Réseau Exposome Environnemental & Sociétal

Le 14 octobre 2026

IRS – 8 quai Moncousu

9h30 - 16h30

Le réseau Exposome Environnemental et Sociétal du Cancéropôle Grand Ouest

vous invite à sa



4ème Journée Scientifique Annuelle



Cancéropôle grand ouest

Fondation pour la recherche sur le cancer

Réseau Exposome Environnemental & Sociétal

Le 14 octobre 2026

4ème Journée Scientifique Annuelle

Pré-programme Provisoire



9h30 Accueil Café – Fin du Congrès 16h30

10h00 - 10h10 – Ouverture de la Journée – *M Samson* (Rennes)

10h10 - 10h50 – Conférence n°1 - La cohorte FILOMENE : design et défis d'une cohorte pédiatrique d'envergure – *C Warembourg et R Beranger* (Rennes)

10h50 – 11h50 – Table Ronde et échanges : Discussion autour de l'apport de la cohorte FILOMENE

11h50 – 12h35 – Session 1 : communications

- PESTIFOL : Déterminants socio-économiques de l'exposome chimique et de ses conséquences génotoxiques chez les enfants – ***M Robert*** (Angers)
- Exposition prénatale et adolescente aux polluants organiques persistants et protéome inflammatoire à 12 ans : analyse exploratoire dans la cohorte PELAGIE – ***I Kugathas*** (Rennes)
- Exposition prénatale aux phénols et phtalates et indicateurs de santé cardiovasculaire chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte dans trois cohortes mère-enfant – ***A Henyoh*** (Rennes)

12h35 – 14h00 Cocktail déjeunatoire

14h00 – 15h45 - Session 2 : communications

- Apport de la Toxicologie cellulaire et moléculaire à l'étude de l'exposome sur la santé humaine – Exemple des maladies chroniques hépatiques– ***S Langouët*** (Rennes)
- La génotoxicité et la mutagenèse induites par des procarcinogènes ne sont pas amplifiées par la stéatose hépatique induite par des perturbateurs endocriniens à des concentrations pertinentes pour l'exposition humaine – ***M Choi*** (Rennes)
- Caractérisation et relevance pour l'exposition humaine de l'inhibition du transportome de xénobiotiques par des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) historiques et émergentes – ***E Boniort*** (Rennes)
- Évaluation du potentiel inhibiteur de la P-glycoprotéine par les pesticides : approche in silico, in vitro et QIVIVE pour caractériser le risque d'interaction au sein de l'exposome – ***D Malnoë*** (Rennes)
- Modélisation PBPK des interactions médicament-polluant médiées par les transporteurs rénaux OAT humains : une application de l'évaluation du risque de nouvelle génération – ***D Malnoë*** (Rennes)
- Effets de la pollution des sols à la chlordécone sur la mortalité générale aux Antilles : une analyse économétrique en expérience naturelle – ***G Leblanc Even*** (Rennes)
- Combattre la chaleur pour mieux dormir : une étude mixte menée auprès d'adultes vivant dans des logements sociaux en France – ***A Le Calloch*** (Rennes)

15h45 - 16h25 – Conférence n°2 - Climate change, food and feed safety and mycotoxins: the known unknowns of an uncertain future – *A Medina* (Valencia - Spain)

16h30 Fin de la journée – *M Samson* (Rennes)

Merci à l'ARC pour le financement du Prix communication Jeune chercheuse/chercheur

Fondation pour la recherche sur le cancer

Cancéropôle grand ouest

La cohorte Filomene : design et défis d'une cohorte pédiatrique d'envergure

Charline Warembourg & Rémi Béranger

INSERM - UMR1085 Irset - Rennes

Introduction

L'environnement et les conditions de vie dans lesquels nous évoluons influencent la santé et le développement de l'enfant. En particulier, les mille premiers jours de vie constituent une période sensible au cours de laquelle les interactions entre les gènes et les influences environnementales et sociales déterminent les risques de maladie tout au long de la vie.

Dans ce contexte, l'Inserm lance une nouvelle cohorte pédiatrique de grande envergure dont les objectifs principaux sont de caractériser le rôle des expositions au début de la vie sur le développement et la santé tout au long de la vie ; d'étudier les mécanismes biologiques sous-jacents aux effets des facteurs de risque identifiés ; d'étudier ces problématiques parmi des groupes de populations vulnérables.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs défis se posent dont : le recrutement précoce des femmes pendant la grossesse, le recrutement de familles socialement vulnérables, le recueil d'échantillons de plusieurs matrices biologiques auprès d'un grand nombre de participants, la mise en place de protocoles innovants permettant de mesurer l'exposome.

Méthodes

La cohorte Filomene ambitionne d'inclure plus de 100 000 parents, dès la grossesse, et leurs futurs enfants. Le protocole prévoit un suivi longitudinal articulant des phases de collectes active et passive pour évaluer l'exposome et suivre les trajectoires de santé. Des données cliniques, environnementales, psychosociales, comportementales et des échantillons biologiques (urine, sang, selles, placenta, etc.) seront collectées. La mise en œuvre se déclinera en deux phases. La phase 1, restreinte à quatre régions (Auvergne-Rhône Alpes, Bretagne, Ile de France et Provence-Alpes-Côte-d'Azur), permettra d'implémenter, de tester la faisabilité et d'ajuster les protocoles de recherche et de l'étude. La phase 2 qui suivra s'étendra à d'autres régions du territoire incluant des départements et régions d'outre-mer.

Résultats attendus

La première phase sera déployée à partir du printemps 2027 et prévoit d'inclure environ 5000 couples-enfants. Différentes stratégies de recrutement seront testées et évaluées au cours de cette première phase permettant ainsi de l'optimiser. La deuxième phase démarrera courant 2028 et les inclusions se poursuivront jusqu'en 2031. Filomene constituera une plateforme de recherche ouverte, mise à disposition de la communauté scientifique pour aider à comprendre l'influence de l'environnement, des conditions de vie et des facteurs biologiques sur le développement et la santé. Cette plateforme visera également à éclairer les actions de prévention précoce en santé publique à l'échelle nationale et régionale.

Climate change, food and feed safety and mycotoxins: the known unknowns of an uncertain future

Ángel Medina

Department of Food Biotechnology - Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC)-(Valencia) 46980, España

Climate change is altering the environmental conditions that shape fungal growth, plant disease development, and mycotoxin contamination in food and feed systems. This talk explores how interacting climate-related factors, including temperature, drought stress, rainfall variability, and elevated atmospheric CO_2, influence the ecology and physiology of mycotoxigenic fungi. Using case studies on Aspergillus flavus and aflatoxin contamination, the presentation highlights recent advances in ecophysiology, transcriptomics, and predictive modelling, and discusses the implications for future food safety, risk assessment, and crop protection strategies.

