



Pesticides et périnatalité: impacts sur la santé du nouveau-né et apports des modèles expérimentaux

Dr Jérôme GAY-QUEHEILLARD (PhD)

Laboratoire PériTox, UMR-I-01, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France

Congrès de la SFT
Lille 27-28 novembre 2018



« Newborn and Pesticides » n =1599 références

- Neonates and pesticides n= 1549; 1949 → 2018
- Pregnancy and pesticides n= 3044; 1950 → 2018



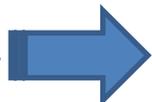
« Pesticides rodents » n =29792 références

- Pesticide gestation rat n= 1607; 1965 → 2018
- Organophosphates development rat n= 445; 1967 (effet embryotoxique du met-parathion) → 2018
- Chlorpyrifos human n= 1233; 1975 → 2018
- Chlorpyrifos intestine human n=12; 2003 → 2018
- Chlorpyrifos intestine rat n=10; 2003 → 2018 (4/10 de PériTox)
- Chlorpyrifos respiration rat n=1 (PeriTox)



Classement des substances

Herbicides
Fongicides
Insecticides...

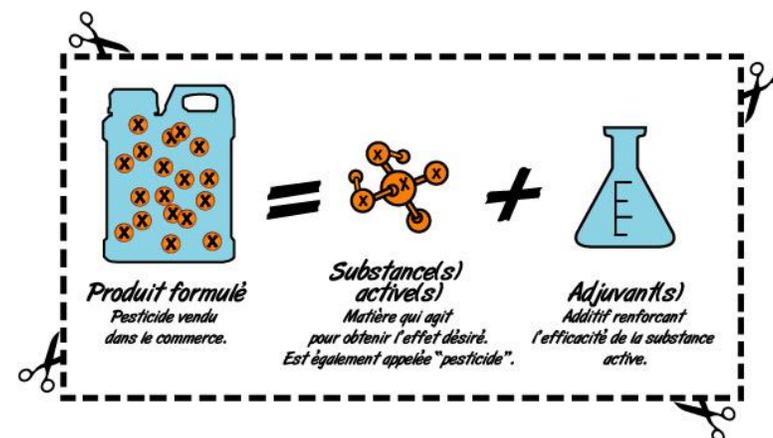


100 familles chimiques:
organophosphorés
organochlorés
carbamates
pyréthrinoïdes
triazines...

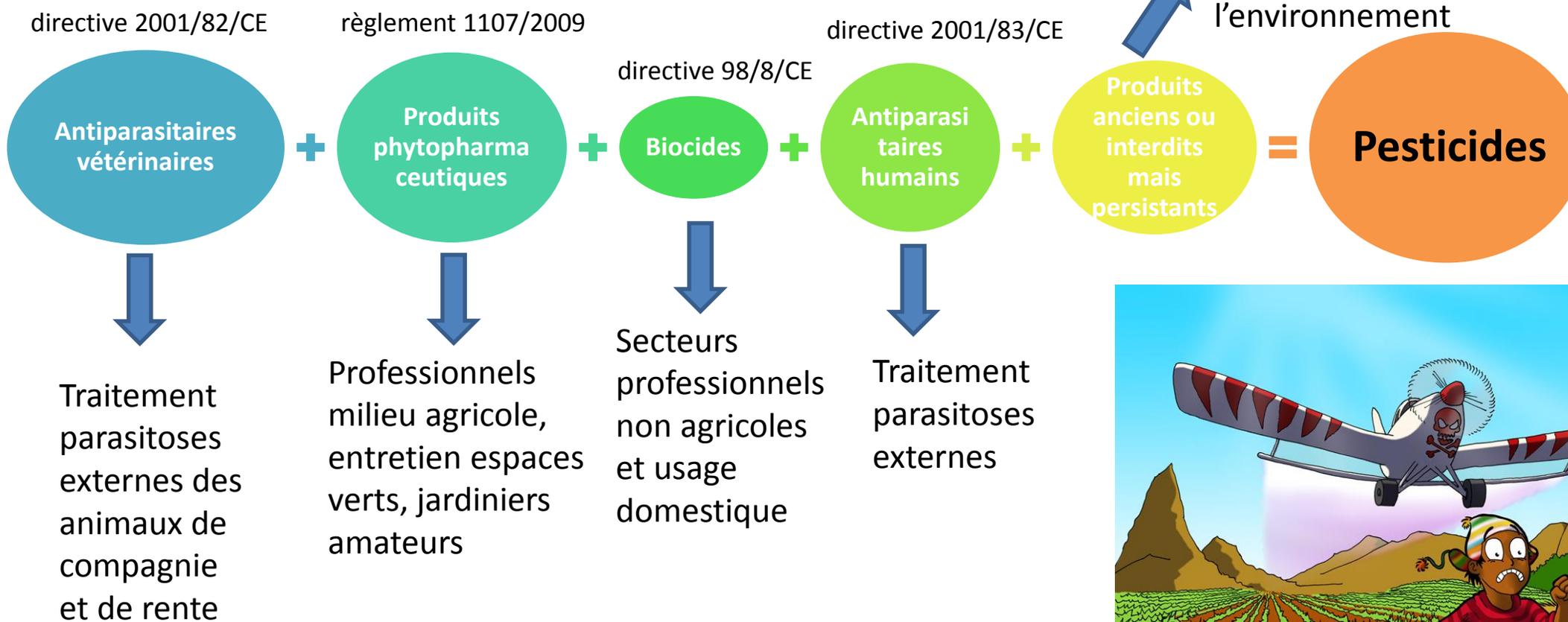


Rémanence envir. variable: de qq heures à plusieurs années (OCs)

10000 formulations commerciales:
molécule active + adjuvant

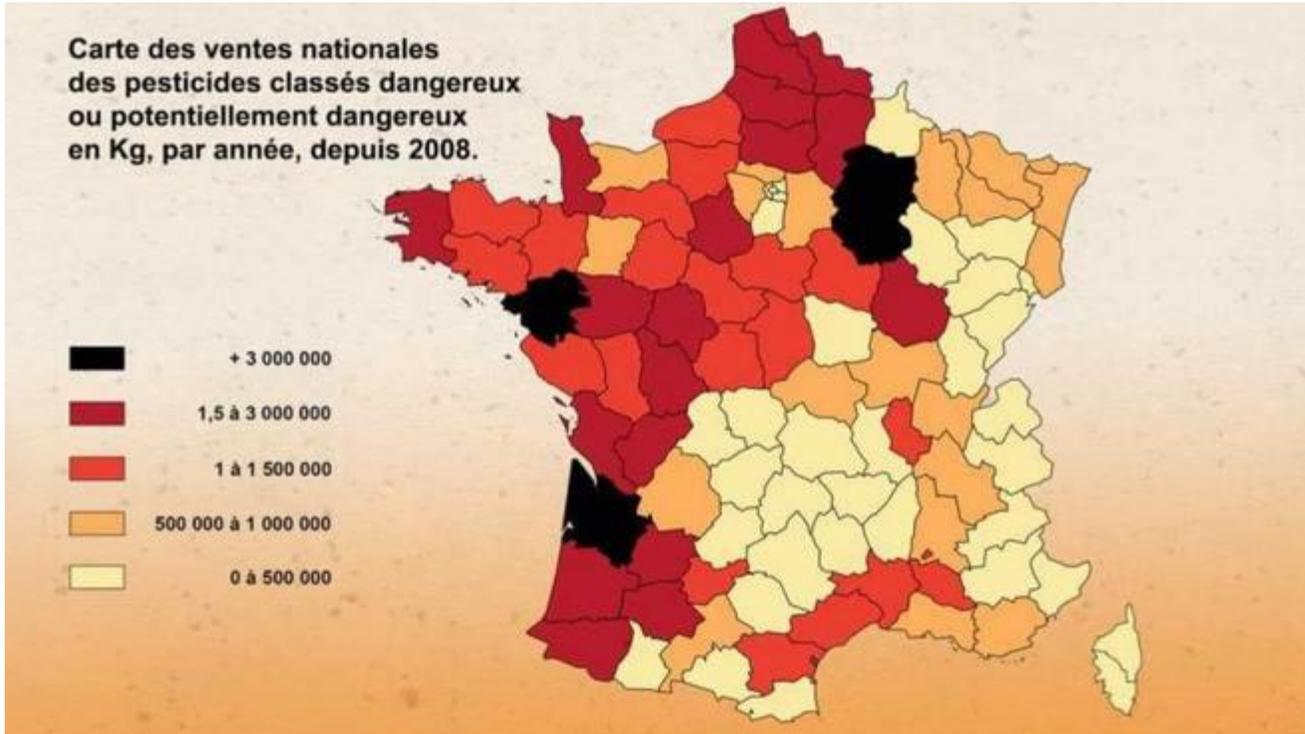


Pesticides et réglementation ?



Adapté de: www.observatoire-pesticides.gouv.fr

Pesticides: utilisation et présence environnementale ?

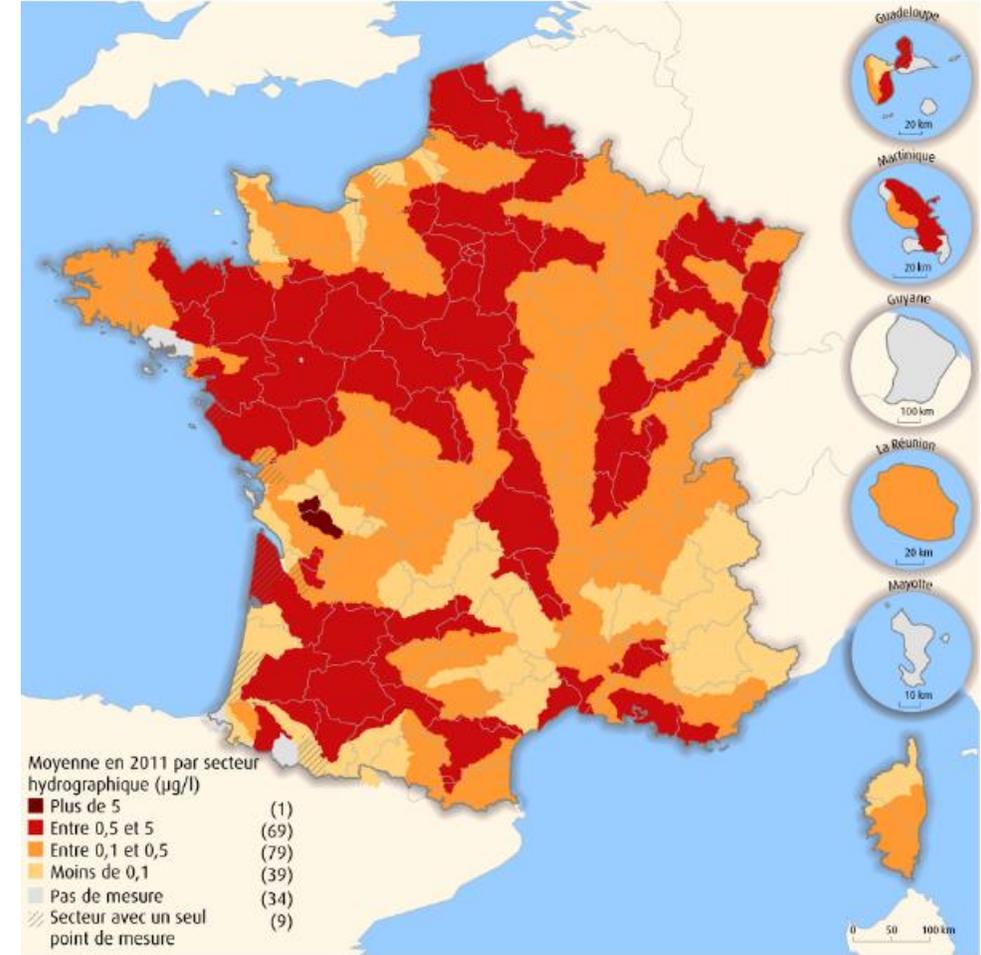


Conso mondiale ↗ depuis 1940

- 0,49 kg/ha en 1961 → 2 kg/ha en 2004

- 20% surface USA et 35% France en traitements

Concentrations moyennes en pesticides dans les cours d'eau



Source: SOeS d'après agences de l'eau et offices de l'eau, 2013 – MEDDE, BD Carthage®, 2012

