octanol-eau, durée de demi-vie de dégradation). Les paramètres écotoxicologiques retenus sont le facteur de bioconcentration (BCF), des paramètres de toxicité (concentration produisant 50 % d'effet CE50, concentration entraînant 50 % de mortalité LC50, concentration sans effet observé NOEC) pour différents taxons (daphnies, algues, vers de terre...) (Traoré *et al.*, 2018). Chaque composé est également caractérisé par 40 descripteurs moléculaires tels que la masse molaire, le nombre d'atomes, le moment dipolaire ou le potentiel d'ionisation (Servien *et al.*, 2014).

Plusieurs classifications ont été réalisées avec TyPol pour analyser et estimer le comportement et les effets des TP dans les milieux aquatiques : en considérant seulement les descripteurs moléculaires, en y associant les paramètres environnementaux, et/ou les paramètres écotoxicologiques (Aprianto, 2023). Dans l'exemple représenté en Figure 4, l'analyse combinant descripteurs moléculaires et paramètres environnementaux met en évidence que certains TP du tébuconazole sont classés dans le même groupe que la substance mère, tandis que d'autres sont classés dans des groupes différents, ce qui laisse présager des comportements différents dans l'environnement pour ces TP. Lorsque l'on considère aussi les paramètres écotoxicologiques, les changements d'appartenance à une classe donnée permettent de faire des déductions analogues concernant des modifications de l'écotoxicité des TP par rapport à la substance mère.

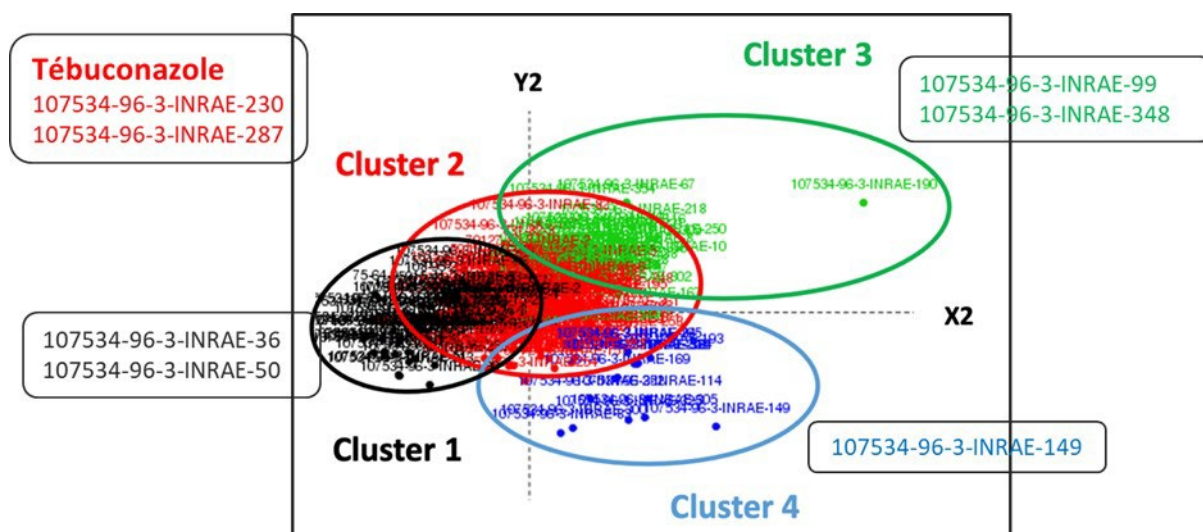


Figure 4 : Classification TyPol de 217 composés (tébuconazole, terbutylazine, fénoxycarbe, et 214 TP associés) basée sur les descripteurs moléculaires (nombre d'atomes, moment dipolaire...) et les paramètres environnementaux (coefficient d'adsorption, durée de demi-vie de dégradation...).

La principale difficulté rencontrée est le manque de données expérimentales pour renseigner les paramètres environnementaux et écotoxicologiques des TP. L'ajout de données expérimentales dans la base de données de TyPol permettra d'améliorer la robustesse des premières analyses réalisées.

5. Conclusion

Le projet TAPIOCA a associé des approches analytiques, écotoxicologiques et de modélisation pour améliorer les connaissances sur les produits de transformation (TP) de trois pesticides - tébuconazole,



fénoxycarbe et terbuthylazine -, en s'appuyant sur des suivis de terrain et des expérimentations en laboratoire.

TAPIOCA a permis de répondre aux objectifs en termes de recherche et d'identification des TP de pesticides dans l'environnement et d'évaluation de leur écotoxicité. Le projet a abouti aux principaux résultats suivants :

- créer des bases de données (i) de TP potentiels pour les trois pesticides du projet (291 TP pour le tébuconazole, 11 TP pour le fénoxycarbe et 21 TP pour la terbuthylazine) et (ii) de 1559 TP recensés pour les pesticides utilisés en viticulture ;
- mettre au point une méthode analytique non ciblée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS) pour la recherche et l'identification des TP, qui a montré son efficacité sur des échantillons collectés in situ en parcelle viticole et dans différents types d'eau du bassin versant ;
- évaluer les effets des trois pesticides sélectionnés et de TP associés, sur les communautés microbiennes et les macroinvertébrés aquatiques, en considérant les effets chroniques de ces substances sur la réponse de communautés microbiennes et d'un crustacé choisis comme espèces modèles. Les pesticides et les TP ont montré des impacts parfois divergents sur les taxons des organismes aquatiques cibles exposés ;
- estimer les possibles effets non intentionnels des pesticides et des TP. Nous avons mis en évidence de potentiels effets non intentionnels des pesticides et des TP sur des taxons non cibles de la substance mère ;
- tester l'apport d'outils de prédiction des propriétés de dissipation et de transfert de pesticides et de TP pour mieux cerner leur présence et leur écotoxicité dans l'environnement. L'outil TyPol 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 seraient plus persistants ou toxiques ou, au contraire, moins persistants ou toxiques.

Les principales perspectives issues du projet TAPIOCA portent sur :

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

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.



Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.

ORCIDs des auteurs

Christelle MARGOUM : <https://orcid.org/0000-0002-7386-4454>

Chloé BONNINEAU : <https://orcid.org/0000-0001-6341-003X>

Contributions des auteurs

Le présent article a été rédigé par Christelle Margoum et Chloé Bonnineau, co-porteuses du projet TAPIOCA. La version finale a été revue et validée par l'ensemble des co-auteurs. Christelle Margoum, Marina Coquery et Kevin Rocco ont encadré ou mené les développements analytiques pour l'identification des TP. Véronique Gouy-Boussada a participé à la sélection des sites de prélèvements et a organisé les campagnes de terrain. Chloé Bonnineau, Joan Artigas, Arnaud Chaumot, Nicolas Creusot et Soizic Morin ont planifié et encadré les expérimentations pour évaluer l'écotoxicité des pesticides et TP sur les différents organismes aquatiques. Laure Mamy et Pierre Benoit ont été en charge de l'utilisation de l'outil TyPol.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Les auteurs et collaborateurs de l'article remercient toutes les personnes qui ont également participé au bon déroulement du projet TAPIOCA, par leur support pour la réalisation des analyses physico-chimiques, des expérimentations ou au développement de l'outil Typol ; en particulier, Corinne Brosse, Matthieu Masson et Loïc Richard de INRAE RiverLy ; Rémi Servien, Eric Latrille, Virginie Rossard, Jérôme Mao, Dominique Patureau de INRAE-LBE et l'infrastructure XPO-PVA de INRAE-EABX.

Déclaration de soutien financier

Les auteurs remercient les Ministères de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire (MASA), de la Transition écologique et de la Cohésion des Territoires (MTECT), de la Santé et de la Prévention (MSP) et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR), et l'appui financier de l'Office Français de la Biodiversité, dans le cadre de l'APR 2019 « Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes », grâce aux crédits issus de la redevance pour pollutions diffuses attribués au financement du plan Écophyto II+.

Références bibliographiques

Anagnostopoulou, K., C. Nannou, E. Evgenidou and D. Lambropoulou, 2022. Overarching issues on relevant pesticide transformation products in the aquatic environment: A review. *Science of The Total Environment*, 815: 152863. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152863>.

Aprianto, Y., 2023. Characterizing the environmental fate and ecotoxicological effects of pesticide transformation products in aquatic ecosystems using the typol tool. Université Paris Saclay, France et University of the Basque Country (UPV/EHU), Spain: pp: 57.



- Artigas, J., J. Majerholc, A. Foulquier, C. Margoum, B. Volat, M. Neyra and S. Pesce, 2012. Effects of the fungicide tebuconazole on microbial capacities for litter breakdown in streams. *Aquatic Toxicology*, 122–123: 197–205. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.06.011>.
- Bonnineau, C., J. Artigas, B. Chaumet, A. Dabrin, J. Faburé, B. Ferrari, J. Lebrun, C. Margoum, N. Mazzella, C. Miège, S. Morin, E. Uher, M. Babut and S. Pesce, 2020. Role of biofilms in contaminant bioaccumulation and trophic transfer in aquatic ecosystems: Current state of knowledge and future challenges. In: *Reviews of environmental contamination and toxicology (continuation of residue reviews)*. Springer, New York, NY. DOI : https://doi.org/10.1007/398_2019_39.
- Bride, E., S. Heinisch, B. Bonnefille, C. Guillemain and C. Margoum, 2021. Suspect screening of environmental contaminants by uhplc-hrms and transposable quantitative structure-retention relationship modelling. *Journal of Hazardous Materials*, 409: 124652. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124652>.
- Chaumot, A., O. Geffard, J. Armengaud and L. Maltby, 2015. Chapter 11 - Gammarids as reference species for freshwater monitoring. In: *Aquatic ecotoxicology*, C. Amiard-Triquet, J.-C. Amiard and C. Mouneyrac, (Eds.). Academic Press: pp: 253-280. DOI : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800949-9.00011-5>.
- Coulaud, R., O. Geffard, B. Xuereb, E. Lacaze, H. Quéau, J. Garric, S. Charles and A. Chaumot, 2011. In situ feeding assay with gammarus fossarum (crustacea): Modelling the influence of confounding factors to improve water quality biomonitoring. *Water Research*, 45(19): 6417-6429. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.09.035>.
- Gessner, M.O., E. Chauvet and M. Dobson, 1999. A perspective on leaf litter breakdown in streams. *Oikos*, 85(2): 377-384. DOI : <https://doi.org/10.2307/3546505>.
- Gouy, V., L. Liger, S. Ahrouch, C. Bonnineau, N. Carluet, A. Chaumot, M. Coquery, A. Dabrin, C. Margoum and S. Pesce, 2021. Ardières-morcille in the beaujolais, france: A research catchment dedicated to study of the transport and impacts of diffuse agricultural pollution in rivers. *Hydrological Processes*, 35(10): e14384. DOI : <https://doi.org/10.1002/hyp.14384>.
- Gouy, V., X. Peyrard and L. Liger, 2015. Evaluation de l'efficacité vis-à-vis du ruissellement de surface et des transferts latéraux dans le sol de différentes options de gestion utilisant (ou non) un couvert enherbé : Application en vue de limiter la contamination des eaux par les pesticides dans le contexte du beaujolais viticole de coteaux. pp: 129. <https://hal.inrae.fr/hal-02606343v1>.
- Kergoat, L., P. Besse-Hoggan, M. Lereboure, J. Beguet, M. Devers, F. Martin-Laurent, M. Masson, S. Morin, A. Roinat, S. Pesce and C. Bonnineau, 2021. Environmental concentrations of sulfonamides can alter bacterial structure and induce diatom deformities in freshwater biofilm communities. *Front Microbiol*, 12: 643719. DOI : 10.3389/fmicb.2021.643719.
- Kunz, P.Y., C. Kienle and A. Gerhardt, 2010. Gammarus spp. In *aquatic ecotoxicology and water quality assessment: Toward integrated multilevel tests*. *Rev Environ Contam Toxicol*, 205: 1-76. DOI 10.1007/978-1-4419-5623-1_1.
- Le Cor, F., S. Slaby, V. Dufour, A. Iuretig, C. Feidt, X. Dauchy and D. Banas, 2021. Occurrence of pesticides and their transformation products in headwater streams: Contamination status and effect of ponds on contaminant concentrations. *Science of The Total Environment*, 788: 147715. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147715>.
- Leenhardt, S., L. Mamy, S. Pesce, W. Sanchez, A.L. Achard, M. Amichot, J. Artigas, S. Aviron, C. Barthélémy, R. Beaudouin, C. Bedos, A. Bérard, P. Berny, C. Bertrand, C. Bertrand, S. Betoulle, É. Bureau-Point, S. Charles, A. Chaumot, B. Chauvel, M. Coeurdassier, M.-F. Corio-Costet, M.-A. Coutellec, O. Crouzet, I. Doussan, J. Fabure, C. Fritsch, N. Gallai, P. Gonzalez, V. Gouy, M. Hedde, A. Langlais, F. Le Bellec, C. Leboulanger, M.L. Gall, S. Le Perchec, C. Margoum, F. Martin-Laurent, R. Mongruel, S. Morin, C. Mougou, D. Munaron, S. Nelieu, C. Pélosi, M. Rault, S. Sabater, S. Stachowski-Haberkorn, E. Sucré, M. Thomas and J. Tournebize, 2022. Impacts des produits phytopharmaceutiques sur la biodiversité et les services écosystémiques. Rapport de l'expertise scientifique collective. DOI : 10.17180/0gp2-cd65



Mitra, S., R.K. Saran, S. Srivastava and C. Rensing, 2024. Pesticides in the environment: Degradation routes, pesticide transformation products and ecotoxicological considerations. *Science of The Total Environment*, 935: 173026. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.173026>.

Richard, L., 2021. Stratégies de détection et d'identification des produits de transformation de phytosanitaires dans les eaux par uhplc-hrms. CPE Lyon, Université Claude Bernard Lyon I: pp: 51 p. hal-04355140v1

Riedo, J., F.E. Wettstein, A. Rosch, C. Herzog, S. Banerjee, L. Buchi, R. Charles, D. Wachter, F. Martin-Laurent, T.D. Bucheli, F. Walder and M.G.A. van der Heijden, 2021. Widespread occurrence of pesticides in organically managed agricultural soils-the ghost of a conventional agricultural past? *Environmental Science & Technology*, 55(5): 2919-2928. DOI 10.1021/acs.est.0c06405.

Rocco, K., 2023. Stratégies analytiques innovantes pour étudier le devenir des pesticides dans les hydrosystèmes. In: Chimie, procédés, environnement. Université Claude Bernard - Lyon I. tel-04515491.

Rocco, K., C. Margoum, L. Richard and 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*, 440: 129706. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129706>.

Schymanski, E.L., J. Jeon, R. Gulde, K. Fenner, M. Ruff, H.P. Singer and J. Hollender, 2014. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: Communicating confidence. *Environmental Science & Technology*, 48(4): 2097-2098. DOI 10.1021/es5002105.

Servien, R., L. Mamy, Z. Li, V. Rossard, E. Latrille, F. Bessac, D. Patureau and P. Benoit, 2014. Typol – a new methodology for organic compounds clustering based on their molecular characteristics and environmental behavior. *Chemosphere*, 111(0): 613-622. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.020>.

Soulier, C., V. Boiteux, P. Candido, E. Caupos, M. Chachignon, G. Couturier, X. Dauchy, M.-H. Devier, M. Esperanza, A. Filder, C. Gardia-Parege, R. Guibal, J. Le Roux, G. Leroy, F. Lestremau, S. Lissalde, N. Noyon, A. Piram, E. Vulliet and C. Margoum, 2021. La spectrométrie de masse haute résolution pour la recherche de micropolluants organiques dans l'environnement. *TSM Techniques Sciences Méthodes* (6): 43-54. DOI <https://doi.org/10.36904/tsm/202106043>.

Storck, V., 2016. Assessment of the environmental fate of pesticides and their ecotoxicological impact on soil microorganisms. The case of chlorpyrifos, isoproturon and tebuconazole. In: ED Environnement Santé. Université de Bourgogne: pp: 342. tel-02801785v1.

Storck, V., L. Lucini, L. Mamy, F. Ferrari, E.S. Papadopoulou, S. Nikolaki, P.A. Karas, R. Servien, D.G. Karpouzas, M. Trevisan, P. Benoit and F. Martin-Laurent, 2016. Identification and characterization of tebuconazole transformation products in soil by combining suspect screening and molecular typology. *Environ. Pollut.*, 208, Part B: 537-545. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2015.10.027>.

Traoré, H., O. Crouzet, L. Mamy, C. Sireyjol, V. Rossard, R. Servien, E. Latrille, F. Martin-Laurent, D. Patureau and P. Benoit, 2018. Clustering pesticides according to their molecular properties, fate, and effects by considering additional ecotoxicological parameters in the typol method. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(5): 4728-4738. DOI 10.1007/s11356-017-0758-8.

Pour citer cet article : Christelle Margoum, Joan Artigas, Pierre Benoit, Arnaud Chaumot, Marina Coquery, *et al.*. Mieux identifier les produits de transformation des pesticides et évaluer leur écotoxicité pour les organismes aquatiques. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.36-49. [10.17180/ciag-2025-vol105-art04](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art04)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.

Evaluation intégrée des effets toxicologiques, écotoxicologiques et écologiques de l'ensemble des traitements phytopharmaceutiques utilisés sur une saison culturale : exemple de la pomme de terre en Hauts-de-France.

Sébastien LEMIERE¹, Brice LOUVEL¹, Sandy THEYSGEUR², Camille DUGARDIN², Benoît HOUILLIEZ³, Rozenn RAVALLEC², Ali SIAH², Céline PERNIN¹, Damien CUNY¹, Caroline LANIER¹, Anca LUCAU-DANILA², Annabelle DERAM¹

¹ Université de Lille, IMT Lille Douai, Université d'Artois, JUNIA, ULR 4515 – LGCgE, Laboratoire de Génie Civil et géo-Environnement, équipe Fonctionnement des écosystèmes terrestres anthropisés, 59000 Lille, France

² Université de Lille, JUNIA, UMRt 1158, Unité Mixte de Recherche transfrontalière BioEcoAgro, 59000 Lille, France

³ Pôle Légumes Région Nord, Chambre Régionale d'Agriculture des Hauts-de-France, Route d'Estaires, 62840 Lorgies, France

Correspondance : sebastien.lemiere@univ-lille.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art05>

Résumé

Ce projet a permis une évaluation rétrospective des effets liés à l'utilisation de phytopharmaceutiques (PPP) lors de la culture de pomme de terre. Sur le terrain, les sols cultivés présentent une contamination multi-résiduelle par de faibles doses de PPP, qui peut être ancienne, consécutive à la culture ou aux traitements de parcelles proches ; concernant les tubercules, peu de résidus ont été retrouvés, et à des concentrations très faibles. Au laboratoire, suite aux expositions par gavage alimentaire de souris, un effet des PPP utilisés pour la culture et le stockage des tubercules récoltés, transitoire, important sur l'expression des gènes et beaucoup plus réduit au niveau du microbiote intestinal a été observé. Pour les expositions réalisées en microcosmes avec les sols cultivés, les modèles d'écotoxicologie (vers de terre, végétaux) ont exprimé des réponses différentes, mais peu d'effets globalement.

Mots-clés : produits phytopharmaceutiques, multi-échelle, (éco)toxicologie, productions agricoles, contaminations multi-résiduelles.

Abstract: Integrated assessment of the toxicological, ecotoxicological and ecological effects of all phytopharmaceutical treatments used during a whole crop season: the example of potato crop in North of France

This project enabled a retrospective assessment of the effects related to the use of plant protection products (PPP) during potato cultivation. In the field, cultivated soils presented multi-residual contamination by low doses of PPP, which may be old, following the cultivation or treatments of nearby plots; concerning tubers, few residues have been found, and at very low concentrations. In the laboratory, following oral exposures of mice, a transient, significant effect of PPP used for the cultivation and storage of harvested tubers on gene expression and much more reduced at the level of the intestinal microbiota was observed. For exposures carried out in microcosms with cultivated soils, ecotoxicology models (earthworms, plants) expressed different responses, but few effects overall.

Keywords: plant protection products, multi-scale, (eco)toxicology, agricultural production, multi-residual contamination

1. Introduction, contexte et 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 sur la culture de pomme de terre, en considérant l'entièreté de sa saison culturale. Ce projet de recherche portait l'acronyme de TEPoT pour « Evaluation des effets Toxicologiques et Ecotoxicologiques des produits phytopharmaceutiques utilisés sur la culture de la POMme de Terre ». Il s'est déroulé de janvier 2021 à juin 2024 et a été financé dans le cadre de l'appel à projet de recherche « APR 2019 Produits phytopharmaceutiques : de l'exposition aux impacts sur la santé humaine et les écosystèmes » de l'axe « recherche et innovation » (axe 2) du Plan Ecophyto II+.

L'évaluation des risques liés aux usages de PPP s'intéresse principalement aux substances actives et reste essentiellement réalisée substance par substance. Les faits que les formulations appliquées in situ soient des mélanges (substances actives, co-formulants, adjuvants, impuretés...), et que les parcelles agricoles aient été et soient soumises à un ensemble de traitements au cours d'une saison culturale, peuvent entraîner des contaminations multi-résiduelles, à de faibles doses, des récoltes, des sols et des écosystèmes. Ce constat était au cœur de notre projet, dont les 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 (PPP) utilisés pendant la culture de la pomme de terre de consommation, sur la qualité des sols, leur fonctionnement, les 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 (figure 1).

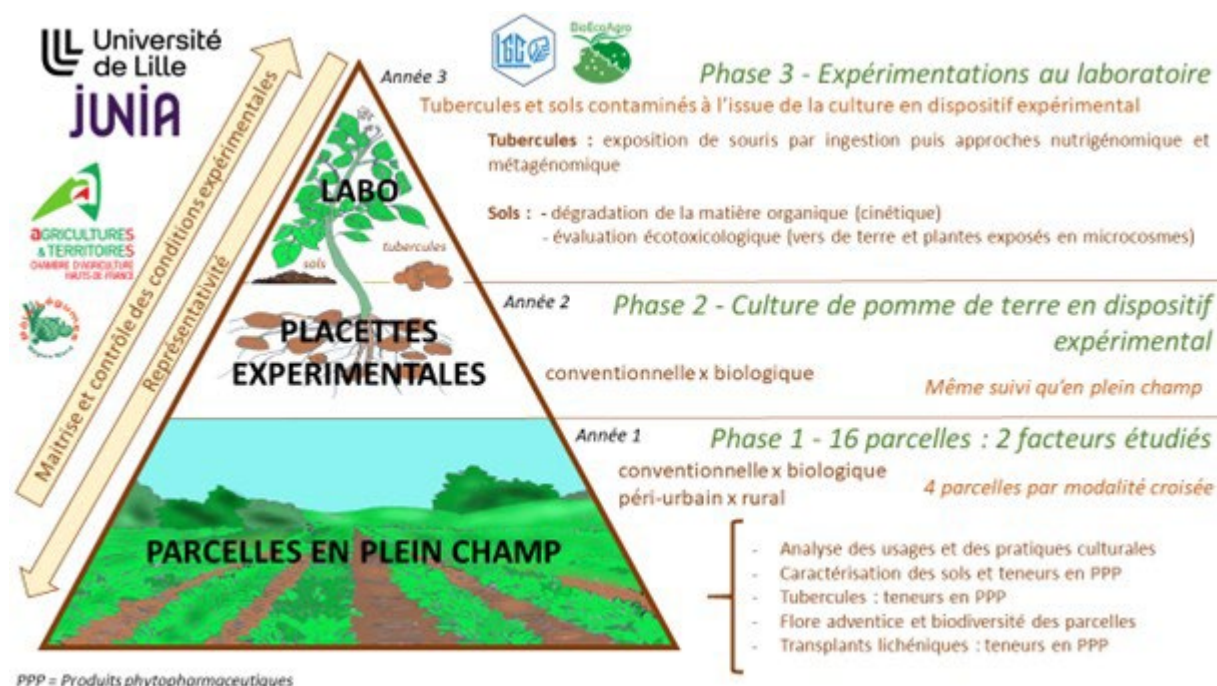


Figure 1 : Schéma conceptuel du projet TEPoT : détails des 3 phases successives du projet et des travaux réalisés

Ce projet visait donc à caractériser, par trois échelles successives, intimement liées, les effets des PPP utilisés pour la culture de pomme de terre de consommation. Pour réaliser cette évaluation intégrée, rétrospective et réaliste, nous avons volontairement choisi d'inverser la chronologie de caractérisation



des effets des PPP en travaillant d'abord sur des parcelles cultivées (phase 1) puis en placettes 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., comme présenté en figure 1.

Les pratiques et usages des PPP mis en œuvre par les agriculteurs sont parfois encore insuffisamment connus des mondes académiques et institutionnels, malgré des efforts récents en ce sens, ce qui justifiait la première phase développée par le projet, qui proposait pour la filière de production de pomme de terre de consommation à l'échelle régionale, de disposer d'un diagnostic écologique et de suivis réguliers de parcelles cultivées, en termes d'usages, et de contaminations des matrices environnementales (sols et productions). Une approche de biosurveillance active a également été déployée sur les différentes parcelles. Pour la culture choisie (la pomme de terre de consommation), l'IFT moyen est élevé en agriculture conventionnelle (16,6). C'est une culture importante dans les Hauts-de-France en termes de surfaces utilisées et de production (environ 2/3 de la production nationale) et pourtant, malgré ces caractéristiques, à notre connaissance, la pomme de terre n'avait jusqu'à ce projet fait l'objet que de peu de travaux sur les liens entre cocktail de PPP, risques écotoxicologiques et sanitaires.

Sur la base des résultats obtenus à la première échelle, la deuxième phase du projet s'est déroulée sur les parcelles du pôle Légumes Région Nord de Lorgies, et a permis de focaliser nos travaux dans un contexte expérimental mieux contrôlé et en parallèle d'un suivi identique à celui de la première phase, de produire des matrices (sols et tubercules) caractérisées que nous avons pu ramener au laboratoire. Ces matrices, lors de la dernière phase du projet, ont servi de base à différentes expérimentations toxicologiques et écotoxicologiques pour évaluer les effets de PPP en mélange (cocktail) à faibles doses. Ceci diffère grandement des évaluations mono-substances réalisées classiquement et représente une caractérisation a posteriori des effets de ces produits, avec des modalités pertinentes par rapport aux conditions réelles d'utilisation des PPP, de contamination et d'exposition.

2. Quelques éléments méthodologiques

La première échelle (phase 1) a été celle de parcelles en plein champ, sélectionnées en zones de grandes cultures et péri-urbaines en région Hauts-de-France. Ces parcelles ont été choisies selon leur représentativité quant aux pratiques culturales régionales et en tenant compte du contexte environnemental (péri-urbain ou rural). Elles correspondaient soit à des parcelles cultivées en conventionnelle soit en biologique (AC et AB respectivement). Cette première étape avait pour objectifs de dresser un état des lieux de l'utilisation des PPP sur la culture de la pomme de terre et une évaluation de la contamination des parcelles cultivées et des récoltes, ainsi que des effets écologiques des conditions de culture. De plus, elle a permis de préciser les choix techniques à mettre en œuvre à l'échelle des cultures en placettes (phase 2). Cette première phase s'est déroulée principalement en 2021.

La deuxième phase a été celle de l'expérimentation en cultures semi-contrôlées en placettes. Elle a débuté la deuxième année du projet et était installée sur le site du Pôle Légumes Région Nord de Lorgies. Comme précédemment, deux modalités de pratiques culturales ont été comparées (AC vs AB). Préalablement, les paramètres physico-chimiques des sols où étaient installées les placettes ont été déterminés et leur homogénéité spatiale vérifiée. Le dimensionnement et la disposition des placettes ont été définis en tenant compte des contraintes techniques et notamment, de la largeur du matériel agricole disponible. Un suivi proche de celui mis en œuvre sur les parcelles de la phase 1 a été réalisé.



La dernière phase du projet, menée au laboratoire, a débuté en 2023 et l'ensemble des analyses ont été finalisées au premier semestre 2024. Les matrices (tubercules et sols) issues de la phase 2 ont été prélevées des parcelles, et stockées jusqu'à leur utilisation pour les expérimentations toxicologiques et écotoxicologiques. Des tubercules ont également subi un stockage classique pour la pomme de terre de consommation, en AB ou en AC, en conditions réelles sur exploitation agricole. L'objectif des travaux de cette phase 3 était de caractériser les effets des PPP en mélange dans ces matrices et de confronter les résultats avec celles obtenues en contexte AC à celles obtenues en AB.