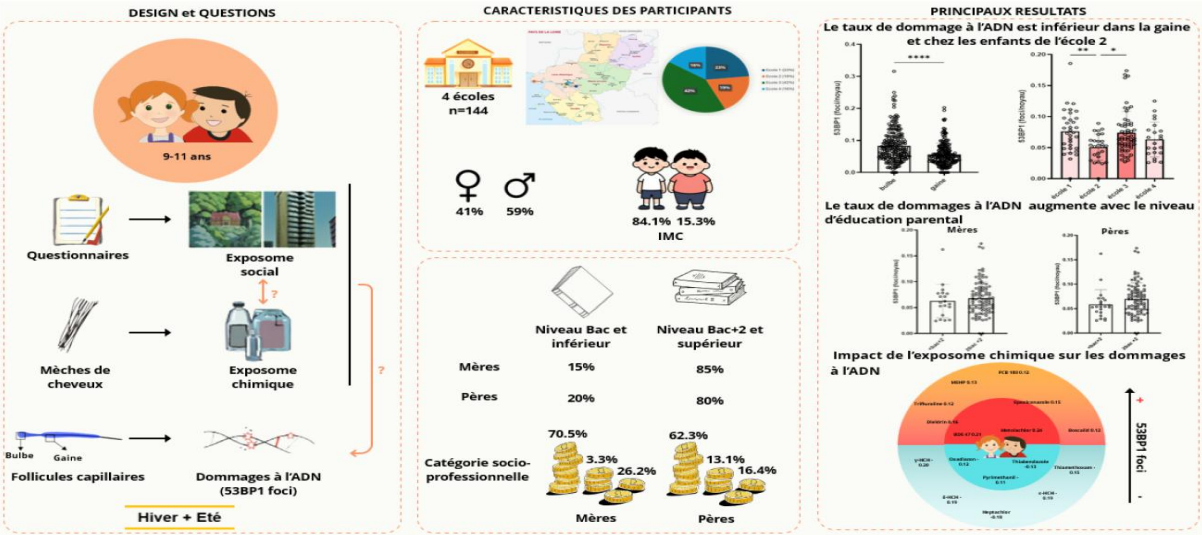
Bio

Ángel Medina is a fungal ecologist and food safety researcher at the **Institute of Agrochemistry and Food Technology (IATA-CSIC), Spain**. His research focuses on the ecology, physiology, and molecular regulation of mycotoxigenic fungi, particularly under environmental and climate-related stresses. He has extensive international experience, including his work at **Cranfield University (UK)**, where he led research on climate change impacts on mycotoxin contamination. His work combines ecophysiology, genomics, and predictive modelling to improve food and feed safety and support sustainable agricultural systems.

PESTIFOL : Déterminants socio-économiques de l'exposome chimique et de ses conséquences génotoxiques chez les enfants

Marie Robert[1,2,3], Ke Zhou[4], Alba Iglesias-González[5], Brice Appenzeller[5], Martine Bellanger[4], and Pierre-Alexandre Vidi[1,2]

[1]*InGenO Laboratory, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, France*
[2]*CRCI2NA - Inserm UMR1307; CNRS UMR 6075; Nantes Université; Université d' Angers 49055, France*
[3]*SIRIC ILIAD, Institut de Recherche en Santé-Université de Nantes, Nantes, France*
[4]*Department of Human and Social Sciences, Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, Saint-Herblain, France*
[5]*Luxembourg Institute of Health, 1-A-B rue Thomas Edison, Strassen, L-1445, Luxembourg*



Contexte : L'interaction entre les dimensions sociale et chimique de l'exposome restent peu étudiées, alors que les déterminants sociaux peuvent influer sur les expositions chimiques. Relier ces dimensions à des signaux biologiques est également essentiel au vu du délai entre expositions et apparition des maladies, comme les cancers. L'étude PESTIFOL a pour objectif d'évaluer les liens entre exposome social, exposome chimique et cassures double brin (CDB) de l'ADN chez des enfants.

Approche : L'étude a recruté 144 participants âgés de 9 à 11 ans via 4 écoles—3 dans l'agglomération nantaise et 1 sur la côte atlantique. L'exposome social a été évalué par questionnaires. Pour l'exposome chimique, des mèches de cheveux ont été prélevées et 151 substances (pesticides, bisphénols, composés perfluorés, et retardateurs de flamme) ont été recherchées. Les CDB ont été quantifiées à partir de follicules capillaires, par immuno-marquage (53BP1). Les questionnaires ont été administrés et les cheveux collectés en hiver et en été pour évaluer un éventuel effet saisonnier.

Résultats : PESTIFOL met en évidence un vaste exposome chimique, avec près de la moitié (69/144) des composés recherchés détectés chez ≥30% des participants. L'exposome chimique est similaire d'une saison à l'autre pour la majorité des substances et les taux de CDB dans la gaine des follicules sont significativement corrélés entre les collections hiver et été. Les contaminants détectés et taux de CDB varient selon le niveau d'éducation des parents. Un fort effet géographique est observé pour la plupart des variables, en particulier pour les enfants de l'école située sur la côte par rapport aux écoles en milieu urbain.

Conclusion : PESTIFOL démonte la faisabilité d'une étude intégrative d'exposition environnementale en contexte scolaire. A terme, des analyses de médiation dans le cadre d'études similaires à plus grande échelle pourraient permettre une meilleure compréhension des déterminants socio-économiques de l'exposition aux contaminants et les conséquences biologiques de ces expositions.

Exposition prénatale et adolescente aux polluants organiques persistants et protéome inflammatoire à 12 ans : analyse exploratoire dans la cohorte PELAGIE

Indusha Kugathas[1], Elke Rouxel[1], Anna Grossbach[2], Sergio Gomez-Olarte[3], Sophie Lefèvre-Arbogast[1], Christine Monfort[1], Cécile Chevrier[1], Janine Felix[2], Charline Warembourg[1]

[1]*Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France*
[2]*Department of Pediatrics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands*
[3]*Department of Environmental Immunology, Helmholtz Centre for Environmental Research-UFZ, Leipzig, Germany*

Les polluants organiques persistants (POPs) sont des composés chimiques stables dans l'environnement et bioaccumulables, susceptibles de perturber les fonctions immunitaires et métaboliques. Les données reliant l'exposition précoce aux POPs à l'inflammation à l'adolescence restent toutefois limitées. Dans le cadre du projet ENDOMIX, nous avons étudié les associations entre les expositions prénatales et adolescentes aux POPs et le profil protéomique à 12 ans dans la cohorte mère-enfant PELAGIE.