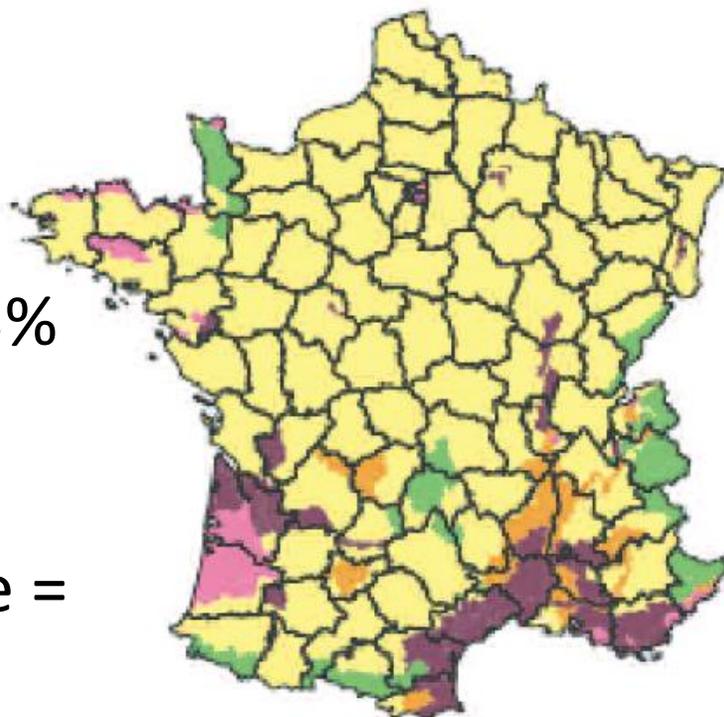
Répartition des petites régions agricoles selon l'origine et le niveau de la pression phytosanitaire (pesticides par hectare)

90%: usage agricole

10%: autres

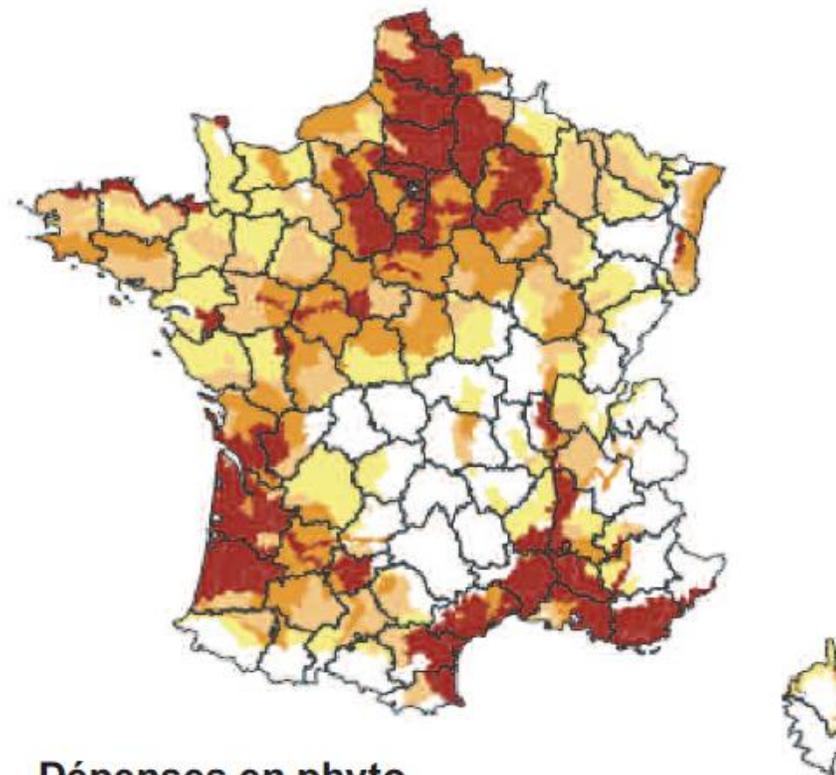
Les plus toxiques: 23%
des ventes (>30% en
Picardie)

France: 50% tonnage =
fongicides



Origine prépondérante

- Grandes cultures
- Horticulture (y c. légumes plein champ)
- Fruits
- Vignes
- Fourrages



Dépenses en phyto en euros par hectare

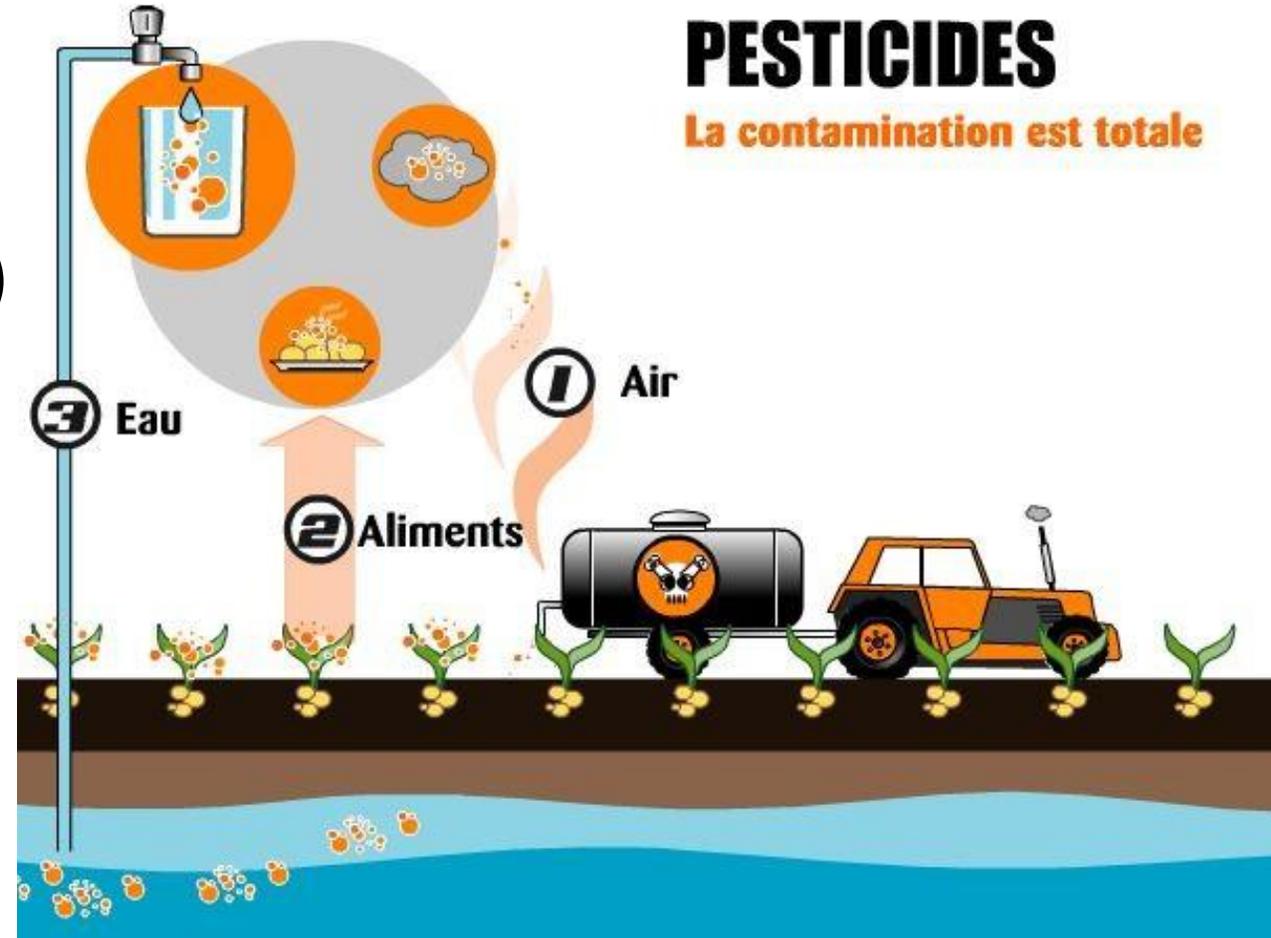
- Inférieures à 37 euros par hectare
- de 38 à 65
- de 65 à 95
- de 95 à 128
- au-delà de 128

Source : Inra, source des données : Agreste - MAAPRAT - SSP

Pesticides: sources d'exposition ?

Sources multiples d'exposition:

- air (intérieur et extérieur)
- eau (souterraine, de surface, littoral...)
- sol
- denrées alimentaires** (y compris certaines eaux de consommation)



Pesticides: dans les aliments?