3. Principaux résultats

4.1. Phase 1 : parcelles en plein champ

4.1.1. Les sols

Pour la phase 1, les seize parcelles ont été sélectionnées et les agriculteurs exploitants recrutés sur la base du réseau du Pôle Légumes et de la Chambre régionale d'Agriculture. Ces deux partenaires ont réalisé au cours de la saison culturale 2021 de la pomme de terre, les entretiens avec les exploitants pour connaître les itinéraires techniques (ITK) et les précédents culturaux des parcelles. Les PPP à activité fongicide sont les substances actives qui ont été les plus utilisées lors de la saison culturale 2021 sur ces parcelles (année pluvieuse). Pour les parcelles cultivées en bio, les itinéraires techniques étaient marqués par l'utilisation de produits à base de cuivre (sulfate, hydroxyde). Parmi les 107 résidus de PPP retrouvés dans les sols (dont métabolites et isomères), 54 étaient encore autorisés l'année en question et 53 ne l'étaient plus parmi lesquels : HCH-gamma (Lindane), heptachlor, DDT, anthraquinone, endosulfan, quintozone...

Concernant les tubercules de pomme de terre, seuls trois fongicides ont été détectés mais non quantifiés et ce exclusivement pour des parcelles gérées en conventionnel. Les analyses de contamination (sols et tubercules) ont été réalisées en sous-traitance par un laboratoire spécialisé qui réalise des analyses multi-résidus de ce type pour les exploitants agricoles. Les limites de quantification sont de ce fait élevées, de l'ordre de 0,01 mg.kg⁻¹.

L'ensemble des parcelles suivies dans cette phase 1 du projet TEPoT constituait un instantané des pratiques courantes pour la culture des pommes de terre de consommation en gestions biologique et conventionnelle dans les Hauts-de-France. Les paramètres agronomiques et biologiques (activités microbiennes des sols) traduisent des contextes pédologiques légèrement différents, mais ni les contextes rural ou péri-urbain, ni le mode de gestion (AC/AB) ne se distinguent particulièrement au regard de ces paramètres. Les parcelles en AB se distinguent très largement par des teneurs en PPP autorisés, nulles ou faibles. La présence de molécules anciennes et plus autorisées à la vente souligne le problème de leur persistance dans les sols des parcelles en bio (et en conventionnel).

4.1.2. Suivis de biodiversité

En ce qui concerne les suivis de biodiversité, les échantillonnages de sol pour l'étude des communautés faunistiques ont été réalisés au début de l'été 2021. Le niveau d'activité biologique des sols, par exemple, appréciée par l'abondance de nématodes libres (analyses et déterminations réalisées par le bureau d'études ELISOL), est satisfaisant dans la majorité des parcelles étudiées. Les nématodes bactériophages dominent la communauté de nématodes dans l'ensemble des échantillons ce qui est usuel en milieu agricole. Pour ce taxon, l'ensemble des résultats semblent probablement liés aux stratégies de fertilisation des sols. Les sols étudiés sont fortement perturbés et ne sont pas un habitat adapté pour les organismes les plus sensibles de ce taxon. Ces perturbations peuvent être d'origines physiques (travail du sol, sol compacté...), chimiques (biocides, pollution...) ou climatiques (engorgement, sécheresse...). Du point de vue de la nématofaune, globalement la grande majorité des parcelles présente un statut biologique limité, une observation plutôt courante pour des sols cultivés.



Pour la faune du sol (collemboles, acariens...), l'abondance moyenne des organismes récoltés en plein champs varie de 612 individus (ind)/m² sur les parcelles AC en contexte rural à 880 ind/m² sur les parcelles en AB en péri-urbain. Ces abondances sont faibles au regard des données disponibles au niveau régional (>1000 ind/m²). Aucune différence significative due aux pratiques culturales (conventionnel ou biologique) et au contexte (grande culture et péri-urbain) n'a été observé sur l'ensemble des paramètres mesurés (abondance totale, abondance et richesse spécifique des collemboles, abondance des acariens).

L'inventaire de la flore vasculaire herbacée a été effectué également au début de l'été 2021 pour les 16 parcelles en production, sans connaissance à priori des pratiques ni des itinéraires techniques pour conserver la neutralité d'observation. Les parcelles ont été prospectées intégralement et deux relevés floristiques ont été réalisés : en cœur de parcelle et en bordure de parcelle. Les résultats de ce suivi sont peu concluants dans les contextes étudiés. Les espèces sont majoritairement communes à très communes. Le nombre d'espèces au sein des parcelles est généralement faible. La diversité en bordures de parcelle est plus variable mais elle est très inféodée au contexte de la parcelle.

4.1.3. Biosurveillance lichénique

Enfin, des transplants du lichen foliacé épiphyte *Xanthoria parietina* ont été également exposés au bord de chaque parcelle pendant 4 mois. La méthodologie de transplantation utilisée est celle des « moss bags » à savoir 20g de lichens disposés dans des filets et accrochés soit sur des piquets apportés soit sur des supports disponibles sur les sites. Deux transplants avaient disparu en fin de campagne et par conséquent les résultats ne sont disponibles que pour 14 des parcelles suivies. Une quarantaine de résidus de PPP a pu être détectée dans les transplants de lichens. Les analyses multi-résidus ont été réalisées par le même prestataire que pour les sols et les tubercules. Ce chiffre peut paraître important, cependant 47 % des PPP sont présents à une concentration inférieure à la limite de quantification. Deux familles sont particulièrement représentées : les fongicides et les herbicides. La prédominance des fongicides pourrait être en lien avec la période du printemps et de l'été qui a été pluvieuse en 2021. Les conditions climatiques chaudes et humides favorisent la prolifération des champignons phytopathogènes. Pour la diversité des PPP détectés dans les thalles lichéniques, une tendance se dessine vers la différenciation entre les sites en culture conventionnelle (PPP plus nombreux) et les sites en culture biologique (nombre de résidus plus faible). Les premiers (AC) présentent une diversité plus importante dans les sites ruraux. Une parcelle AB fait exception mais cette dernière est localisée entre des parcelles en culture conventionnelle, en milieu très ouvert où il est possible d'avoir facilement des contaminations inter-parcellaires. Une seconde dimension permet de comparer les sites ruraux par rapport aux sites péri-urbains où les résidus de PPP sont moins diversifiés : la contamination semble plus importante sur les parcelles en contexte rural que celles relevant d'un contexte péri-urbain. Deux parcelles apparaissent faire exception à cette tendance. Leur localisation est certes en zone péri-urbaine mais avec cependant de nombreuses parcelles agricoles à proximité. Cela pourrait suggérer à nouveau l'éventualité de contaminations entre cultures adjacentes. Pour résumer, les sites ruraux en culture conventionnelle présentent le plus de contamination par les PPP (nombre de résidus différents). Les sites péri-urbains en culture biologique ont tendance à présenter la plus faible diversité de résidus de PPP. Ces observations se confirment si l'on observe les concentrations en résidus de PPP accumulés et non plus leur diversité. En conclusion, les lichens ont montré leur apport à la problématique développée en phase 1 (parcelles en plein champ) de notre projet. Une quarantaine de résidus de PPP ont été détectés dans les transplants de lichens et 63 % des produits présents dans les thalles sont des fongicides. Il existe une contamination des parcelles biologiques issue des parcelles conventionnelles adjacentes. Les résultats acquis illustrent que les lichens transplantés, pour les parcelles en contexte rural, en AC sont les plus contaminés. Par contre, nous n'avons pas observé de réelle différence entre les parcelles en contextes péri-urbain et rural.



4.2. Phase 2 : placettes expérimentales

Chacune des deux parcelles cultivées au pôle Légumes Région Nord a été subdivisée en 8 placettes expérimentales. Un tirage au sort a été réalisé pour sélectionner les placettes échantillonnées (la moitié). Les sols des parcelles biologique et conventionnelle ont des paramètres agronomiques relativement proches. L'analyse des PPP montre la persistance dans les sols des anthraquinones, du DDT et de ses dérivés, de la dieldrine, de l'heptachlore et du quintozone. Ces anciens PPP, non utilisés depuis de nombreuses années sont détectés (non quantifiés) ou juste au-dessus des limites de quantification. Les substances actives de PPP présents dans l'itinéraire technique AC peuvent être quantifiés dans les sols en septembre, en fin de saison culturale.

Les pommes de terre cultivées en phase 2, ont été récoltées, lavées, séchées et broyées en farine (en vue de l'expérimentation animale en phase 3). Elles n'ont pas été pelées. En plus de cette modalité pommes de terre « sortie du champ », une modalité prenait en compte le stockage traditionnel de la pomme de terre de conservation (3 mois en chambre froide avec l'ajout d'un antigerminatif : 1,4-Diméthyl-naphtalène en AC et BIOX-M (huile essentielle de menthe 950 g/L) en AB). Toutes ces modalités ont été caractérisées en termes de contamination par les résidus de PPP. Les tubercules de la modalité AB n'ont jamais présenté de résidus de PPP détectables. La contamination est faible pour les tubercules AC (analyses multi-résidus). Dans tous les cas, les limites maximales de résidus de PPP dans les pommes de terre, fixées au niveau européen, ne sont jamais dépassées.

Le même suivi de biodiversité qu'en phase 1 a été réalisé sur ces placettes. Ainsi, concernant la faune du sol, l'abondance moyenne des organismes récoltés sur les parcelles de Lorgies varie de 1600 individus/m² avant la plantation (mai 2022 ; placettes AC et AB) à 1940 individus/m² au début de l'été (placettes AB). Cette abondance a diminué entre les deux dates de prélèvement sur les placettes AC. Les communautés récoltées sur la parcelle AC sont essentiellement composées de collembolles (de 26,4 à 37,5 %) et d'acariens (de 48,2 à 67,8 %). Les proportions sont inversées sur AB avec 51,5 % de collembolles et 32,0 % d'acariens pour les échantillonnages estivaux. Les abondances de collembolles, bien que supérieures à celles observées sur les parcelles en plein champ (phase 1), restent faibles au regard des données disponibles au niveau régional. Les collembolles récoltés sont essentiellement hémiedaphiques en début de culture sur les 2 parcelles alors qu'ils sont majoritairement épiédaphiques en milieu de culture. Après un travail du sol perturbant, les espèces les plus mobiles semblent ainsi recoloniser les parcelles d'étude. Les espèces représentées sont essentiellement des espèces communes et ubiquistes.

Aucune différence significative due aux pratiques culturales (conventionnel ou biologique) et à la date (avant plantation : 20 mai 2022, début d'été : 7 juillet 2022) n'a été observée sur l'ensemble des paramètres mesurés (abondance totale, abondance et richesse spécifique des collembolles, abondance des acariens).

Pour les nématodes, en partant d'un fonctionnement biologique très proche et après deux mois de culture, les deux modalités de conduites des parcelles AC et AB ont conduit à un fonctionnement biologique des sols assez similaire. Celui-ci était caractérisé par une activité biologique modérée, fortement dominée par l'activité bactérienne et donnant lieu à un milieu enrichi, de faibles abondances de nématodes prédateurs et une pression parasitaire liées aux nématodes phytoparasites également faible. Il apparaît toutefois que la modalité AC serait légèrement plus favorable au développement de la diversité taxonomique des nématodes et au développement des nématodes prédateurs donnant un réseau trophique plus développé. Ces effets sont sûrement en lien avec les pratiques agricoles mise en œuvre. Ces résultats sont proches de ceux obtenus en 2021.

Globalement les résultats de la phase 2 du projet confortent les observations faites en phase 1. Cette deuxième partie du projet a permis de produire des matrices, bien caractérisées qui ont servi de supports aux expositions biologiques au laboratoire de la dernière phase de notre projet.



4.3. Phase 3 : expérimentations au laboratoire

4.3.1. Effets toxicologiques

Les différentes modalités d'expositions des souris utilisées pour caractériser les effets biologiques des résidus de PPP présents dans les récoltes, sont présentées dans le tableau 1. Après 20 jours de gavage quotidien, le foie, les intestins (jéjunum) et les fèces ont été prélevés pour les différents lots de souris exposées. Un autre prélèvement a été également réalisé sur des souris de chaque condition qui ont été gavées pendant 20 jours, puis qui ont subies une semaine de résilience (arrêt du supplément alimentaire). L'analyse nutriginomique a été réalisée grâce à des puces à ADN Agilent sur l'ARN extrait des tissus hépatiques et des cellules intestinales. Les analyses ont suivi le protocole décrit dans Pouille *et al.*, 2022. Une analyse métagénomique a également été réalisée sur l'ADN extrait des fèces pour observer les modifications au niveau du microbiote intestinal via le metabarcoding du microbiote fécal par séquençage Illumina des régions de l'ADNr 16S (cf. Fouré *et al.*, 2018).

Tableau 1 : Présentation des conditions expérimentales (solutions de gavage) utilisées pour les expositions *in vivo* des souris

CONDITIONS DE GAVAGE	DESCRIPTION
TEMOIN NEGATIF (CTR)	Solution aqueuse (eau)
ADI	Solution contenant un mélange de 9 substances actives de PPP utilisés dans l'itinéraire technique de la culture conventionnelle, chacune à leur dose journalière admissible (ADI ou DJA)
BIO	Solution aqueuse de farine de tubercules issus de la récolte de pomme de terre en AB (phase 2), sans stockage
CONV	Solution aqueuse de farine de tubercules issus de la récolte de pomme de terre en AC (phase 2I), sans stockage
BIOS	Solution aqueuse de farine de tubercules issus de la récolte de pomme de terre en AB (phase 2), avec stockage 3 mois et traitement antigerminatif (BIOX-M© : huile essentielle de Menthe)
CONVS	Solution aqueuse de farine de tubercules issus de la récolte de pomme de terre en AC (phase 2), avec stockage 3 mois et traitement antigerminatif (1,4-Diméthylnaphtalène)

Après 20 jours de gavage, dans le tissu hépatique, 22 gènes ont été surexprimés par rapport aux contrôles, après un régime supplémenté avec la farine de pommes de terre Conv contre 9 gènes seulement pour la farine Bio et 5 gènes pour la condition ADI. Les conditions ConvS et BioS ont répondu de manière identique, avec 69 gènes surexprimés.

Dans les cellules intestinales, 27 gènes ont été trouvés dérégulés dans la condition Conv contre 2 gènes dans la condition Bio et 20 gènes dans la condition ADI. La condition ConvS a modifié l'expression de 23 gènes contre 4 gènes seulement dans la condition BioS. Pour les 2 tissus analysés, c'est pour la modalité Conv que l'effet le plus important est observé suggérant que les résidus de PPP présents dans la farine des pommes de terre récoltées en AC sont liés à ces observations de modifications d'expression des gènes. Pour la condition Bio, très peu de modifications d'expression génique sont observées. Concernant la condition ADI, les substances actives de PPP en condition de mélange, pourtant apportées à leurs doses journalières admissibles, affectent l'expression des gènes, ce qui présume d'interactions toxicologiques à ces faibles doses. Pour les souris gavées avec les solutions issues de farines de tubercules avec stockage et traitements antigerminatifs, c'est au niveau du foie que les réponses biologiques sont les plus importantes, comparativement à l'intestin, et ce pour les 2 conditions évaluées (ConvS et BioS). Au niveau intestinal, les effets des modalités de conservation sont moindres, et notamment en condition BioS. Après la période de résilience (7 jours après la fin des gavages), les expressions de tous ces gènes dérégulés reviennent au niveau des contrôles chez tous les animaux analysés. Les différences observées entre les 2 tissus étudiés peuvent



s'expliquer par des différences dans la disponibilité des différentes molécules qui peuvent être relâchées de la matrice alimentaire ou digérées de manière progressive dans les différents segments du système digestif. Des différences dans l'absorption et/ou de métabolisation des différents produits peuvent également exister. Une certaine détoxification au niveau du foie peut être à l'origine d'un effet moindre dans l'intestin, notamment pour les résidus des produits antigerminatifs utilisés lors du stockage.

Pour estimer l'effet des différentes dérégulations géniques observées dans les différentes conditions d'expérimentation, les fonctions biologiques affectées par ces dérégulations ont été documentées par la littérature et par la consultation des banques de données (NCBI, KEGG, GO...) ainsi que les effets putatifs des différentes dérégulations géniques connus à ce jour. La surexpression et la sous-expression des gènes peuvent correspondre dans la littérature à des effets validés sur d'autres modèles. Nos résultats suggèrent des perturbations associées notamment à la prolifération cellulaire (activation de la division cellulaire, migration cellulaire, transformation tumorale), au système nerveux (modifications synaptiques et neuro-hormonales en association avec des troubles psychologiques, différentes forme d'autisme, schizophrénie et dépression), au métabolisme (perturbations du métabolisme lipidique et glucidique pouvant entraîner obésité et diabète) et à l'immunité (perturbations des mécanismes de régulation immunitaire et stimulation de l'inflammation). Les effets putatifs de la condition ADI soulignent le fait que les effets en mélange des substances actives de PPP, chacune à leur dose journalière admissible, peuvent être important vis-à-vis de la prolifération cellulaire, de modifications métaboliques, et de modifications des activités neuronales et immunitaires. C'est pour la modalité d'exposition Conv que les effets les plus importants sont possibles. Un des résidus qui pourrait en être responsable serait le propamocarb qui a été détecté dans la farine des tubercules issus de la récolte en AC. L'exposition aux farines issus des tubercules stockés (ConvS et BioS) semblent produire les mêmes effets, au niveau du foie. Pour l'intestin, c'est la condition ConvS qui entraîne les réponses biologiques les plus fortes. Dans ce cas, les résidus responsables pourraient être le propamocarb, le 1,4-diméthylnaphtalène et le chlorpropham.

En conclusion, les études nutriginomiques ont révélé l'impact des résidus de PPP sur l'expression génique se traduisant par :

- un effet cocktail de 9 PPP en solution aqueuse chacun à leur dose journalière admissible ;
- un effet plus significatif des résidus de PPP présents dans les pommes de terre issues d'une culture conventionnelle que d'une culture conduite en biologique ;
- un effet très significatif des résidus présents dans les pommes de terre de consommation traitées durant leur stockage, indépendamment de leur mode de culture ;
- ces effets consistent en la dérégulation de multiples gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la régulation métabolique, les activités neuronale et immunitaire.

Cette analyse nutriginomique a été complétée par la recherche d'effets sur le microbiote intestinal, via une analyse métagénomique réalisée sur les échantillons de fèces de chaque individu pour chaque régime alimentaire étudié. Brièvement, nous avons observé que seules les conditions BioS et ConvS présentent des changements significatifs potentiellement délétères au niveau de la composition en phylums bactériens. Les traitements antigerminatifs utilisés pour la pomme de terre semblent induire un changement transitoire défavorable du rapport Firmicutes / Bacteroidota. L'effet plus réduit observé au niveau du microbiote intestinal par rapport à l'effet sur l'expression des gènes pourrait être dû au fait que les résidus des PPP soient absorbés dans les parties supérieures du tract digestif et n'atteignent pas (ou peu) le colon. Enfin, aucun effet n'a été observé sur le poids des souris ni sur l'activité dans le labyrinthe suggérant que le régime modéré de 20 jours n'est peut-être pas suffisant pour relever des changements physiologiques significatifs, malgré les changements observés dans l'expression génique et dans la composition du microbiote intestinal.

4.3.2. Effets écotoxicologiques

A l'issue de la phase 2, environ 700 kg de sol ont été prélevés au Pôle légumes de Lorgies, provenant de 3 zones distinctes du site : les placettes de culture avec traitements biologiques (AB ; 200 kg), celles avec traitements conventionnels (AC ; 400 kg) et une zone sans culture (A : 100 kg) depuis au moins 10 ans, peu éloignée des placettes cultivées.

Ces sols ont permis de réaliser une expérimentation avec des mono et co-expositions en microcosmes de trois modèles biologiques du laboratoire LGCgE (Ver de terre, Trèfle blanc et Chou fourrager ; figure 2). Cinq conditions ont été répliquées et différents sols testés, qui sont présentés dans le tableau 2 ci-après. Au final, 30 conditions expérimentales ont été réalisées et les expositions ont durées 10 jours, sur la base de résultats antérieurs obtenus au laboratoire sur ces trois modèles en co-expositions conduites en microcosmes. Les réponses biologiques étudiées chez les organismes exposés ont en commun des marqueurs de génotoxicité environnementale, caractérisés par un même essai, le test des comètes. Cet essai permet d'étudier l'intégrité de l'ADN au sein d'une population cellulaire nucléée. A l'issue des 10 jours d'exposition, les microcosmes ont été sacrifiés. Pour les vers, les cellules immunitaires du liquide coelomique sont récupérées par stimulation électrique puis conservées à -80°C jusqu'à la réalisation des analyses de génotoxicité. La mesure de traits fonctionnels et le test des comètes sur les 2 espèces végétales ont été réalisés à la fin des expositions.

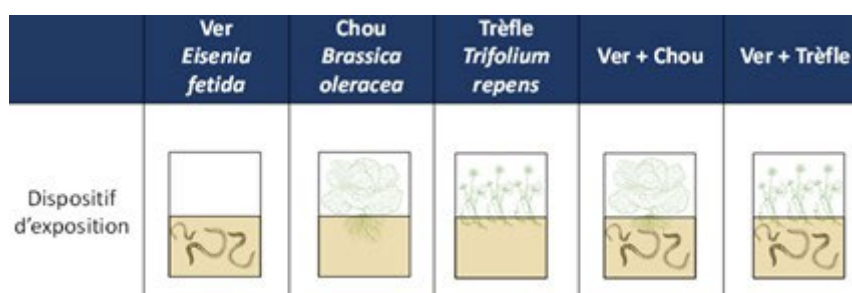


Figure 2 : Représentation schématique des mono- et co-expositions réalisées en microcosmes avec les sols en phase 3

Tableau 2 : Présentation des conditions expérimentales (sols utilisés) utilisées pour les expositions en microcosmes

Nom	Description	Traitement supplémentaire (dopage)
AB	Sol issu de la culture de pomme de terre en agriculture biologique (phase 2)	-
AB x1		avec 1 traitement biologique supplémentaire à la dose habituelle
AC	Sol issu de la culture de pomme de terre en agriculture conventionnel (phase 2)	-
AC x1		avec 1 traitement conventionnel supplémentaire à la dose habituelle
AC x5		avec 1 traitement conventionnel supplémentaire à la dose 5 fois plus concentrée que le traitement habituel
AC x10		avec 1 traitement conventionnel supplémentaire à la dose 10 fois plus concentrée que le traitement habituel

Concernant ces effets génotoxiques, pour les trèfles blancs, il n'y a globalement pas d'effet de la présence des vers. Il n'y a pas non plus de différence significative chez les plantes cultivées sur les sols issus de parcelles cultivées en bio ou en conventionnel, sans traitement supplémentaire. Nous n'observons pas d'effet du traitement additionnel du sol en condition AB en termes d'augmentation des dommages à l'ADN. Par contre, une augmentation des dommages est observée avec les sols conventionnels.

Concernant les vers, aucun effet des co-expositions sur les dommages à l'ADN mesurés n'a été observé. Il n'y a pas de différence observée en termes de génotoxicité entre les coelomocytes de vers



témoin et exposés aux sols AB, AB x1 et AC. Les sols issus des cultures de la phase 2 n'induisent donc pas de stress génotoxique pour les vers, ou les contaminants présents ne sont pas génotoxiques, ou s'ils le sont, ne sont pas biodisponibles pour les vers. Les mêmes conclusions pourraient être émises pour les trèfles. Le dopage pour le sol AB n'entraîne pas d'augmentation de dommages à l'ADN chez les vers. Des dommages à l'ADN significatifs sont observés pour les vers exposés au sol conventionnel quand des traitements supplémentaires ont été utilisés (AC x1, x5 et x10), suggérant que dans ces sols les produits ajoutés juste avant le début des expositions sont alors disponibles et génotoxiques pour les vers. Cependant les dommages restent faibles et ne dépassent jamais 10 % pour le Tail DNA médian. Nous noterons également que la variabilité des réponses augmente avec ces traitements ce qui traduit des susceptibilités individuelles différentes chez les individus exposés.

Pour les choux, tous traitements confondus, il y a un « effet vers » significatif. Le pourcentage d'ADN dans la queue est en moyenne de 19,57 % pour les traitements sans vers et de 34,63 % pour les traitements avec vers. En présence ou sans *E. fetida*, il y a une différence statistiquement significative entre les sols issus de placettes AB ou AC sans traitement additionnel. Dans nos conditions d'expérience, il y a donc une différence entre les sols en fonction de leur modalité de culture antérieure. Concernant les sols issus de la parcelle cultivée en conventionnel, les effets des traitements additionnels et de la présence ou non de vers sont plus contrastés, suggérant des interactions positives ou négatives sur la disponibilité et la génotoxicité des résidus de PPP présents.

Ces résultats, considérés dans leur ensemble, soulignent l'intérêt de notre approche de co-expositions en microcosmes et la prise en compte des interactions entre organismes dans la caractérisation des effets écotoxicologiques, ce qui n'est pas le cas avec les bioessais monospécifiques d'écotoxicité.

4. Conclusions, Perspectives et Recommandations

La phase 1 de notre projet 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 PPP (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 PPP en plein champ. La phase 2 correspondait à une expérimentation en conditions semi-contrôlées. A l'issue de la saison culturale, sols et tubercules ont été échantillonnés et analysés pour réaliser la phase 3 du projet. Le suivi des parcelles et les résultats obtenus étaient comparables à ceux de la phase 1 : des différences existaient entre parcelles AC et AB, avec une contamination faible par certains PPP 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 récoltés, en réalisant des expositions *in vivo* de souris. Pour ces dernières, l'analyse des effets des PPP 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.

Globalement, les résultats du projet TEPoT suggèrent des bénéfices du mode de culture biologique. Ils plaident pour la prise en compte, lors de leur évaluation, des interactions éventuelles entre résidus de PPP, utilisés lors d'une saison culturale. Nos résultats 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 PPP. 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 pourrait être simplifiée car si 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...).

Les perspectives de recherches suite à ce projet pourraient être également de (1) 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 ; cela ne saurait être possible sans un soutien régional ; (2) reproduire cette démarche intégrée dans le contexte d'une autre filière agricole régionale ou nationale ; et (3) appliquer cette démarche pluridisciplinaire s'inspirant du « One Health » dans un contexte autre qu'agricole (per- et polyfluoroalkylées, produits résiduels organiques...) ou pour d'autres contaminants (microplastiques) que les PPP en agriculture.

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.

ORCID des auteurs

Sébastien LEMIERE : <https://orcid.org/0000-0002-6782-5344>

Brice LOUVEL : <https://orcid.org/0000-0001-6957-2611>

Sandy THEYSSEUR : <https://orcid.org/0009-0009-3250-2893>

Camille DUGARDIN : <https://orcid.org/0009-0001-1693-3687>

Rozenn RAVALLEC : <https://orcid.org/0000-0002-8697-5225>

Ali SIAH : <https://orcid.org/0000-0002-7011-9686>

Céline PERNIN : <https://orcid.org/0000-0003-4035-9504>

Damien CUNY : <https://orcid.org/0000-0002-9414-8529>

Caroline LANIER : <https://orcid.org/0000-0003-3130-5037>

Anca LUCAU-DANILA : <https://orcid.org/0000-0002-9379-6241>

Annabelle DERAM : <https://orcid.org/0000-0002-8993-6475>

Contributions des auteurs

S LEMIERE a coordonné ce projet de recherche et participé à l'ensemble des phases, ainsi que A DERAM, B LOUVEL et D CUNY ; C LANIER, S THEYSEUR, C DUGARDIN, A SIAH, R RAVALLEC et A LUCAU-DANILA ont principalement contribué à la phase 3 ; C PERNIN et B HOUILLIEZ ont contribué aux phases 1 et 2 du projet.

Déclaration d'intérêt



Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'équipe d'animation de l'axe 2 du plan Ecophyto II+, les stagiaires, personnels techniques, chercheurs et collègues et toutes personnes ayant participé de près ou de loin à ces travaux, les agriculteurs qui nous ont permis d'accéder à leurs parcelles agricoles, ainsi que les Dr Net-David-Buytaert S. et Dr Sahyoun W. pour leurs analyses chimiques complémentaires au laboratoire de l'Université de Lille LASIRE.