La cohorte PELAGIE a inclus 3 421 femmes enceintes entre 2002 et 2006. Lors du suivi à 12 ans, 559 enfants ont bénéficié d'un examen clinique et d'un prélèvement sanguin. Au total, 358 protéines, principalement liées à l'inflammation, ont été mesurées avec la plateforme Olink. Six POPs (les polychlorobiphényles 118, 138 et 153, l'hexachlorobenzène, le p,p'-dichlorodiphényldichloroéthylène, la béta-hexachlorocyclohexane) détectés chez au moins 65 % des participants, ont été étudiés pendant la grossesse (exposition prénatale) et chez l'adolescent à 12 ans. Une approche mono-polluant (*ExWAS*) et une approche par mélange de polluants (*quantile g-computation*) ont été mises en œuvre à partir de modèles de régression linéaire, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Une correction de Benjamini–Hochberg (FDR) a été appliquée pour corriger le risque d'erreur lié aux tests multiples.

Pour les expositions prénatales, 83 associations exposition-protéine au seuil non corrigé de $p < 0,05$, impliquant 55 protéines uniques ont été observées, mais aucune ne persistait après correction FDR. L'analyse de mélange a identifié 14 associations au même seuil, mais aucune après correction FDR. Pour les expositions à l'adolescence, 131 associations impliquant 82 protéines ont été identifiées dont cinq associations qui persistaient après correction FDR. L'hexachlorobenzène était positivement associé à PLA2G4A (β [95% IC] = 0,282 [0.15; 0.41]), SMOC2 (β = 0,274 [0.14; 0.41]) et MEGF10 (β = 0,212 [0.10; 0.32]), et négativement associé à IL-6 (β = −0,732 [-1.10; -0.36]). Le p,p'-DDE était positivement associé à CXCL12 (β = 0,249 [0.12 ; 0.37]). L'analyse de mélange a identifié 18 associations mais aucune persistant après correction FDR. Les associations du mélange avec PLA2G4A, SMOC2 et MEGF10 étaient orientées dans la même direction que celles observées dans l'analyse mono-polluant.

Des associations protéomiques plus marquées ont été observées pour les expositions à l'adolescence que pour les expositions prénatales, principalement pour l'hexachlorobenzène. Les protéines identifiées suggèrent des mécanismes impliquant la signalisation immunitaire et chimiokine, la communication cellulaire ainsi que le métabolisme des phospholipides, bien que leur interprétation fonctionnelle demeure exploratoire.

Exposition prénatale aux phénols et phtalates et indicateurs de santé cardiovasculaire chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte dans trois cohortes mère-enfant.

Afi Mawulawoe Sylvie HENYOH[1,2], Elke Rouxel[1], Charline Warembourg[1*], Marion Ouidir[2*]

[1]*Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France*
[2]*University Grenoble Alpes, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Team of Environmental Epidemiology Applied to Development and Respiratory Health, Institute for Advanced Biosciences, 38000, Grenoble, France*

* Ces auteurs ont contribué à parts égales

Introduction : Les phénols et phtalates sont des perturbateurs endocriniens retrouvés dans de nombreux produits de consommations de tous les jours. Leur propriété à interférer avec des voies de signalisations impliquées dans la régulation cardiovasculaire suggère que ces composés pourraient constituer des facteurs de risque cardiovasculaire chez l'humain. A ce jour, les preuves épidémiologiques restent peu solides et la plupart des études ont porté sur la pression artérielle, au détriment d'autres marqueurs cardiovasculaires. L'objectif de notre étude était d'étudier les associations entre l'exposition prénatale aux phénols et phtalates et des indicateurs précoces de santé cardiovasculaire mesurés à un jeune âge.

Matériels et méthodes : Les analyses reposaient sur trois cohortes mère-enfant : SEPAGES (suivi à 8 ans, N = 337), INMA (suivi à 15 ans, N = 321), et PELAGIE (suivi à 18-20 ans, N = 173). L'exposition prénatale aux phénols et phtalates a été mesurée à partir d'échantillons d'urine collectés pendant la grossesse. Les indicateurs cardiovasculaires ont été mesurés suivant un protocole standardisé et incluaient la pression artérielle systolique et diastolique [PAS et PAD], la vitesse de l'onde de pouls [VOP] et le diamètre des vaisseaux rétiniens [CRAE pour les artères et CRVE pour les veines]. Pour chaque indicateur cardiovasculaire, les associations avec chaque biomarqueur ont été estimées séparément dans chaque cohorte par régressions linéaires ajustées**,** puis combinées par une méta-analyse à effet aléatoire.

Résultats : Après méta-analyse, le 6-Hydroxy mono propylheptyl phtalate (oh-MPHP) et la somme des métabolites du di(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP) étaient associés à une diminution de la PAD (β [IC 95%] : -0,72 [-1,37 ; -0,07] ; -0,62 [-1,17 ; -0,07], respectivement), tandis que le méthyl parabène et le bisphénol S étaient associés à une diminution de la CRVE (β [IC 95%] : -0,49 [-0,96 ; -0,02] ; -3,14 [-6,19 ; -0,09], respectivement). Des associations supplémentaires ont aussi été observées dans la cohorte PELAGIE seulement, notamment entre le triclosan et une diminution de la VOP, l'éthyle parabène et une diminution de la PAD, et le mono-éthyle phtalate (MEP) et une diminution de la CRVE.

Discussion : Ces résultats suggèrent que l'exposition prénatale à certains phénols et phtalates pourrait être associée à une diminution de certains indicateurs cardiovasculaires, surtout chez les jeunes adultes. La poursuite du suivi de ces enfants permettrait d'évaluer si ces associations se renforcent ou évoluent avec l'âge.

Apport de la Toxicologie cellulaire et moléculaire à l'étude de l'exposome sur la santé humaine – Exemple des maladies chroniques hépatiques

Sophie Langouët et Etienne Blanc

Université de Rennes, Inserm, EHESP, UMR_S 1085 1085/ Institut de recherche en santé, environnement; Equipe DYMEC2 "Dynamisme du MicroEnvironnement, Contaminant et Cancer"

La définition la plus récente de l'exposome précise que ce dernier englobe non seulement l'ensemble des expositions, mais aussi leurs effets biologiques (Miller GW, Science, 2025). Si de nombreux travaux ont été menés sur la caractérisation des expositions, il reste nécessaire d'approfondir les connaissances sur leurs effets biologiques et toxiques. Nous estimons que la toxicologie de nouvelle génération est particulièrement bien adaptée pour aborder ces aspects complexes. Notre objectif est de mieux comprendre et de prédire les réponses biologiques du foie humain aux substances chimiques environnementales et aux agents thérapeutiques.

Des approches innovantes telles que les NAM, les organoïdes, la modélisation cinétique et les réseaux métaboliques ont ainsi été développées pour déchiffrer les effets biologiques et toxiques de l'exposome chimique hépatique. Ces approches contribuent à une meilleure compréhension des principales maladies hépatiques telles que la MAFLD, la cirrhose et le cancer. La MAFLD est l'une des principales maladies à l'échelle mondiale (plus de 1,3 milliard de personnes touchées, soit 16,1 % de la population mondiale) et l'exposome chimique est susceptible d'être l'un des principaux déterminants évitables de cette maladie.