EAT2 2011 (Anses):

283 subst recherchées dans 194 types d'aliments → 74% non détectées, 73 substances détectées
pyrimiphos methyl, le chlorpyrifos-ethyl, l'iprodione, carbendazime

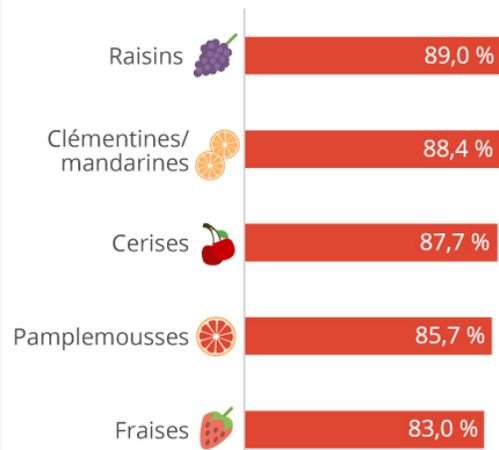
MAIS VTR non dépassée, seule une substance sous hypothèse basse présente un dépassement de VTR (cerise: diméthoate)



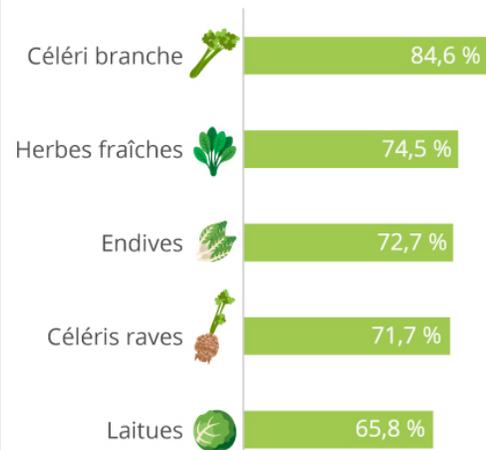
Les fruits et légumes les plus contaminés par les pesticides

Parts des fruits et légumes contenant des résidus de pesticides quantifiables *

Fruits



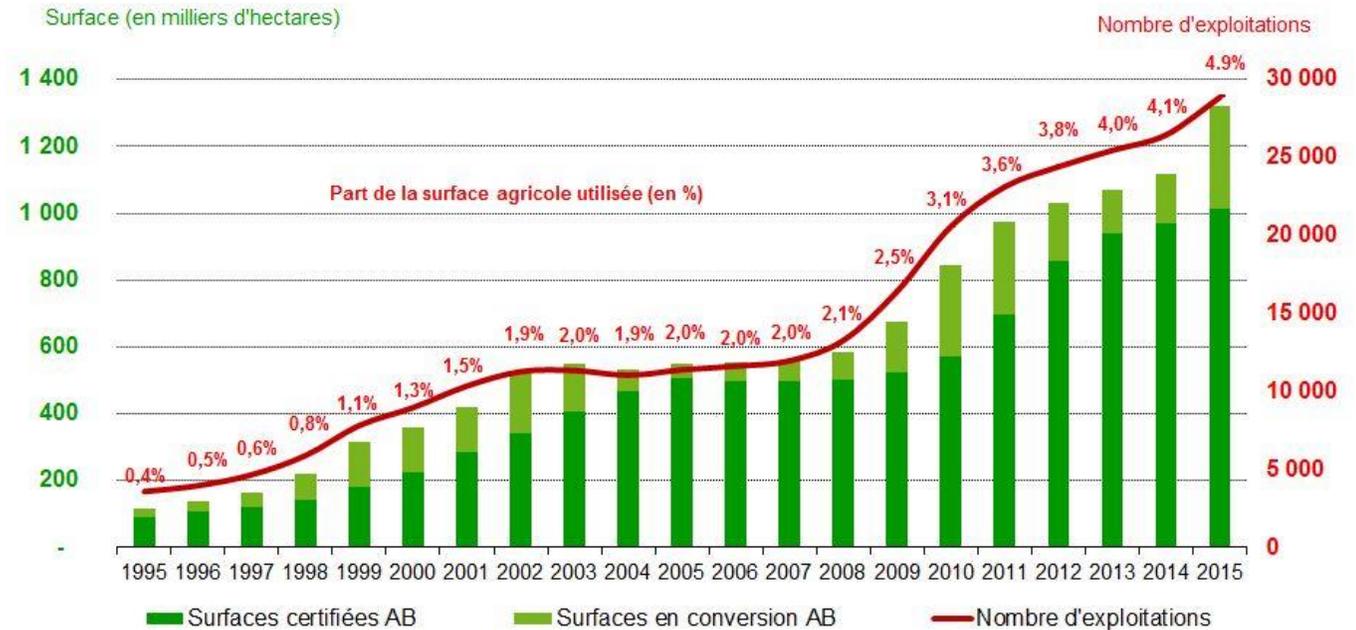
Légumes



* testés sur une période de cinq ans.
@Statista_FR Source : Générations Futures



Évolution des surfaces et des exploitations en agriculture biologique



Note : AB = agriculture biologique.
Champ : France métropolitaine et DOM.
Source : Agence Bio, 2016

Et dans un menu type?

Analyses de la DGCCRF: 2/3 des fraises contiennent des résidus de pesticides et 15% >LMR

Parmi les quelques molécules retrouvées dans un menu type...

Fruits: traitements massifs aux pesticides: moyenne des traitements des pommes en Picardie: 27 par an !

Lait souvent contaminé par pesticides chlorés qui persistent depuis longtemps dans l'environnement (DDT, lindane..)

Poivrons: endosulfan 31,7% des échantillons; methamidofos 20,7%; 18,7% >LMR

Tomates (Espagne): 81% contaminées; 7% dépassent les LMR!

Blé: traitement +++: jusqu'à 9 traitements en moyenne en Picardie (source Agreste n°137; 2001)

PE, cancérogènes, neurotoxiques, tératogènes

Chlorothalonil
Iprodione
Procymidone
Vinclozoline
Deltaméthrine
Propyzamide

Salades: parmi les aliments les plus contaminés

Chlorpyrifos-méthyl
Delthamétrine
Dichlorvos
Malathion
Pirimiphos-méthyl

Carbaryl
Carbendazim
Piriméthanol
Tébuconazole
Thiophanate-méthyl

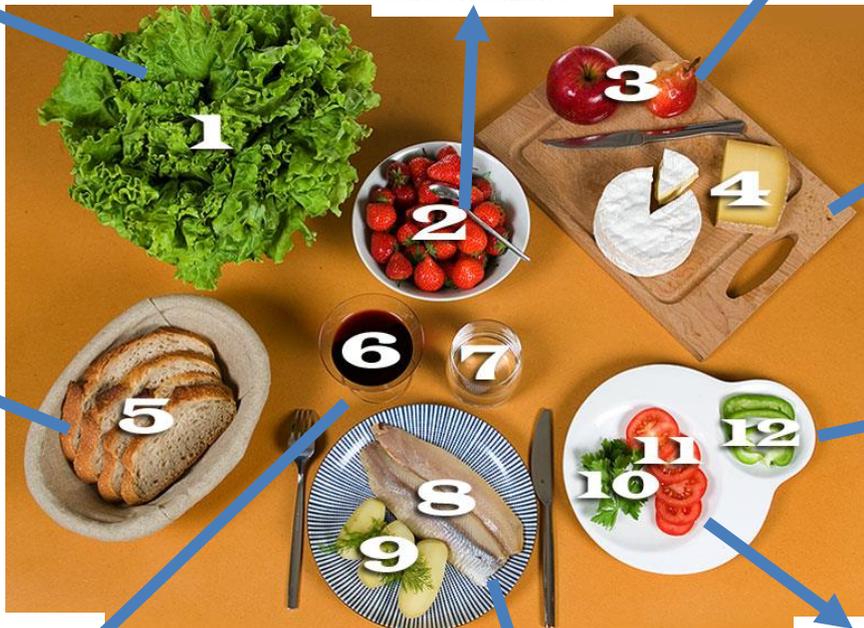
Cyproconazole
Procymidone
Hexythiazox
Carbendazime

Captane
Propargite
Phosalone

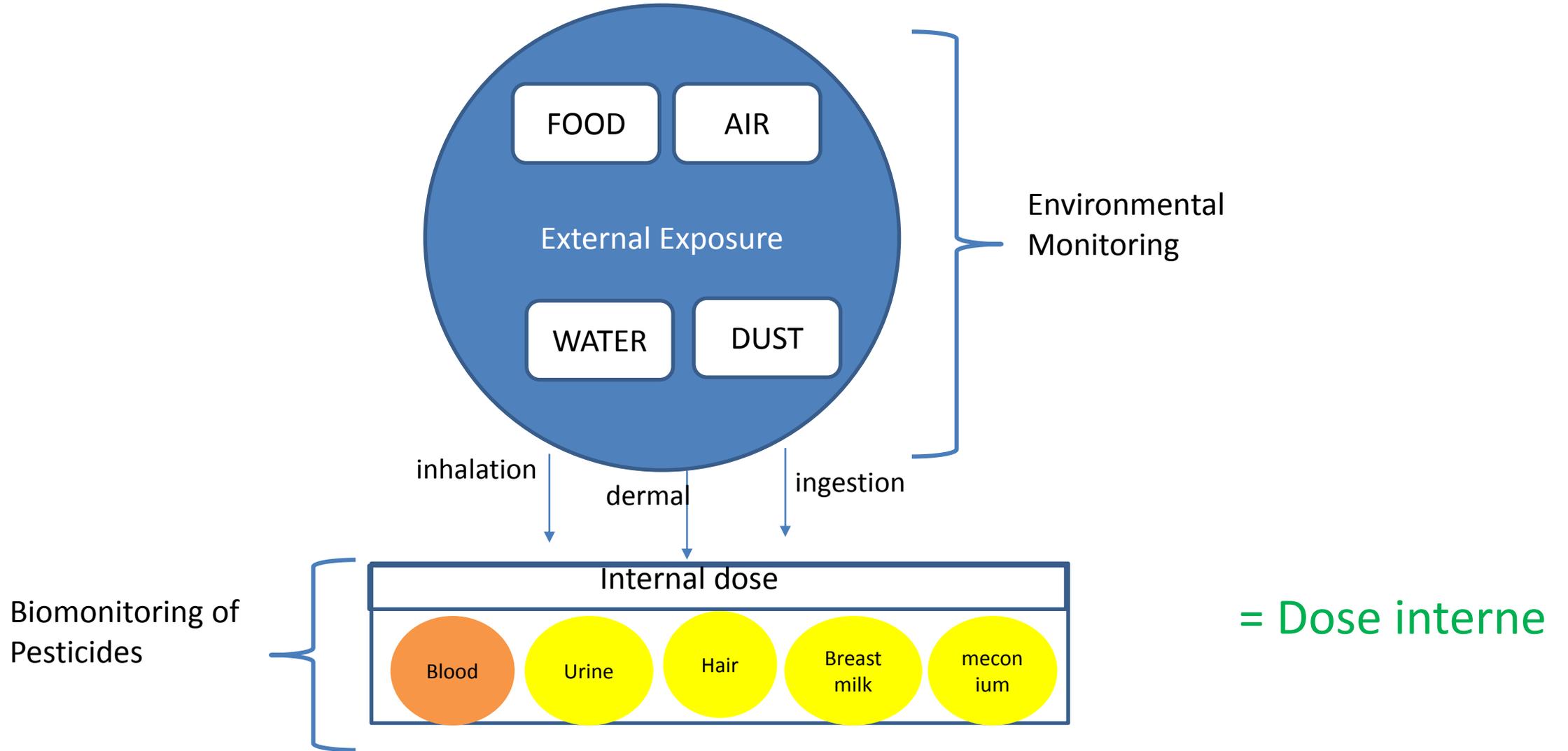
DDT
Fipronil
Lindane

Carbendazim
Chlorothalonil
Iprodione
Procymidone
Pyriméthanol

Alachlore
Atrazine
Diuron
Malathion
Prométhrine
Trifluraline



Pesticides: exposition chez les NN?