Déclaration de soutien financier

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

Références bibliographiques

- Babaniyi BR, Thompson SO, Ogundele OD and Oluwole OF (2022) Effects of Agrochemicals on Soil Microbial Enzymes. In *Ecological Interplays in Microbial Enzymology* (pp. 353-377). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Bernard F, Dumez S, Brulle F, Lemièrre S, Platel A, Nessler F, Cuny D, Deram A and Vandebulcke F (2016) Antioxidant defense gene analysis in *Brassica oleracea* and *Trifolium repens* exposed to Cd and/or Pb. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016 Feb;23(4):3136-51. doi: 10.1007/s11356-015-5636-7. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26514569.
- Bernard F, Dumez S, Lemièrre S, Platel A, Nessler F, Deram A, Vandebulcke F and Cuny D (2021) Impact of cadmium on forage kale (*Brassica oleracea* var. *viridis* cv "Prover") after 3-, 10- and 56-day exposure to a Cd-spiked field soil. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 May;28(20):25060-25068. doi: 10.1007/s11356-018-1636-8. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29546517.
- Caquet T. Evaluation des risques et écotoxicologie : le cas des pesticides. *Innovations Agronomiques*, 2012, 23, pp.29-54.
- Caraba MN, Roman DL, Caraba IV and Isvoran A (2023) Assessment of the Effects of the Herbicide Aclonifen and Its Soil Metabolites on Soil and Aquatic Environments. *Agriculture*, 13(6), 1226.
- Courtois P, Rorat A, Lemièrre S, Guyoneaud R, Attard E, Levard C and Vandebulcke F (2019) Ecotoxicology of silver nanoparticles and their derivatives introduced in soil with or without sewage sludge: A review of effects on microorganisms, plants and animals. *Environ Pollut.* 2019 Oct;253:578-598. doi: 10.1016/j.envpol.2019.07.053. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31330350.
- Courtois P, Rorat A, Lemièrre S, Guyoneaud R, Attard E, Longepierre M, Rigal F, Levard C, Chaurand P, Grossier A, Grobelak A, Kacprzak M, Lors C, Richaume A and Vandebulcke F (2020). Medium-term effects of Ag supplied directly or via sewage sludge to an agricultural soil on *Eisenia fetida* earthworm and soil microbial communities. *Chemosphere.* 2021 Apr;269:128761. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.128761. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33168285.
- Deravel J, Lemièrre S, Coutte F, Krier F, Van Hese N, Béchet M, Sourdeau N, Höfte M, Leprêtre A and Jacques P (2014). Mycosubtilin and surfactin are efficient, low ecotoxicity molecules for the biocontrol of lettuce downy mildew. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014;98(14):6255-64. doi: 10.1007/s00253-014-5663-1. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24723290.



Di Marzio WD, Saenz ME, Lemiere S, and Vasseur P (2005) Improved single-cell gel electrophoresis assay for detecting DNA damage in *Eisenia foetida*. *Environ Mol Mutagen*. 2005 Dec;46(4):246-52. doi: 10.1002/em.20153. PMID: 15957191.

Fouré M, Dugardin C, Foligné B, Hance P, Cadalen T, Delcourt A, Taminiau B, Daube G, Ravallec R, Cudennec B, Hilbert JL and Lucau-Danila A. (2018) Chicory roots for prebiotics and appetite regulation: a pilot study in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 66: 6439–6449, DOI: 10.1021/acs.jafc.8b01055.

Hua Y, Yuan Y, Qin Y, Zhang C, Wang X, Feng S and Lu Y (2022) Advances in the Agro-Environment Migration of Organic Chemical Pollutants and Their Biotransformation in Crops. *Agronomy* 2022, 12, 3009.

Lanier C, Bernard F, Dumez S, Leclercq-Dransart J, Lemiere S, Vandenbulcke F, Nesslany F, Platel A, Devred I, Hayet A, Cuny D and Deram A (2018) Combined toxic effects and DNA damage to two plant species exposed to binary metal mixtures (Cd/Pb). *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 Jan 15;167:278-287. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.010. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30343142.

Lanier C, Bernard F, Dumez S, Leclercq J, Lemièr S, Vandenbulcke F, Nesslany F, Platel A, Devred I, Cuny D and Deram A (2016) Combined effect of Cd and Pb spiked field soils on bioaccumulation, DNA damage, and peroxidase activities in *Trifolium repens*. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Jan;23(2):1755-67. doi: 10.1007/s11356-015-5414-6. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26396009.

Pouille CL, Ouaza S, Roels E, Behra J, Tourret M, Molinié R, Fontaine J-X, Mathiron D, Gagneul D, Taminiau B, Daube G, Ravallec R, Rambaud C, Hilbert J-L, Cudennec B and Lucau-Danila A. (2022) Chicory: understanding the effects and effectors of this functional food. *Nutrients* 14(5), 957. <https://doi.org/10.3390/nu14050957>.

Ra YE and Bang YJ (2024) Balancing Act of the Intestinal Antimicrobial Proteins on Gut Microbiota and Health. *J Microbiol*. 62, 167–179. <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00122-3>.

Roman DL, Voiculescu DI, Filip M, Ostafe V and Isvoran A (2021) Effects of Triazole Fungicides on Soil Microbiota and on the Activities of Enzymes Found in Soil: A Review. *Agriculture* 2021, 11, 893.

Schäfer RB, Liess M, Altenburger R *et al.* (2019) Future pesticide risk assessment: narrowing the gap between intention and reality. *Environmental Sciences Europe*, 31, 1-5.

Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L and Gordon JI (2008) Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome (2008) *Cell Host Microbe* 3 (4), 213–23.

Vischetti C, Corti G, Monaci E, Cocco S, Coppola L and Agnelli A (2010) Pesticide adsorption and degradation in fine earth and rock fragments of two soils of different origin. *Geoderma*, 154(3-4), 348-352.

Wang F, Li X, Yu S, He S, Cao D, *et al.* (2021). Chemical factors affecting uptake and translocation of six pesticides in soil by maize (*Zea mays* L.). *Journal of hazardous materials*, 405, 124269.

Wen L, Ley RE, Volchkov PV, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon J and Chervonsky AV (2008) Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 455(7216), 1109.

Pour citer cet article : Sébastien Lemiere, Brice Louvel, Sandy Theysgeur, Camille Dugardin, Benoît Houilliez, *et al.*. Evaluation intégrée des effets toxicologiques, écotoxicologiques et écologiques de l'ensemble des traitements phytopharmaceutiques utilisés sur une saison culturale : exemple de la pomme de terre en Hauts-de-France. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.50-62. [10.17180/ciag-2025-vol105-art05](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art05)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.



PESPOT : Evaluer l'occurrence de pesticides polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables

Vincent DUFOUR¹, Guilhem ZERBINI¹, Laure WIEST¹, Aurélie FILDIER¹, Xavier DAUCHY², Jérôme ENAULT³, Mar ESPERANZA³, Emmanuelle VULLIET¹

¹ Université Claude Bernard Lyon1, CNRS, ISA, UMR5280, 5 Rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France

² ANSES, Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, 40 Rue Lionnois, F-54000 Nancy, France

³ SUEZ, CIRSEE (Centre International de Recherche Sur l'Eau et l'Environnement) – 38 rue du président Wilson, 78230 Le Pecq, France

Correspondance : emmanuelle.vulliet@isa-lyon.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art06>

Résumé

Le projet PESPOT vise à réaliser une cartographie large des résidus de pesticides présents dans l'eau potable, avec un intérêt particulier pour les molécules organiques persistantes et polaires, via des approches analytiques sans a priori basées sur la spectrométrie de masse à haute résolution (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 associant des phases complémentaires en termes de physico-chimie afin de qualifier un profil de contamination large. 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. Cette initiative permettra de mettre de nouvelles données sur la contamination de l'eau à disposition des distributeurs, des collectivités et des pouvoirs publics, et contribuera ainsi à la réflexion autour des suivis réglementaires de phytopharmaceutiques dans les eaux potables.

Mots-clés : pesticides ultra-polaires, produits de transformation, Chemcatcher®, eau potable, HRMS

Abstract: New analytical tools to assess the occurrence of ultra-polar pesticides and their transformation products in drinking water

The PESPOT project aims to carry out a broad mapping of pesticide residues present in drinking water, with a particular focus on persistent and polar organic molecules, using non-targeted analytical approaches based on high-resolution mass spectrometry (HRMS). High method sensitivity and long-term contaminant integration were achieved through the optimization and deployment of passive samplers combining complementary phases in terms of physicochemical properties to characterize a wide contamination profile. The identified molecules were then analyzed across continuums (resource/treatment/distribution), enabling the connection between the water source and distributed water. This initiative aims to provide new data on water contamination to distributors, local authorities, and public decision-makers, thereby contributing to discussions on the regulatory monitoring of phytopharmaceuticals in drinking water.

Keywords: ultra-polar pesticides, transformation products, Chemcatcher®, drinking water, HRMS



1. Introduction

1.1. Contexte

La qualité de l'eau potable est influencée par celle de la ressource initiale, qui peut être altérée par l'utilisation de produits phytopharmaceutiques en agriculture (Bilan Environnement et Santé, 2023). Les analyses réglementaires de contrôle de la qualité, bien que fréquentes, sont lacunaires : (1) les analytes sont ciblés d'après des listes préétablies, (2) l'échantillonnage mis en place ne couvre pas des périodes longues (≤ 24 h), (3) 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 (oxygénés ou chlorés). Ces derniers sont généralement plus polaires que les substances actives et 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 (< 100 ng.L⁻¹) et avec des concentrations variables dans le temps ce qui représente des challenges analytiques supplémentaires (Le Cor *et al.* 2021, Sjerps *et al.*, 2019).

Les échantillonneurs passifs représentent un intérêt pour réduire les lacunes vis-à-vis de ces molécules : leur immersion en continu sur une longue période de temps (jusqu'à >15 jours) permet d'intégrer la contamination sur la durée et d'abaisser les limites de quantification (Bernard *et al.*, 2019). De plus, concernant les versions Chemcatchers®, les phases accumulatrices peuvent être choisies en fonction de la physicochimie des molécules ciblées, et notamment la polarité. Une version sans membrane semi-perméable (Pinasseau *et al.*, 2020) permet même des accumulations plus rapides que l'outil conventionnel, ce qui est particulièrement pertinent dans les milieux dilués tels que les eaux potables.

Le suivi des molécules les plus polaires ($\log P < 1$) nécessite également le développement de méthodes analytiques spécifiques : les colonnes C18 utilisées classiquement en chromatographie liquide en phase inverse ne permettent généralement pas de les séparer efficacement, faute de rétention (Kiefer *et al.* 2019, Schulze *et al.* 2019). Il faut alors se tourner vers des techniques chromatographiques alternatives telles que la chromatographie à interactions hydrophiles (HILIC) (Shulze *et al.* 2019) ou la chromatographie ionique (Jansons *et al.* 2019).

Enfin, il est impératif de mettre en place des approches analytiques sans a priori afin d'identifier de nouvelles molécules. La spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) permet d'identifier de larges listes de molécules via la comparaison des données acquises à des bases de données (criblage de suspects) voire de faire du criblage d'inconnus afin d'identifier des molécules encore non recensées dans ces bases de données (Schymanski *et al.* 2014). Ce sont des démarches qui permettent une vision plus représentative des échantillons.

Le couplage des différentes approches mentionnées ci-dessus (échantillonnage passif, chromatographie adaptée et HRMS) rendra possible l'identification, puis la caractérisation de nouvelles molécules ultra-polaires dans les ressources en eaux et les eaux potables.

1.2. Objectifs

Le projet PESPOT vise 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. Le développement et le déploiement d'échantillonneurs passifs dérivant des Chemcatchers® permettra d'atteindre une haute sensibilité de la méthode ainsi qu'une intégration des contaminants sur la durée. Les molécules ainsi identifiées via des approches HRMS seront par la suite analysées sur des continuums (ressource / traitement / distribution), permettant de faire le lien entre la ressource et l'eau distribuée. Ceci permettra de mettre de nouvelles données sur la contamination de



l'eau à disposition des distributeurs, des collectivités et des pouvoirs publics, et contribuera ainsi à la réflexion autour des suivis réglementaires de phytopharmaceutiques dans les eaux potables.

2. Développement des outils analytiques

2.1. Echantillonneurs passifs

2.1.1. Protocoles

Trois phases accumulatrices (AttractSPE® disks – AFFINISEP) ont été sélectionnées pour constituer les échantillonneurs passifs : HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balanced), SAX (Strong Anion Exchange) et SCX (Strong Cation Exchange). Elles sont adaptées à l'échantillonnage des molécules moyennement polaires ($\log P$ 1 à 3) à ultra-polaires ($\log P < 1$). Les disques sont rassemblés par nature et par 4 dans des tubes de 50 mL en polypropylène (PP) afin d'être conditionnés par des bains successifs de solvants sous agitation. Ils sont ensuite exposés 1h en laboratoire à une eau souterraine synthétique (US EPA 2002) lors du développement, ou 2 semaines sur site. Les phases sont ensuite mises à sécher 15h à l'air libre avant d'être extraites par 2 bains successifs de solvants, qui sont rassemblés puis évaporés à sec avant d'être repris dans le solvant d'injection approprié. L'ensemble du protocole décrit est illustré Figure 1.

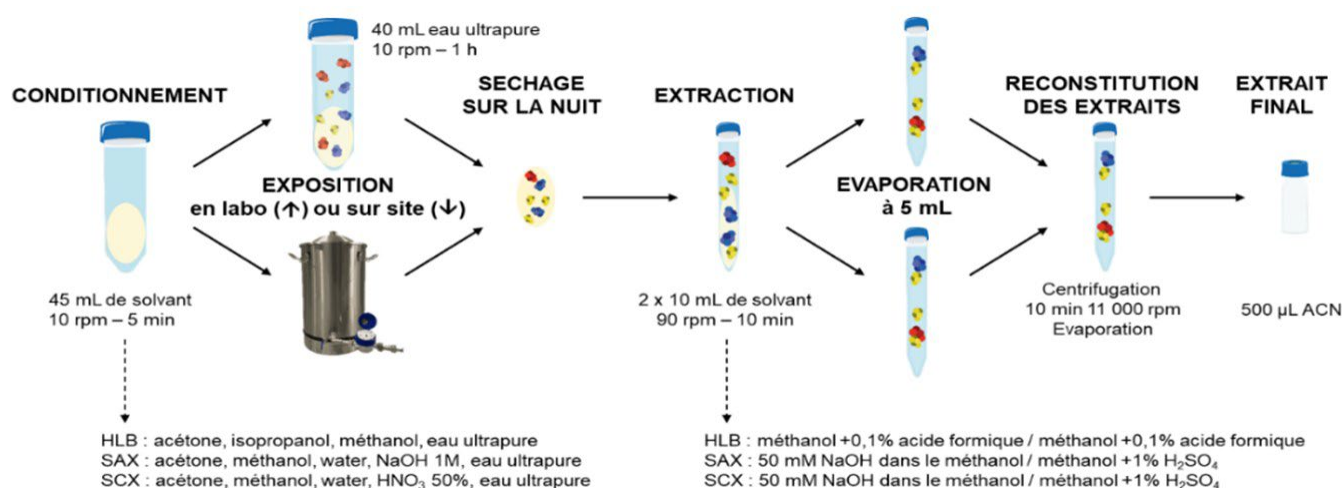


Figure 1 : Protocole de conditionnement, d'exposition et d'extraction des phases accumulatrices

2.1.2. Rendement de sorption des phases

Les capacités de sorption des phases ont été évaluées en laboratoire, par exposition de chaque sorbant à 45 mL d'une eau souterraine synthétique dopée avec des standards analytiques à des concentrations individuelles de 500 ng.L⁻¹ durant 1h. Trois pH couvrant les gammes environnementales ont été testés (6,5 – 7,5 – 8,5) en triplicat pour chacune des phases. Les phases HLB, SAX et SCX adsorbent respectivement 67 %, 77 % et 83 % des molécules testées avec une efficacité >50 %. Il apparaît que les 3 phases ont des sorptions assez complémentaires puisque chaque molécule considérée est accumulée efficacement par au moins l'une d'entre elles, sauf la saccharine qui a des taux moyens de sorption de 30 %, 44 % et 39 % respectivement pour HLB, SAX et SCX. Le pH n'a pas d'influence significative dans la majorité des cas (RSD < 20 %) sauf en ce qui concerne le CGA 367873 et le fenpropimorph, mais ceux-ci sont adsorbés efficacement par au moins une des phases accumulatrices à chaque fois, permettant de couvrir l'ensemble de la gamme de pH, donc des conditions environnementales d'exposition.



2.1.3. Meilleures conditions d'élution

Afin de déterminer les meilleures conditions de récupération après exposition des phases, des tests d'élution ont été conduits en parallèle des tests de sorption en faisant varier la nature du solvant, et en étudiant l'effet d'acides.

Il ressort que pour la phase HLB, l'utilisation d'acide formique (AF) en faible quantité favorise la récupération de molécules, mais une concentration trop forte entraîne un effet inverse. Le MeOH (méthanol) permet l'élution de davantage de molécules comparativement à l'acétone qui a tendance à légèrement dégrader la phase accumulatrice, et leur utilisation conjointe ne présente aucun intérêt supplémentaire. Finalement, parmi l'ensemble des protocoles testés, il apparaît que deux bains successifs de MeOH + 0,1 % AF présentent les meilleures performances avec la récupération de 88 % des anions, 71 % des cations et 67 % des anions, pour un total de 22/30 molécules échantillonnées.

Le MeOH a ensuite été testé pour l'élution des phases SAX et SCX. Les conditions d'élution ont été choisies sur la base de mécanismes complémentaires : modifier la forme ionique de la phase, celle des molécules à analyser, ou les deux alternativement. Pour ce faire il a fallu sélectionner des tampons adaptés aux pKa entrant en jeu : H₂SO₄, AF et NaOH. Pour SAX et SCX, c'est finalement une élution NaOH 50mM dans le MeOH puis MeOH + 1 % H₂SO₄ qui est retenue.

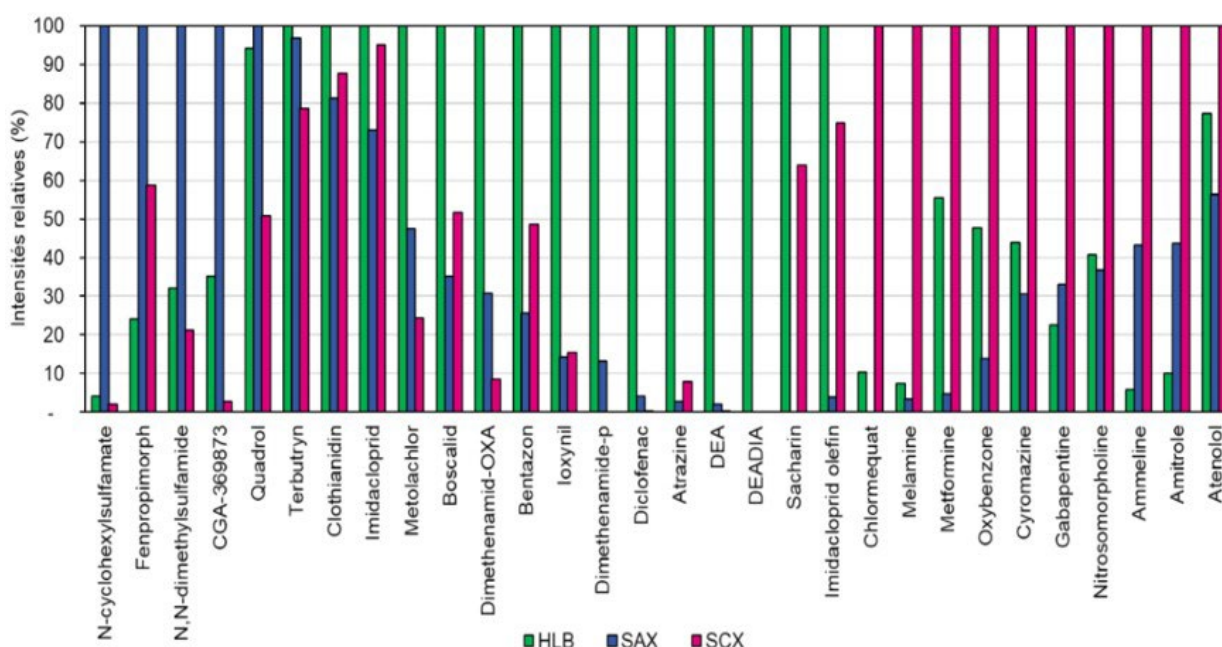


Figure 2 : Quantités relatives extraites des phases accumultrices testées (HLB, SAX et SCX)

L'ensemble des 47 molécules sont retenues par HLB, mais avec des rendements parfois moins importants que pour SAX et SCX selon la molécule considérée. Les rendements sont compris entre 1 et 65 % pour HLB, 1 et 90 % pour SAX et 1 et 93 % pour SCX. Les résultats de la Figure 2 illustrent la complémentarité des 3 phases accumultrices ainsi que la nécessité de les utiliser simultanément dans l'optique d'une caractérisation la plus représentative possible d'un échantillon environnemental.

2.2. Design des cuves d'exposition

Il est nécessaire de disposer d'un système d'exposition des échantillonneurs passifs qui permette de ne pas altérer la qualité de l'eau produite, de ne pas gêner l'exploitant dans son travail, et qui soit reproductible entre les différents sites mais également entre les eaux brutes et les eaux traitées. De plus, il faut apporter une vigilance particulière à la sélection des matériaux afin d'éviter les pertes par sorption des molécules recherchées sur les supports, mais également le relargage des matériaux eux-

mêmes. Le système conçu est une cuve en inox de 35 L contenant un pied téflon usiné en laboratoire et 2 tiges en inox permettant d'accueillir la grille de maintien des phases accumultrices (Figure 3).

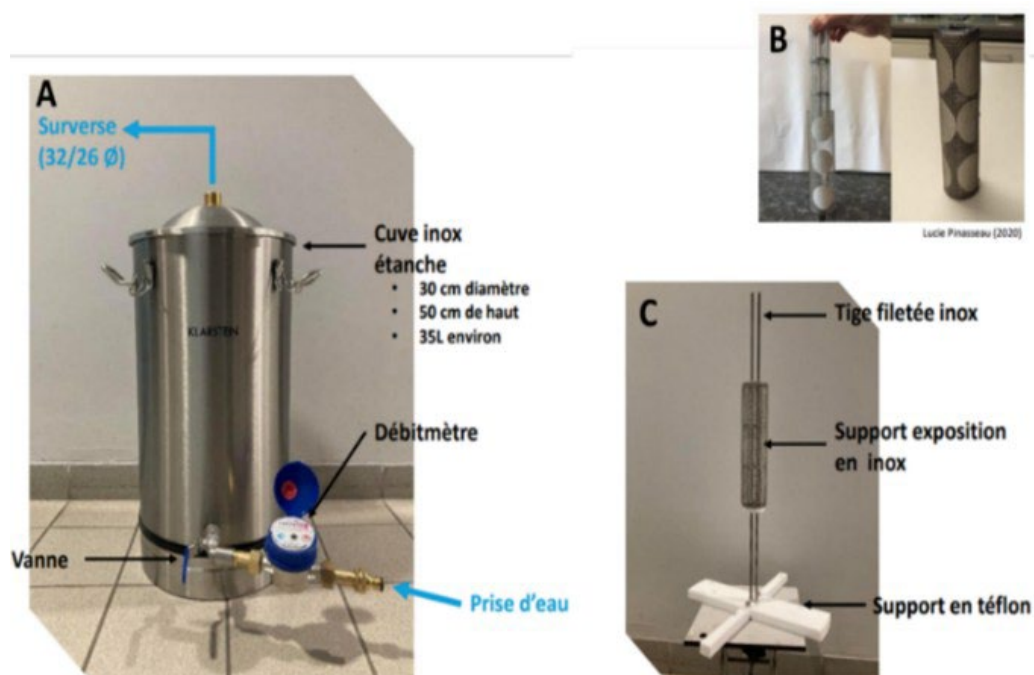


Figure 3 : (A) Cuve d'exposition ; (B) Grille de maintien des phases accumultrices (C) Pied support à introduire dans la cuve (©Vincent Dufour).

2.3. Méthodes de séparation chromatographiques des composés polaires

Soixante-quatre molécules couvrant une gamme de polarité relativement vaste ($\log P$ allant de -7 à 5) ont été sélectionnées afin de réaliser les développements chromatographiques.

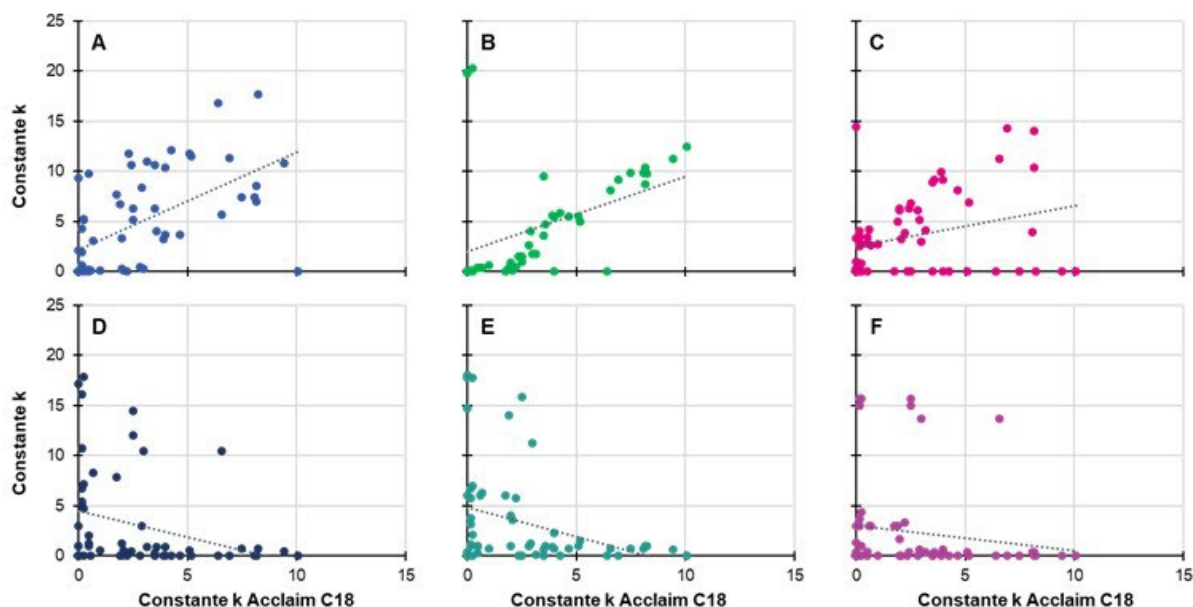


Figure 4 : Constantes de séparation (k) de la colonne Acclaim C18 en comparaison de celles des colonnes (A) Trinity, (B) Luna Polar C18, (C) Supelcarbon, (D) ZIC-HILIC, (E) HILIC-PLUS et (F) BEHC-HILIC



Les analyses ont été réalisées par LC-QTOF (Dionex UltiMate 3000 – Thermo Scientific ; Maxis plus - Bruker). Parmi les 6 colonnes chromatographiques testées, les technologies de type HILIC (chromatographie d'interaction hydrophile) apparaissent comme les plus orthogonales aux séparations sur colonnes C18 classiquement employées (étude des constantes k , Figure 4). La colonne ZIC-HILIC (2,1 x 100 mm 3.5 μ m – Sigma Aldrich) se dégage comme la plus efficace parmi celles-ci, et a servi à développer la méthode chromatographique finale. Pour la colonne C18, la phase mobile est composée de (A) H₂O : MeOH (90:10) à 5 mM formate ammonium + 0,01 % acide formique et (B) : MeOH 5 mM formate ammonium + 0,01 % acide formique. Pour la colonne HILIC, la phase mobile est composée de (C) acetonitrile : 10 mM formate d'ammonium (95:5) et (D) acétonitrile : 10 mM formate d'ammonium (50 :50).

3. Identification de molécules par échantillonnage passif suivi d'analyses HRMS

3.1. Sélection des sites

Huit sites d'échantillonnage ont été choisis parmi les usines de potabilisation gérées par SUEZ, afin d'en caractériser les eaux brutes (EB) et les eaux traitées (ET). Les critères de choix portaient sur la diversité des volumes produits, la nature des EB (surface, souterraine) et le type de traitement, tout en sélectionnant des localisations sur l'ensemble de la France métropolitaine (Ile-de-France, Hauts-de-France, Occitanie, Bretagne, Grand-Est, Centre-Val de Loire). Le choix a été effectué en concertation avec les services publics d'eau potable concernés afin d'assurer une certaine représentativité. Les sites ont été échantillonnés entre octobre 2022 et juin 2023 à l'aide des cuves d'expositions conçues, alimentées en eaux à 100 L.h⁻¹, sur des périodes de 2 semaines. Les paramètres de l'eau (pH, conductivité, turbidité, taux de chlore) ont été suivis tout au long de l'immersion. Après chaque exposition le support contenant les 3 phases accumulatrices a été rincé à l'eau permutée, conservé et expédié au froid (+5°C) dans les 48 heures à l'Institut des Sciences Analytiques à Lyon.