La génotoxicité et la mutagenèse induites par des procarcinogènes ne sont pas amplifiées par la stéatose hépatique induite par des perturbateurs endocriniens à des concentrations pertinentes pour l'exposition humaine

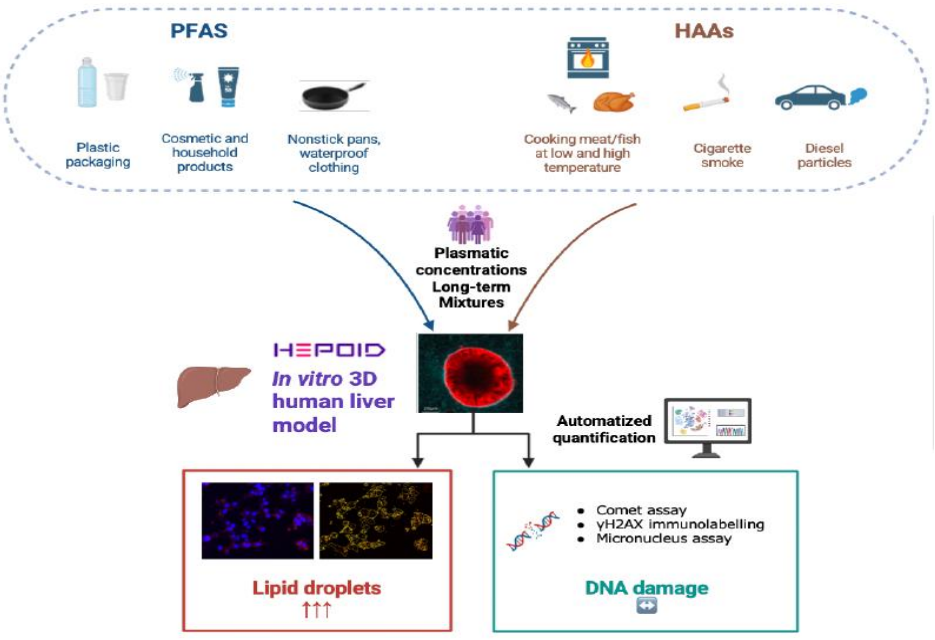
Minna Choi[1], Frédéric Ezan[1], Mathieu Masaoudi[2], Etienne B. Blanc[1], Sophie Langouët[1]

[1]*Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Rennes, France*
[2]*Université Paris Cité, Inserm, HealthFex, 75006 Paris, France*

La maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) et le carcinome hépatocellulaire (CHC) sont en augmentation dans le monde et pourraient être liés à l'exposition chronique à des mélanges complexes de contaminants environnementaux. Les perturbateurs endocriniens, tels que les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), pourraient favoriser la stéatose, tandis que les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) ont des procarcinogènes pouvant induire des mutations dans le foie. Leurs effets métaboliques et génotoxiques combinés dans le foie humain restent toutefois peu connus.

Cette étude visait à déterminer si la stéatose induite par les PFAS amplifie la génotoxicité des AHA à des concentrations pertinentes pour l'exposition humaine. Le modèle Hepoid®, constitué de sphéroïdes hépatiques humains 3D présentant des fonctions différenciées et une capacite de prolifération, a été traité par trois PFAS et deux AHA, seuls ou en mélange, pendant 5 et 14 jours.

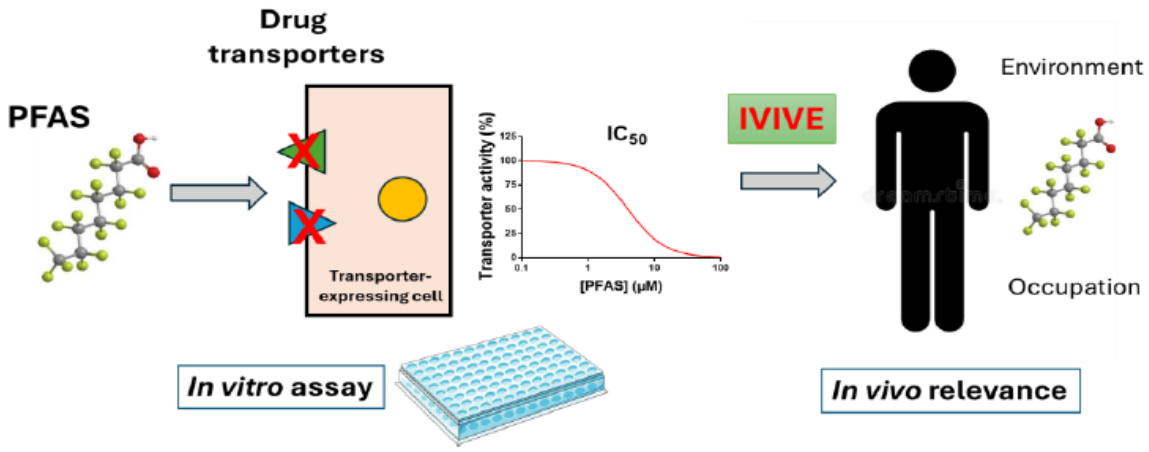
Dans nos conditions expérimentales, ni les PFAS ni les AHA n'étaient cytotoxiques, mais ont induit une accumulation lipidique indépendamment de la concentration, caractérisant un état stéatosique. La génotoxicité a ensuite été évaluée par immunomarquage de γH2AX et test des comètes, et la mutagénicité par le test des micronoyaux. Ces résultats suggèrent que la stéatose induite par les PFAS exerce un impact limité sur la génotoxicité des pro carcinogènes à des concentrations reflétant l'exposition humaine ; aucun effet additif ou synergique n'a été observé. Des études concentration–réponse, couplées à des modèles prédictifs, sont en cours pour sélectionner des combinaisons optimales de composés. En parallèle, l'intégration de cellules étoilées et immunitaires au modèle vise à mieux comprendre les mécanismes impliqués.



Caractérisation et relevance pour l'exposition humaine de l'inhibition du transportome de xénobiotiques par des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) historiques et émergentes.