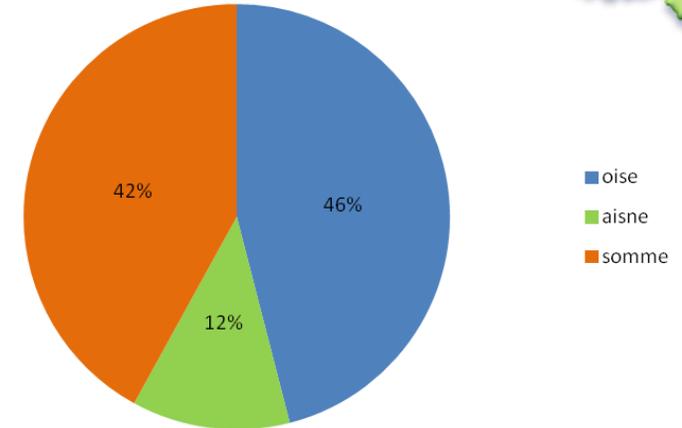
Le méconium, une matrice d'intérêt

Réceptacle des 6 derniers mois de grossesse : expo chronique



Non invasif

Grande quantité
Présenté comme une matrice permettant une bonne sensibilité de détection (Ostrea et coll., 1999)



Etude MécoExpo (Janv 2011-Janv 2012)

Pr K.Chardon (PériTox)

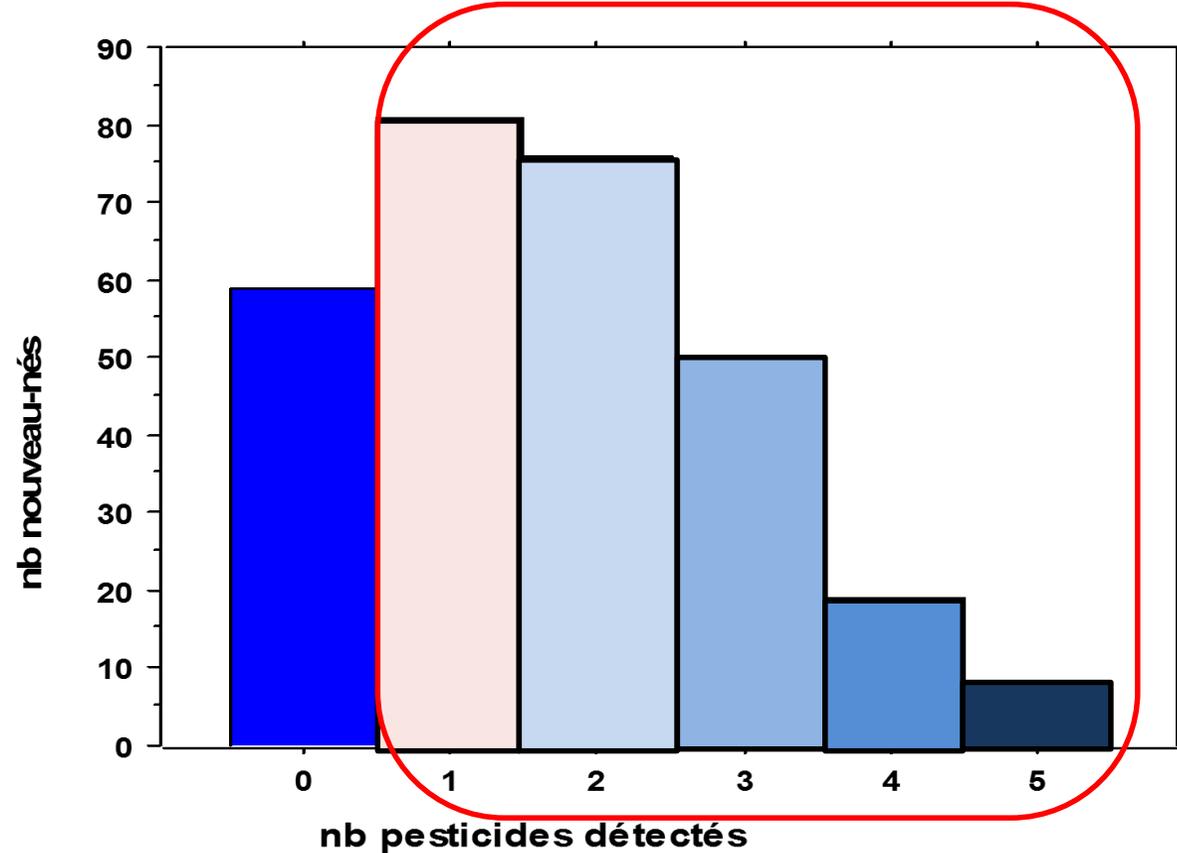
- 993 couples maman/ bébé
- Questionnaires d'expositions

(Mayhoub et al., 2014 Plos One)

- 462 dosages
(Berton et al., 2014 Environ Res.)
- 18 substances recherchées, 5 familles différentes: OPs, Pyréthrinoides, Carbamates, Phénoxy herbicide, Phénylurée

Non imprégnés 15%

85% Imprégnés

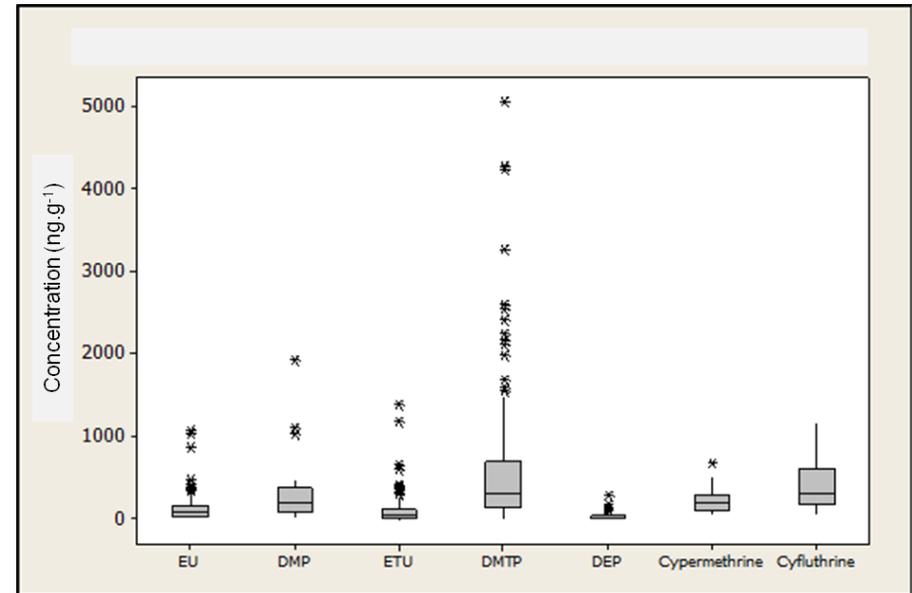
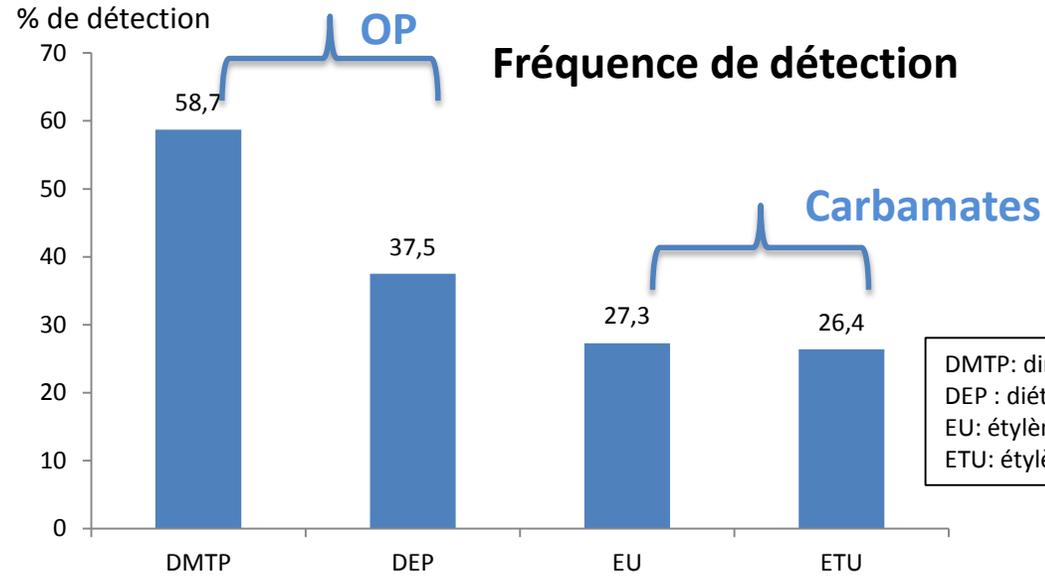


Répartition des nouveau-nés en fonction du nombre de pesticides détectés dans le méconium

MécoExpo

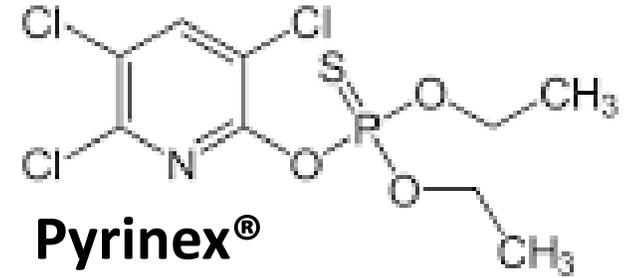
Forte prévalence des
métabolites des OPs et
carbamates

- ✓ DMTP > DEP > EU > ETU
- ✓ pyréthriinoïdes : peu fréquent mais forte []
- ✓ [pest] moy = 454,7 ng/g
- ✓ → 5 µg/g !



Apports des modèles expérimentaux

Un pesticide ciblé: le Chlorpyrifos-éthyl ...une molécule sur la sellette!!