3.2. Stratégies d'identification de molécules d'intérêt

Les approches exploratoires mises en œuvre dans le cadre de PES POT consistent à annoter des entités avec un certain niveau de confiance à partir des signaux acquis par HRMS. Il existe 5 niveaux de confiance dans l'annotation en fonction des critères rassemblés: (V) rapport m/z correspondant à une masse exacte, (IV) déduction d'une formule brute irrévocable par recoupement avec le profil isotopique, (III) détermination d'un candidat potentiel par déduction de la structure grâce aux fragments obtenus, (II) annotation confirmée par des bases de données de fragmentations in-silico ou expérimentales, et (I) confirmation de l'identité de la molécule par injection du standard analytique directement dans la matrice afin de confirmer l'ensemble des critères.

3.2.1. Analyse d'inconnus

En ce qui concerne le criblage d'inconnu, les extraits sont analysés en HRMS en mode DDA (Data Dependent Analysis), qui permet de sélectionner les ions parents à fragmenter en fonction de certains paramètres prédéfinis (intensité, largeur du pic chromatographique, etc.). Il est ainsi possible d'établir le lien entre ion parent et ion fils, ce qui permet une annotation manuelle des molécules (logiciels MZMine 3.9 Schmid *et al.* 2013) et SIRIUS v5.8.6 (Dührkop *et al.* 2019) avec un certain niveau de confiance selon la nature et le nombre de critères rassemblés. Cette approche a été appliquée aux analyses HILIC-HRMS afin d'identifier des molécules polaires dans les EB et les ET des stations d'eaux potables.

3.2.2. Criblage de suspects

Les extraits d'échantillonneurs passifs exposés sur les usines de potabilisation sont injectés avec le mode d'acquisition DIA (Data Independent Analysis) qui permet de fragmenter l'ensemble des ions parents transmis dans le spectromètre et d'en caractériser les ions fils, sans pouvoir faire de lien entre



les deux, autre que le temps de rétention. Il est donc nécessaire de comparer les données acquises avec celles d'une base de données préexistante afin de pouvoir annoter les entités, ce qui peut être réalisé automatiquement à l'aide de logiciels. A cet effet, le logiciel TASQ® (Target Analysis for Screening and Quantification – Bruker) et 2 bases de données Bruker PesticideScreener 2.1 et ToxScreener 2.1, comprenant plus de 2500 pesticides, TP, médicaments et drogues ont été utilisés. Grâce à ces bases de données fournisseurs, il est possible d'annoter les entités acquises au minimum au niveau 2 de l'échelle de Schymanski.

3.3. Molécules identifiées

Parmi près de 50 000 signaux acquis pour les 14 échantillons, 89 entités ont été annotées avec un niveau 1 ou 2 de confiance, dont 59 pesticides (fongicides, herbicides ou insecticides), 19 produits de transformation (TPs), 4 sous-produits d'oxydation et 7 molécules pouvant être impliquées dans la synthèse de pesticides ou pouvant être assimilés à des TPs. Sur ces 89 molécules, 42 ont pu être confirmées par injection du standard et sont au niveau 1 de confiance. La liste des molécules est fournie en Annexe et la répartition des 89 entités, annotées selon les approches d'analyse d'inconnus et de criblage de suspects avec un niveau de confiance 1 ou 2 selon l'échelle de Schymanski est illustrée Figure 5.

Les EB présentent généralement plus de molécules identifiées que les ET (respectivement 19 à 36 contre 9 à 29 molécules), avec des abattements du nombre de molécules détectées allant jusqu'à - 59 % (dont 100 % concernant les substances actives) pour le site BRE-1 qui possède le traitement le plus avancé parmi les 7 stations étudiées. Le seul site présentant plus de molécules en ET qu'en EB (+14 %) ne met en jeu qu'une simple chloration, insuffisante à abattre les contaminants organiques. Les herbicides atrazine et métolachlore ainsi que le fongicide fluopyram sont les substances actives les plus fréquemment détectées sur l'ensemble des échantillons (respectivement 86 %, 64 % et 71 %).

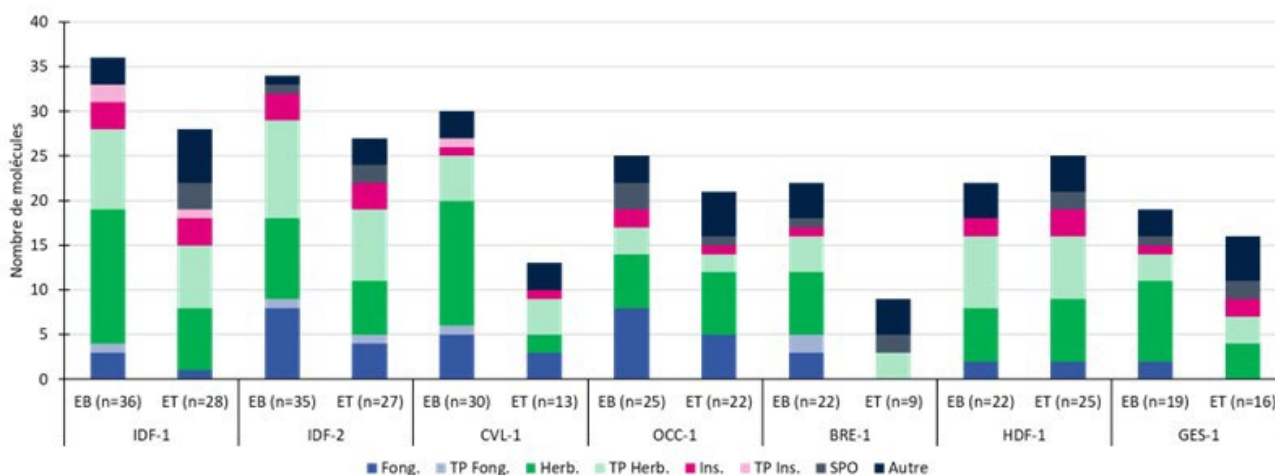


Figure 5 : Nombre de molécules détectées en fonction des usages dans les eaux brutes (EB) et les eaux traitées (ET) de 7 stations de potabilisation (IDF-1 et IDF-2: Ile-de-France, CVL-1 : Centre-Val-de-Loire, OCC-1 : Occitanie, BRE-1 : Bretagne, GES-1 : Grand-Est) en fonction de leurs usages (Fong. : fongicide, Herb. : Herbicide, Ins. : Insecticide, TP : produit de transformation, SPO : sous-produit d'oxydation).

En termes d'approches, 27 entités (soit plus d'1/3) ont pu être annotées sur la base d'une séparation HILIC grâce au criblage d'inconnus, mettant en évidence la nécessité de s'intéresser davantage aux molécules polaires et de développer des méthodes adaptées à leur suivi dans les compartiments environnementaux. Il est également important de noter que, parmi les molécules identifiées de niveau



de confiance 1 ou 2 dans les EB et les ET, seules 48 sont régulièrement suivies par les laboratoires de contrôles (liste ARS Grand-Est ; 4 laboratoires de contrôle).

4. Caractérisation de continuums de potabilisation

4.1. Sites d'échantillonnages ponctuels pour le suivi quantitatif

La liste de 8 sites ayant servi à l'échantillonnage passif a été portée à 25 usines gérées par SUEZ, dans le cadre du suivi quantitatif de 36 molécules parmi celles identifiées. Le suivi de davantage de sites permet d'augmenter la représentativité du jeu de données en couvrant davantage de cas de figures (BFC : bourgogne-Franche-Comté, BRE: Bretagne, CVL: Centre-Val-de-Loire, GES : Grand-Est, HDF : Hauts-de-France, IDF: Ile-de-France, NAQ : Nouvelle-Aquitaine, OCC : Occitanie, PDL : Pays-de-la-Loire, PAC : Provence-Alpes-Côte-d'Azur). L'échantillonnage des 25 sites s'est déroulé entre le 22 mars et le 09 avril 2024. Il a été réalisé par échantillonnage ponctuel de l'eau brute, de l'eau traitée avant chloration (si traitement intermédiaire) et de l'eau traitée chlorée. Une fois le prélèvement réalisé, les échantillons sont acidifiés (AF) afin de garantir une meilleure conservation, et le chlore résiduel a été neutralisé à l'aide de thiosulfate de sodium. Les échantillons ont été conservés et expédiés en froid positif (+5°C) au laboratoire de l'ANSES à Nancy dès le lendemain du prélèvement afin de permettre leur analyse dans les plus brefs délais.

4.1. Optimisation de la méthode analytique

Grâce aux approches croisées de criblage de suspects et de criblage d'inconnus sur les eaux brutes et traitées échantillonnées, une liste de pesticides et produits de transformation a été établie afin de développer une méthode quantitative par LC-MS/MS.

Les différents essais réalisés ont permis de mettre au point une méthode avec une séparation chromatographique sur une Acquity UPLC (Waters) et une détection avec un spectromètre de masse Xevo TQ-XS (Waters). La colonne chromatographique retenue était une XSelect HSS T3 2,5 µm (2,1 x 150 mm). Le débit de la phase mobile était de 300 µL.min⁻¹ avec une phase mobile Eau LC-MS +0,1 % AF / MeOH à 0,1 % AF. Le gradient commençait à 10 % de MeOH à 0,1 % AF pour atteindre 100 % en 10 minutes. Le volume d'injection était de 100 µL et la température du four colonne était fixée à 30°C. L'ionisation a été réalisée à l'aide d'une source électrospray en mode d'ionisation positif (ESI+) et négatif (ESI-) en fonction de chaque molécule. Les conditions optimales pour l'analyse étaient les suivantes : tension capillaire à 2 kV (ESI+) et à 2,5 kV (ESI-), température du bloc source à 110 °C, la température de désolvatation à 550 °C et le débit d'azote à 1200 L.h⁻¹. L'acquisition a été réalisée en mode MRM.

4.2. Éléments de validation

Sur les 36 molécules ciblées, 34 se sont avérées analysables avec cette méthode (validation réalisée selon le guide SANTE, Pihlström *et al.* 2021). Le prosulfocarb et l'esbiothrine ont été retirés en raison de contaminations des blancs.

Les limites de quantification étaient comprises entre 5 et 25 ng.L⁻¹ pour 94 % des molécules. A chaque fois que cela était possible, un homologue marqué a été utilisé comme étalon interne, soit 74 % des molécules analysées. Des dopages en matrices à la LOQ ont été réalisés dans 4 matrices (2 eaux de surface, une eau souterraine et une eau traitée additionnée de thiosulfate de sodium à 100 mg.L⁻¹). Dans la grande majorité des cas (91 %), les rendements étaient compris entre 60 % et 120 % avec un coefficient de variation inférieur à 20 %.



Des essais de stabilité ont également été conduits sur 11 jours à 4°C, dans trois matrices avec 0,1 % AF (une eau de surface, une eau souterraine et une eau traitée additionnée de thiosulfate de sodium à 100 mg.L⁻¹). 32 molécules sont stables dans ces conditions. Le diméthénamide est instable uniquement en eau souterraine au-delà de 2 jours et le quinnérac au bout de 7 jours uniquement en eau de surface.

4.3. Résultats LC-MS/MS

Sur 5 des 25 sites investigués, aucune des 34 molécules n'a été quantifiée. Sur les autres sites, treize molécules ont été quantifiées. Il s'agit de 8 molécules mères (atrazine, chlorotoluron, S-métolachlore, fluxapyroxad, bentazone, simazine, métazachlore et éthidimuron) et 6 métabolites (Atrazine-déséthyl (DEA), atrazine-déséthylidésisopropyl (DEDIA), atrazine-désisopropyl (DIA), atrazine-2-OH, 2,6-dichlorobenzamide et terbutylazine-2-OH).

Parmi les 25 sites, 9 étaient alimentées par des eaux de surface. Neuf molécules ont été quantifiées dans les eaux brutes de 7 de ces 9 sites (Figure 6 et Tableau 1). L'atrazine et trois de ses métabolites représentaient 64 % de ces quantifications, l'atrazine-2-OH étant la molécule la plus souvent quantifiée. Le nombre maximum de molécule quantifiée dans les eaux brutes d'origine superficielle était de six et la somme maximale des concentrations des molécules quantifiées était de 198 ng.L⁻¹. Aucune molécule n'a été quantifiée dans les eaux traitées de ces usines, avant ou après chloration.

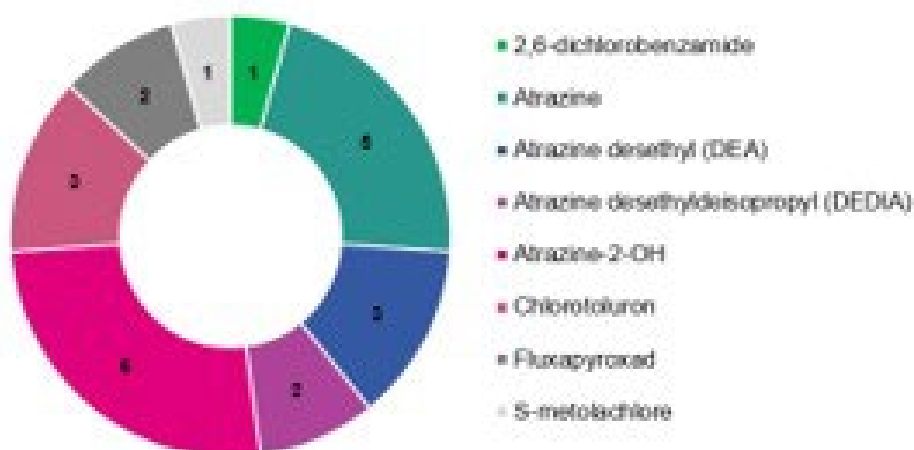


Figure 6 : Nombre de quantification des molécules observées dans les eaux brutes des usines alimentées par des eaux de surface.

Parmi les 25 sites, 16 étaient donc alimentés par des eaux souterraines. 11 molécules ont été quantifiées dans les eaux brutes de 13 de ces 16 sites (Figure 7). Comme pour les eaux de surface, l'atrazine et quatre de ses métabolites représentaient 81 % de ces quantifications, l'atrazine et l'atrazine déséthyl (DEA) étant les molécules les plus souvent quantifiées. Le nombre maximum de molécules quantifiées dans une ressource souterraine était de sept et la somme maximale des concentrations était de 585 ng.L⁻¹ (Figure 7).

Dans les eaux traitées avant chloration, il n'y a plus que 4 de ces 16 sites qui sont encore concernés par une quantification d'au moins une molécule (BCF-2, IDF-2, IDF-3 et ID-5). Seuls l'atrazine, trois de ses métabolites et une fois la terbutylazine-2-OH sont encore quantifiées dans ces eaux traitées. Trois de ces 5 molécules sont simultanément quantifiées sur deux sites (IDF-3 et IDF-2), pour une concentration cumulée de 35 et 39 ng.L⁻¹, respectivement.

Tableau 1 : Nombre de molécules quantifiées et somme de ces molécules dans les eaux brutes des 7 usines alimentées par des eaux de surface

Site	GES-1	OCC-1	PDL-1	BRE-2	IDF-1	IDF-4	BRE-1
Nombre de quantifications	1	2	2	4	5	6	5
Somme des concentrations (ng.L ⁻¹)	8	11	32	76	95	100	198

En eau chlorée, on retrouve majoritairement de l'atrazine et ses métabolites (76 % des molécules quantifiées - **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** 10). Jusqu'à 6 molécules ont pu être quantifiées simultanément (HDF-6). On remarque que pour les sites ayant fait l'objet d'un prélèvement avant et après chloration, on peut retrouver plus de molécules dans les eaux traitées et chlorées que dans les eaux non chlorées. La somme totale des concentrations des molécules quantifiées dans les eaux chlorées ne dépassait la limite de qualité (e.g. 0,5 µg.L⁻¹) que sur un seul site (OCC-3), qui est donc considéré comme non-conforme (572 ng.L⁻¹). Ce site présente également un dépassement de valeur réglementaire individuelle (0,1 µg.L⁻¹) pour la DIA (0,137 µg.L⁻¹) et la DEDIA (0,384 µg.L⁻¹). Sur 6 sites, aucune des 34 molécules n'a été quantifiée dans l'eau chlorée.

Il est toutefois important de garder à l'esprit que les limites de détection et de quantification déterminent le nombre de molécules détectées et les conclusions qui en découlent. En effet, les échantillons d'eaux ont été analysés par injection directe afin de ne pas altérer leur représentativité, ce qui a pu conduire à des limites de quantification trop hautes compte tenu du manque de recul sur les niveaux de concentrations de certaines des molécules suivies dans le cadre de prélèvements conventionnels. Cela est particulièrement vrai dans le cadre des ET qui présentent une charge contaminante généralement bien moindre que les EB.

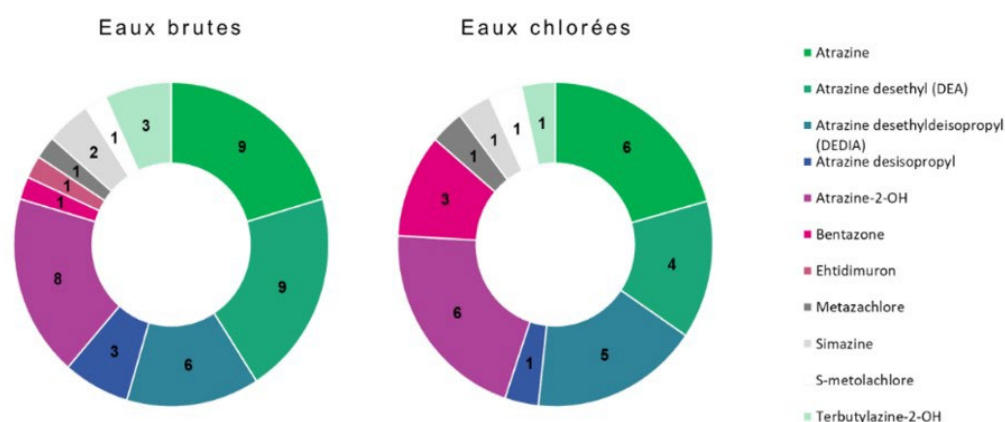


Figure 7 : Nombre de quantification des molécules dans les eaux brutes et les eaux chlorées des usines alimentées par des eaux souterraines.

5. Conclusions

Le projet PESPOT a permis le développement d'un nouvel échantillonneur passif combiné permettant d'intégrer la contamination de molécules avec une très large gamme de polarité, incluant les molécules ultra-polaires. Associé à des séparations complémentaires RPLC et HILIC couplées à des méthodes de spectrométrie de masse haute résolution, l'outil développé a permis d'identifier une liste de molécules susceptibles de se retrouver dans les eaux brutes et les eaux traitées des stations de potabilisation du territoire Français avec un bon niveau de confiance (1 et 2 sur l'échelle de Schymanski). Cette liste peut ainsi servir de base afin de renforcer la surveillance des eaux naturelles et des eaux potables dans l'optique de comprendre et réduire les risques associés à ces molécules vis-à-vis de la population, répondant ainsi aux enjeux posés par le plan Ecophyto 2+.



La quantification d'une liste plus restreinte de molécules dans des continuums de traitement a mis en évidence la contamination des eaux souterraines et de surface par des pesticides et des TP (principalement liées à des TP de l'atrazine). Elle confirme également l'importance des traitements multi-barrières pour abattre ces contaminations et la faible contribution de la chloration simple à ce processus.

L'ensemble de ces analyses a mis en évidence que parmi les composés identifiés, plus d'une quarantaine ne sont pas régulièrement suivis dans le cadre des contrôles sanitaires, notamment en raison de leur très forte polarité qui nécessite des méthodes dédiées. Si leur dangerosité n'est pour l'instant pas pointée du doigt faute du recul nécessaire, il apparaît tout de même impératif de poursuivre les investigations du réseau afin de documenter la présence et la dynamique de ces composés, dans l'optique de garantir l'accès à une eau de bonne qualité au plus grand nombre.

Cela met en lumière les manques actuels concernant les données de présence et de dangerosité des molécules les plus polaires, encore trop peu considérées dans le cadre des analyses réglementaires, ce qui est un frein à l'estimation fiable du risque encouru par les consommateurs. L'identification de nouvelles molécules et la surveillance de celles déjà connues est un préambule indispensable à l'étude de leur impact sur l'environnement et la santé humaine, permettant in fine de rassembler les différents acteurs autour de cette problématique afin d'envisager des moyens de protections si cela s'avère nécessaire (substitution, réduction à la source, amélioration des traitements, etc.).

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.

ORCID des auteurs

Vincent DUFOUR : <https://orcid.org/0000-0002-1544-6887>

Laure WIEST : <https://orcid.org/0000-0001-7271-9143>

Xavier DAUCHY : <https://orcid.org/0000-0003-1452-3761>

Emmanuelle VULLIET : <https://orcid.org/0000-0002-6325-1531>

Contributions des auteurs

Vincent DUFOUR : Conceptualisation, gestion des données, analyse formelle, investigation, méthodologie, gestion du projet, validation, visualisation, rédaction – version originale, rédaction – révision et édition, Guilhem ZERBIN : Conceptualisation, investigation, visualisation, rédaction – version originale, rédaction – révision et édition, Laure WIEST : – Conceptualisation, visualisation, rédaction – révision et édition, Aurélie FILDIER – Conceptualisation, visualisation, rédaction – révision et édition, Xavier DAUCHY – Conceptualisation, Jérôme ENAULT – Conceptualisation, Mar ESPERANZA –



Conceptualisation, rédaction – révision et édition, Emmanuelle VULLIET – Conceptualisation, obtention des financements, gestion du projet, ressources, supervision, rédaction – révision et édition

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Les auteurs remercient les personnes qui ont participé au projet et plus particulièrement Samuel Robert qui a échantillonné l'ensemble des sites lors des campagnes de suivi quantitatif puis qualitatif.

Déclaration de soutien financier

Action pilotée les Ministères de la Transition écologique et de la Cohésion des Territoires (MTECT), de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire (MASA), de la Santé et de la Prévention (MSP) et de l'Enseignement supérieur, de la Recherche (MESR), avec l'appui financier de l'Office Français de la Biodiversité, dans le cadre de « l'Appel à projets national sur le plan Ecophyto II+, volet 1, années 2020-2021.

Références bibliographiques

Bernard, M., Boutry, S., Lissalde, S., Guibaud, G., Saüt, M., Rebillard, J.-P., Mazzella, N., Combination of passive and grab sampling strategies improves the assessment of pesticide occurrence and contamination levels in a large-scale watershed, *Science of The Total Environment* 651 (2019) 684–695. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.202>.

Bilan de la qualité de l'eau du robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en France en 2022, 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2022_qualite_edch_pesticides.pdf (accessed June 4, 2024).

Dührkop, K., Fleischauer, M., Ludwig, M., Aksenov, A.A., Melnik, A.V., Meusel, M., Dorrestein, P.C., Rousu, J., Böcker, S., SIRIUS 4: a rapid tool for turning tandem mass spectra into metabolite structure information, *Nat Methods* 16 (2019) 299–302. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0344-8>.

Jansons, M., Pugajeva, I., Bartkevics, V., Evaluation of selected buffers for simultaneous determination of ionic and acidic pesticides including glyphosate using anion exchange chromatography with mass spectrometric detection, *J Sep Sci* 42 (2019) 3077–3085. <https://doi.org/10.1002/jssc.201900308>.

Kiefer, K., Müller, A., Singer, H., Hollender, J., New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS, *Water Res* 165 (2019) 114972. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.114972>.

Le Cor, F., Slaby, S., Dufour, V., Iuretig, A., Feidt, C., Dauchy, X., Banas, D., Occurrence of pesticides and their transformation products in headwater streams: Contamination status and effect of ponds on contaminant concentrations, *Science of The Total Environment* 788 (2021) 147715. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147715>.

Pinasseau, L., Wiest, L., Volatier, L., Fones, G.R., Mills, G.A., Mermillod-Blondin, F., Vuillet, E., Calibration and field application of an innovative passive sampler for monitoring groundwater quality, *Talanta* 208 (2020) 120307. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120307>.

Pihlström, T., Fernández-Alba, A.R., Ferrer Amate, C., Erecius Poulsen, M., Lippold, R., Carrasco Cabrera, L., Pelosi, P., Valverde, A., Unterluggauer, H., Mol, H., Jezussek, M., Malato, O., Štěpán, R., Lambert, M., Analytical Quality Control and Method Validation Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed SANTE 11312/2021 v2, n.d.

Schmid, R., Heuckeroth, S., Korf, A., Smirnov, A., Myers, O., Dyrland, T.S., Bushuiev, R., Murray, K.J., Hoffmann, N., Lu, M., Sarvepalli, A., Zhang, Z., Fleischauer, M., Dührkop, K., Wesner, M., Hoogstra, S.J., Rudt,



E., Mokshyna, O., Brungs, C., Ponomarov, K., Mutabdzija, L., Damiani, T., Pudney, C.J., Earll, M., Helmer, P.O., Fallon, T.R., Schulze, T., Rivas-Ubach, A., Bilbao, A., Richter, H., Nothias, L.-F., Wang, M., Orešič, M., Weng, J.-K., Böcker, S., Jeibmann, A., Hayen, H., Karst, U., Dorrestein, P.C., Petras, D., Du, X., Pluskal, T., Integrative analysis of multimodal mass spectrometry data in MZmine 3, *Nat Biotechnol* 41 (2023) 447–449. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01690-2>.

Schulze, S., Zahn, D., Montes, R., Rodil, R., Quintana, J.B., Knepper, T.P., Reemtsma, T., Berger, U., Occurrence of emerging persistent and mobile organic contaminants in European water samples, *Water Res* 153 (2019) 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.01.008>.

Schymanski, E.L., Jeon, J., Gulde, R., Fenner, K., Ruff, M., Singer, H.P., Hollender, J., Identifying Small Molecules via High Resolution Mass Spectrometry: Communicating Confidence, *Environ Sci Technol* 48 (2014) 2097–2098. <https://doi.org/10.1021/es5002105>.

Sjerps, R.M.A., Kooij, P.J.F., van Loon, A., Van Wezel, A.P., Occurrence of pesticides in Dutch drinking water sources, *Chemosphere* 235 (2019) 510–518. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.207>.