Erwan Boniort[1], Hélène Le Mentec[1], Camille Despaux[1], David Malnoë[2], Clémence Meausoone[1] et Olivier Fardel[2]

[1]*Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France*
[2]*Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France*



Les composés per- et polyfluoroalkyls (PFAS) sont des polluants environnementaux auxquels sont exposés la population générale ainsi que des professionnels et dont la capacité d'inhibition du transportome humain est incomplètement explorée. Cette étude présente les effets de 3 PFAS historiques et de 12 PFAS émergents à l'encontre des activités de 13 transporteurs membranaires de xénobiotiques déterminées par l'accumulation/rétention de substrats fluorescents dans des cellules surexprimant les transporteurs. Le PFAS historique PFOS et le PFAS émergent HFPO-TA présentent les scores d'inhibition les plus élevés en agissant comme inhibiteurs puissants des « organic anion transporters » (OAT) 3 et 4 ainsi que des « organic anion transporting polypeptides » (OATPs). A l'inverse, le PFHxA, les fluorotélomères alcooliques et les acides phosphoniques perfluoroalkylés présentent une activité inhibitrice faible ou absente. Le PFOS et le HFPO-TA sont aussi capables d'inhiber le transport de composés endogènes tel que l'estrone-3-sulfate par les transporteurs OAT3 et OATP1B1 et l'inhibition de ces transporteurs est réversible. Afin d'évaluer la pertinence de ces inhibitions *in vivo*, nous avons calculé les ratios « bioactivity-to-exposure » (BER) en réponse à une exposition humaine environnementale ou professionnelle. La population générale et celle vivant à proximité de sites de production, toutes les deux exposées aux PFAS historiques et émergents, ainsi que la population professionnelle ayant une exposition routinière aux PFAS historiques, présentent toutes de faibles ou très faibles risques d'inhibition des transporteurs (BERs > 100 ou 1000). Cependant, en cas d'exposition professionnelle importante ou extrême au PFOA ou PFOS, les valeurs de BERs diminuent, impliquant des risques critiques ou potentiels d'inhibition des OAT3, OAT4 et/ou OATPs (BERs ≤ 1 ou 100). Ces résultats montrent que les PFAS historiques et certains PFAS émergents sont de potentiels inhibiteurs des transporteurs membranaires humains, et vont à l'encontre du paradigme selon lequel les PFAS émergents sont biologiquement inertes. Ils mettent en évidence les transporteurs comme des cibles critiques potentielles auprès des professionnels hautement exposés au PFOA et au PFOS.

Évaluation du potentiel inhibiteur de la P-glycoprotéine par les pesticides : approche *in silico*, *in vitro* et QIVIVE pour caractériser le risque d'interaction au sein de l'exposome.

David Malnoë[1], Iris Guibourg[2], Pascal Le Corre[1], Olivier Fardel[1]

[1]Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France
[2]Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

Introduction : Les pesticides constituent une composante majeure de l'exposome alimentaire. La P-glycoprotéine (P-gp/ABCB1), pompe d'efflux intestinale, limite l'absorption systémique de nombreux xénobiotiques ; son inhibition par des pesticides pourrait accroître la biodisponibilité de médicaments co-administrés. Ce risque reste peu documenté au vu du nombre de substances à évaluer. Nous avons développé une stratégie de priorisation NGRA associant criblage *in silico*, validation fonctionnelle *in vitro* et extrapolation toxicocinétique (QIVIVE/ICH M12), afin de caractériser le risque d'interaction pesticide-médicament pour les pesticides autorisés dans l'Union européenne (UE).

Matériel & Méthodes : Une chimiothèque de référence (inhibiteurs avec une concentration inhibitrice 50 (CI50) ≤ 15 µM ; non-inhibiteurs CI50 ≥ 100 µM) a permis d'évaluer 7 modèles prédictifs (ADMETLab 3.0, ADMET Predictor 13.0, AdmetSAR 3.0, Deep-PK, Monstrous, PgpRULES, vNN-ADMET). Le modèle le plus performant selon le coefficient de corrélation de Matthews (MCC) a été appliqué à la base des pesticides de l'UE disposant d'une valeur limite d'exposition (ADI, ARfD, AOEL). Les composés prédits inhibiteurs, situés dans le domaine d'applicabilité et dont la concentration intestinale (Igut = Dose/250 mL) dépassait 5 µM, ont été testés sur cellules MCF-7R surexprimant la P-gp (substrats Hoechst 33342 et Rhodamine 123) ; la CI50 a été déterminée pour les composés inhibant >50 % du transport à 100 µM. Les ratios ICH M12 (Igut/CI50) et les marges d'exposition (MoE) ont été calculés selon trois scénarios (ADI, AOEL, ARfD), et les descripteurs moléculaires des faux positifs *in silico* analysés.

Résultats : La validation externe (1282 composés, 52 % inhibiteurs) a confirmé la performance de Deep-PK (MCC = 0,909), retenu pour la suite du travail. Sur les 24 pesticides testés, neuf ont montré une inhibition fonctionnelle de la P-gp (CI50 : 26-129 µM) : 8 antifongiques dont 2 inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (isopyrazam, benzovindiflupyr), 3 azolés/imidazolés (difénoconazole, prochloraz, triflumizole), un hydroxypyrimidine (bupirimate), une strobilurine (mandestrobin), un benzoylpyridine (pyriofenone) et un insecticide carbamate (benfuracarb), illustrant la diversité des inhibiteurs de P-gp au sein de l'exposome alimentaire. L'hétérogénéité de réponse entre les deux sondes confirme la dépendance au site d'interaction. Aucun pesticide ne franchit le seuil d'alerte ICH M12 (Igut/CI50 ≥ 10), mais les MoE restent étroites en exposition aiguë (ARfD, scénario du pire : 2.7 pour l'isopyrazam ; 3.7 pour le benzovindiflupyr). Les faux positifs *in silico* partagent avec les vrais inhibiteurs une forte lipophilie (AlogP ~ 7,6), mais un volume molaire et une masse moléculaire inférieurs (AMR ~ 108 vs 137 ; ~368 vs 440 g/mol), limitant probablement leur stabilisation stérique dans la poche de liaison.

Conclusion : Ce travail propose un cadre méthodologique intégré pour prédire et caractériser le risque d'interaction toxicocinétique lié aux transporteurs d'efflux dans l'exposome. Si le risque clinique direct semble restreint aux doses limites actuelles en exposition chronique, les marges étroites en exposition aiguë et la diversité des inhibiteurs identifiés justifient d'intégrer ces cibles de transport dans la fixation des doses réglementaires, via une dosimétrie inverse guidée par le risque d'interaction d'efflux.

Modélisation PBPK des interactions médicament-polluant médiées par les transporteurs rénaux OAT humains : une application de l'évaluation du risque de nouvelle génération.

David Malnoë[1], Clémence Meausoone[2], Pascal Le Corre[1], Olivier Fardel[1]

[1]Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France
[2]Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

Introduction : Caractériser l'impact des polluants environnementaux sur la pharmacocinétique des médicaments est un enjeu émergent de l'évaluation du risque de nouvelle génération (NGRA). Les herbicides auxiniques de synthèse (SAHs), utilisés mondialement et éliminés majoritairement par voie rénale, pourraient induire des interactions médicament-polluant (DPI) via les transporteurs, un potentiel resté peu caractérisé. Cette étude applique un cadre *New Approach Methodology* (NAM) intégrant essais *in vitro*, QSAR, docking moléculaire dynamique et modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) pour caractériser les interactions des SAHs avec les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3.