Pyrinex[®]

Nurelle[®]

Pyristar[®]



Insecticide organophosphoré

- Céréales à paille, crucifères oléagineuses, maïs
- Vigne, cultures légumières, fruitières...
- Inhibiteur de l'acétylcholinestérase



Données de contamination

- Réévaluation par l'EFSA des valeurs toxiques admissibles (DJA 0,001 mg/kg pc/j)
- Rapport de l'ANSES en 2016 suggérant une limitation d'usage
- Contaminant des matrices alimentaires
- Retrouvé dans le méconium

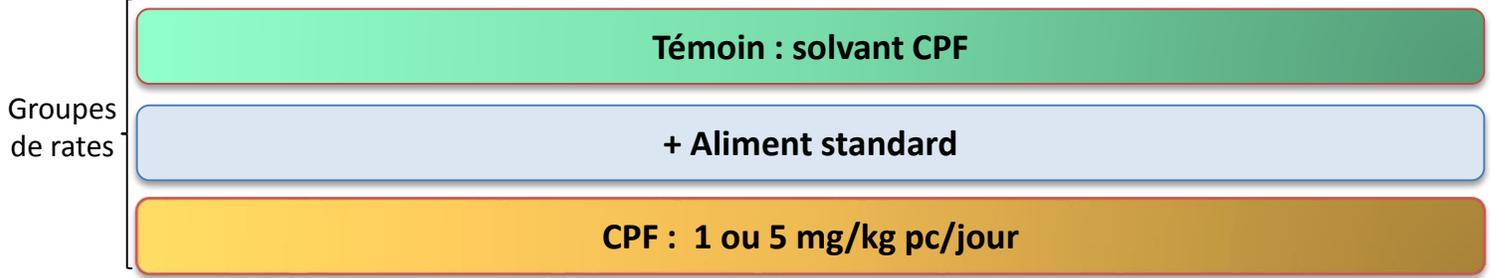
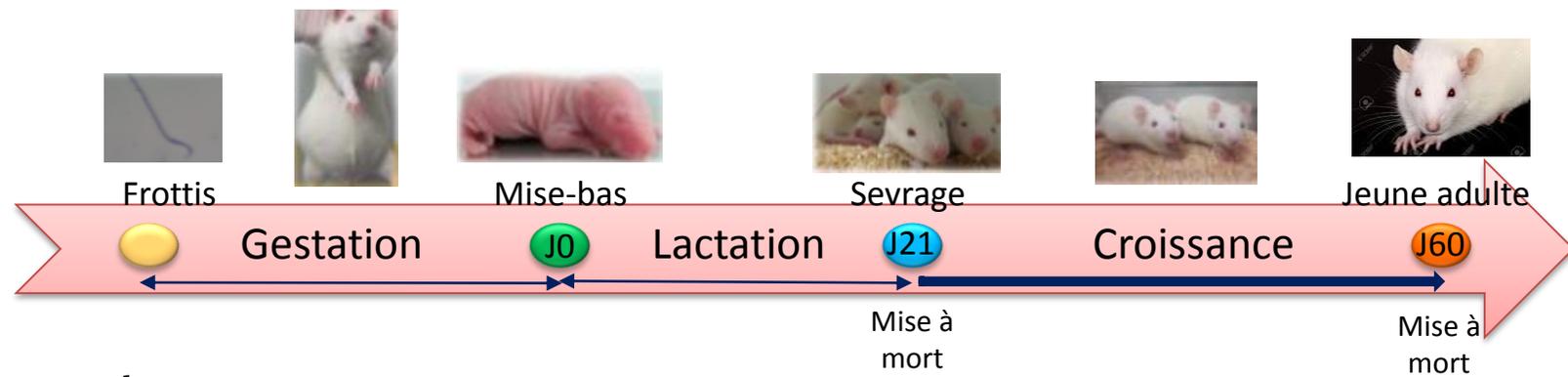


Impacts santé chez l'Homme

- Impacts neurotoxiques
- Dangereux pour le développement cérébral des enfants *in utero* et en postnatal



Protocole 1: Etude des impacts du CPF sur différentes fonctions physiologiques



Reygnier et al, 2016

Système digestif
 Croissance, maturation
 Fonction barrière
 Microbiote
 Motricité

Système pulmonaire
 Pléthysmographie corps entier
 Motricité diaphragme

Métabolisme
 Prise alimentaire
 Sommeil

Système nerveux

Joly-Condette et Gay-Quéheillard, 2014
 Joly-Condette et al, 2015
 Joly-Condette et al, 2016
 Darwiche et Gay-Quéheillard, 2017

Darwiche, Gay-Quéheillard et al, 2018

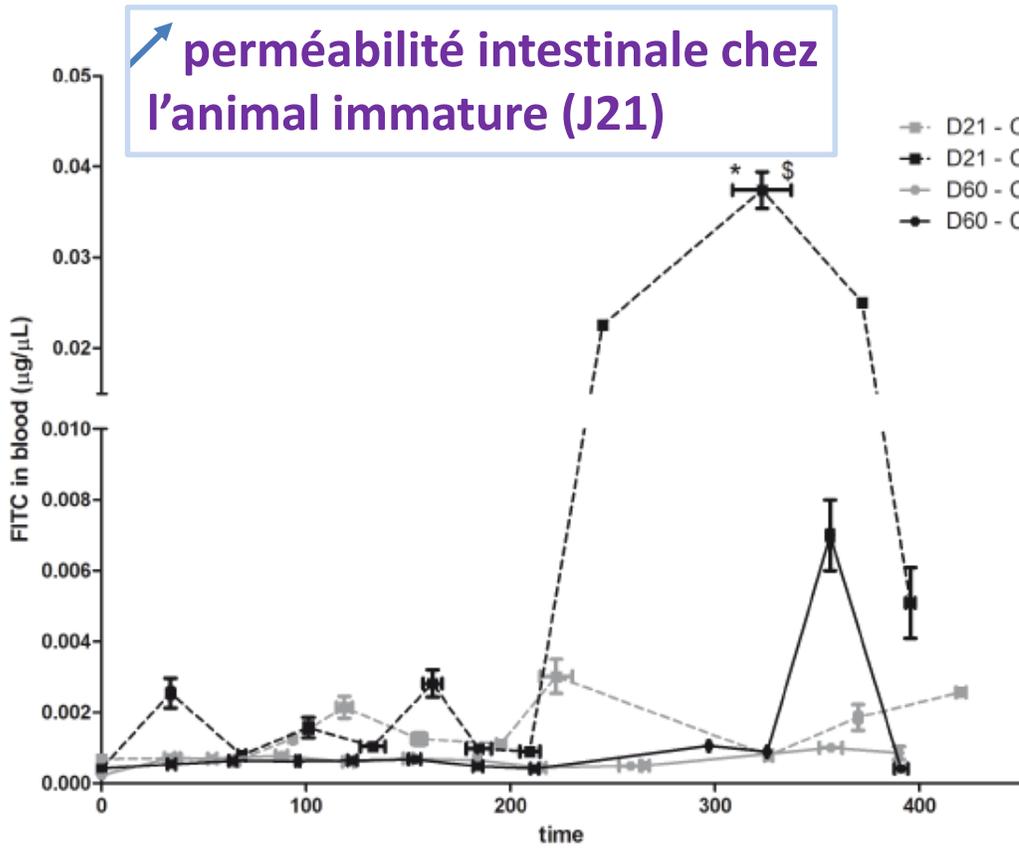
Laporte, Gay-Quéheillard et al, 2018

Increased Gut Permeability and Bacterial Translocation after Chronic Chlorpyrifos Exposure in Rats

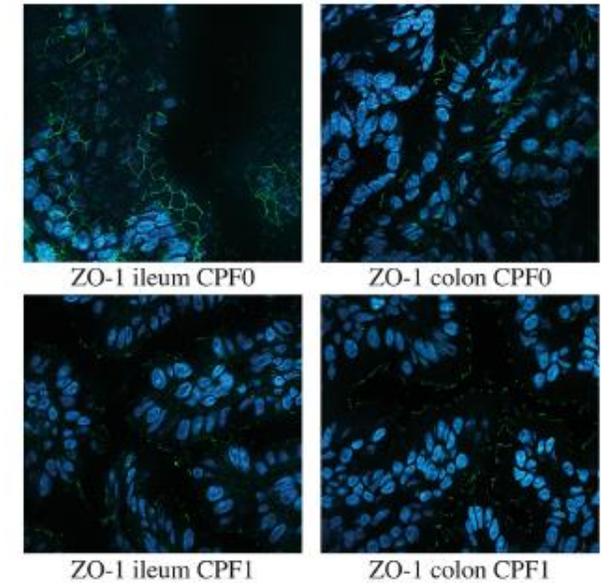
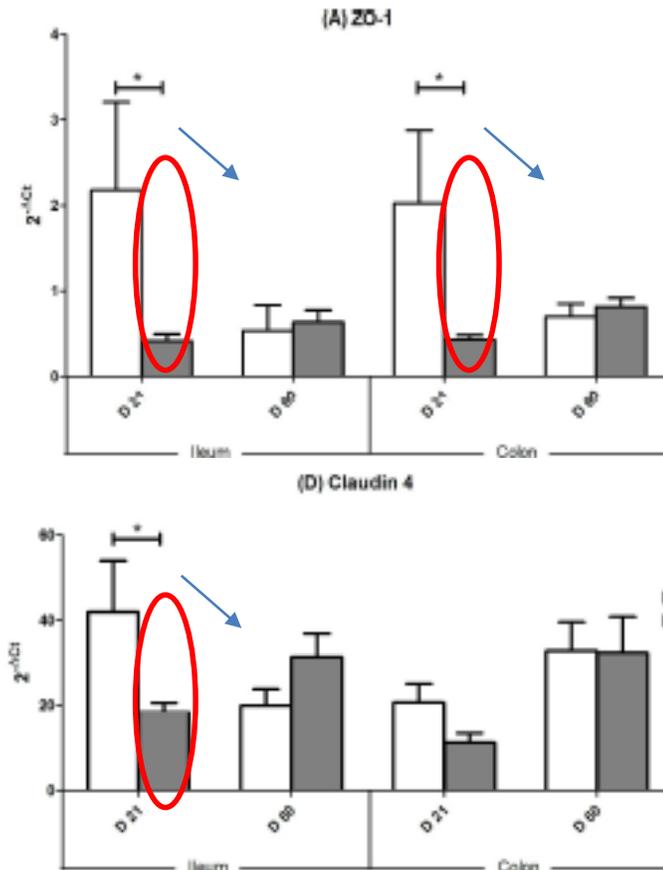
PlosOne, 2014

Claire Joly Condette¹, Hafida Khorsi-Cauet¹, Patrice Morlière^{2,3}, Luciane Zabijak⁴, Julie Reygner¹, Véronique Bach¹, Jérôme Gay-Quéheillard^{1*}

perméabilité intestinale chez l'animal immature (J21)