U.S. Environmental Protection Agency Office of Water, Methods for Measuring the Acute Toxicity of Effluents and Receiving Waters to Freshwater and Marine Organisms - Fifth Edition, 2002

Annexe

Liste des 89 entités annotées dans les eaux brutes (EB) et eaux traitées (ET) des usines de potabilisation investiguées, en fonction du niveau de confiance selon Schymanski (Niv. Conf.) et de la méthode analytique employée

Molécules	Usag e	Méthod e	Niv. Conf.	BRE-1		CVL-1		GES-1		HDF-1		IDF-1		IDF-2		OCC-1	
				EB (n=22)	ET (n=9)	EB (n=30)	ET (n=13)	EB (n=19)	ET (n=16)	EB (n=22)	ET (n=25)	EB (n=36)	ET (n=28)	EB (n=35)	ET (n=27)	EB (n=25)	ET (n=22)
1,2,4-triazole	Autre	HILIC	1	X	X				X			X	X				X
2-diethylaminoethanol	Autre	HILIC	2a			X	X		X			X	X				
Acide 4-Chlorophenoxyacetic (4-CPA)	Herb	C18	2b										X				
Acide bromoacétique	SPO	HILIC	1										X				
Acide dibromoacétique	SPO	HILIC	1		X				X		X		X		X	X	
Acide dichloroacétique	SPO	HILIC	1	X	X			X	X		X		X	X	X	X	
Acide vinylsulfonic	Autre	HILIC	1		X		X	X	X							X	X
Amitrole	Herb	HILIC	1							X		X					
Ammélide	TP Herb	HILIC	1											X			X
Amméline	TP Herb	HILIC	1						X					X			
Atraton	TP Herb	C18	2a			X		X		X	X	X		X	X		
Atrazine	Herb	C18	1	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Atrazine 2-Hydroxy	TP Herb	C18	1	X		X	X			X	X	X	X	X	X	X	
Atrazine-déséthyl (DEA)	TP Herb	C18	1	X		X	X			X	X	X	X	X	X		
Atrazine-déséthyl-2-Hydroxy (DEA-OH)	TP Herb	HILIC	1	X		X	X			X		X	X	X	X	X	X
Atrazine-déséthyl-désisopropyl (DEDIA)	TP Herb	HILIC	1								X			X	X		
Atrazine-désisopropyl (DIA)	TP Herb	C18	1											X	X		
Azoxystrobine	Fong	C18	1													X	
Benalaxyl	Fong	C18	2b													X	
Benomyl	Fong	C18	2a											X			
Bentazone	Herb	HILIC	1			X				X	X	X					X
Bioallethrine	Insect	C18	2b										X				
Boscalide	Fong	C18	1											X	X	X	X
Bromate	SPO	HILIC	2b													X	X
Butylamine	Autre	HILIC	2a	X	X			X	X	X	X		X		X		X
Carbaryl	Insect	C18	2a						X	X			X	X	X	X	X
Carbendazime	Fong	C18	1											X			
Carbofuran	Insect	C18	2b				X				X						
Chloridazone-désphényl	TP Herb	HILIC	2a		X				X	X	X	X		X	X		
Chloridazone	Herb	C18	1							X	X			X			
Chlorothalonil-TP R471811	TP Fong	HILIC	1	X		X						X		X	X		



Molécules	Usag e	Méthod e	Niv. Conf.	BRE-1		CVL-1		GES-1		HDF-1		IDF-1		IDF-2		OCC-1	
				EB (n=22)	ET (n=9)	EB (n=30)	ET (n=13)	EB (n=19)	ET (n=16)	EB (n=22)	ET (n=25)	EB (n=36)	ET (n=28)	EB (n=35)	ET (n=27)	EB (n=25)	ET (n=22)
Chlorotoluron	Herb	C18	1	X		X				X	X	X				X	X
Chlorsulfuron	Herb	C18	2b								X						
Cloprop	Herb	C18	2b										X				
Cycluron	Herb	C18	2a						X	X	X						
Cyromazine	Insect	C18	2b						X								
DEET (Diéthyltoluamide)	Insect	C18	1	X				X				X	X				
Déisopropyl- hydroxy-atrazine (DIA-OH)	TP Herb	HILIC	2a									X		X			
Dicamba	Herb	C18	2b														X
Dichlorobenzamide	Herb	C18	1	X				X				X					
Diméthachlore	Herb	C18	2b						X								
Diméthénamide	Herb	C18	1	X				X				X			X	X	
Dinoseb	Herb	C18	2b									X					
Dinoterb	Herb	C18	2a					XA				X					
Diuron	Herb	C18	1	X		X		X				X		X		X	X
Epoxiconazole	Fong	C18	2b								X						
Ethidimuron	Herb	C18	2a											X			
Ethiofencarb	Insect	C18	2b												X		
Ethyl sulfate	Autre	HILIC	1										X				
Flucycloxuron	Insect	C18	2a								X						
Flufénacet	Herb	C18	2a			X		X				X	X				
Fluopicolide	Fong	C18	1	X		X						X		X	X	X	X
Fluopyram	Fong	C18	1	X		X	X	X				X	X	X	X	X	X
Fluridone	Herb	C18	2a											X			
Fluxapyroxad	Fong	C18	1	X		X	X					X		X	X	X	X
Halofénozide	Insect	C18	2b							X						X	
Hexazinone	Herb	C18	2a											X	X		
Icaridin	Insect	C18	1									X					
Imidaclopride	Insect	C18	1			X						X					
Imidaclopride- désnitro	TP Insect	HILIC	1			X						X					
Isoxaflutole	Herb	C18	2b											X	X		X
Mélamine	TP Herb	HILIC	1		X	X	X			X		X	X	X		X	X
Métalaxyl-M-TP CGA108906	TP Fong	HILIC	2a	X													
Métazachlore	Herb	C18	2a	X		X						X	X				
Méthiocarbe	Insect	C18	2b								X						
Méthiocarbe-sulfone	TP Insect	C18	2a									X	X				
Méthyl sulfate	Autre	HILIC	1	X		X				X	X				X	X	X
Métobromuron	Herb	C18	2b											X			X
Métolachlore	Herb	C18	1	X		X	X	X	X			X	X		X	X	
N-Méthylammelide	TP Herb	HILIC	2b										X				
Oxadixyl	Fong	C18	2b			X	X			X	X						
Picoline	Autre	HILIC	2b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pirimicarbe	Insect	C18	2b											X			
Prometryne	Herb	C18	2b			X											
Propachlore-ESA	TP Herb	HILIC	2b					X									
Propiconazole	Fong	C18	2a					X									
Propyzamide	Herb	C18	2a			X		X									
Prosulfocarbe	Herb	C18	1			X		X				X					
Pymétrozine	Insect	HILIC	1											X	X		
Pyracarbolid	Fong	C18	2a											X			
Saccharine	TP Herb	HILIC	1	X	X			X	X	X	X	X	X				
Simazine	Herb	C18	1			X						X	X	X	X		
Simazine 2-Hydroxy	TP Herb	C18	2a							X	X	X	X	X	X		
Simétryne	Herb	C18	2b								X						
Tébuconazole	Fong	C18	1							X				X		X	X
Terbutylazine	Herb	C18	1			X										X	
Terbutryne	Herb	C18	1			X						X					X
Tétraconazole	Fong	C18	2b			X											



Molécules	Usag e	Méthod e	Niv. Conf.	BRE-1		CVL-1		GES-1		HDF-1		IDF-1		IDF-2		OCC-1	
				EB (n=22)	ET (n=9)	EB (n=30)	ET (n=13)	EB (n=19)	ET (n=16)	EB (n=22)	ET (n=25)	EB (n=36)	ET (n=28)	EB (n=35)	ET (n=27)	EB (n=25)	ET (n=22)
Trifloxystrobine	Fong	C18	2b													X	

Pour citer cet article : Vincent Dufour, Guilhem Zerbini, Laure Wiest, Aurélie Fildier, Xavier Dauchy, et al.. PESPOT : Evaluer l'occurrence de pesticides polaires et de leurs produits de transformation dans des eaux potables. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.63-77. [10.17180/ciag-2025-vol105-art06](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art06)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.

Impact des triazoles sur les cellules ovariennes de patientes et lien avec les eaux souterraines et les sols

Joëlle DUPONT¹

¹ UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements INRAE Centre Val de Loire 37380 Nouzilly

Correspondance : joelle.dupont@inrae.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art07>

Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), souvent associé à l'obésité, est le principal trouble de la reproduction chez les femmes en âge de procréer. Deux fongicides, le Tebuconazole (Tb) et l'Epoxiconazole (Epox) sont présents dans les sols et les eaux souterraines de la Région Centre Val de Loire. Nous montrons qu'Epox et Tb réduisent la synthèse de stéroïdes par les cellules ovariennes humaines (hCG) probablement par l'intermédiaire du récepteur nucléaire, AhR. De plus, Tb est plus cytotoxique qu'Epox sur les hCG. Enfin, nous observons que Tb et Epox altèrent plus fortement les cellules ovariennes de patientes SOPK et/ou obèses, suggérant que les femmes souffrant de certains troubles de la fertilité et/ou métaboliques sont plus sensibles à l'exposition aux triazoles.

Mots-clés : pesticides, femme, fertilité, cellules ovariennes, triazoles

Abstract: Impact of triazoles on ovarian cells of patients and link to groundwater and soil

Polycystic ovary syndrome (PCOS), often associated with obesity, is the main reproductive disorder in women of childbearing age. Two fungicides, Tebuconazole (Tb) and Epoxiconazole (Epox), are present in soils and groundwater in the Centre Val de Loire region. We show that Epox and Tb reduce steroid synthesis by human ovarian cells (hCG), probably via the nuclear receptor, AhR. Moreover, Tb is more cytotoxic than Epox on hCG. Finally, we found that Tb and Epox more strongly altered the ovarian cells of PCOS and/or obese patients, suggesting that women with certain fertility and/or metabolic disorders are more sensitive to triazole exposure.

Keywords: pesticides, women, fertility, ovarian cells, triazoles

1. Introduction

L'infertilité féminine affectant environ 10 % à 20 % des couples est un problème de santé publique majeur croissant qui touche de nombreuses femmes à travers le monde. Ce phénomène est particulièrement préoccupant dans les pays en développement, où l'accès aux soins de santé et aux traitements de fertilité peut être limité. Les causes de l'infertilité féminine sont variées et peuvent inclure des désordres reproductifs associés à des dysfonctionnements hormonaux, des malformations congénitales et des infections. Parmi ces désordres, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) affecte 5 à 20 % des femmes en âge de procréer dans le monde (Teede *et al.* 2018). Il est caractérisé par des déséquilibres hormonaux qui peuvent entraîner des cycles menstruels irréguliers et des difficultés à concevoir. Il se définit par une combinaison de symptômes variés, notamment des cycles menstruels irréguliers, une hyperandrogénie (excès d'hormones androgènes) et la présence de kystes ovariens (ovaire avec un nombre de follicules ≥ 12 et/ou un volume ovarien ≥ 10 mL) (Teede *et al.* 2018). Le SOPK, principale cause d'infertilité féminine, est fréquemment associé à un surpoids ou une obésité. Sur une étude réalisée en 2020 par des chercheurs de l'INSERM et du CHU de Montpellier, 23,9 % des femmes étaient en surpoids et 17,4 % des femmes étaient obèses (INSERM, 2023). Ces



deux pathologies, SOPK et obésité impactent le système endocrinien et peuvent induire des baisses de la fertilité. Par exemple, chez les femmes diagnostiquées SOPK, il est retrouvé des altérations des sécrétions des hormones sexuelles, progestérone (Pg) et oestradiol (E2) et des taux circulants élevés de l'hormone antimüllérienne (AMH) qui est produite par les follicules ovariens et représente un marqueur de la réserve ovarienne. Ces changements hormonaux augmentent, dans l'ovaire, le nombre de follicules antraux donnant cet aspect d'ovaire polykystique (pour revues (de Medeiros *et al.*, 2021 ; Zeng *et al.*, 2020, Zhang *et al.*, 2018). Quant à l'obésité, une des hormones majeures produite par le tissu adipeux, la leptine, proportionnelle à la masse adipeuse, est capable de diminuer l'activité de protéines nécessaires à la stéroïdogénèse (STAR, CYP11A1, CYP17A1) et altérer les fonctions ovariennes comme la folliculogénèse et la stéroïdogénèse (Broughton and Moley, 2017 ; de Medeiros *et al.*, 2021 ; Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014). Dans les cas d'obésité et de SOPK, l'obésité provoque une surstimulation des adipocytes entraînant une élévation de la production d'androgènes et d'oestrogènes (par exemple, la testostérone et l'E2) (pour revue (de Medeiros *et al.*, 2021) aggravant les symptômes déjà présents liés au SOPK.

Parmi les divers facteurs pouvant influencer la fertilité, l'exposition aux pesticides a suscité un intérêt croissant dans la recherche scientifique. Selon l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), les pesticides regroupent les « produits phytopharmaceutiques » et les « biocides » permettant le contrôle d'agents pathogènes et de vecteurs de maladies comme les insectes, les rongeurs. Les produits phytopharmaceutiques sont principalement utilisés dans l'agriculture et parmi eux sont retrouvés les herbicides, les fongicides et les insecticides (Pesticides | EFSA, 2023). Les pesticides (insecticides, fongicides ou herbicides) sont des substances chimiques ou biologiques utilisées pour prévenir, contrôler ou éliminer les nuisibles qui peuvent nuire aux cultures, aux animaux, aux humains ou à l'environnement. Ils jouent un rôle crucial dans l'agriculture moderne en permettant d'augmenter les rendements des cultures, de protéger les récoltes contre les maladies et les ravageurs, et de garantir la sécurité alimentaire. L'utilisation de ces produits, par essence de nature toxique, suscite de plus en plus d'interrogations, du fait des risques qu'ils peuvent présenter pour la santé humaine et animale. Aujourd'hui, alors que la plupart des produits phytosanitaires les plus toxiques aussi bien pour la santé humaine que pour la faune sauvage ont été retirés du marché, les interrogations se portent davantage sur leur repro-toxicité. Parmi les pesticides testés dans notre laboratoire sur les cellules ovariennes humaines, nous avons pu remarquer que les triazoles tébuconazole (TB) et l'époxiconazole (Epox) font partie des triazoles les plus représentés dans les eaux souterraines de la région Centre-Val de Loire et ils ont aussi été retrouvés dans les sols (Figure 1).

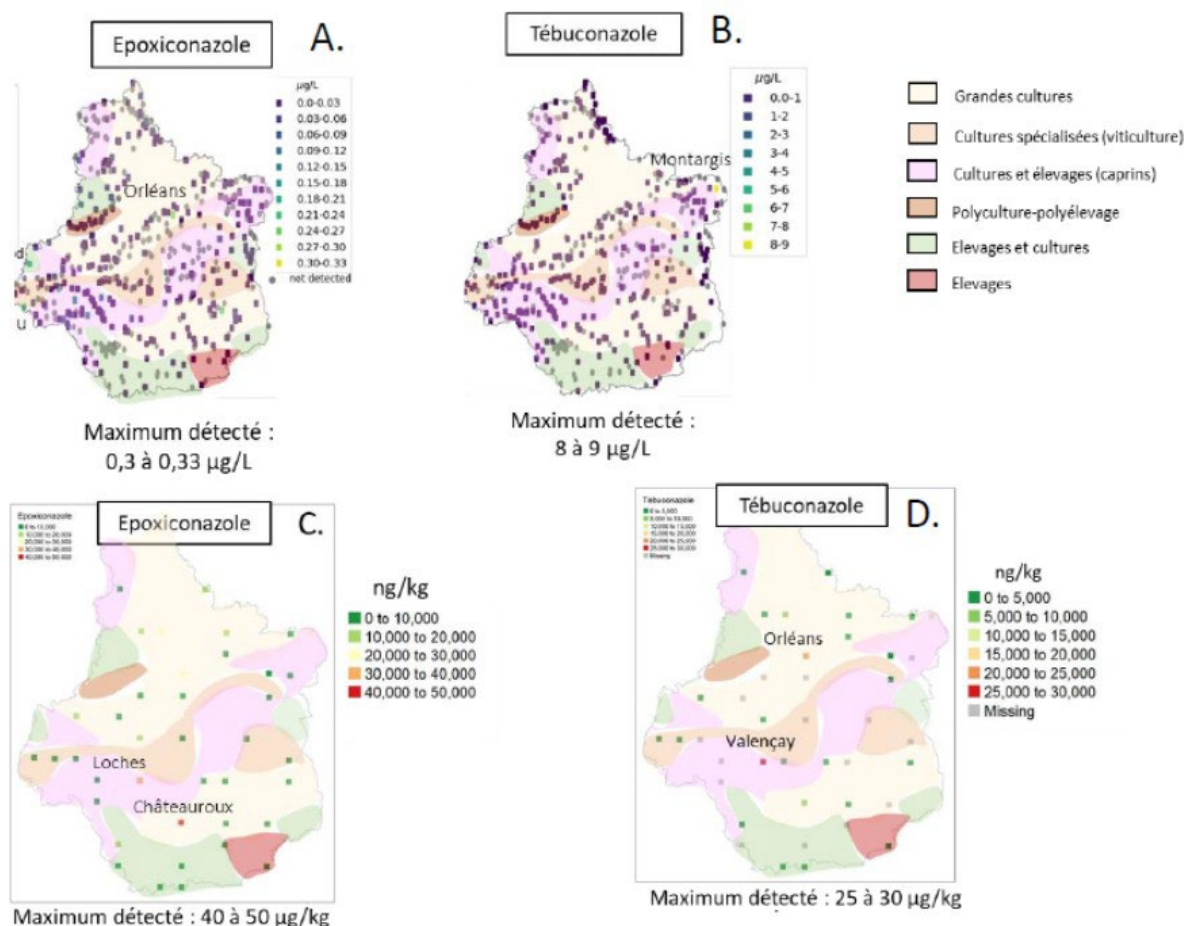


Figure 1 : Carte de la Région Centre Val de Loire avec la mesure des concentrations d'Epoxiconazole (A) et de Tébuconazole (B) dans les eaux souterraines (données fournies par le BRGM) et dans les sols (C et D) (données fournies par INRAE Infosol).

Les triazoles font partie de la famille des fongicides organiques les plus utilisés (pour revue (Zarn *et al.*, 2003)). Ils sont reconnaissables de par leur structure comportant un cycle à 5 atomes dont 3 atomes d'azote et deux doubles liaisons. Leur action principale est d'inhiber la stérol 14 α déméthylase, aussi connue sous le nom de Cytochrome P450 famille 51 (CYP51) (pour revue (Zarn *et al.*, 2003)). La CYP51 est une enzyme permettant la conversion du lanostérol en ergostérol dans les champignons, un composant de la membrane plasmique. Par conséquent, l'inhibition de CYP51 entraîne la dégradation des membranes plasmiques et la mort cellulaire des champignons (pour revue (Zarn *et al.*, 2003)). Cependant, CYP51 n'est pas spécifique des champignons et est également retrouvée dans d'autres espèces invertébrées ou vertébrées telles que les espèces aviaires (Kojima *et al.*, 2006) et les mammifères (pour revue (Zarn *et al.*, 2003)). Chez l'humain, la CYP51 est exprimée dans de nombreux tissus dont les ovaires et les testicules (EFSA, 2009 ; Stromstedt *et al.*, 1996) et donc l'exposition aux triazoles peut engendrer divers effets, dont la perturbation du système endocrinien. Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a été publiée sur l'exposition aux triazoles des cellules ovariennes chez l'humain et les études sur les autres mammifères ou espèces aviaires sont rares.

Ainsi, dans notre étude, nous nous sommes intéressés à quatre populations de femmes, prises en charge dans le centre de PMA du CHRU de Tours et vivant dans la région Centre-Val de Loire : poids normal (IMC (Indice de masse corporel) $>18,5$ et <25) et sans SOPK (NW), poids normal et SOPK (PNW), obésité sans SOPK (O, IMC >30) et obésité avec SOPK (PO). Le diagnostic de SOPK a été



établi selon les critères de la conférence de consensus de Rotterdam de 2003. Toutes les femmes atteintes de SOPK présentaient une oligo/anovulation et un nombre de follicules par ovaire ≥ 12 . Dans le cadre de l'autorisation de notre projet, numéro 2016-075 et après consentement de chaque patiente, nous avons collecté des cellules ovariennes (cellules de granulosa humaine (hGCs), déchet postopératoire obtenues après ponction folliculaire lors de protocole de fécondation *in vitro*. Ensuite, nous avons mis en culture ces cellules afin de les exposer à différentes concentrations du TB ou de l'Epox. Sur ces cellules nous avons testé et comparé les différences de sensibilité à ces deux triazoles en terme de viabilité cellulaire, de sécrétion des hormones sexuelles, Pg et E2 et d'expression génique de différentes enzymes ou facteurs intervenant dans la production de stéroïdes (STAR, Steroidogenic acute regulatory protein ; CYP11A1, cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1 ; HSD3B, hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta ; CYP19A1, cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1) ou d'hormone impliquée dans la réserve ovarienne (AMH, Anti-Mullerian Hormone) ou encore d'un récepteur connu être impliqué dans les effets de certains pesticides (AHR, Aryl Hydrocarbon Receptor).

2. Description des patientes

Les cellules ovariennes plus spécifiquement, les cellules de la granulosa ont été collectées sur quarante patientes qui ont été sélectionnées pour l'étude de chaque triazole (TB et Epox). Dans la cohorte TB (Tableau 1), les femmes du groupe PNW étaient plus jeunes que les femmes du groupe O ($p=0,0188$). Comme attendu, l'indice de masse corporel (IMC) des femmes O et PO était significativement plus élevé que celui des autres groupes ($p<0,0001$). Le nombre de follicules était similaire dans les groupes NW et O, mais il était plus élevé dans le groupe PO et le groupe PNW ($p<0,0001$). De plus, le nombre de jours par cycle était plus élevé dans les deux groupes SOPK ($p<0,0001$). La testostérone plasmatique était plus élevée dans les deux groupes SOPK que dans les autres groupes ($p<0,0001$). La concentration plasmatique la plus élevée d'AMH dans le sang a été trouvée dans les deux groupes SOPK ($p=0,0007$) ainsi que la sécrétion la plus élevée de LH ($p=0,0011$) et le rapport LH/FSH ($p<0,0001$). Aucune différence n'a été constatée entre les quatre groupes en ce qui concerne la sécrétion plasmatique d'E2 et le nombre d'ovocytes matures. Cependant, le nombre d'embryons était plus élevé dans le groupe PNW que dans le groupe O ($p=0,0165$).

Tableau 1 : Paramètres cliniques et hormonaux des patientes dont les cellules ont été exposées au tébuconazole. IMC : Indice de masse corporelle ; AMH : Hormone anti-mullérienne ; LH : Hormone Lutéinisante ; FSH : Hormone folliculo-stimulante. Les données sont des moyennes $\pm$ SEM. Des lettres en minuscule différentes indiquent des différences significatives entre chaque groupe de patientes à $p < 0,05$.

	NW	O	PNW	PO
Âge (ans)	31.1 $\pm$ 1.1 ^{ab}	34.0 $\pm$ 1.1 ^a	29.5 $\pm$ 0.9 ^b	30.4 $\pm$ 0.9 ^{ab}
IMC (kg/m ²)	21.8 $\pm$ 0.6 ^b	33.0 $\pm$ 0.4 ^a	20.7 $\pm$ 0.5 ^b	33.3 $\pm$ 0.5 ^a
Nombre de follicules	17.4 $\pm$ 1.4 ^a	9.7 $\pm$ 1.2 ^a	44.0 $\pm$ 4.1 ^b	31.2 $\pm$ 1.3 ^c
Durée des cycles (jours)	28.5 $\pm$ 0.6 ^a	29.2 $\pm$ 0.7 ^a	98.5 $\pm$ 19.5 ^b	93.9 $\pm$ 17.8 ^b
Testostérone (µg/L)	0.2 $\pm$ 0.1 ^a	0.2 $\pm$ 0.1 ^a	0.8 $\pm$ 0.1 ^b	0.8 $\pm$ 0.1 ^b
AMH (ng/mL)	3.0 $\pm$ 0.5 ^a	4.6 $\pm$ 0.8 ^{ac}	17.1 $\pm$ 4.9 ^{bc}	10.8 $\pm$ 1.6 ^c
FSH (UI/L)	6.8 $\pm$ 0.9	7.0 $\pm$ 1.1	5.3 $\pm$ 0.3	4.6 $\pm$ 0.4
LH (UI/L)	4.1 $\pm$ 0.3 ^a	3.7 $\pm$ 0.4 ^a	8.1 $\pm$ 1.2 ^b	6.1 $\pm$ 0.9 ^{ab}
Ratio LH/FSH	0.7 $\pm$ 0.1 ^a	0.6 $\pm$ 0.1 ^a	1.6 $\pm$ 0.2 ^b	1.4 $\pm$ 0.2 ^b



Œstradiol (ng/L)	43.3 ± 4.3	41.5 ± 5.3	41.5 ± 4.2	36.8 ± 2.2
Nombre d'ovocytes matures	5.8 ± 0.7 ^a	3.9 ± 0.8 ^a	7.6 ± 1.2 ^b	7.3 ± 1.1 ^b
Nombre d'embryons	3.4 ± 0.6 ^b	2.0 ± 0.6 ^a	5.3 ± 0.8 ^b	4.2 ± 0.7 ^b

En ce qui concerne la cohorte Epox (Tableau 2), le groupe O était significativement plus âgé que les autres groupes ($p < 0,05$). L'IMC était, comme prévu, plus élevé dans les groupes O et PO que dans les autres groupes ($p < 0,0001$). Le nombre de follicule était plus élevé dans le groupe PNW que dans les trois autres groupes ($p < 0,01$), et plus élevé dans le groupe PO que dans les groupes NW et O ($p < 0,01$). Le nombre de jours par cycle était plus élevé dans les deux groupes SOPK ($p < 0,0001$). Les concentrations plasmatiques de testostérone ($p < 0,0001$), d'AMH ($p < 0,05$), de LH (Hormone Lutéinisante) ($p < 0,05$) et le rapport LH/FSH (Hormone FolliculoStimulante) ($p < 0,001$) ont été augmentés par l'obésité et le statut SOPK. Aucune variation de la concentration de FSH et d'E2 n'a été observée. Le nombre d'ovocytes matures était plus élevé dans les groupes PNW et PO que dans le groupe O ($p < 0,01$) et le nombre d'embryons conçus par fécondation *in vitro* (FIV) était plus élevé dans le groupe PNW que dans le groupe PO ($p < 0,05$).

Tableau 2 : Paramètres cliniques et hormonaux des patientes dont les cellules ont été exposées à l'époxiconazole. IMC : Indice de masse corporelle ; AMH : Hormone anti-müllérienne ; LH : Hormone Lutéinisante ; FSH : Hormone folliculo-stimulante. Les données sont des moyennes ± SEM. Des lettres en minuscule différentes indiquent des différences significatives entre chaque groupe de patientes à $p < 0,05$.

Paramètres	NW	O	PNW	PO
Âge (ans)	30.92 ± 0.9 ^{ab}	33.67 ± 0.6 ^b	29.62 ± 0.8 ^a	30.42 ± 0.9 ^a
IMC (kg/m ²)	21.58 ± 0.4 ^a	32.08 ± 0.4 ^b	20.85 ± 0.3 ^a	33.08 ± 0.4 ^b
Nombre de follicules	17.42 ± 1.2 ^a	9.50 ± 0.9 ^a	43.23 ± 3.8 ^b	30.92 ± 1.0 ^c
Durée des cycles (jours)	27.17 ± 1.0 ^a	29.21 ± 0.7 ^a	103.08 ± 18.5 ^b	94.92 ± 16.8 ^b
Testostérone (µg/L)	0.13 ± 0.02 ^a	0.19 ± 0.02 ^a	0.80 ± 0.1 ^b	0.77 ± 0.1 ^b
AMH (ng/mL)	3.03 ± 0.4 ^a	4.59 ± 0.6 ^a	17.53 ± 4.3 ^b	10.06 ± 1.4 ^b
FSH (UI/L)	6.63 ± 0.8	6.96 ± 0.7	5.71 ± 0.3	4.81 ± 0.4
LH (UI/L)	3.96 ± 0.2 ^a	3.63 ± 0.3 ^a	8.70 ± 1.1 ^b	6.78 ± 0.5 ^b
Ratio LH/FSH	0.66 ± 0.1 ^a	0.57 ± 0.1 ^a	1.57 ± 0.1 ^b	1.48 ± 0.1 ^b
Œstradiol (ng/L)	44.75 ± 4.3	41.18 ± 4.0	42.58 ± 4.3	40.24 ± 1.7
Nombre d'ovocytes matures	5.83 ± 0.6 ^b	3.92 ± 0.7 ^a	6.72 ± 1.0 ^b	7.50 ± 0.8 ^b
Nombre d'embryons	3.67 ± 0.4 ^{ab}	2.08 ± 0.6 ^a	4.54 ± 0.6 ^b	4.17 ± 0.6 ^b

3. Analyse de la viabilité cellulaire

L'étude a montré une diminution de la viabilité cellulaire globale (sans différence des groupes) à partir de 12,5 µM de TB et 25 µM d'Epox après 24 heures (données non montrées). La viabilité cellulaire a été mesurée en utilisant le test de cytotoxicité, CCK8 (Cell Counting Kit-8) qui est un test colorimétrique sensible pour déterminer le nombre de cellules viables. En revanche, en analysant les groupes individuellement, les cellules provenant des groupes PNW, O et PO semblent être moins sensibles au TB que les cellules du groupe NW car leur viabilité aux doses fortes est moins diminuée que celle du



groupe NW (Figure 2) et aucune différence de sensibilité après une exposition à l'Epox pendant 24h n'a été observée (Figure 2).

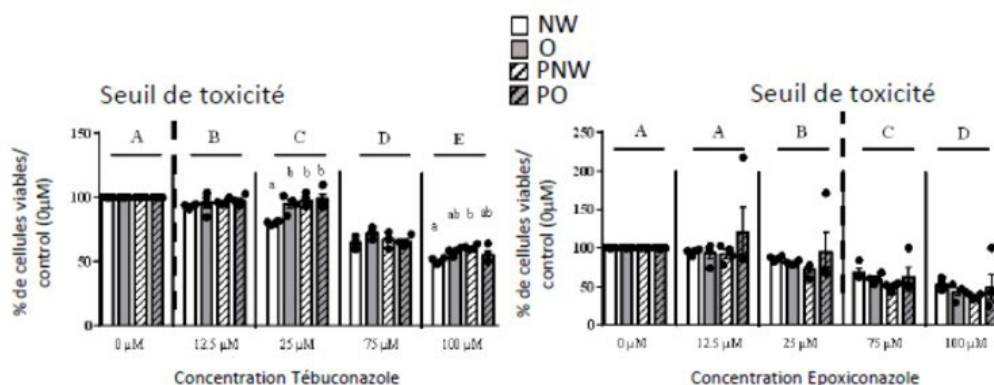


Figure 2 : Effet du Tébuconazole (TB) et de l'Epoxiconazole (Epox) sur la viabilité des cellules ovariennes des patientes dites « normaux-poids » (NW), « obèse » (O), « normaux poids avec un SOPK » (PNW) ou « sans SOPK » (PO). Des lettres en majuscule différentes indiquent des différences significatives à $p < 0.05$ entre les différentes concentrations de TB ou Epox. Par exemple, le nombre de cellules viables est différent entre la concentration 0 et 12.5 μM de TB. Des lettres en minuscule au-dessus de chaque histogramme indiquent des différences significatives entre chaque groupe de patientes pour une concentration donnée de TB ou Epox à $p < 0.05$.