Matériel & Méthodes : Un criblage *in vitro* de 21 SAHs sur clones HEK-293 surexprimant OAT1 ou OAT3 a permis de déterminer l'effet inhibiteur à 30 µM, la concentration inhibitrice 50 (CI50) et la constante d'inhibition (Ki) des SAHs inhibant à plus de 50% les OATs. Une analyse QSAR a identifié les descripteurs moléculaires déterminants, complétée par un docking moléculaire dynamique (DynamicBind) sur structures Cryo-EM d'OAT1 et modèles AlphaFold3 d'OAT3. Une extrapolation QIVIVE selon les critères réglementaires (ICH M12), par modélisation mono-compartimentale puis PBPK (PK-Sim®), a estimé les concentrations plasmatiques libres maximales des SAHs (Imax,u) aux limites réglementaires actuelles (ADI/ARfD). Le risque clinique a été quantifié par simulation, sur populations virtuelles (Monte Carlo, R/ospsuite), de l'interaction avec le composé anti-inflammatoire baricitinib (substrat sonde d'OAT3), pour dériver doses repères (BMDL10) et marges d'exposition (MoE) dans le cadre d'une DPI.

Résultats : Six SAHs (2,4-D, 2,4-DB, piclorame, halauxifène-méthyle, fluroxypyr, naptalame) inhibent fortement OAT1 et/ou OAT3 (Ki : 0,17-7,7 µM). QSAR et docking révèlent un mécanisme de liaison orthostérique conservé (pince aromatique, ancrages électrostatiques), avec une poche plus tolérante pour OAT3. L'évaluation ICH M12 indique une inhibition *in vivo* hautement plausible aux expositions actuelles. Les MoE sont variables selon les scénarios d'expositions et les SAHs allant de 0.4 à 105. La modélisation PBPK en population révèle un risque critique pour le 2,4-DB en exposition aiguë (MoE = 0.7) ; le fluroxypyr augmente l'AUC du baricitinib de 19 %, révélant un risque de DPI médiées par les transporteurs pour la population générale et professionnellement exposée.

Conclusion : Ce travail apporte la première preuve de concept de modélisation des DPI médiées par les transporteurs chez l'humain, et établit les SAHs comme inhibiteurs puissants d'OAT1/OAT3. Au-delà de la DPI, l'altération des régulations de l'homéostasie liée aux OATs (*remote sensing and signaling theory*) pourrait entraîner des dérégulations systémiques, métaboliques et endocriniennes plus larges. Enfin, ce travail propose un workflow mécanistique robuste pour intégrer ces dangers dans l'évaluation du risque de nouvelle génération (NGRA) de l'exposome chimique.

Effets de la pollution des sols à la chlordécone sur la mortalité générale aux Antilles : une analyse économétrique en expérience naturelle

Gabriel Leblanc-Even[1], Josselin Thuilliez[1]

[1]*CREM, Université de Rennes*

La chlordécone est un insecticide organochloré utilisé massivement dans les plantations bananières des Antilles françaises entre 1972 et 1993. Dans ce contexte de contamination environnementale massive, Multigner et al. (2010) [1] mettent en évidence une association statistique entre l'exposition à la chlordécone et le risque de cancer de la prostate. Toutefois les résultats épidémiologiques ne permettent ni d'établir un lien causal au sens économétrique, ni de mesurer les effets de long terme de cette pollution sur la mortalité générale à l'échelle de la population.

Quels sont les effets de long terme de la pollution à la chlordécone sur la mortalité générale aux Antilles françaises ?

Trois points rendent cette analyse difficile à traiter : 1) la contamination est quasi universelle sur les deux îles ; 2) les données individuelles d'exposition sont inexistantes sur longue période, 3) les effets biologiques de la chlordécone se manifestent avec une latence pouvant atteindre 10 à 30 ans. L'étude mobilise une analyse de survie de Kaplan-Meier ainsi qu'un modèle de Cox, puis exploite une triple différence : le niveau de pollution des communes, les groupes d'âge et la période à laquelle les individus sont exposés [2]. Enfin, elle s'appuie sur les développements récents des estimateurs de différence-en-différences, en particulier dans le cadre des traitements continus [3].

Nous utilisons le fichier nominatif des personnes décédées de l'INSEE 1970-2021 pour la Martinique et la Guadeloupe. Le dénominateur de population est reconstruit à partir du recensement de 1974, désagrégé par commune, cohorte de naissance et sexe, en suivant l'approche de reconstruction démographique de Goodman-Bacon (2021) [4]. La variable de traitement est le ratio de surface bananière sur la surface communale totale, utilisé comme proxy de l'exposition communale à la chlordécone. Les données de pollution sont issues des registres agronomiques historiques. Nous étudions la mortalité par âge comme variable d'intérêt.

Les analyses de Kaplan-Meier révèlent une divergence significative des courbes de survie pour les cohortes nées entre 1935 et 1950 dans les communes "les plus contaminées" - avec un écart moyen de 2,9 points de probabilité de survie entre 50 et 70 ans - absente pour les cohortes plus anciennes. Le modèle de Cox confirme un hazard ratio de 1,042 ($p < 0,01$) pour l'ensemble des cohortes. Ce résultat est principalement porté par les cohortes nées entre 1935 et 1950, pour lesquelles les individus issus des communes les plus polluées présentent un surrisque de mortalité de +11,6% ($p < 0,05$) par rapport aux communes moins exposées. La triple DiD met en évidence une divergence nette des taux de mortalité à partir de 65 ans dans les communes les plus exposées. Le coefficient estimé pour le groupe des 70-74 ans atteint +0,0029 ($p < 0,05$). On observe environ 3 décès supplémentaires pour 1000 personnes et par an après 1989, relativement aux communes moins exposées. L' analyse en event-study annuelle confirme par ailleurs l'absence de divergence préexistante sur la période 1974-1989, ce qui soutient l' hypothèse de tendances parallèles.

Luce et al. (2025)[5] documentent un CMR de 1,31 [1,27–1,34] sur la mortalité toutes causes chez les travailleurs des bananeraies par rapport à la population générale antillaise, un ordre de grandeur comparable à notre risque relatif de décès.

Ces résultats préliminaires appellent plusieurs nuances importantes. Premièrement, la puissance statistique demeure structurellement limitée par le faible nombre de communes (66). Deuxièmement, bien que notre identification causale soit crédible, elle reste partielle : le design DiD contrôle les tendances communales par groupe d'âge, mais ne permet pas d'exclure entièrement des facteurs de confusion. A ce stade, l'estimateur doit donc être interprété comme une borne informative de l'effet total de l'exposition à la pollution des sols par la chlordécone, plutôt que comme un effet causal isolé au sens strict. Troisièmement, nos estimations reposent sur un proxy de pollution qui ne capture qu'imparfaitement la complexité des mécanismes en jeu, liée notamment à la coexistence d'expositions directes (professionnelles) et indirectes (alimentaires).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude utilisant des données exhaustives d'état civil pour analyser les déterminants historiques de la mortalité aux Antilles françaises dans le contexte de la chlordécone. Cette approche permet de capter l'ensemble des mécanismes létaux potentiels, ainsi que des externalités liées à une contamination environnementale diffuse. Elle fournit ainsi une estimation agrégée, en attendant des analyses plus fines en cours avec le SNDS.