Mean±SEM, n=12-17; * p<0.05



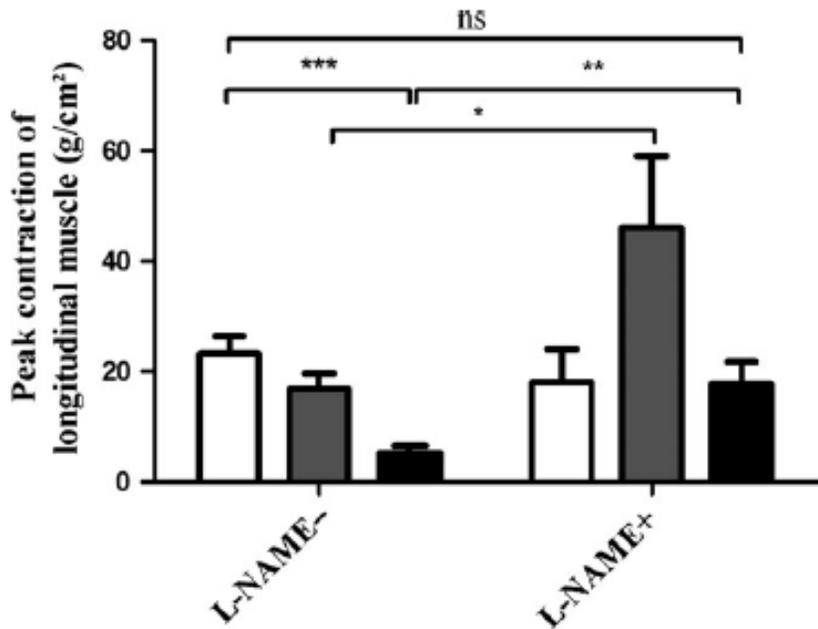
translocation bactérienne vers la rate (bact anaérobies)

Impact of prenatal and postnatal exposure to the pesticide chlorpyrifos on the contraction of rat ileal muscle strips: involvement of an inducible nitric oxide synthase-dependent pathway

Neurogastroenterology and Motility, 2016

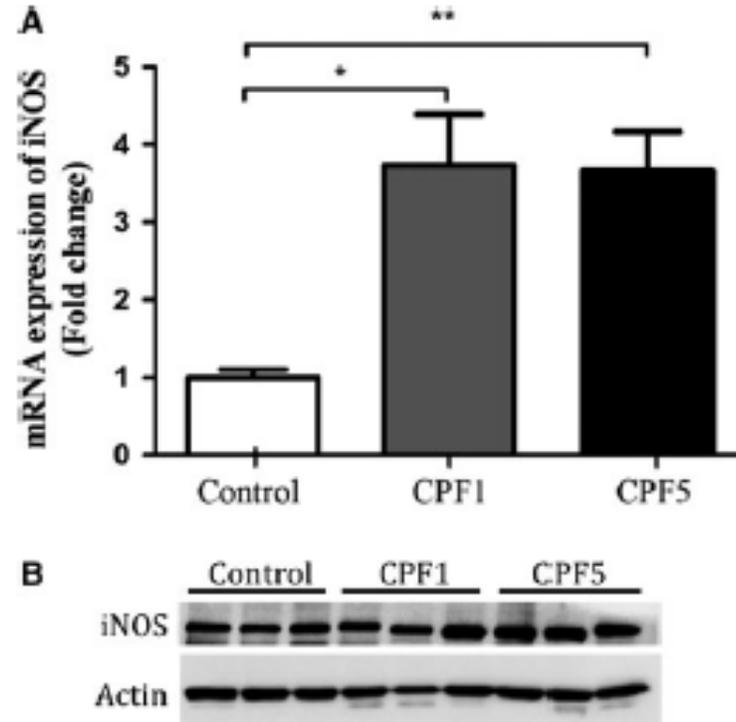
W. Darwiche^{1,2} | S. Delanaud¹ | S. Dupont³ | H. Ghamlouch³ | W. Ramadan^{2,4} |
 W. Joumaa² | V. Bach¹ | J. Gay-Quéheillard¹

Contraction muscle longitudinal *in vitro*

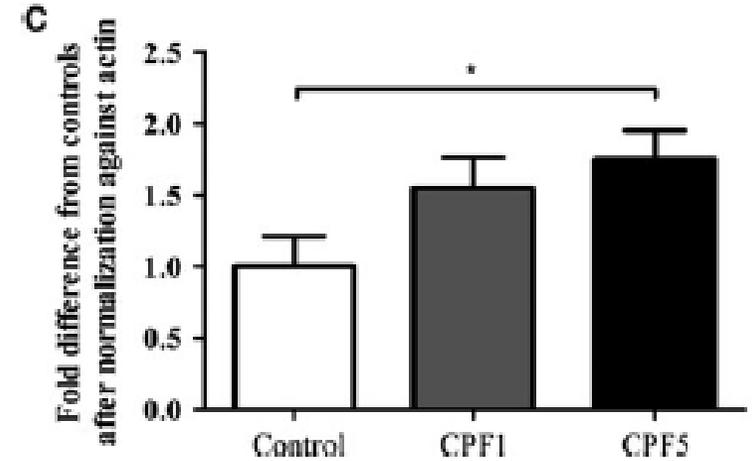


* $P < .05$, ** $P < .01$ and *** $P < .001$; Mean \pm SEM, n=10/group

qPCR et WB iNOS



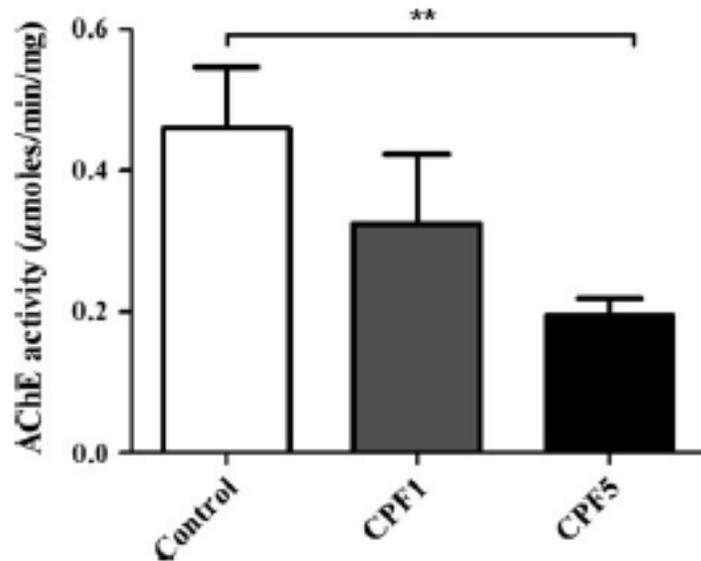
* $P < .05$ and ** $P < .01$; Mean \pm SEM, n=10/group