4. Analyse de la production des hormones sexuelles, progestérone et oestradiol

Les sécrétions de Pg et d'E2 ont été mesurées par dosage ELISA dans le milieu de culture des cellules primaires de la granulosa humaine (hGCs) de patientes NW, ainsi que l'expression des gènes codant pour STAR, CYP11A1, HSD3B et CYP19A1 par PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative. Le TB réduit la sécrétion de Pg et d'E2 à partir de 75 et 25 μM , respectivement (Figure 3A et C). Il inhibe aussi l'expression de STAR et CYP19A1 à partir de 12,5 μM (données non représentées). L'Epox régule négativement l'expression de STAR, HSD3B et CYP19A1 à partir de 12,5 μM (données non représentées) ce qui conduit à une diminution de la production de Pg et E2 à partir de 25 μM (Figure 3 B et D).

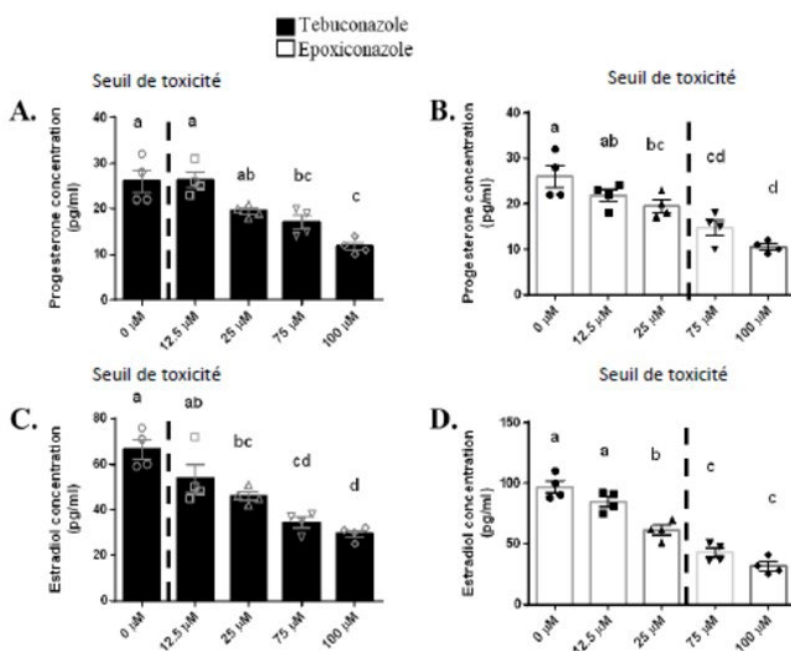


Figure 3 : Effet du Tébuconazole et de l'epoxiconazole sur la production des hormones sexuelles (Pg et E2) par les cellules ovariennes de patientes dites « normaux poids ». Des lettres en minuscule au-dessus de chaque histogramme indiquent des différences significatives à $p < 0.05$.

Ensuite, nous avons analysé la différence de sensibilité aux triazoles en fonction des statuts physiologiques (NW, O, PNW et PO). Pour le TB, une plus

forte diminution des sécrétions d'E2 est observée dans les groupes PNW, O et PO contrairement au groupe contrôle (NW) (Figure 4G). Ce profil est également retrouvé pour les sécrétions de Pg et de E2 après stimulation avec l'Epox (Figure 4F et H). Cependant, aucune différence dans l'expression des gènes codant pour la stéroïdogénèse n'a été mise en évidence entre les 4 groupes après l'exposition au TB ou à l'Epox (données non montrées).

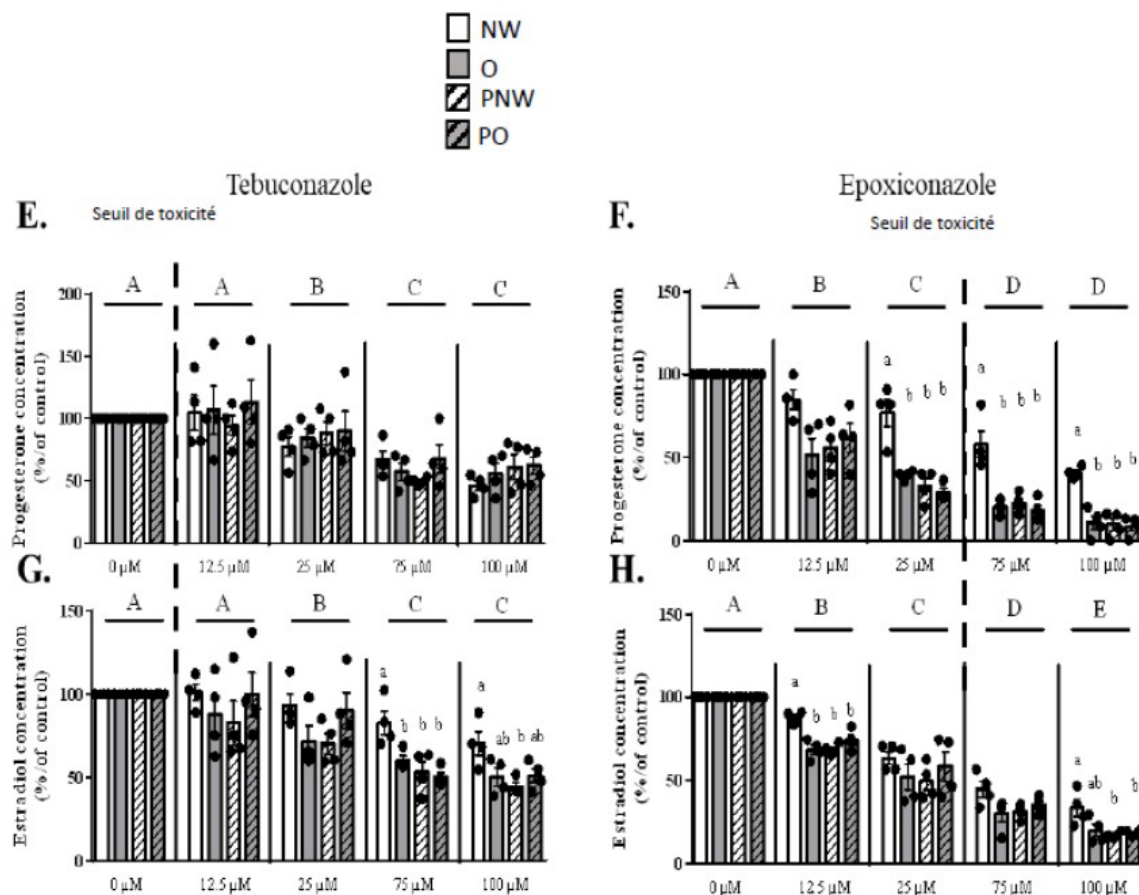


Figure 4 : Effet du Tébuconazole (E, G) et de l'epoxiconazole (F, H) sur la production des hormones sexuelles (Pg et E2) par les cellules ovariennes de patientes dites « normaux poids » (NW) ou « obèse » (O) avec (PO) ou « sans un SOPK » (PNW). Des lettres en majuscule différentes indiquent des différences significatives à $p < 0.05$ entre les différentes concentrations de TB ou Epox. Des lettres en minuscule au-dessus de chaque histogramme indiquent des différences significatives entre chaque groupe de patientes pour une concentration donnée de TB ou Epox à $p < 0.05$.

5. Analyse de l'expression de l'hormone antimüllérienne (AMH)

L'expression de l'AMH dans les hGCs des différents groupes de patientes a été analysée. L'AMH a un rôle d'indicateur de réserve ovarienne (Zhou *et al.*, 2021) : une forte concentration plasmatique a été reliée à un recrutement en masse de follicules antraux (pour revues (de Medeiros *et al.*, 2021 ; Zeng *et al.*, 2020), (Zhang *et al.*, 2018). En revanche, un faible taux peut traduire un vieillissement ovarien (Zhou *et al.*, 2021). Comme la protéine dans le sang, l'expression de son gène est augmentée dans les cellules issues des groupes PNW et PO à l'état basal (sans exposition aux pesticides) (données non représentées). Cependant, ces 2 groupes sont les plus impactés par l'exposition au TB et à l'Epox à 100 µM avec une plus forte inhibition de l'expression de l'AMH (données non montrées).



6. Analyse de l'expression du récepteur Aryl Hydrocarbone (AHR)

Nous avons pu également observer chez ces différents groupes de patientes que l'expression du gène codant l'aryl hydrocarbone receptor (AHR) dans les cellules issues des groupes O, PNW et PO était augmentée en présence de TB ou d'Epox à 100 μ M (données non montrées), alors qu'à l'état basal (sans exposition) l'expression de AHR restait similaire dans les 4 groupes (données non montrées). Après invalidation du gène AHR dans les cellules ovariennes humaines, nous avons montré un effet moindre du TB et de l'Épox démontrant que ce récepteur joue bien un rôle dans la perturbation de la stéroïdogénèse des cellules de la granulosa humaine par l'exposition aux triazoles tébuconazole et époxiconazole (données non représentées).

7. Conclusions-perspectives

Cette étude a montré que les triazoles tébuconazole (TB) et époxiconazole (Epox) agissent différemment sur les cellules primaires de la granulosa humaines (hGCs) provenant de femmes avec un statut physiologique différent (obésité $\pm$ SOPK). Les cellules ovariennes issues des patientes ayant un SOPK et/ou une obésité sont plus sensibles aux triazoles époxiconazole et tébuconazole. Cela pourrait s'expliquer, entre autres, par une diminution plus importante des sécrétions de Pg et d'E2 mais aussi une altération de l'expression de l'AMH, acteur essentiel dans le développement folliculaire (Baarends *et al.*, 1995). Un des potentiels acteurs de cette dérégulation hormonale pourrait être l'aryl hydrocarbon receptor (AHR), puisque son expression est augmentée dans ces trois groupes et que l'invalidation du gène dans les cellules de lignée de granulosa humaine restaure les sécrétions des stéroïdes mesurées par rapport au contrôle, en présence des deux triazoles. En complément avec cette étude, déterminer les concentrations dans le liquide folliculaire de ces deux pesticides permettrait de travailler avec des concentrations similaires à celles retrouvées dans l'environnement. L'exposition de ces deux triazoles sur des modèles de souris *in vivo*, par exemple, présentant un SOPK ou une obésité, nous permettrait de mieux comprendre, les processus impliqués dans les perturbations endocriniennes. Une étude épidémiologique menée sur les deux cohortes étudiées, ici, serait également utile afin d'analyser de potentielles corrélations entre les concentrations dans le sang et/ou liquide folliculaire des triazoles et le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'embryon ou encore les lieux d'habitation ou de travail des patientes.

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.

ORCID des auteurs

Joëlle DUPONT : <https://orcid.org/0000-0002-8046-7705>

Contributions des auteurs



Rédaction : Joëlle Dupont

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Nous remercions l'équipe du centre de PMA du CHRU de Tours, l'équipe du BRGM (Bureau de Recherches Géologiques et Minières) pour les recherches des triazoles dans les eaux souterraines, l'équipe INRAE infosol d'Orléans pour la recherche de ces pesticides dans le sol et l'ensemble de l'équipe SENSOR INRAE Centre Val de Loire à Nouzilly pour toutes les études moléculaires et cellulaires.

Déclaration de soutien financier

Les auteurs remercient l'OFB (Office Français de la Biodiversité) pour le financement PESTIFERTI.

Références bibliographiques

Baarends, W. M., Uilenbroek, J. T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J. W., van Leeuwen, E. C., Themmen, A. P. and Grootegeed, J. A. (1995). Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 136, 4951–4962. doi: 10.1210/endo.136.11.7588229

Broughton, D. E. and Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 107, 840–847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.

de Medeiros, S. F., Rodgers, R. J. and Norman, R. J. (2021). Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 27, 771–796. doi: 10.1093/humupd/dmab004.

EFSA (2009). Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health. *EFSA J.* 2009 7(9), 1167.

EFSA (2023). Pesticides. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/pesticides>

INSERM (2023). Obésité et surpoids : près d'un français sur deux concerné. Salle Presse Inserm 20 Février 2023 Site internet : Inserm. Paris; 2023, [consulté le 21 février 2023].

Kojima, M., Tagami, T. and Degawa, M. (2006). Cloning of chicken lanosterol 14 α -demethylase (CYP51) cDNA: Discovery of a testis-specific CYP51 transcript. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 145, 383–389. doi: 10.1016/j.cbpa.2006.07.012.

Saint-Dizier, M. and Chastant-Maillard, S. (2014). La reproduction animale et humaine. Edité par Editions Quae. Paris, 1- 750.

Stromstedt, M., Rozman, D. and Waterman, M. R. (1996). The Ubiquitously Expressed Human CYP51 Encodes Lanosterol 14 α -Demethylase, a Cytochrome P450 Whose Expression Is Regulated by Oxysterols. *Arch. Biochem. Biophys.* 329, 73–81. doi: 10.1006/abbi.1996.0193.

Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *International PCOS Network. Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. doi: 10.1093/humrep/dey256.

Zeng, X., Xie, Y., Liu, Y., Long, S. and Mo, Z. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin. Chim. Acta* 502, 214–221. doi: 10.1056/NEJMoa2314741.



Zhang, J.-F., Yu, C.-M., YAN, L.-L. and Ma, J.-L. (2018). Effect of anti-mullerian hormone on stem cell factor in serum, follicular fluid and ovarian granular cells of polycystic ovarian syndrome patients. 22, 7877–7882. doi: 10.26355/eurrev_201811_16413.

Zhou, S.-J., Sun, T.-C., Song, L.-L., Yang, M., Sun, X.-P. and Tian, L. (2021). The status and comparison of ovarian reserve between fertile and infertile healthy Chinese women of reproductive age. *Medicine (Baltimore)* 100, e25361. doi: 10.1097/MD.00000000000025361

Zarn, J. A., Brüscheiler, B. J. and Schlatter, J. R. (2003). Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 alpha-demethylase and aromatase. *Environ. Health Perspect.* 111, 255–261. doi: 10.1289/ehp.5785.

Pour citer cet article : Joëlle Dupont. Impact des triazoles sur les cellules ovariennes de patientes et lien avec les eaux souterraines et les sols. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.78-87. [10.17180/ciag-2025-vol105-art07](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art07)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.



EXPLORA - conséquences non létales de l'exposition aux pesticides sur les reines *Apis mellifera*

Freddie-Jeanne RICHARD¹, Maxime PINEAUX²

¹ Unité Abeilles et Environnement ; 228 route de l'Aérodrome ; Domaine Saint Paul - Site Agroparc
84914 AVIGNON Cedex 09 – France

² Bretagne Vivante, Société pour l'étude et la protection de la nature en Bretagne ; 19 rue de Gouesnou
– 29200 BREST - France

Correspondance : freddie-jeanne.richard@inrae.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art08>

Résumé

Les pollinisateurs sont essentiels dans le maintien de la biodiversité des plantes à fleurs et contribuent aux rendements agricoles (fruits, légumes). Ces insectes sont en déclin et menacés notamment par l'utilisation des pesticides. Les tests d'autorisations de mises sur le marché testent leur impact sur les espèces non-cibles, mais occultent les effets non létaux pouvant réduire fortement la qualité des pollinisateurs. Dans cet article, nous présentons les résultats d'études scientifiques sur les effets non létaux de certains pesticides (projet EXPLORA). Les résultats montrent des effets majeurs sur les abeilles, dont la survie, sur le développement larvaire, l'émergence, lors du vol nuptial ou des paramètres liés à la reproduction pour les reines. L'utilisation de produits chimiques conçus pour détruire le vivant montre ses limites de par ses effets (létaux et non létaux) sur des espèces non-cibles et souvent une non-sélectivité des molécules.

Mots-clés : espèce non-cible ; effets non létaux ; comportement ; apiculture ; usages agricoles

Abstract: Pesticide exposures and consequences on life history traits of queens in *Apis mellifera*

Pollinators are essential in maintaining the biodiversity of flowering plants and contribute to agricultural yields (fruits, vegetables). These insects are in decline and threatened using pesticides. Marketing authorization tests test their impact on non-target species but hide the non-lethal effects that can significantly reduce the quality of pollinators. In this article, we present the results of scientific studies on the non-lethal effects of certain pesticides (EXPLORA project). The results show major effects on bees, including survival, larval development, emergence, during nuptial flight or parameters related to queen reproduction. The use of chemicals designed to destroy living things shows their limits due to its effects (lethal and non-lethal) on non-target species and often the non-selectivity of the molecules.

Keywords: non target species ; no-lethal effects ; behaviour ; beekeeping ; agricultural uses

1. Introduction

Les populations de pollinisateurs chutent drastiquement depuis plusieurs décennies (Hallmann *et al.*, 2017 ; Zattara and Aizen, 2021). L'abeille mellifère ne fait pas exception et les apiculteurs constatent un effondrement massif de leurs colonies dans plusieurs régions du monde (Neumann and Carreck, 2010). Parmi les principales causes avancées de cet effondrement figurent les changements climatiques, les espèces invasives, les pathogènes ou encore les pratiques agricoles dites conventionnelles, qui favorisent la perte et la fragmentation des habitats et utilisent des pesticides, principalement des insecticides, fongicides ou herbicides (Vanbergen and The insect pollinators initiative, 2013). Ces



produits sont utilisés pour protéger les cultures en limitant les pertes de rendement face à divers organismes, animaux et végétaux. Cependant, bien que souvent utilisés contre des espèces cibles, les pesticides impactent également des organismes non-cibles, notamment des pollinisateurs. C'est le cas de l'abeille mellifère ou abeille à miel, *Apis mellifera*. Les caractéristiques biologiques de cette espèce ainsi que les nombreux services écosystémiques qu'elle apporte dans son environnement et son importance économique en font un organisme modèle pour étudier l'impact des pesticides (Cullen *et al.*, 2019).

Les preuves d'effets non létaux (ou sublétaux) des pesticides sur les espèces non-cibles, dont les pollinisateurs, se sont accumulées ces dernières années. L'évaluation de ces effets contraste avec les protocoles d'évaluation de toxicité des pesticides avant leur mise sur le marché (Encadré 1 & 2), qui se limitent souvent à mesurer la mortalité des abeilles, à court terme, après les avoir exposées à différentes doses d'un produit et dans des conditions contrôlées (Barascou *et al.*, 2021). Ce fonctionnement contribue à la mise sur le marché de pesticides qui n'entraînent pas directement la mort des pollinisateurs, mais qui peuvent avoir des conséquences sur leur biologie comme une altération de leur physiologie ou de leur comportement. Parmi les fonctions perturbées suite à une exposition des abeilles aux pesticides figurent par exemple le système immunitaire (Desneux *et al.*, 2007), le développement larvaire (Desclos Le Peley *et al.*, 2025 ; Yang *et al.*, 2020), l'apprentissage et la mémoire (Papach *et al.*, 2017 ; Siviter *et al.*, 2018), la communication (Tison *et al.*, 2020), le butinage (Gill *et al.*, 2012 ; Henry *et al.*, 2012) et l'orientation (Artz and Pitts-Singer, 2015). En revanche, l'impact

des pesticides sur les fonctions reproductives a été peu étudié jusqu'à très récemment, alors qu'une perturbation de la reproduction entraîne bien souvent une chute rapide de la population. La perturbation de la reproduction est d'autant plus importante dans le cas de l'abeille à miel car un seul individu, la reine (Photo 1), donne naissance à toutes les ouvrières de sa colonie, comme c'est le cas chez d'autres espèces d'insectes sociaux monogyne (e.g. les bourdons, les guêpes, les frelons, les fourmis...) (Encadré 3).



Photo 1 : Reine (tag 73) entourée par sa cour royale.
Crédit Freddie-Jeanne Richard

Encadré 1 : La DL50

Le terme DL50 en écotoxicologie désigne la dose létale d'une substance ou d'un composé chimique. La valeur DL 50 représente la dose d'une substance qui est létale pour 50 % de la population testée dans un temps donné. Cette valeur est utilisée comme référence pour évaluer les effets nocifs des produits chimiques sur diverses espèces. Une faible valeur de DL50 signifie qu'une petite quantité de cette substance suffit à tuer un grand nombre d'individu (la moitié dans le cadre de tests expérimentaux). En revanche une forte valeur de DL50 montre qu'une dose élevée est nécessaire pour provoquer des effets létaux.

D'autres facteurs tel que la toxicité chronique, le potentiel de bioaccumulation, la vitesse de dégradabilité sont également importants à prendre en considération avant l'utilisation de nouveaux produits chimiques.

Encadré 2 : La toxicité aiguë.

Elle correspond à la mort ou de graves troubles physiologiques après un court délai par absorption d'une substance nocive. Cette exposition peut se faire en une seule ou plusieurs expositions. L'absorption peut se faire par contact, par voie respiratoire ou par l'alimentation.



La toxicité chronique.

La toxicité chronique correspond aux effets permanents d'une intoxication aiguë et perdurent longtemps après l'exposition de la substance considérée. En plus de la mortalité, les conséquences de leurs effets peuvent être évaluées par des changements de nature physiologique ou comportementale impactant l'individu considéré. Ne pas confondre : toxicité à long terme et toxicité chronique. La toxicité à long terme correspond aux risques toxicologiques qui résultent de l'exposition d'une population à des substances toxiques dans leur environnement de vie. Ce sont essentiellement les conséquences d'une exposition permanente via le milieu de vie (l'eau, l'air, le sol) et à de très faibles concentrations de polluants.

Encadré 3 : Une espèce sociale

Les colonies d'abeilles à miel contiennent un grand nombre d'individus et vivent selon un mode d'organisation sociale exceptionnel et notamment avec une division des rôles poussée à l'extrême. Les colonies d'abeilles sont composées d'ouvrières, de quelques mâles et d'une seule reine. La reine assure seule la ponte des œufs qui donneront naissance à des futures ouvrières, à des mâles ou à des futures reines selon l'alimentation reçue pendant le stade larvaire. Les futures reines reçoivent de la gelée royale pendant toute leur vie larvaire, contrairement aux futures ouvrières et aux mâles qui n'y ont droit qu'au tout début. Ces disparités affectent la durée du développement larvaire puisqu'elle n'est que de 16 jours avant émergence pour les reines et de 24 jours pour les mâles. La reine a le monopole de la reproduction et contribue à la cohésion sociale de la colonie, alors que les ouvrières effectuent une multitude de tâches comme le soin au couvain, la fabrication de la cire, ou encore la récolte de réserves. Tous les individus sont essentiels, mais la reine est le pilier de la cohésion puisqu'elle inhibe la physiologie de la reproduction des ouvrières et est indispensable au renouvellement des ouvrières vieillissantes.

Les reines s'accouplent au début de leur vie quelques jours seulement après leur émergence et uniquement pendant leurs vols nuptiaux. Chaque vol dure quelques dizaines de minutes. Alors que les mâles ne s'accouplent qu'une seule fois, la reine, elle, aura plusieurs partenaires (polyandrie) et va stocker les spermatozoïdes dans sa spermathèque. Elle utilisera ce stock pour féconder ses œufs jusqu'à la fin de sa vie.

2. Impacts des pesticides sur les reines

L'impact des pesticides sur les reines est encore peu étudié, probablement en partie pour des raisons techniques, puisqu'une étude in situ nécessite le maintien d'une colonie entière pour chaque reine. Les pesticides peuvent limiter les capacités reproductrices des reines en impactant différents moments ou fonctions clés de leur cycle biologique : le développement larvaire, le vol nuptial, la ponte et la communication.

Dans le cadre de l'étude que nous avons menée sur l'exposition des reines au boscalid, un fongicide de type SDHI (Encadré 4), sous forme pure ou dans une formulation commerciale (le Pictor Pro®), les reines sont indirectement exposées pendant 48 heures après l'émergence via l'alimentation des ouvrières (voir encadré 5 pour plus de détails). Parmi les 51 reines introduites dans des ruchettes, 25 sont mortes dans les quatre mois qui ont suivis, dont 80 % le premier mois de l'introduction. La probabilité de survie des reines est significativement associée au traitement pesticide. Les reines contrôles (sans exposition) ont significativement plus de chances de survivre que celles exposées au Pictor Pro® (48 % de survie en moins) et la différence est moins importante avec le boscalid pure (19.6 % de survie en moins).



Encadré 4 Fongicides SDHI¹⁹

Les fongicides sont utilisés pour lutter contre les champignons pathogènes des cultures. Ils représentent 40 % du marché mondial des pesticides et leur utilisation devrait continuer à augmenter à l'avenir (Oliver and Hewitt, 2014). Parmi les grandes familles de fongicides se trouve les carboxanilides (boscalid, penthiopyrade...), les triazoles, les acylanines et benzimidazoles. Les fongicides de la famille des SDHI, succinate deshydrogenase inhibitors, comme le boscalid, agissent comme inhibiteurs de la respiration cellulaire des champignons. Ils sont utilisés contre les champignons sur de nombreuses cultures (colza, céréales, raisin, et de nombreuses cultures fruitières et légumières – haricots, pois, salade, pomme...).

Encadré 5 Protocole – Projet EXPLORA

Pour cette étude, nous avons donné à une colonie élèveuse des jeunes larves pour qu'elles soient élevées comme des futures reines. Avant l'émergence, les cellules royales sont installées individuellement dans des petites cagettes avec des ouvrières (Photo 2). Les reines émergentes sont alors exposées pendant 48 heures au fongicide par le biais d'ouvrières nourries de boscalid dilué dans du sucrose. Ensuite, ce sont au total 51 reines qui sont introduites dans des ruchettes, dont 14 ont été exposées au boscalid et 14 au Pictor Pro® (une formule commerciale composée à 50 % de boscalid). Les 23 reines restantes, elles, n'ont été exposées à aucun produit, s'agissant de la population de contrôle. La quantité de boscalid à laquelle les reines ont été exposées est calculée à partir des concentrations retrouvées dans les champs au cours d'une autre étude (Böhme *et al.*, 2018). Une fois les reines installées dans leur colonie, nous avons mesuré chaque mois, de mai à septembre, la surface occupée par le couvain ouvert et par le couvain fermé, le pollen, le miel ainsi que le nombre d'ouvrières adultes. Les reines ont ensuite été collectées début septembre – avant le début des traitements contre le Varroa – pour des analyses physiologiques et génétiques.



Photo 2 : Jeunes ouvrières installées autour de la cellule royale dans une cagette, juste avant l'émergence de la reine. Crédit : Freddie-Jeanne Richard

2.1. Le développement larvaire et l'émergence

L'exposition aux pesticides des colonies réduit drastiquement la probabilité d'émergence des reines, vraisemblablement via la baisse de la qualité des produits glandulaires des nourrices qui s'occupent des cellules royales, plutôt que directement via une contamination de la gelée royale (Milone and Tarpy, 2021b). Ces problèmes de développement se manifestent aussi par une réduction du poids des reines à l'émergence, un paramètre important pour la reproduction puisqu'il est corrélé au nombre de spermatozoïdes stockés par les reines, ce dernier paramètre étant lui-même souvent utilisé pour évaluer le potentiel reproducteur des reines (Collins and Pettis, 2013). Une exposition pendant le

¹⁹ <https://www.pollinis.org/publications/boscalid-lexposition-des-reines-a-altere-le-comportement-de-la-colonie/>



développement larvaire, pour les individus émergents, aura donc principalement des conséquences visibles à long terme sur la reine, son succès reproducteur, et par conséquent sur la colonie.

2.2. Le vol nuptial

Le vol nuptial est sans aucun doute la période la plus délicate et la plus cruciale de la vie d'une reine. Le nombre de mâles avec lesquels elle s'accouple et dont elle stocke les spermatozoïdes détermine son taux de polyandrie. Ce niveau de polyandrie définit la diversité génétique de la colonie et est essentiel au bon fonctionnement de cette dernière. En effet, une comparaison entre des colonies génétiquement uniformes et des colonies génétiquement diverses montrent des effets positifs de la diversité génétique sur plusieurs paramètres importants : une meilleure lutte contre des pathogènes, des ouvrières produites plus rapidement et en plus grande quantité, une plus grande accumulation de réserves de nourriture et une meilleure attractivité de la reine pour ses ouvrières. Tous ces bénéfices participent à augmenter la probabilité de survie hivernale de la colonie (Delaplane *et al.*, 2015 ; Mattila and Seeley, 2007 ; Richard *et al.*, 2007).

Comme dit plus haut, dans le cadre de nos expériences, nous observons une augmentation de la mortalité des reines lorsque les ouvrières qui les alimentent sont exposées au boscalid sous forme pure ou sous la forme commerciale Pictor Pro® (Pineaux *et al.*, 2023). En examinant la courbe de mortalité, nous observons que la majorité des reines meurent les toutes premières semaines de l'introduction dans la ruche, au moment du vol nuptial, ce qui suggère qu'elles ne reviennent pas à la ruche. L'analyse de la diversité génétique au sein des colonies nous a permis de mettre en évidence que les reines exposées au boscalid s'accouplent avec 23 % de mâles en moins que les reines non exposées. Cela signifie que les colonies des reines exposées sont composées d'ouvrières avec une diversité génétique moins importante. Assez logiquement, le comptage de spermatozoïdes dans les spermathèques montrent que les reines exposées indirectement au boscalid ont aussi stocké significativement moins de spermatozoïdes (-29 %) que les reines contrôles.