Références bibliographiques

[1] Multigner, L., Ndong, J.R., Giusti, A., Romana, M., Delacroix-Maillard, H., Cordier, S., ... & Blanchet, P. (2010). Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. Journal of Clinical Oncology, 28(21), 3457-3462.

[2] Goodman-Bacon, A. (2018). Public Insurance and Mortality : Evidence from Medicaid Implementation. Journal of Political Economy, 126(1), 216-262.3

[3] Callaway, B., Goodman-Bacon, A. & Sant'Anna, P.H.C. (2024). Difference-in-Differences with a Continuous Treatment. NBER Working Paper 32117.

[4] Goodman-Bacon, A. (2021). The long-run effects of childhood insurance coverage : Medicaid implementation, adult health and labor market outcomes. American Economic Review, 111(8), 2542-2579.

[5] Luce, D., Gambaretti, J., Michineau, L., Multigner, L. & Barul, C. (2025). Cause-specific mortality among banana plantation workers in the French West Indies. Occupational and Environmental Medicine, 82(10), 512–518.

Combattre la chaleur pour mieux dormir : une étude mixte menée auprès d'adultes vivant dans des logements sociaux en France

Alan Le Calloch[1], Louis Hognon[1], Paquito Bernard[1]

[1]*Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset - UMR_S, 1085, Rennes, France*

Contexte : La fréquence et l'intensité des vagues de chaleur devraient augmenter sur l'ensemble du territoire français au cours de ce siècle[1], les ilots de chaleur urbains amplifiant les effets des journées chaudes, des nuits tropicales et des vagues de chaleur dans les villes. La hausse des températures extérieures et intérieures est liée à une baisse de la qualité et de la quantité de sommeil[2]. Il s'agit d'un enjeu particulièrement critique pour la santé publique, car une mauvaise qualité de sommeil est associée à un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires, des cancers, des troubles de santé mentale et des accidents[3]. En France, les personnes vivant dans des logements sociaux comptent parmi les populations les plus vulnérables à la chaleur, car elles ne sont pas toujours en mesure de mettre en œuvre des stratégies d'adaptation architecturale pour atténuer la chaleur ou de mettre en place des systèmes de climatisation[4–6]. Le ministère français de la Santé[7], les experts en santé planétaire[8,9] et les sociétés du sommeil[10–12] soulignent l'urgence de prendre des mesures pour rompre le lien entre l'exposition accrue à la chaleur et les troubles du sommeil. Cependant, à ce jour, on dispose de très peu de données sur les mesures que les locataires prennent déjà pour protéger leur sommeil contre les températures élevées à l'intérieur de leur logement.

Objectifs : L'objectif du projet de recherche CoolSleep est de développer, *in fine*, une intervention destinée aux locataires HLM, leur permettant d'atténuer les effets de la chaleur dans leur logement et sur leur sommeil. Les deux premières études, débutées en juin 2026, ont pour but :

• D'identifier les comportements actuels en matière de gestion de la chaleur et du sommeil chez les locataires de logements sociaux, mais également les obstacles et les facteurs favorables, d'ordre environnemental/structurel, comportemental et psychologique, lies à la gestion de la chaleur et du sommeil pendant l'été,

• D'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité d'une surveillance continue du sommeil et de la température intérieure à l'aide d'appareils valides, associée à des évaluations écologiques momentanées chez les locataires de logements sociaux.

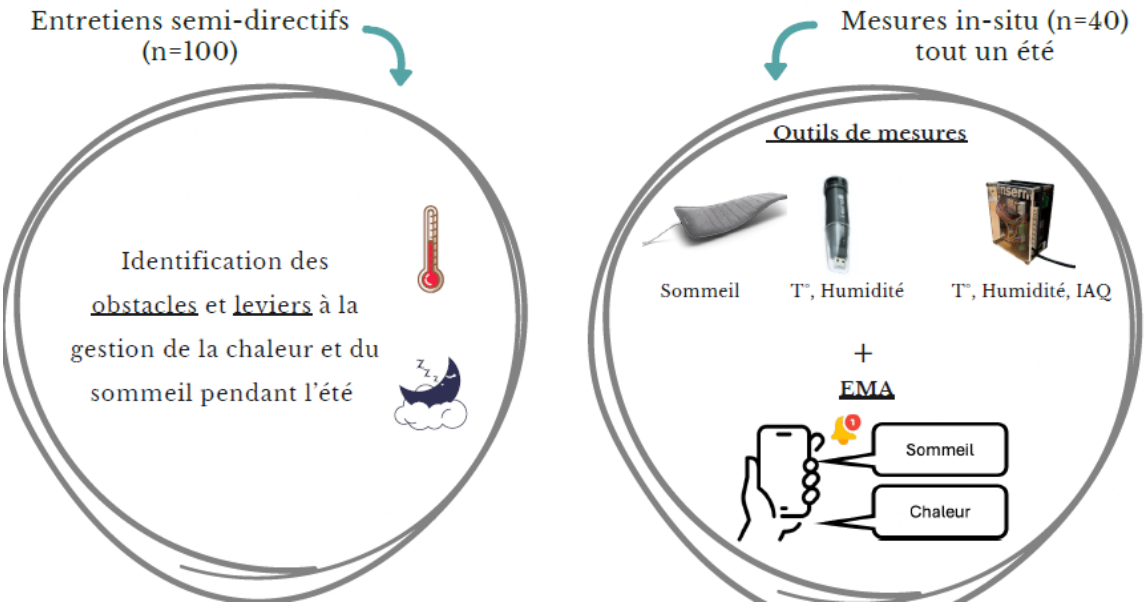
Méthode : 1) Entretien semi-directif auprès d'environ 100 locataires de logements sociaux dans plusieurs régions (France) ; 2) suivi continu de 40 locataires de logements sociaux pendant tout un été, complété par une évaluation quotidienne de la qualité du sommeil et du confort thermique (capteurs + EMA).

Résultats attendus : Nous espérons identifier les comportements clés qui nous permettront de mettre au point une intervention. L'analyse de l'ensemble des données qualitatives et quantitatives est prévue d'ici décembre 2026. Des premiers résultats préliminaires sont prévus pour octobre 2026.