altérations contractilité muscle longitudinal intestinal/CPF

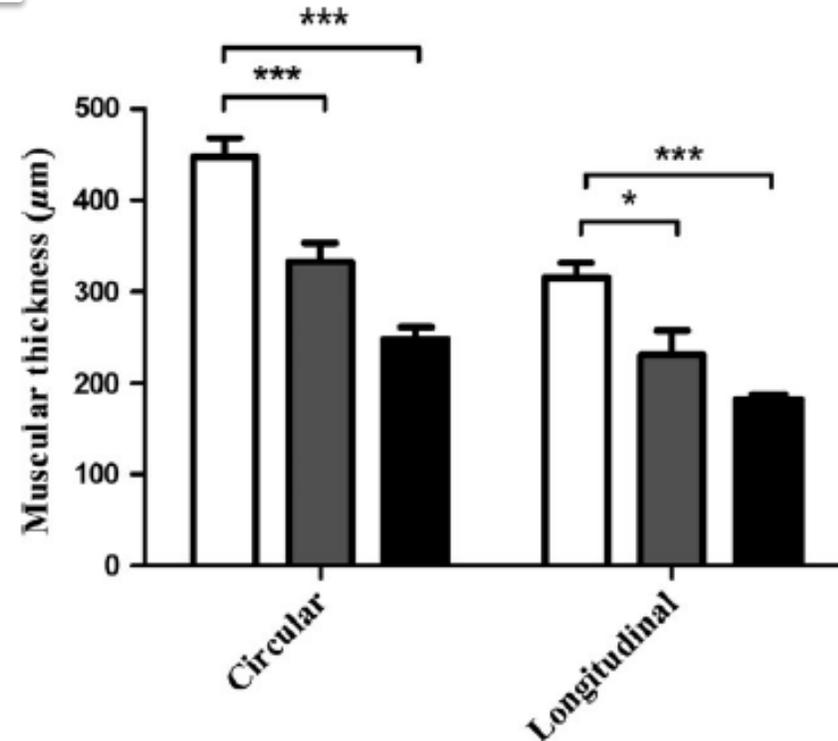
↗ expression iNOS/CPF

Activité Acétylcholinestérase iléon



** $P < .01$; Mean \pm SEM, $n = 10$ /group

Morphométrie musculaire iléon



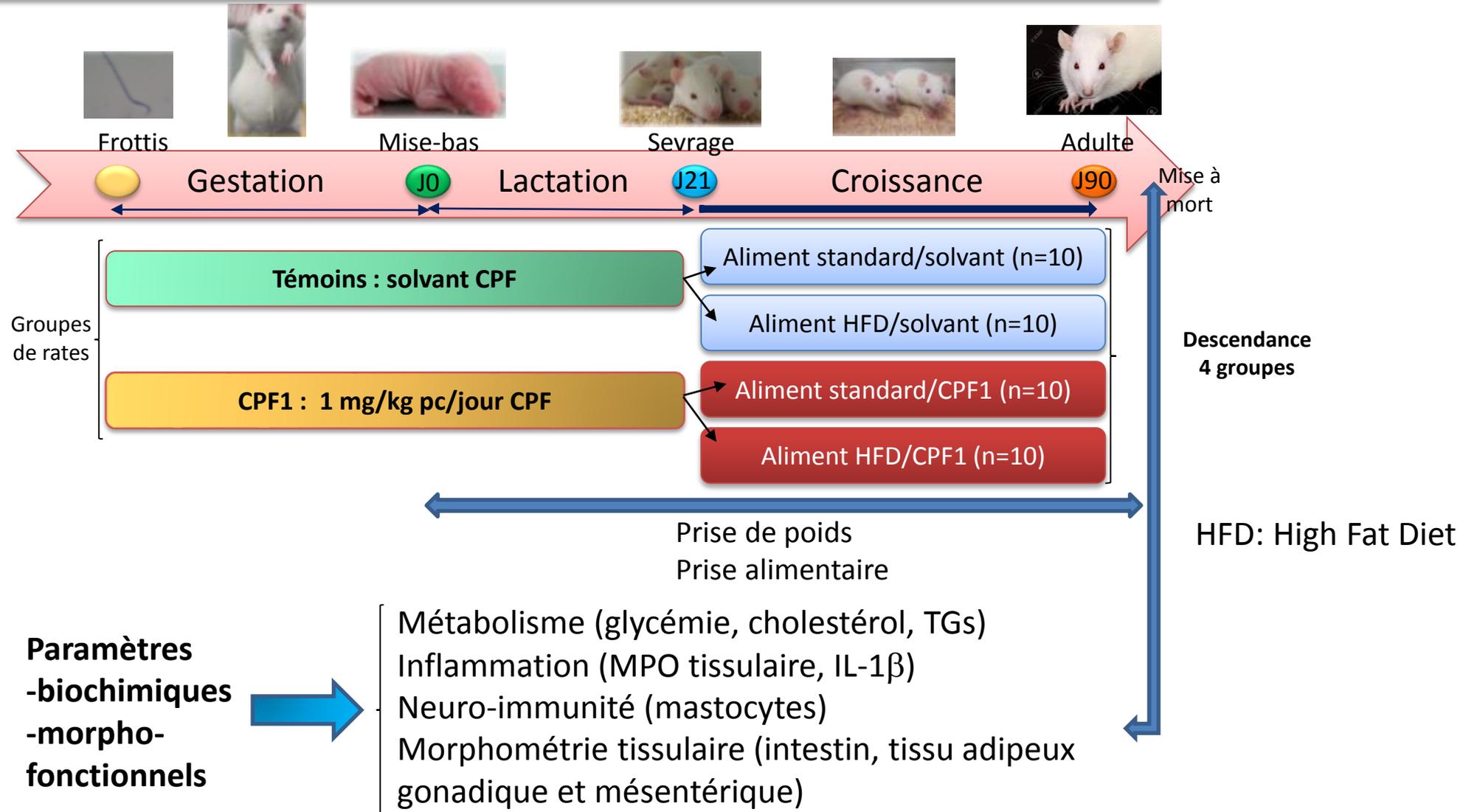
* $P < .05$ and *** $P < .001$, Mean \pm SEM, $n = 10$ /group

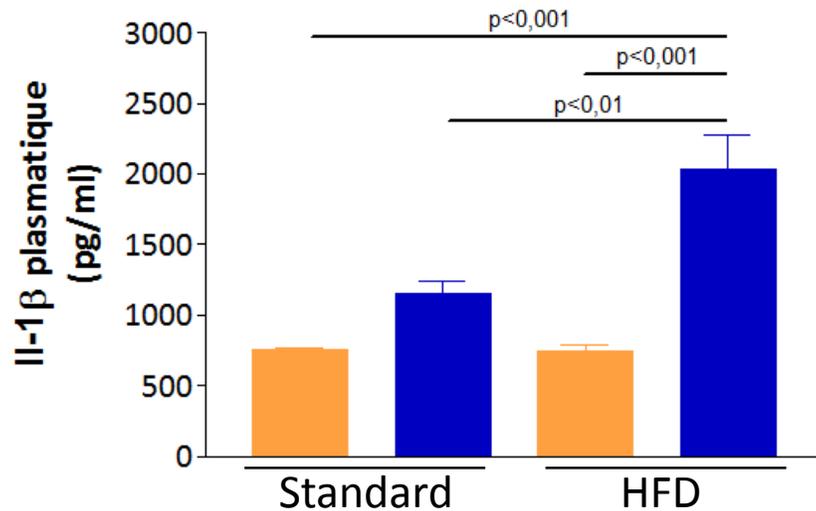
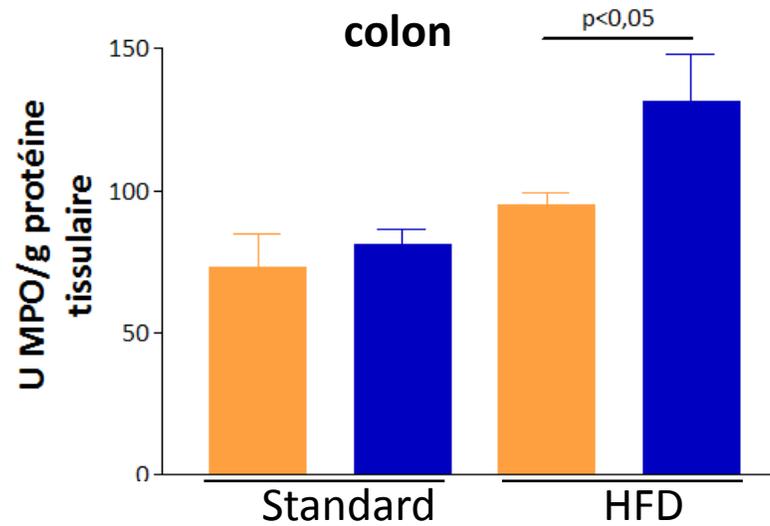
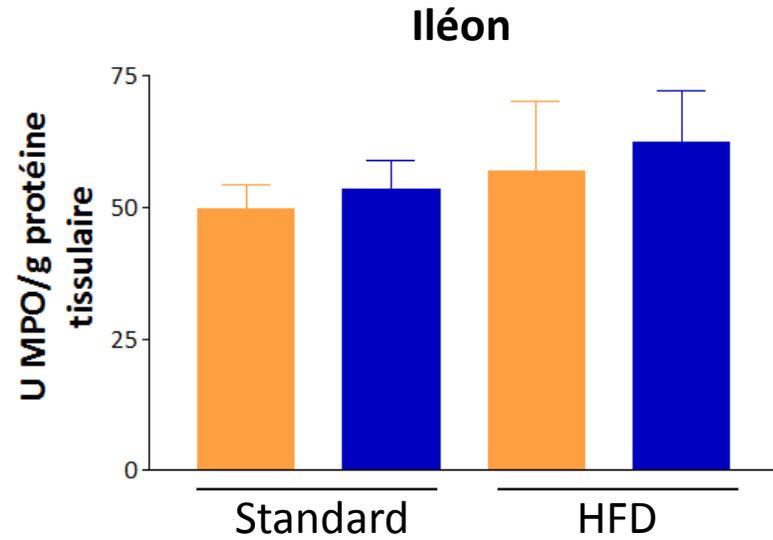
→ activité acétylcholinestérase/CPF
→ épaisseurs couches musculaires intestin



Impacts développementaux et fonctionnels digestifs du CPF après administration chronique pré- et postnatale

Protocole 2: Etude des impacts du CPF en association avec un régime obésogène (HFD)





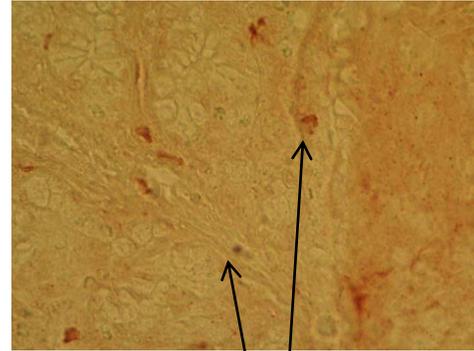
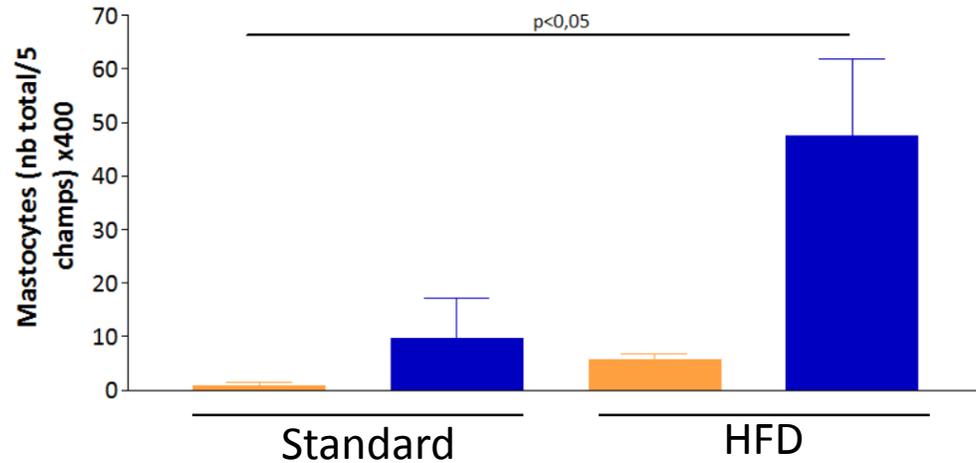
■ Solvant
■ CPF
 Moy ± SEM
 n=10

Co-exposition CPF/HFD:

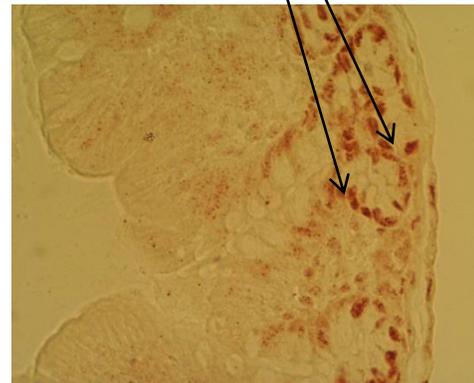
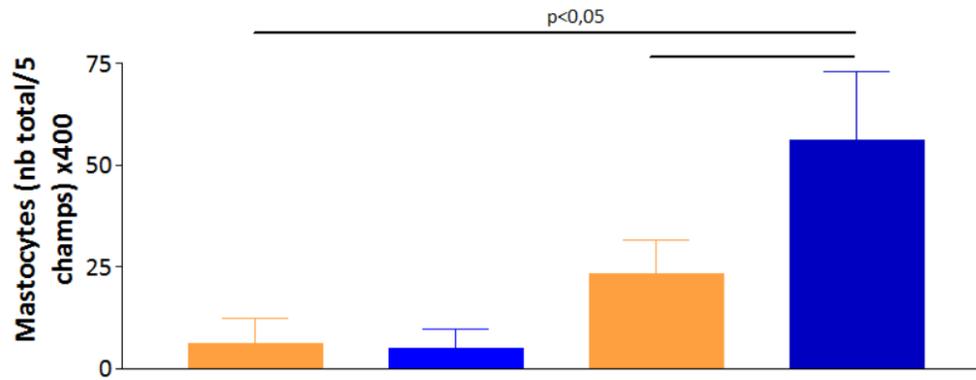
- ➡ inflammation colique
- ➡ taux d'IL-1β plasmatique augmenté
- ➡ le colon est source d'IL-1β

Neuro-immunité intestinale

Iléon



colon



IHC (x100)

