

Discipline : Epidémiologie moléculaire

Sujet : Modifications métaboliques liées aux effets sur la santé des activités professionnelles agricoles.

Acronyme : METAGRI

Mots clés : Métabolomique, épidémiologie moléculaire, expositions professionnelles, agriculture, pesticides

Direction de thèse : Delépée Raphaël

Unité de recherche : UMR1086 Anticipo

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : raphael.delepee@unicaen.fr

La connaissance des facteurs de risque associés aux activités professionnelles agricoles reste fragmentaire et représente un défi majeur en santé publique. Des études épidémiologiques à grande échelle ont établi le rôle de ces activités, en particulier l'exposition aux pesticides, sur les cancers. Notre unité dispose de grandes biobanques sur plusieurs décennies. Nous avons montré une augmentation des biomarqueurs incriminés dans les hémopathies malignes associées aux tâches agricoles. Plus récemment, nous avons également montré l'effet de ces tâches sur les dommages à l'ADN et les biomarqueurs épigénétiques. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent inconnus et l'origine de ces dommages à l'ADN est difficile à identifier. Les conséquences des modifications épigénétiques sur les voies métaboliques constitueraient une réelle avancée. Les études métabolomiques sont rarement utilisées en épidémiologie moléculaire, et lorsqu'elles le sont, c'est sur des individus malades. De même, la plupart des études portent sur quelques dizaines de métabolites ou sur un nombre limité d'individus. Une limitation majeure des études métabolomiques est la variabilité des résultats, induisant un « bruit de fond » qui nécessite un grand nombre d'individus pour obtenir des résultats pertinents et l'incapacité à détecter des changements métaboliques significatifs. L'intérêt d'un suivi longitudinal devient alors évident. Notre étude analysera l'urine de 753 individus dont 311 ont été suivis après 10 ans. Une étude de répétabilité du métabolome sera également réalisée sur 30 agriculteurs avec des prélèvements d'urine mensuels sur un an. La variation du métabolome sera corrélée aux événements de santé, l'activité professionnelle, l'exposition externe aux pesticides et la concentration de pesticides dans l'urine. L'objectif principal de ce projet est d'étudier les perturbations métaboliques associées aux tâches agricoles dans 2 biobanques afin de comprendre les mécanismes sous-jacents.

Knowledge of the health risk factors associated with occupational agricultural activities remains patchy, and represents a major public health challenge. Large-scale epidemiological studies have shown the role of agricultural occupational tasks particularly exposure to pesticides on cancers. Our research unit has large biobanks from several decades. We have shown an increase in biomarkers incriminated in hematological malignancies associated with agricultural tasks. More recently we have also shown the effect of these tasks on DNA damages and epigenetic biomarkers. However, the underlying mechanisms remain unknown, and the origin of this DNA damage is difficult to identify. The consequences of epigenetic

modifications on metabolic pathways would be a real step forward. Metabolomics studies are rarely used in molecular epidemiology, and when they are, it is on pathological individuals. Similarly, most studies concern a few dozen of metabolites or a limited number of individuals. A major limitation of metabolome studies is the variability of the results, inducing a "background noise" that requires a large number of individuals to obtain significant results and the failure to detect significant metabolic changes as a consequence. The value of a longitudinal follow-up to understand the action of an agricultural stain in workers then becomes obvious. Our study will analyse urine samples from 753 individuals for inclusion, 311 of whom were re-sampled 10 years later. A metabolome repeatability study will also be carried out on 30 farmers with monthly urine samples repeated over one year. Variation in the metabolome will be correlated with health events, occupational activity, external exposure to pesticides and pesticide concentration in urine. The primary objective of this project is to study the metabolic perturbations associated with agricultural tasks in 2 biobanks in order to understand the underlying mechanisms, based on a longitudinal study of metabolome variability.