Une exposition à deux néonicotinoïdes (thiaméthoxame et clothianidine) réduit le taux de polyandrie des reines (Forfert *et al.*, 2017) et une exposition à un cocktail d'une dizaine de pesticides tend à montrer un résultat similaire (Milone and Tapy, 2021b). Plusieurs mécanismes, non-exclusifs, pourraient expliquer pourquoi les reines exposées aux pesticides ont un taux de polyandrie moins élevé. Les reines doivent parcourir plusieurs kilomètres pour atteindre les congrégations de mâles, nécessitant de bonnes aptitudes de vol et d'orientation. Chez les ouvrières, ces deux paramètres sont connus pour être négativement impactés par une exposition aux pesticides (Henry *et al.*, 2012 ; Liao *et al.*, 2019). Ces dysfonctionnements pourraient limiter le nombre de vols nuptiaux effectués par les reines, réduisant ultimement le nombre total d'accouplements. Cependant, les quelques données récoltées indiquent que le nombre et la durée des vols ne semblent pas être affectés par une exposition aux néonicotinoïdes (Williams *et al.*, 2015). Une baisse du nombre d'accouplements pourrait aussi s'expliquer par la modification des phéromones sexuelles produites dans les glandes mandibulaires des reines. Ces phéromones attirent les mâles lors des vols nuptiaux (Gary, 1962) et leur composition est affectée par les pesticides (Walsh *et al.*, 2020). Les conséquences de ces changements sur l'attraction des mâles restent encore inconnues. Une diminution du taux de polyandrie des reines suite à une exposition aux pesticides pourrait aussi être liée à des perturbations post-accouplements. Une réduction de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes stockés par les reines dans leur spermathèque a été mise en évidence suite à une exposition à des pesticides, incluant des insecticides, des fongicides et des herbicides (Milone and Tapy, 2021b; Pineaux *et al.*, 2023 ; Williams *et al.*, 2015). Après les accouplements, les spermatozoïdes sont transférés des ovaires vers la spermathèque mais une sélection drastique s'opère puisque seuls 3 % des spermatozoïdes sont finalement stockés (Koeniger and Koeniger, 2000). Si les pesticides perturbent les mécanismes responsables de ce transfert, les spermatozoïdes de plusieurs mâles pourraient ne pas être stockés dans la spermathèque, réduisant le stock de spermatozoïdes disponibles pour la reine. La bonne conservation des



spermatozoïdes pendant plusieurs années est permise par le fluide présent dans la spermathèque de la reine, notamment via des molécules aux propriétés antioxydantes (Baer *et al.*, 2009). Une exposition aux pesticides pourrait changer la composition de ce fluide spermathéal et donc entraîner une dégradation rapide des spermatozoïdes stockés. Cependant, une étude a récemment testé l'effet de cires contaminées sur les reines, sans mettre en évidence un changement dans la composition du fluide spermathéal (McAfee *et al.*, 2021).

2.3. La ponte

Après s'être accouplée, la reine commence rapidement à pondre jusqu'à plusieurs centaines d'œufs par jour (Winston, 1987). Lorsqu'une colonie est nourrie avec du pollen ou du sirop contaminé aux pesticides, la quantité de couvain produit dans la colonie est réduite (Sandrock *et al.*, 2014), possiblement du fait d'une diminution du nombre d'œufs pondus par la reine (Wu-Smart and Spivak, 2016), d'une baisse du taux d'éclosion (Fine, 2020) ou bien d'une augmentation de la mortalité des larves (Traynor *et al.*, 2021). Cependant, le défaut de cette méthode d'exposition sur l'ensemble de la colonie est qu'elle ne permet de déterminer si cette baisse reproductive est due aux pesticides via leur effet direct sur la reine ou via leur effet indirect sur la qualité des ouvrières (e.g. des nourrices qui s'occupent des larves, des butineuses qui ramènent la nourriture pour alimenter les larves...). Pour remédier à cela, quelques études ont exposé les reines au stade larvaire en contaminant la cire ou le pollen avec des pesticides. Ces études ont mis en évidence une réduction de la ponte (Walsh *et al.*, 2020) et une augmentation de la mortalité larvaire (Milone and Tapy, 2021a), indiquant donc qu'une exposition au stade larvaire des reines a des conséquences à long terme sur la dynamique de la colonie. Une diminution des capacités reproductives des reines suite à une exposition aux pesticides pourrait s'expliquer par divers dysfonctionnements, incluant une perturbation du développement des ovaires (Williams *et al.*, 2015), un défaut de production de vitellogénine, une protéine essentielle à la bonne qualité des œufs mais aussi à la résistance immunitaire (Chaimanee and Pettis, 2019), un déficit des fonctions locomotrices (Wu-Smart and Spivak, 2016) ou encore un changement des phéromones nécessaires à la bonne communication avec les ouvrières (Walsh *et al.*, 2020). Dans notre étude, le niveau d'expression des gènes de la vitellogénine des reines exposées au boscalid était plus faible que celui des reines contrôles.

2.4. La communication

Les reines communiquent leur statut reproducteur aux ouvrières par le biais de phéromones, produits notamment par les glandes mandibulaires (Keeling *et al.*, 2003 ; Plettner *et al.*, 1996). La composition de ces phéromones change au cours de leur vie, par exemple après les accouplements. Ces changements sont plus ou moins prononcés selon le nombre d'accouplements, et donc selon la qualité reproductive de la reine (Kocher *et al.*, 2009 ; Richard *et al.*, 2011 ; Richard *et al.*, 2007). Cela signifie que les ouvrières sont rapidement au courant des difficultés rencontrées par la reine, et peuvent aller jusqu'à la remplacer par une nouvelle reine, un processus naturel appelé « supersedure ».

Une seule étude s'est pour le moment intéressée à l'impact des pesticides sur la communication entre la reine et les ouvrières (Walsh *et al.*, 2020). La composition des phéromones émises par les reines changeait lorsque celles-ci étaient élevées dans de la cire contaminée aux pesticides. Le comportement des ouvrières s'en trouvait changé puisque celles-ci étaient moins attirées par ces reines exposées aux pesticides. Plus la reine attire d'ouvrières, mieux elle est nourrie, ce qui signifie qu'un dysfonctionnement de la communication peut rapidement mettre en péril la santé, et donc la fertilité, de la reine (Allen, 1960). L'étude en question a constaté une diminution du nombre d'œufs pondus par la reine, sans qu'il soit possible de déterminer s'il s'agissait là d'un effet direct des pesticides sur la ponte ou d'un effet indirect via une carence alimentaire (Walsh *et al.*, 2020). Les colonies n'étaient pas suivies suffisamment longtemps pour étudier une éventuelle augmentation des « supersedures » chez les



reines exposées aux pesticides. Une telle réponse avait été constatée dans d'autres études, sans qu'il ne soit possible d'identifier si elle était causée via un effet direct des pesticides sur la communication des reines (Sandrock *et al.*, 2014 ; Traynor *et al.*, 2021).

2.5. La colonie

Notre étude met également en évidence qu'une exposition de la reine au boscalid a des répercussions sur le comportement des ouvrières et de leur colonie. Par exemple, lors des suivis du mois de juin, les colonies des reines exposées au boscalid ont plus de couvains ouverts que les ruches contrôles. Mais cette tendance s'inverse lors des suivis de juillet et d'août puisque ces mêmes colonies ont significativement moins de couvains ouverts. Ce résultat pourrait s'expliquer par une baisse du taux de ponte ou encore une mortalité accrue des larves. En parallèle nous avons mesuré une accumulation de pollen plus importante dans les ruches des reines exposées au boscalid. Cette accumulation de pollen anormale avait déjà été observée dans une étude exposant directement des ouvrières au boscalid, ce qui aurait induit un stress nutritionnel chez elles (Wang *et al.*, 2016). Mais dans notre étude nous exposons uniquement les reines au boscalid au début de leur vie et nous observons des modifications comparables du comportement des ouvrières.

3. Impacts des pesticides sur les mâles

La qualité du sperme produit par les mâles pourrait également être altérée par les pesticides et ainsi réduire indirectement la fécondité des reines. En effet, les reines utilisent le sperme stocké lors des premiers accouplements pour toute leur vie. De façon générale, les mâles ont un système de tolérance aux stress (comme le froid, ou à l'insecticide imidaclopride) qui est différent de celui des ouvrières et plus sensible (McAfee *et al.*, 2022). Les mâles exposés à des pesticides pendant leur développement ont une part plus importante de leurs spermatozoïdes morts (Fisher and Rangel, 2018 ; Kairo *et al.*, 2016 ; Straub *et al.*, 2016) et peu mobiles (Ciereszko *et al.*, 2017). Ils ont également des éjaculats moins concentrés en spermatozoïdes (Kairo *et al.*, 2017a; Kairo *et al.*, 2017b). Un constat similaire a récemment été observé chez le bourdon *Bombus terrestris* (Minnameyer *et al.*, 2021).

Les conséquences d'une insémination par des mâles exposés aux pesticides sur la qualité reproductive des reines restent quasi inexplorées. Une étude a démontré que l'exposition topique des reines à l'imidaclopride (un néonicotinoïde) réduit la viabilité du sperme stocké dans les reines (Chaimanee *et al.*, 2016). Une seule autre étude a utilisé l'insémination artificielle pour étudier ces conséquences à très court terme (Kairo *et al.*, 2016). Les auteurs montrent que des reines non exposées et inséminées avec du sperme de mâles exposés au Fipronil ont une spermathèque contenant moins de spermatozoïdes, avec une viabilité plus faible comparée aux reines contrôles, et cela dès deux semaines après l'insémination. Cet effet est d'autant plus notable qu'une reine ne stocke qu'une petite partie des spermatozoïdes qu'elle reçoit lors des accouplements (Kraus *et al.*, 2004). Une faible concentration en spermatozoïdes dans les éjaculats devrait malgré tout aboutir à une concentration importante de spermatozoïdes dans la spermathèque. De même, puisque les spermatozoïdes morts ne sont normalement pas transférés dans la spermathèque (Collins, 2000), une faible viabilité des spermatozoïdes dans les éjaculats ne devrait pas expliquer la présence de spermatozoïdes morts dans la spermathèque. Les mécanismes de transfert vers la spermathèque pourraient être perturbés lorsque les spermatozoïdes sont produits par des mâles exposés aux pesticides.

4. Conclusion

À ce jour, l'évaluation des risques des pesticides réalisée sur les pollinisateurs avant l'autorisation de mise sur le marché ne considère que les ouvrières, sans étudier les effets sur les reproducteurs (femelles et mâles).



Pourtant, de nombreuses études mettent en évidence des effets sublétaux des pesticides sur des espèces non-cibles. Nos résultats indiquent des effets non létaux du boscalid à des doses comparables à celles trouvées sur le terrain et après une exposition sur une très courte période. Le boscalid perturbe les reines d'abeilles au moment de leur vol nuptial, conduisant à leur perte et pouvant diminuer leur qualité reproductive. Nos résultats soulignent l'importance d'évaluer la toxicité des fongicides sur les pollinisateurs en incluant les effets non létaux, notamment sur les individus reproducteurs.

De plus, l'exposition des reines au boscalid avant l'accouplement a des effets durables, comme le montrent les anomalies observées au niveau de la colonie dans la production de couvain et le stockage du pollen. Ces effets néfastes du boscalid sur la progéniture de la reine suggèrent que même si une reine intoxiquée parvient à produire des reines de substitution, celles-ci pourraient être de qualité réduite, limitant ainsi la reconstitution de la colonie.

Lorsque la reine joue un rôle clé dans la reproduction, comme chez les abeilles mellifères et d'autres insectes monogynes, la dégradation des fonctions liées à la reproduction pourrait être l'un des principaux facteurs de perte des colonies.

A l'heure où le déclin des insectes, notamment les pollinisateurs, essentiels à notre agriculture, devient alarmant, il est urgent d'agir et de trouver des solutions permettant de concilier une agriculture de qualité et une protection de l'environnement et de la biodiversité. L'utilisation de produits chimiques conçus pour détruire le vivant montre ses limites avec dans de nombreux cas une non-sélectivité des molécules utilisées conduisant à un déclin de la biodiversité dont les espèces non-cibles. De plus, la forte contamination de l'ensemble de notre environnement par des pesticides qui se retrouvent dans l'air, l'eau, le sol, les organismes vivants (dont espèce humaine) impact la santé de l'environnement sur le long terme.

Éthique

Les auteurs déclarent que les expérimentations ont été réalisées en conformité avec les réglementations nationales applicables.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.

Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs n'ont pas utilisé de technologies assistées par intelligence artificielle dans le processus de rédaction.

ORCID des auteurs

Freddie-Jeanne RICHARD : <https://orcid.org/0000-0002-2796-1181>

Contribution des auteurs

Rédaction : FJ Richard

Co-auteur : M Pineau

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.



Remerciements

Nous remercions l'ensemble des personnes qui ont contribué à ce travail et ont participé aux expériences sur le terrain et en laboratoire : Pierrick Aupinel, Carole Moreau-Vauzelle, Daniel Raboteau, Stéphane Grateau, Tiffany Lirand, Colombe Chevallier.

Déclaration de soutien financier

Ce travail de recherche a été réalisé dans le cadre du projet « EXPLORA » porté par F-J Richard, dans le cadre d'une action du plan Ecophyto II+, piloté par les ministères en charge de l'agriculture, de l'écologie, de la santé et de la recherche, avec le soutien financier de l'Office Français de la Biodiversité

Références bibliographiques

- Allen, M., 1960. The honeybee queen and her attendants. *Animal Behaviour* 8, 201-208.
- Artz, D.R., Pitts-Singer, T.L., 2015. Effects of fungicide and adjuvant sprays on nesting behavior in two managed solitary bees, *Osmia lignaria* and *Megachile rotundata*. *PLoS One* 10, e0135688.
- Baer, B., Eubel, H., Taylor, N.L., O'Toole, N., Millar, A.H., 2009. Insights into female sperm storage from the spermathecal fluid proteome of the honeybee *Apis mellifera*. *Genome Biology* 10, 44.
- Barascou, L., Brunet, J.L., Belzunces, L., Decourtye, A., Henry, M., Fourrier, J., al, e., 2021. Pesticide risk assessment in honeybees: toward the use of behavioral and reproductive performances as assessment endpoints. *Chemosphere* 276, 130134.
- Böhme, F., Bischoff, G., Zebitz, C.P.W., Rosenkranz, P., Wallner, K., 2018. Pesticide residue survey of pollen loads collected by honeybees (*Apis mellifera*) in daily intervals at three agricultural sites in South Germany. *PLoS One* 13, e0199995.
- Chaimanee, V., Evans, J.D., Chen, Y., Jackson, C., Pettis, J.S., 2016. Sperm viability and gene expression in honey bee queens (*Apis mellifera*) following exposure to the neonicotinoid insecticide imidacloprid and the organophosphate acaricide coumaphos. *J. Insect Physiol* 89, 1-8.
- Chaimanee, V., Pettis, J., 2019. Gene expression, sperm viability, and queen (*Apis mellifera*) loss following pesticide exposure under laboratory and field conditions. *Apidologie* 50, 304-316.
- Ciereszko, A., Wilde, J., Dietrich, G., Siuda, M., Bak, B., Judycka, S., Karol, H., 2017. Sperm parameters of honeybee drones exposed to imidacloprid. *Apidologie* 48, 211-222.
- Collins, A., Pettis, P., 2013. Correlation of queen size and spermathecal contents and effects of miticide exposure during development. *Apidologie* 3, 44.
- Collins, A.M., 2000. Relationship between semen quality and performance of instrumentally inseminated honey bee queens. *Apidologie* 31, 421-429.
- Cullen, M.G., Thompson, L.J., Carolan, J.C., Stout, J.C., Stanley, D.A., 2019. Fungicides, herbicides and bees: A systematic review of existing research and methods. *PLoS One* 14, e0225743.
- Delaplane, K.S., Pietravalle, S., I, B.M., Budge, G.E., 2015. Honey Bee Colonies Headed by Hyperpolyandrous Queens Have Improved Brood Rearing Efficiency and Lower Infestation Rates of Parasitic Varroa Mites. *Plos One* 10, e0142985.
- Desclos Le Peley, V., Moreau-Vauzelle, C., Raboteau, D., Laverre, T., Grateau, S., Aupinel, P., Richard, F.-J., 2025. Impact of exposure of larvae to boscalid at field concentrations on gene expression in honey bees. *Apidologie sous presse*.
- Desneux, N., Decourtye, A., Delpuech, J.M., 2007. The sublethal effects of pesticides on beneficial arthropods. *Annu Rev Entomol* 52, 81-106.
- Fine, J.D., 2020. Evaluation and comparison of the effects of three insect growth regulators on honey bee queen oviposition and egg eclosion. *Ecotoxicol Environ Saf* 205, 111142.
- Fisher, A., Rangel, J., 2018. Exposure to pesticides during development negatively affects honey bee (*Apis mellifera*) drone sperm viability. *PLoS One* 13, e0208630.
- Forfert, N., Troxler, A., Retschnig, G., Gauthier, L., Straub, L., Moritz, R.F.A., al, e., 2017. Neonicotinoid pesticides can reduce honeybee colony genetic diversity. *PLoS One* 12, e0186109.



- Gary, N.E., 1962. Chemical Mating Attractants in the Queen Honey Bee. *Science* 136, 773-774.
- Gill, R.J., Ramos-Rodriguez, O., Raine, N.E., 2012. Combined pesticide exposure severely affects individual- and colony-level traits in bees. *Nature* 491, 105–108.
- Hallmann, C.A., Sorg, M., Jongejans, D., Siepel, H., Hofland, N., Schwan, H., Stenmans, W., Müller, A., Sumser, H., Hötter, T., Goulson, D., De Kroon, H., 2017. More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas. *Plos one* 12.
- Henry, M., Béguin, M., Requier, F., Rollin, O., Odoux, J.F., Aupinel, P., Aptel, J., Tchamitchian, S., Decourtye, A., 2012. A common pesticide decreases foraging success and survival in honeybees. *Science* 336, 348-350.
- Kairo, G., Biron, D.G., Ben Abdelkader, F., al, e., 2017a. Nosema ceranae, Fipronil and their combination compromise honey bee reproduction via changes in male physiology. *Sci Rep* 7, 8556
- Kairo, G., Poquet, Y., Haji, H., Tchamitchian, S., Cousin, M., Bonnet, M., Brunet, J.L., 2017b. Assessment of the toxic effect of pesticides on honey bee drone fertility using laboratory and semifield approaches: A case study of fipronil. *Environ Toxicol Chem* 36, 2345-2351.
- Kairo, G., Provost, B., Tchamitchian, S., Ben Abdelkader, F., Bonnet, M., Cousin, M., J, Benet, P., Kretschmar, A., Belzunces, L.P., Brunet, J.L., 2016. Drone exposure to the systemic insecticide Fipronil indirectly impairs queen reproductive potential. *Sci Rep* 6, 31904.
- Keeling, C.I., Slessor, K.N., Higo, H.A., Winston, M.L., 2003. New components of the honey bee (*Apis mellifera* L.) queen retinue pheromone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 4486-4491.
- Kocher, S., Richard, F.-J., Tarpay, D., Grozinger, C.M., 2009. Queen reproductive state modulates pheromone production and queen-worker interactions in honey bees. *Behavioral Ecology* 20, 1007-1014.
- Koeniger, N., Koeniger, G., 2000. Reproductive isolation among species of the genus *Apis*. *Apidologie* 31, 313-339.
- Kraus, F., Neumann, P., van Praagh, J., Moritz, R., 2004. Sperm limitation and the evolution of extreme polyandry in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Behav. Ecol. Sociobiol* 55, 494-501.
- Liao, L.H., Wu, W.Y., Dad, A., Berenbaum, M.R., 2019. Fungicide suppression of flight performance in the honeybee (*Apis mellifera*) and its amelioration by quercetin. *Proc Biol Sci* 286, 20192041.
- Mattila, H.R., Seeley, T.D., 2007. Genetic diversity in honey bee colonies enhances productivity and fitness. *Science* 317, 362-364.
- McAfee, A., Metz, B.N., Milone, J.P., Foster, L.J., Tarpay, D.R., 2022. Drone honey bees are disproportionately sensitive to abiotic stressors despite expressing high levels of stress response proteins. *Communications Biology* 5, 141.
- McAfee, A., Milone, J.P., Metz, B., McDermott, E., Foster, L.J., Tarpay, D.R., 2021. Honey bee queen health is unaffected by contact exposure to pesticides commonly found in beeswax. *Sci Rep* 11, 15151.
- Milone, J.P., Tarpay, D.R., 2021a. Effects of developmental exposure to pesticides in wax and pollen on honey bee (*Apis mellifera*) queen reproductive phenotypes. *Sci Rep* 11, 1020.
- Milone, J.P., Tarpay, D.R., 2021b. Effects of developmental exposure to pesticides in wax and pollen on honey bee (*Apis mellifera*) queen reproductive phenotypes. *Sci. Rep.* 11, 1020.
- Minnameyer, A., Strobl, V., Bruckner, S., Camenzind, D.W., Van Oystaeyen, A., Wäckers, F., , Straub, L., 2021. Eusocial insect declines: Insecticide impairs sperm and feeding glands in bumblebees. *Sci Total Environ* 785, 146955.
- Neumann, P., Carreck, N.L., 2010. Honey bee colony losses. *J Apic Res* 49, 1-6.
- Oliver, R.P., Hewitt, H.G., 2014. *Fungicides in Crop Protection*. 2nd Edition.
- Papach, A., Fortini, D., Grateau, S., Aupinel, P., Richard, F.J., 2017. Thiamethoxam and A. Foulbrood: in vitro effects on mortality & cognition of honey bee. *J Apic Res* 56, 475-486.
- 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.
- Plettner, E., Slessor, K., Winston, M., Oliver, J., 1996. Caste-Selective Pheromone Biosynthesis in Honeybees. *Science* 271, 1851-1853.
- Richard, F.-J., Schal, C., Tarpay, D., Grozinger, C.M., 2011. Effects of instrumental insemination and insemination quantity on Dufour's gland chemical profiles and vitellogenin expression in honey bee queens (*Apis mellifera*). *J. Chem. Ecol.* 37, 1027-1036.



- Richard, F.-J., Tarpy, D.R., Grozinger, C.M., 2007. Effects of insemination quantity on honey bee queen physiology. *PloS ONE* 2, e980.
- Sandrock, C., Tanadini, M., Tanadini, L.G., Fauser-Misslin, A., Potts, S.G., Neumann, P., 2014. Impact of Chronic Neonicotinoid Exposure on Honeybee Colony Performance and Queen Supersedure. *Plos One* 9, 13.
- Siviter, H., Koricheva, J., Brown, M.J.F., Leadbeater, E., 2018. Quantifying the impact of pesticides on learning and memory in bees. *J Appl Ecol* 55, 2812-2821.
- Straub, L., Villamar-Bouza, L., Bruckner, S., Chantawannakul, P., Gauthier, L., Khongphinitbunjong, K., ., Williams, G.R., 2016. Neonicotinoid insecticides can serve as inadvertent insect contraceptives. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences* 283, 20160506.
- Tison, L., Duer, A., Púčíková, V., Greggers, U., Menzel, R., 2020. Detrimental effects of clothianidin on foraging and dance communication in honey bees. *Plos One* 15, e0241134.
- Traynor, K.S., vanEngelsdorp, D., Lamas, Z.S., 2021. Social disruption: Sublethal pesticides in pollen lead to *Apis mellifera* queen events and brood loss. *Ecotoxicol Environ Saf* 214, 112105.
- Vanbergen, A.J., The insect pollinators initiative, 2013. Threats to an ecosystem service: pressures on pollinators. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 11, 251–259.
- Walsh, E.M., Sweet, S., Knap, A., Ing, N., Rangel, J., 2020. Queen honey bee (*Apis mellifera*) pheromone and reproductive behavior are affected by pesticide exposure during development. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 74, 14.
- Wang, Y., Kaftanoglu, O., Brent, C.S., Page, R.E., Amdam, G.V., 2016. Starvation stress during larval development facilitates an adaptive response in adult worker honey bees (*Apis mellifera* L.). *J Exp Biol* 219, 949-959.
- Williams, G.R., Troxler, A., Retschnig, G., Roth, K., Yañez, O., Shuttler, D., Gauthier, L., 2015. Neonicotinoid pesticides severely affect honey bee queens. *Sci Rep* 5, 14621.
- Winston, M., 1987. The biology of the honey bee. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Wu-Smart, J., Spivak, M., 2016. Sub-lethal effects of dietary neonicotinoid insecticide exposure on honey bee queen fecundity and colony development. *Sci Rep* 6, 32108.
- Yang, Y., Ma, S., Liu, F., Wang, Q., Wang, X., Hou, C., Wu, Y., Gao, J., Zhang, L., Liu, Y., Diao, Q., Dai, P., 2020. Acute and chronic toxicity of acetamiprid, carbaryl, cypermethrin and deltamethrin to *Apis mellifera* larvae reared in vitro. *Pest Manag. Sci.* 76, 978-985.
- Zattara, E., Aizen, M., 2021. Worldwide occurrence records suggest a global decline in bee species richness *One Earth* 4, 114-123.

Pour citer cet article : Freddie-Jeanne Richard, Maxime Pineaux. EXPLORA - conséquences non létales de l'exposition aux pesticides sur les reines *Apis mellifera*. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.88-98. [10.17180/ciag-2025-vol105-art08](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art08)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.



Vers des approches respectueuses de la santé humaine et des écosystèmes dans les pratiques agricoles

Sonia LEQUIN¹, Sibylle DE-TARLE², Xavier REBOUD¹, Isabelle BALDI³, Juan-Manuel ARIZA-CHACON⁴, Stéphane PESCE⁵, Sylvain CHAMOT⁶, Gérard BERNADAC⁷, Anthony BERTUCCI⁸

¹ INRAE Bourgogne Franche-Comté, 17 rue Sully, 21065 Dijon Cedex

² ANIMAGRO, 22 Rue De Beg er Yard 56000 Vannes

³ UNIVERSITE DE BORDEAUX, 146 rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux

⁴ INRAE, Oniris, BIOEPAR, 44300 Nantes, France

⁵ INRAE UR RiverLy, 5 rue de la Doua, CS 20244, 69625 Villeurbanne Cedex

⁶ Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales des Hauts-de-France – site d'Amiens, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens, France et Péritox (UMR_I 01), UPJV/INERIS, UPJV, Amiens, France

⁷ MSA Paris

⁸ IFREMER, Centre Atlantique - Rue de l'Ile d'Yeu - BP 21105 - 44311 Nantes Cedex 03

Correspondance : xavier.reboud@inrae.fr

DOI : <https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art09>

Résumé

La table ronde du 6 février 2025 à l'ONIRIS de Nantes, co-organisée par les Carrefours de l'Innovation INRAE et ECOPHYTO recherche & innovation, a repris et étendu l'exposé des effets des produits phytopharmaceutiques (PPP) sur la santé humaine et les écosystèmes. Les PPP, conçus pour cibler ravageurs et maladies, affectent aussi des organismes non ciblés, provoquant maladies humaines (cancers, maladies neurologiques, respiratoires) et déséquilibres écologiques. Des recherches solides, dont une expertise de l'INSERM, établissent le degré de fiabilité des liens entre exposition aux PPP et diverses pathologies, surtout chez les travailleurs agricoles, mais aussi chez les enfants exposés in utero. Sur le plan environnemental, une expertise INRAE-Ifremer révèle des contaminations généralisées impactant gravement la biodiversité (abeilles, oiseaux, invertébrés) jusqu'au sein même du milieu marin. Le concept de "symbiotoxicité" vient souligner les perturbations du microbiome des organismes, accentuant leur vulnérabilité. La recherche manque encore de données sur les produits de dégradation des PPP et leurs effets combinés (effets cocktail). Des programmes de formation comme le Master 'One Health' visent à former des professionnels capables d'aborder ces enjeux de manière systémique. Un fonds d'indemnisation soutient depuis 2020 les victimes des PPP, y compris les enfants exposés avant la naissance. Des consultations pédiatriques spécialisées émergent pour mieux accompagner les familles. L'ensemble des travaux menés appelle sans équivoque à une transition agroécologique rapide et généralisée devant conduire à des changements profonds dans les pratiques agricoles, bien qu'à l'heure actuelle, le choix semble plutôt s'orienter vers une approche graduelle et des actions pragmatiques que l'on peut conduire sans bouleverser les bases du choix actuel d'agriculture.