Moy \pm SEM
n=10

Standard

HFD

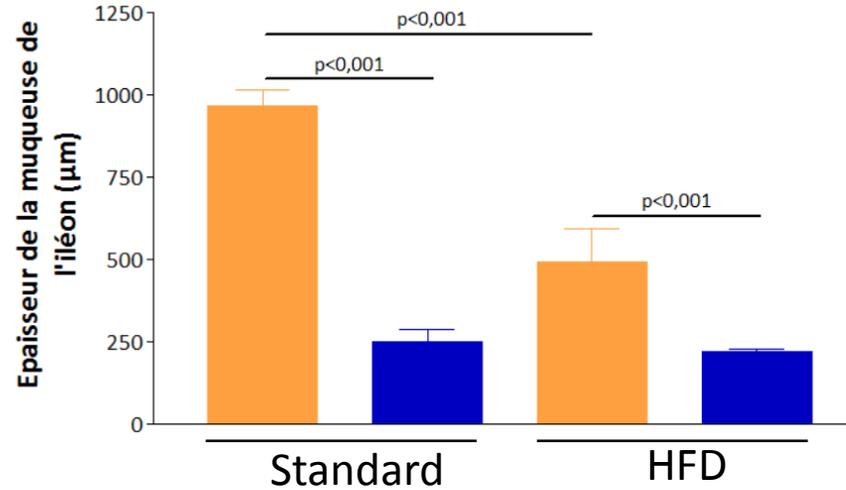
Solvant
CPF

Co-exposition CPF/HFD:

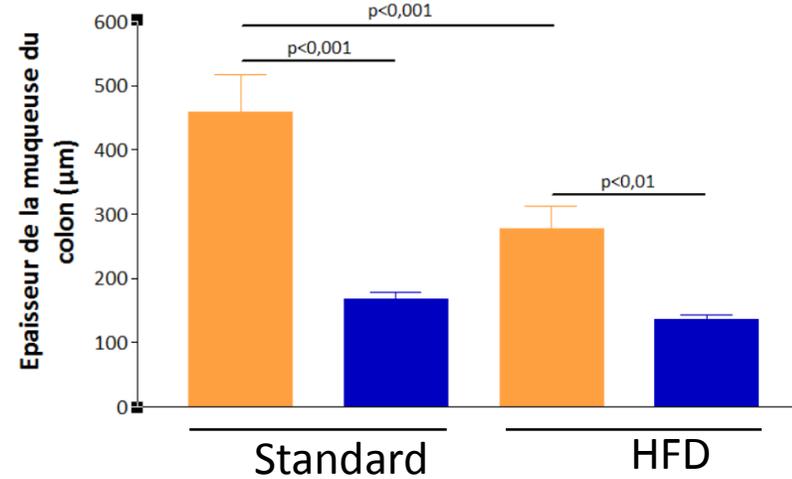
→ hypermastocytose iléale et colique

Morphométrie intestinale

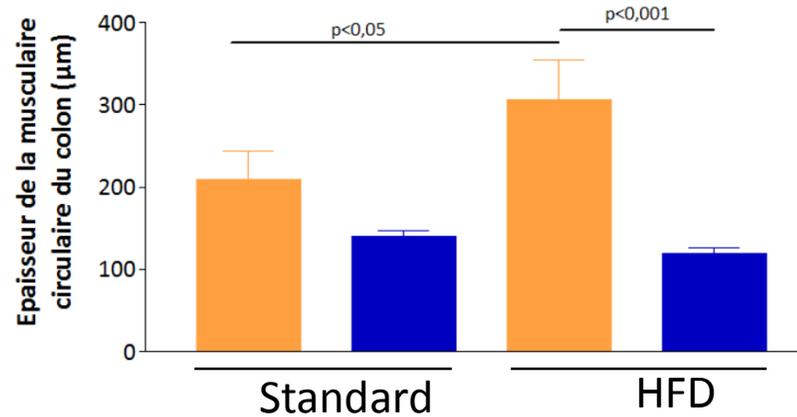
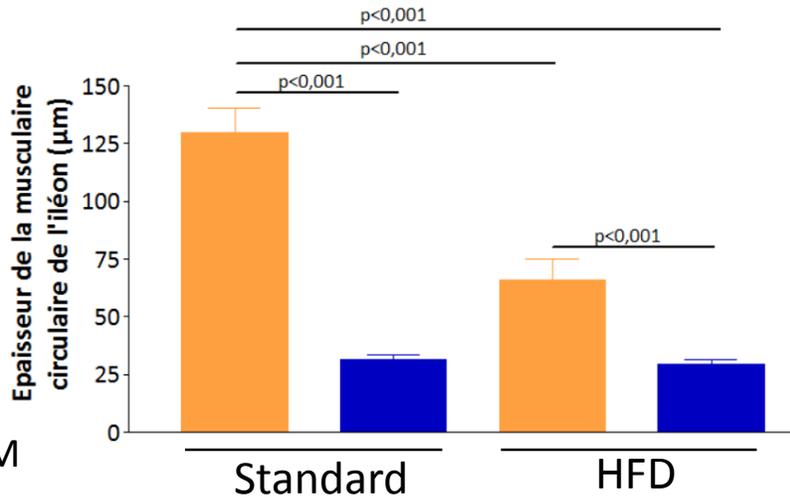
Iléon



Colon



Solvant
CPF



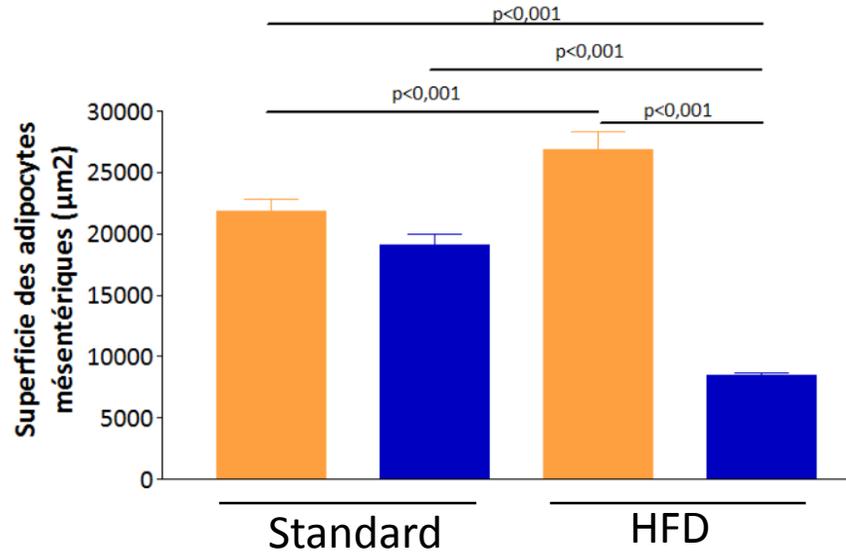
Exposition CPF:

- ↘ épaisseur muqueuse iléon et colon
- ↘ épaisseur musculaires

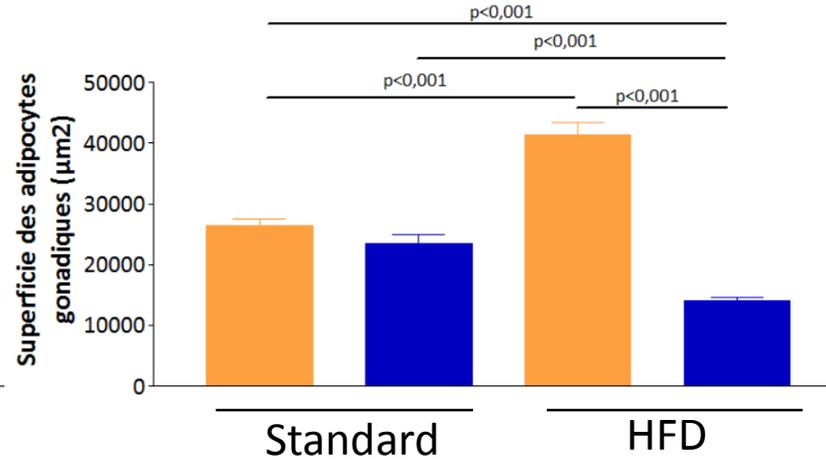
Moy±SEM
N=10

Morphométrie du tissu adipeux

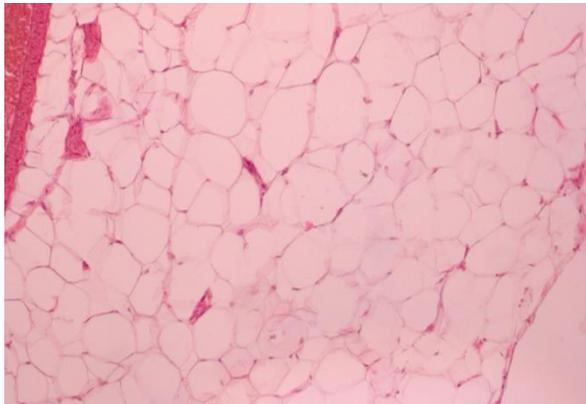
Tissu adipeux méésentérique



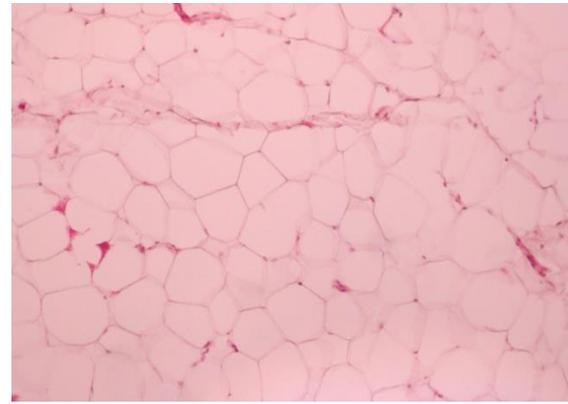
Tissu adipeux gonadique



Solvant
CPF



TA Méésentérique (HE; x100)



TA Gonadique (HE; x100)

Moy±SEM
n=7-10

↗ taille adipocytes/HFD

Exposition CPF:
pas d'impact direct sur la
taille adipocytes

Co-exposition CPF/HFD:
hypotrophie adipocytes

Conclusions

L'ensemble de ces travaux ont permis d'identifier les impacts santé d'un pesticide organophosphoré, le Chlorpyrifos, au cours de la période périnatale, sur des fonctions physiologiques d'intérêt:

- ➔ le système digestif (altérations fonction barrière épithéliale, fonction motrice, immunitaire, développement et maturation, équilibre du microbiote, \pm régime obésogène)
- ➔ le système pulmonaire (modifications des volumes, motricité diaphragme)
- ➔ le métabolisme (pré-obésité, diabète)
- ➔ le maintien de l'homéostasie énergétique (sommeil)

Merci pour votre attention

**Equipe PériTox UMR-I-01
Université de Picardie Jules Verne
Amiens**



**Centre Universitaire de Recherche en Santé
UPJV Amiens**