Mots-clés : Chaleur, Sommeil, Changement de comportement, Mesure continue, EMA

Références :

1. Machard A, Moussa TA, Alessandrini JM, et al. Confort thermique estival, vulnérabilité du parc bâti à la surchauffe et comportements d'adaptation aux fortes chaleurs. *CSTB*. Published online 2024.
2. Chevance G, Minor K, Vielma C, et al. A systematic review of ambient heat and sleep in a warming climate. *Sleep Med Rev*. 2024;75:101915. doi:10.1016/j.smrv.2024.101915
3. Hale L. Epidemiology of Sleep. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, eds. *Primary Care Sleep Medicine*. Current Clinical Practice. Humana Press; 2007:15-23. doi:10.1007/978-1-59745-421-6_2
4. Fondation logement. L'urgence d'adapter les logements bouilloires aux canicules. Published online 2025.
5. Fondation Abbe Pierre. Précarité énergétique d'été : une nouvelle forme de mal-logement. *Paris*. Published online 2023.
6. Fédération des acteurs de la solidarité. Analyse de l'enquête canicule. Published online 2023. 7. DGS. Feuille de route interministérielle en faveur d'un sommeil de qualité 2025 - 2026. Published online 2025.
8. Ebi KL, Frumkin H, Hess JJ. Protecting and promoting population health in the context of climate and other global environmental changes. *Anthropocene*. 2017;19:1-12. doi:10.1016/j.ancene.2017.07.001
9. Ebi KL, Capon A, Berry P, et al. Hot weather and heat extremes: health risks. *The Lancet*. 2021;398(10301):698-708. doi:10.1016/S0140-6736(21)01208-3
10. Altena E, Ellis JG. How Sleep Affects Daytime Functioning: The Latest Insights from Different Patient and Age Groups. *Brain Sci*. 2021;11(9):1163. doi:10.3390/brainsci11091163
11. Buguet A, Reis J, Radomski MW. Sleep and global warming: How will we sleep when the Earth is hotter? *J Neurol Sci*. 2023;454:120859. doi:10.1016/j.jns.2023.120859
12. Gaston SA, Singh R, Jackson CL. The need to study the role of sleep in climate change adaptation, mitigation, and resiliency strategies across the life course. *SLEEP*. 2023;46(7):zsad070. doi:10.1093/sleep/zsad070



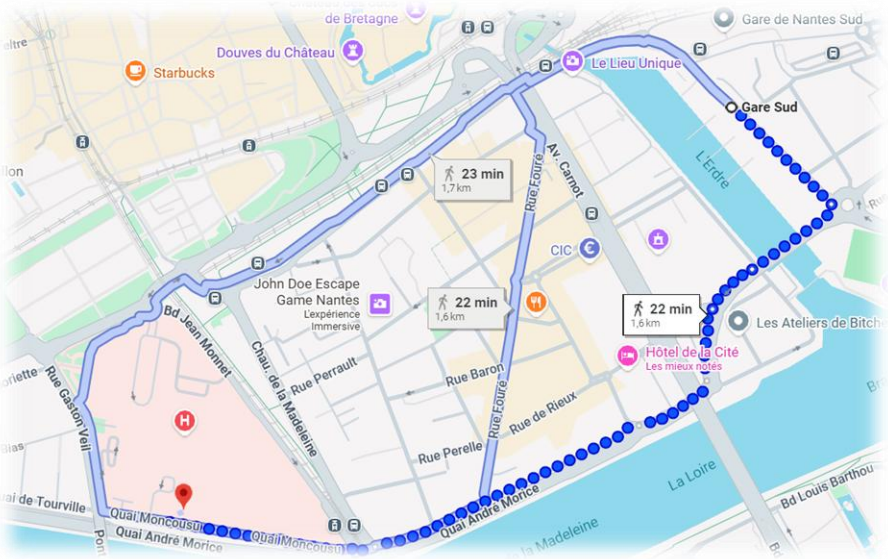
Participants

Prénom	Nom	Ville	Email
Jean-Philippe	ANTIGNAC	Nantes	jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr
Morgan	AUBRY	Orléans	morgan.aubry@univ-tours.fr
Rémi	BERANGER	Rennes	remi.beranger@univ-rennes.fr
Houda	BENHELLI	Nantes	houda.benhelli@univ-nantes.fr
Erwan	BONIORT	Rennes	erwan.boniort@univ-rennes.fr
Mina	CHOI	Rennes	minna.choi@univ-rennes.fr
Cyril	COLAS	Orléans	cyril.colas@univ-orleans.fr
David	DA SILVA	Orléans	david.da-silva@univ-orleans.fr
Cyrille	DELPIERRE	Toulouse	cyrille.delpierre@inserm.fr
Joël	EYER	Angers	joel.eyer@univ-angers.fr
Olivier	FARDEL	Rennes	olivier.fardel@univ-rennes.fr
Caroline	GOUPILLE	Tours	caroline.goupille@univ-tours.fr
Afi	HENYOH	Rennes	afi.henyoh@univ-rennes.fr
Anaëlle	JEAN-BAPTISTE	Tours	a.jeanbaptiste@chu-tours.fr
Indusha	KUGATHAS	Rennes	indusha.kugathas@inserm.fr
Sophie	LANGOUET	Rennes	sophie.langouet-prigent@univ-rennes.fr
Stéphanie	LARRAMENDY	St Herblain	stephanie.larramendy@ico.unicancer.fr
Alan	LE CALLOCH	Rennes	alan.lecalloch@univ-rennes.fr
Rozenn	LE CORRE	Brest	rozenn.lecorre@univ-brest.fr
Gabriel	LEBLANC-EVEN	Rennes	gabriel.leblanc-even@univ-rennes.fr
Aurore	LECAILLE	Tours	douaud@med.univ-tours.fr
Charles	LEGRAND	Paris	chlegrand75@yahoo.com
Emma	MAHFOUDHI	Rennes	emna.mahfoudhi@univ-rennes.fr
David	MALNOË	Rennes	david.malnoe@univ-rennes.fr
Angel	MEDINA	Valencia (SPAIN)	amedina@iata.csic.es
Stéphane	MORTAUD	Orléans	smortaud@cnrs-orleans.fr
Sajda	ORELLANA	Tours	sajda.orellana@etu.univ-tours.fr
Bertrand	PORRO	Angers	Bertrand.Porro@ico.unicancer.fr
Axelle	RENODON-CORNIERE	Nantes	axelle.renodon-corniere@univ-nantes.fr
Marie	ROBERT	Angers	Marie.Robert@ico.unicancer.fr
Michel	SAMSON	Rennes	michel.samson@univ-rennes1.fr
Stéphane	SAVOUROUX	St Herblain	stephane.savouroux@ico.unicancer.fr
Antoine	TRUFFIER	Orléans	antoine.truffier@cnrs-orleans.fr
François	VALLETTE	Nantes	francois.vallette@univ-nantes.fr
Charline	WAREMBOURG	Rennes	charline.warembourg@univ-rennes.fr
Ke	ZHOU	St Herblain	ke.zhou@ico.unicancer.fr

Comment venir ?

IRS –UN
8 quai Moncousu
Nantes





25 min à pied depuis la Gare

Tram – 25 min avec changement à Commerce

- Ligne 1 Gare Nord → Commerce
- Ligne 2 Commerce → Aimé Delrue

En voiture : Parking CHU 2 ou Gloriette