Mots-clés : produits phytopharmaceutiques, exposition, « One Health », transition agroécologique, enseignement, médecine, recherches, alternatives, reconception, bien commun, action publique

Abstract: Towards approaches that respect human health and ecosystems in agricultural practices



The February 6, 2025 roundtable at ONIRIS in Nantes, co-organized by Carrefours de l'Innovation INRAE and ECOPHYTO recherche & innovation, took up and extended the presentation of the effects of plant protection products (PPPs) on human health and ecosystems. PPPs, designed to target pests and diseases, also affect non-target organisms, causing human illnesses (cancers, neurological and respiratory diseases) and ecological imbalances. Solid research, including an INSERM report, has established the degree of reliability of the links between exposure to PPPs and various pathologies, especially among agricultural workers, but also among children exposed in utero. On the environmental front, an INRAE-Ifrémer study reveals widespread contamination, with a serious impact on biodiversity (bees, birds, invertebrates) and even the marine environment. The concept of "symbiototoxicity" underlines the disruption of organisms' microbiomes, accentuating their vulnerability. Research is still lacking data on PPP degradation products and their combined effects (cocktail effects). Training programs such as the 'One Health' Master's degree aim to train professionals capable of tackling these issues in a systemic way. Since 2020, a compensation fund has been supporting PPP victims, including children exposed before birth. Specialized pediatric consultations are emerging to provide better support for families. All this work unequivocally calls for a rapid and widespread agro-ecological transition, leading to far-reaching changes in farming practices, although at present the choice seems to be more towards a gradual approach and pragmatic actions that can be carried out without upsetting the foundations of the current choice of agriculture.

Keywords: phytopharmaceutical products, exposure, "One health", agro-ecological transition, biodiversity, teaching, medicine, research, alternatives, redesign, common good, public action

1. Contexte

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une définition de la santé environnementale qui inclut la santé humaine²⁰, mettant en avant son caractère global ce qui est pertinent. Cependant, le fait que ces différentes dimensions de la santé soient gérées par des disciplines variées, soulève des questions sur la capacité de porter des travaux d'interface. Cela nous a amenés à mettre l'accent sur chacune des facettes (humaine et écosystèmes) afin de mieux aborder les besoins nécessaires pour les travaux transversaux. Par ailleurs, la définition de la santé humaine fait encore l'objet de débats concernant son périmètre²¹, ce qui démontre que cette question de définition reste d'ordre scientifique.

La table ronde organisée dans le cadre du Carrefour de l'innovation INRAE du 6 février 2025 à l'ONIRIS de Nantes « Produits phytopharmaceutiques, santé humaine et des écosystèmes : des expositions aux impacts. Résultats de recherche et perspectives » visait à débattre des conséquences des effets des Produits Phytopharmaceutiques (PPP) sur la santé humaine et les écosystèmes sous l'éclairage qu'apporte l'amélioration des techniques d'investigation. Des intervenants experts en santé publique, médecine du travail, écologie, écotoxicologie et microbiologie ont partagé leurs connaissances sur les interactions complexes entre PPP, santé humaine et environnement pour conclure, au regard des

²⁰ « D'après l'OMS, la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures. », <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/#:~:text=D'apr%C3%A8s%20l'OMS%2C,et%20esth%C3%A9tiques%20de%20notre%20environnement>

²¹ Lefrançois T., Angot J-L., Autran B., Bukachi S A., Claverie de Saint-Martin E., Giraudoux P., Lefrançois E., Lina b., Oanh K. T. H., Obura D. O., Delfraissy J-F., 2025. A new definition of human health is needed to better implement One Health, The Lancet, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01015-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01015-3)



données scientifiques probantes disponibles, que cette prise en considération conduisait à un nécessaire changement des pratiques agricoles à courte échéance.

2. Problématique

Les PPP sont composés d'une ou plusieurs substances actives qui exercent une action sur le vivant en ciblant les ravageurs et maladies des cultures. Par manque de spécificité, leurs mécanismes d'action peuvent impacter aussi des organismes non ciblés. Ainsi, des études menées depuis plus de 50 ans ont établi un lien de causalité avéré entre l'exposition à certains PPP et plusieurs pathologies animales et humaines et/ou dysfonctionnements des écosystèmes ayant conduit à des retraits de plusieurs familles chimiques. On peut toutefois suspecter que l'on n'a pas fait le tour des voies d'implications des PPP via des mécanismes encore peu ou pas explorés. Ces travaux questionnent directement les enjeux sanitaires et environnementaux liés à l'usage des PPP. Face à un bilan où ce que l'on perd excède possiblement ce que l'on gagne, les travaux viennent ainsi souligner l'urgence de passer à l'action (pour éviter l'occurrence de ces maladies et dérèglements). La piste la plus souvent évoquée consiste à déployer des pratiques agroécologiques pour en faire le socle d'une agriculture plus sobre, plus vertueuse mais pas nécessairement moins productive. Cette ambition a bénéficié d'une impulsion gouvernementale qui s'est traduite pour la France par l'inscription de l'agroécologie à l'article premier du code rural depuis le vote de la loi d'avenir du 13 octobre 2014.

3. Connaissances actuelles sur les effets des PPP sur les organismes non cibles

3.1. Impacts sur la santé humaine

Des recherches menées depuis plus de 50 ans montrent sans ambiguïté, notamment par croisement des approches épidémiologiques et toxicologiques, que les impacts des PPP sur la santé humaine sont néfastes et d'une ampleur longtemps insoupçonnée. Les présomptions de lien entre l'exposition à ces substances en milieu professionnel et certaines pathologies telles que les cancers, les maladies neurologiques et les maladies respiratoires ont été confirmées ou renforcées. Une expertise collective²², coordonnée par l'INSERM, qui a commencé en 2013 et qui a été complétée en 2021, dresse une synthèse des connaissances actuelles. Concernant les présomptions fortes, nous pouvons citer les lymphomes malins non hodgkiniens, le myélome multiple, le cancer de la prostate, la maladie de Parkinson, les troubles cognitifs, la bronchopneumopathie chronique obstructive et la bronchite chronique. Ces liens ont été mis en évidence essentiellement chez les professionnels agricoles. Mais une autre population est aussi vulnérable : ce sont les enfants lorsqu'ils sont exposés, *in utero* ou après leur naissance²³. Des études conduisent à une présomption forte de lien entre ces expositions et le développement, chez ces enfants, de leucémies et de tumeurs du système nerveux central. Des liens avec le développement de troubles du comportement et de malformations congénitales sont également constatés. Certaines de ces maladies²⁴ donnent actuellement lieu à des indemnisations des victimes, adultes comme enfants. L'ampleur des éléments réunis ainsi que l'alignement de conclusions allant dans le même sens plaident pour des changements qui ne peuvent plus être à la marge mais nécessitent une refonte profonde des modèles de production des denrées agricoles.

²² <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>

²³ Zeina Halbouty, Pierre Tourneux, Elodie Haraux, Karen Chardon, Impact de l'exposition prénatale et postnatale aux pesticides sur les nouveau-nés et nourrissons, Perfectionnement en Pédiatrie, 2025, ISSN 2588-932X, <https://doi.org/10.1016/j.perped.2025.04.003>.

²⁴ Rapport d'activité du fonds d'indemnisation des victimes p.25 <https://fonds-indemnisation-pesticides.fr/wp-content/uploads/2024/08/Rapport-activite-2023.pdf>



3.2. Impacts sur la biodiversité et les écosystèmes

Comme pour la santé humaine, une expertise collective²⁵ a été coordonnée par INRAE et l'Ifremer, sur les effets des PPP sur la biodiversité et les services écosystémiques. Les résultats ont été communiqués en 2022. L'analyse du contenu de près de 4 500 références scientifiques dresse un bilan consensuel sur l'omniprésence de la contamination par les PPP de tous les compartiments de l'environnement (dont le milieu marin) avec des impacts sur la biodiversité à plusieurs niveaux. La très grande majorité des études ont été menées dans les territoires agricoles et délivrent des conclusions incontestables. Dans ces territoires, les principaux organismes affectés par la contamination sont les invertébrés terrestres ou aquatiques, incluant les insectes et notamment les abeilles et les oiseaux. L'impact avéré sur ces populations résulte d'une combinaison d'effets directs d'exposition et d'effets indirects, tels que la diminution ou la dégradation des ressources dont la biodiversité a besoin. Cette analyse souligne par exemple la place des PPP comme une cause majeure du déclin de la biodiversité des oiseaux à l'échelle européenne. Les PPP permettent la simplification des rotations qui elle-même conduit à restreindre la biodiversité accueillie. Des fonctionnalités de régulations ou de pollinisation peuvent en être affectées.

3.3. Concept de symbiototoxicité

Au-delà de leurs effets directs sur des organismes non ciblés — tels que des atteintes à la reproduction (reprotoxicité), au système nerveux (neurotoxicité) ou au système immunitaire (immunotoxicité) — les PPP peuvent aussi agir de manière indirecte en perturbant le microbiome des êtres vivants. Ce microbiome, composé d'une multitude de micro-organismes (bactéries, archées, virus, champignons, protozoaires, etc.) présents à la surface ou à l'intérieur des organismes, joue un rôle essentiel dans leur santé. Il contribue notamment à leur immunité et à la production de molécules vitales que l'hôte ne peut synthétiser seul. Or, certaines composantes du microbiome sont sensibles aux PPP : leur exposition peut altérer sa composition et son fonctionnement, compromettant ainsi la physiologie et la santé des organismes hôtes (par exemple, leur capacité à se nourrir ou à maintenir une réponse immunitaire efficace). En outre, la dégradation de ces substances par des bactéries du microbiome peut générer des métabolites toxiques, parfois plus dangereux encore que la molécule initiale. C'est dans ce contexte que les recherches menées dans le cadre de la Chaire bleue²⁶ « Contaminants, mer et santé » de l'Ifremer ont introduit le concept de « symbiototoxicité »²⁷, pour désigner cette toxicité indirecte, médiée par la perturbation du microbiome. Par exemple, l'Ifremer étudie depuis plusieurs années l'impact de virus infectant les huîtres²⁸. Une étude en cours s'intéresse aux modifications du microbiome chez des huîtres juvéniles infectées par le virus OsHV1 (Ostreid Herpes Virus 1), avec ou sans exposition préalable à des PPP, afin de déterminer si une altération du microbiome peut aggraver l'infection virale avec des incidences sur l'immunité de l'hôte.

²⁵ <https://www.inrae.fr/actualites/impacts-produits-phytopharmaceutiques-biodiversite-services-ecosystemiques-resultats-lexpertise-scientifique-collective-inrae-ifremer>

²⁶ Dispositif de recherche qui s'inscrit dans le cadre du plan d'investissement scientifique exceptionnel de l'IFREMER. Il a pour objectif d'accélérer et amplifier la mise en œuvre de son plan stratégique à l'horizon 2030 et de contribuer aux objectifs de la décennie des Nations Unies pour les sciences océaniques au service du développement durable.

²⁷ Anthony Bertucci, Symbiototoxicity: The Ability of Environmental Stressors to Damage Healthy Microbiome Structure and Interactions with the Host. *Environmental Toxicology and Chemistry* 42, 979-981. <https://doi.org/10.1002/etc.5592>

²⁸ Sauvage, C., Pépin, J.F., Lapègue, S., Boudry, P., Renault, T., 2009. Ostreid herpes virus 1 infection in families of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, during a summer mortality outbreak: Differences in viral DNA detection and quantification using real-time PCR. *Virus Research* 142, 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.02.013>



3.4. Besoin de connaissances scientifiques subsistant face à la diversité des contaminants, incluant les produits de transformation des PPP

Les recherches ont considérablement progressé sur ces thématiques, mais des zones d'ombre subsistent, notamment en ce qui concerne les produits de transformation des PPP. La plupart des études se concentrent encore sur les molécules mères, alors que celles-ci peuvent se dégrader en plusieurs dizaines, voire centaines, de composés. Ces produits de dégradation sont pourtant peu étudiés, en grande partie parce qu'ils ne sont généralement pas disponibles dans le commerce, ce qui complique leur analyse écotoxicologique. Par ailleurs, une problématique majeure reste celle des effets dits « cocktails », liés aux interactions entre plusieurs PPP, leurs produits de transformation, ou encore d'autres polluants co-présents dans l'environnement. La caractérisation de ces mélanges, tout comme l'évaluation de leurs effets, soulève encore de nombreux défis conceptuels et méthodologiques. Il est actuellement hors d'atteinte d'envisager l'étude de l'ensemble des combinaisons possibles. La modélisation apparaît donc comme une piste prometteuse pour surmonter cet obstacle et mieux intégrer la complexité des milieux naturels. Cela implique également de recourir à des approches plus globales et systémiques.

Malgré ces limites, l'accumulation de données scientifiques peut désormais être jugée suffisante pour justifier un passage rapide de la connaissance à l'action.

4. Education, sensibilisation et accompagnement professionnel

Certains programmes de formation, comme les Masters fondés sur l'approche « One Health » (Une seule santé), visent à doter les professionnels d'une compréhension globale des principaux défis sanitaires émergents et des différents acteurs qui influencent la santé aux niveaux humain, animal et environnemental. Ces formations permettent de développer des compétences transversales en gestion et communication, couplées à des connaissances en identification et analyse des risques. Elles offrent ainsi une meilleure compréhension des interactions complexes entre les risques sanitaires et les populations concernées (animaux, humains, végétaux), tout en analysant leurs conséquences sur l'environnement. L'enjeu pour ces programmes est de décroiser les disciplines : sciences vétérinaires, agronomie, médecine, écologie... C'est le cas du Master One Health-Emerge²⁹ qui « forme des managers capables de faire face à la complexité des enjeux liés aux productions et à la transformation des denrées alimentaires et aux défis sanitaires émergents » (e.g. exposition aux PPP). Le fait de chercher à positionner ces contributions sous une même bannière « une seule santé » peut être vu comme un moyen de développer une vision systémique et partagée de ce que recouvre le concept de santé globale.

5. Reconnaissance des maladies professionnelles et indemnisation des victimes

Malgré l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI), les travailleurs agricoles exposés aux PPP restent confrontés à un risque récurrent de contamination. Toutefois, dans le cadre du suivi en santé au travail, il demeure difficile d'évaluer précisément si le niveau d'exposition présente un danger pour la santé, notamment en raison de l'absence de valeurs seuils ou d'indicateurs biologiques d'exposition et de marqueurs d'effet.

Créé en 2020, le fonds d'indemnisation des victimes de pesticides³⁰ vise à soutenir les personnes affectées par l'usage de ces substances. Géré par la Mutualité sociale agricole (MSA), il prend en charge les soins médicaux, attribue des rentes et statue sur les recours. Ce fonds est alimenté par une part de la redevance pour pollution diffuse, prélevée sur les ventes de pesticides, à laquelle s'ajoute un pourcentage du chiffre d'affaires des entreprises phytosanitaires.

²⁹ <https://www.oniris-nantes.fr/formations/les-masters/master-one-health-emerge>

³⁰ <https://fonds-indemnisation-pesticides.fr/le-fonds-dindemnisation/>



En 2024, environ 1 000 dossiers sont attendus en France (métropole et les outre-mer), provenant de personnes relevant de divers régimes de sécurité sociale. Pour qu'un dossier soit recevable, la pathologie doit être reconnue comme maladie professionnelle, sur la base de la présomption d'origine, dès lors que les critères inscrits dans les tableaux de maladies professionnelles³¹ sont réunis. Ces tableaux sont élaborés par consensus au sein de la Commission supérieure des maladies professionnelles (COSMAP).

Le fonds prévoit également une indemnisation pour les enfants exposés *in utero* via un des parents. Une « commission des enfants » a ainsi été mise en place pour traiter ces situations.

Depuis octobre 2023, une consultation spécialisée « Pesticides et pathologies pédiatriques » est proposée au CHU Amiens-Picardie. Elle a pour but de fournir un avis d'expert sur les liens possibles entre l'exposition professionnelle parentale aux pesticides — durant la grossesse ou avant la conception — et certaines pathologies chez l'enfant : leucémies, tumeurs cérébrales, hypospadias ou fentes labio-palatines. Ce service accompagne les familles dans leurs démarches auprès du fonds. Un questionnaire rétrospectif³² permet de retracer les activités professionnelles des parents pour identifier d'éventuelles expositions. Ce type d'initiative mériterait d'être généralisé à l'échelle nationale.

Par ailleurs, des projections ont été conduites qui anticipent le nombre de dossiers que le fonds pourrait avoir à gérer, toutes les victimes ne s'étant pas encore manifestées.

6. Recommandations

6.1. Renforcer la prévention et l'implication de tous les maillons de la chaîne de valeur

Il est impératif de reconnaître que le recours aux indemnités ne constitue pas une réponse durable aux enjeux posés par l'usage des PPP. Ces mesures ne traitent qu'une partie des conséquences déjà avérées, sans jamais s'attaquer aux causes profondes. Pour protéger efficacement l'environnement et la santé humaine, il est impératif de renforcer les actions de prévention et d'améliorer l'accompagnement des acteurs concernés — au-delà des dispositifs actuels tels que le Certiphyto³³.

La prévention passe notamment par le développement, la diffusion et l'adoption de pratiques agricoles alternatives aux PPP. Pour cela, un soutien ciblé pourrait prendre une ou plusieurs des trois formes souvent mentionnées : d'incitations financières (subventions, crédits d'impôt), de dispositifs assurantiels permettant de partager les risques, ainsi que d'un accompagnement technique adapté aux réalités de terrain. À titre d'exemple, un crédit d'impôt a été prévu pour accompagner la réduction de l'usage du glyphosate, bien que ce dispositif n'ait pas explicitement intégré les enjeux de santé publique.

Cependant, le changement ne peut reposer uniquement sur les agriculteurs. Il faudra impliquer l'ensemble des maillons de la chaîne de valeur — semenciers, coopératives, distributeurs, transformateurs, négociants et consommateurs — en favorisant la collaboration intersectorielle et en valorisant ces efforts par des mécanismes de labellisation. Réduire la pression économique sur les producteurs est une condition *sine qua non* pour permettre la transition vers des systèmes plus durables. Aujourd'hui, les logiques de marché les contraignent encore trop souvent à maintenir des pratiques agricoles peu vertueuses.

En réalité, si l'on intégrait l'ensemble des externalités — positives comme négatives — liées à l'utilisation des PPP, les systèmes conventionnels apparaîtraient bien plus coûteux que les alternatives plus durables. Des politiques publiques ambitieuses sont donc nécessaires pour faire émerger un modèle agricole capable d'intégrer ces coûts cachés. Cela suppose la mise en place de régulations

³¹ <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp.html>

³² https://www.chu-amiens.fr/wp-content/uploads/2024/02/Questionnaire-PESTIPEDIA-v2-23_02_2024.

³³ <https://www.franceagrimer.fr/Appui-aux-filieres/Certiphyto/Presentation-du-Certiphyto>



adaptées, de mécanismes incitatifs et de dispositifs d'assurance, mais aussi une trajectoire politique claire en faveur de la transparence et de la durabilité.

Enfin, il convient de soutenir les travaux d'évaluation sur les retombées économiques des systèmes agricoles reposant davantage sur la prévention et les alternatives aux PPP. Ces systèmes peuvent générer des bénéfices multiples : réduction des coûts de dépollution et de santé publique, amélioration de la qualité de vie dans un environnement plus sain, et engagement responsable en faveur des générations futures. Il faudra toutefois rester attentif aux éventuels effets induits sur la santé par ces modèles agricoles alternatifs, afin de garantir qu'ils soient réellement plus vertueux sur tous les plans.

6.2. Soutien à la recherche et à l'innovation

Le renforcement de la prévention vis-à-vis des personnes peut passer par l'amélioration technologique dans le développement d'une part de matériels et d'équipements de protection plus efficaces pour les agriculteurs, et d'autre part de l'agriculture de précision pour un recours le plus raisonné possible de l'usage des PPP. Ceci conduit à rester dans le modèle actuel, avec des approches d'amélioration de l'efficacité. Toutefois la réduction de l'exposition peut aussi se faire par réduction de l'usage des PPP rendue possible par la mobilisation de la prophylaxie comme base de la protection des cultures. A l'instar du Programme Prioritaire de Recherche (PPR) « Protéger et cultiver autrement »³⁴ coordonné scientifiquement par INRAE, il faut continuer à investir dans les efforts de recherche sur la prophylaxie et la recherche des alternatives durables et des méthodes agricoles respectueuses de l'Homme et de l'environnement (agroécologie, agriculture biologique, agriculture régénératrice, ...) et mobilisant les services écosystémiques, tout en prenant mieux en compte le changement climatique et la raréfaction des ressources, telles que l'eau. Ainsi, les chercheurs et praticiens seront plus fréquemment capables de proposer, d'une part, des solutions pour limiter la contamination et les risques associés à l'utilisation des PPP et de développer, d'autre part, des protocoles concrets, applicables, opérationnels pour pouvoir améliorer l'évaluation de ces risques. Cela pourrait notamment permettre de contribuer à l'amélioration des processus réglementaires qui régissent l'autorisation de mise sur le marché et le cadre d'utilisation des PPP. Il est également important que ces processus puissent être actualisés en fonction des avancées scientifiques et des retours d'expérience du terrain. Un levier peut être d'encourager des collaborations entre institutions de recherche et entreprises privées pour co-concevoir et tester plus systématiquement des solutions innovantes en milieu agricole.

6.3. Faire évoluer les programmes d'enseignement spécialisé et général vers « les produits phytopharmaceutiques, c'est pas automatique »

Pour préparer l'agriculture de demain, l'enseignement (secondaire, université, formation continue) doit systématiser les connaissances sur les externalités des PPP et des solutions durables proposées par les premiers principes de la protection intégrée des cultures. Cette refonte éducative est indispensable pour diffuser les moyens de réduire l'usage des intrants et généraliser des pratiques durables. En favorisant une approche interdisciplinaire (sciences environnementales, biologie, sciences humaines et sociales, sciences politiques...), les institutions éducatives jouent un rôle clé dans la transition vers des pratiques agricoles plus durables. Cette approche favorise une compréhension holistique des enjeux et encourage les futurs professionnels à penser de manière critique et systémique. Cela contribuera non seulement à la santé et au bien-être des futures générations mais aussi à la préservation, voire la restauration de notre environnement. En effet, les jeunes, en tant que futurs consommateurs et potentiels professionnels de l'agriculture, doivent être sensibilisés dès leur plus jeune âge à l'agriculture durable qui trouverait toute sa place comme composante essentielle des programmes scolaires. Il faut toutefois souligner qu'aujourd'hui, le rapport à l'agroécologie chez les élèves est diversement perçu³⁵.

³⁴ <https://www.cultiver-protéger-autrement.fr/le-programme/presentation>

³⁵ [Les élèves des lycées agricoles sont-ils hostiles à l'agroécologie ?](#)



6.4. Sensibiliser et communiquer

Mobiliser le public autour des enjeux des produits phytopharmaceutiques et de leurs risques est essentiel pour créer une conscience collective et favoriser des changements positifs. Le décloisonnement des savoirs entre différents acteurs est une clé pour co-construire des solutions durables et adaptées aux défis actuels. Par exemple, établir des réseaux de partage des connaissances qui relient les différentes parties prenantes autour des questions liées aux PPP et à l'agriculture durable permettrait d'engager les acteurs, de faciliter l'échange d'informations, de bonnes pratiques et d'innovations, faciliter la compréhension mutuelle des enjeux et solutions possibles. Pour faire le lien avec les programmes d'enseignement, des apprenants pourraient être impliqués dans des projets de sensibilisation auprès des communautés locales sur les risques associés aux PPP et les bénéfices des alternatives durables.

Le processus de changement s'inscrit actuellement dans un continuum pragmatique et graduel de réduction de l'usage des PPP, plutôt qu'un arrêt total et immédiat. Les réflexions et recommandations ci-dessus s'insèrent dans ce cadre. Cependant, la mise en lumière des limites du système actuel et des enjeux profonds de santé peut susciter la nécessité d'envisager une véritable rupture de ce système. Cette voie de sortie doit être explorée par la recherche scientifique, en parallèle des recherches sur la réduction des usages.

7. Conclusion

Face à ces enjeux de santé publique et environnementale, la transition vers une agriculture durable est indispensable pour assurer un avenir sain pour tous. La question de la souveraineté alimentaire est une question essentielle pour notre pays ; il semble utile de mettre tout en œuvre pour ne pas être contraint par d'autres pays moins disant de freiner l'évolution positive portée par Ecophyto. Collectivement, il est essentiel de partager les connaissances, d'agir avec responsabilité et de promouvoir des pratiques qui protègent la santé humaine et l'environnement. Nombreuses existent et d'autres restent à inventer. Les responsabilités engagent bien plus largement que les agriculteurs et cela renvoie aux droits et devoirs respectifs de différents acteurs des filières, des territoires et des politiques publiques. La problématique du positionnement du curseur entre une approche graduelle et des transformations radicales reste, à l'heure actuelle, non résolue. Ainsi, en croisant pragmatisme et urgence, nous pouvons arriver aux suggestions suivantes, bien qu'il soit souhaitable d'envisager des transformations plus profondes :

- faire vivre les espaces de dialogue entre chercheurs, agriculteurs, filières, décideurs publics et consommateurs pour bâtir un modèle agricole plus en phase avec les défis contemporains, pour partager les connaissances sur les impacts des produits phytosanitaires sur la santé humaine et l'environnement mais aussi les innovations en matière de protection des cultures (prophylaxie, résistance génétique, agroéquipements, biocontrôle). Il est également indispensable de partager les connaissances sur les coûts cachés, induits par l'utilisation des produits phytopharmaceutiques (coûts de dépollution, soins de santé) susceptibles d'être économisés du fait de la mobilisation de pratiques vertueuses et efficaces ;
- d'être en mesure de mieux remonter les besoins d'innovation et que les moyens d'aides existants soient parfois fléchés sur les actions les plus directement porteuses d'améliorations. Derrière amélioration on peut ranger à part égale, la capacité pour l'agriculteur à mener à bien sa production et que le bilan pour cela soit significativement plus durable ;
- d'intégrer les externalités positives comme négatives dans nos évaluations, formations, décisions politiques et dans nos modèles d'affaires.

Déclaration sur la disponibilité des données et des modèles

Les données qui étayent les résultats évoqués dans cet article sont accessibles sur demande auprès de l'auteur de correspondance de l'article.



Déclaration relative à l'Intelligence artificielle générative et aux technologies assistées par l'Intelligence artificielle dans le processus de rédaction

Les auteurs ont utilisé une technologie assistée par intelligence artificielle lors de la révision de l'article pour reformuler le texte afin de rendre la lecture plus fluide.

ORCIDs des auteurs

Xavier REBOUD : <https://orcid.org/0000-0001-6430-153X>

Isabelle BALDI : <https://orcid.org/0000-0003-0738-2673>

Juan-Manuel ARIZA-CHACON : <https://orcid.org/0000-0001-8525-7080>

Stéphane PESCE : <https://orcid.org/0000-0001-7242-9461>

Sylvain CHAMOT : <https://orcid.org/0000-0001-8769-8090>

Anthony BERTUCCI : <https://orcid.org/0000-0001-5727-7228>

Contributions des auteurs

Sonia LEQUIN : co-auteur

Sibylle DE-TARLE : co-auteur

Xavier REBOUD : co-auteur

Isabelle BALDI : contributeur de la table ronde et relecteur

Stéphane PESCE : contributeur de la table ronde et relecteur

Juan-Manuel ARIZA-CHACON : contributeur de la table ronde et relecteur

Sylvain CHAMOT : contributeur de la table ronde et relecteur

Gérard BERNADAC : contributeur de la table ronde et relecteur

Anthony BERTUCCI : contributeur de la table ronde et relecteur

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas travailler, ne pas conseiller, ne pas posséder de parts, ne pas recevoir de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et ne déclarent aucune autre affiliation que celles citées en début d'article.

Remerciements

Ce travail a bénéficié de l'appui du Comité Stratégique d'Orientation Recherche & innovation (CSO RI) d'Ecophyto II+.

Déclaration de soutien financier

Les auteurs ont bénéficié d'une enveloppe de l'OFB destinée à l'animation de l'axe Ecophyto RI du plan Ecophyto II+.

Pour citer cet article : Sonia Lequin, Sibylle De-Tarlé, Xavier Reboud, Isabelle Baldi, Juan-Manuel Arizachacon, *et al.* Vers des approches respectueuses de la santé humaine et des écosystèmes dans les pratiques agricoles. *Innovations Agronomiques*, 2025, 105, pp.99-107. [10.17180/ciag-2025-vol105-art09](https://doi.org/10.17180/ciag-2025-vol105-art09)



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue *Innovations agronomiques* et son DOI, la date de publication.