UNIVERSITE SORBONNE PARIS NORD

EQUIPE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE

Année : 2021 N°

École doctorale Sciences, Technologies, Santé "GALILÉE"

THESE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE SORBONNE PARIS NORD

Discipline : Epidémiologie - Santé publique

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 15 septembre 2021 par

Pauline Gaëlle Hélène REBOUILLAT

Née le 25/03/1994 à Londonderry (Irl. du Nord)

Approche épidémiologique des relations entre exposition alimentaire aux pesticides et maladies chroniques : nouvelles perspectives apportées par les modes de production

Thèse dirigée par Madame la Docteure Emmanuelle KESSE-GUYOT

JURY :

Madame la Docteure Emmanuelle KESSE-GUYOT	Directrice de thèse
Madame la Docteure Cécilia SAMIERI	Rapporteure
Monsieur le Professeur Xavier COUMOUL	Rapporteur
Madame la Docteure Laurence GULDNER	Examinatrice
Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL	Examinateur

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX 1
LISTE DES FIGURES 2
LISTE DES ANNEXES 5
LISTE DES ABREVIATIONS 7
REMERCIEMENTS 9
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES 11
INTRODUCTION 15
I. Généralités sur les pesticides 17
1) Définitions 17
2) Aspects réglementaires 22
3) Utilisations et ventes 26
II. Voies d'exposition et toxicité 34
1) Voies d'exposition aux pesticides 34
2) Evaluation des risques et références sanitaires 35
3) Mécanismes d'action des pesticides dans le corps humain 37
III. Etudes de surveillance et études épidémiologiques 41
1) Surveillance et caractérisation de l'exposition alimentaire 41
2) Effets des pesticides sur la santé humaine 45
IV. Objectifs 51
METHODES 53
I. Présentation de l'étude NutriNet-Santé 53
1) L'étude NutriNet-Santé 53
2) Le projet BioNutriNet 55
II. Recueil des données 57
1) Données socio-démographiques, de mode de vie, anthropométriques et relatives à l'activité physique 57
2) Données alimentaires 58
3) Exposition alimentaire aux pesticides 67
4) Données relatives à l'état de santé et aux pathologies 72
III. Sélection des échantillons 74
1) Echantillon BioNutriNet 74
2) Etude descriptive 75
3) Etudes étiologiques 75
IV. Analyses statistiques 76
1) Tests statistiques 76
2) Corrélations 76

3) Régression linéaire 77
4) Factorisation par Matrices Non-négatives (NMF) 77
5) Classification (ou clustering) [Article 1] 80
6) Redressement statistique [Article 1] 80
7) Modèles de Cox [Articles 2 et 3] 81
RESULTATS 86
I. Article 1 : Profils d'exposition alimentaire aux pesticides dans la cohorte NutriNet-Santé 86
1) Résumé 86
2) Résultats 87
3) Discussion des résultats 90
4) Conclusion 92
5) Article original 93
6) Tableaux supplémentaires 107
7) Résultats additionnels (non-publiés) 108
II. Article 2 : Association prospective entre des profils d'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de cancer du sein post-ménopause dans la cohorte NutriNet-Santé 110
1) Résumé 110
2) Résultats 111
3) Discussion des résultats 113
4) Conclusion 117
5) Article original 118
6) Tableaux supplémentaires 133
7) Résultats additionnels (non publiés) 134
III. Article 3 : Association prospective entre des profils d'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de diabète de type 2 dans la cohorte NutriNet-Santé 136
1) Résumé 136
2) Résultats 137
3) Tableaux supplémentaires 146
4) Discussion des résultats 146
5) Conclusion 148
6) Résultats additionnels (non-publiés) 149
DISCUSSION GENERALE 150
I. Résumé des principaux résultats 150
II. Considérations méthodologiques 151
1) Sélection de la population 151
2) Exposition aux pesticides 152
3) Biais liés aux variables alimentaires 154

4) Biais liés à la santé 155
5) Biais de confusion 157
6) Schéma des études 157
III. Implications en termes de santé publique 159
IV. Perspectives de recherche 162
1) Caractérisation de l'exposition 162
2) Associations avec d'autres pathologies 162
3) Exposome 163
4) Approche One Health 164
CONCLUSION GENERALE 166
REFERENCES 168
ANNEXES 186

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des pesticides selon leurs cibles et modalités d'utilisation, d'après Calvet 2005 21
Tableau 2 : Familles chimiques de pesticides et classement selon leur cible, d'après Calvet 2005 et Expertise Collective Inserm 2013 21
Tableau 3 : Principes de l'agriculture biologique, Source: IFOAM, d'après Bellon et Dufils, MOOC Bio (Agreenium et al., s. d.) 24
Tableau 4: Classement des Polluants Organiques Persistants selon la Convention de Stockholm..... 33
Tableau 5 : Associations positives entre exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte (d'après la synthèse des données analysées), issu de l'Expertise collective Inserm 2013 46
Tableau 6 : Résumé des objectifs et des questions de recherche de ce travail de thèse..... 52
Tableau 7 : Classification des aliments en 16 et 33 groupes, Etude NutriNet-Santé 63
Tableau 8 : Définitions des catégories de la Classification NOVA 66
Tableau 9 : Liste des 25 substances actives prises en compte dans ce travail de thèse 72
Tableau 10 : Caractéristiques sociodémographiques des participants (données pondérées), Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193) 97
Tableau 11 : [Tableau 2 Article 1] Différences relatives (comparées aux moyennes de l'échantillon total) pour l'exposition alimentaire aux pesticides, scenario « Lower-Bound », Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193) 98
Tableau 12 : [Tableau 3 Article 1] Caractéristiques nutritionnelles des participants (données pondérées), Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)..... 99
Tableau 13 : [Tableau 4 Article 1] Apports alimentaires pour 16 groupes alimentaires (données pondérées), Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193) 100
Tableau 14 : [Tableau supplémentaire 1 Article 1] Statistiques descriptives pour l'exposition journalière estimée (en µg/kg de poids/jour) selon les clusters, scénario « Lower-Bound », Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193) 107
Tableau 15 : [Tableau 1 Article 2] Caractéristiques sociodémographiques des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)..... 123
Tableau 16 : [Tableau 2 Article 2] Exposition alimentaire aux pesticides estimée pour les cas et non-cas de cancer du sein, Etude NutriNet-Santé, 2014, (N=13 149) 124
Tableau 17 : [Tableau 3 Article 2] Corrélations de Spearman entre les 25 pesticides sélectionnés et les composantes NMF, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 125
Tableau 18 : [Tableau 4 Article 2] Modèles de Cox pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de cancer du sein post-ménopause, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 126
Tableau 19 : [Tableau 5 Article 2] Modèles de Cox pour les associations entre exposition alimentaire aux pesticides et risque de cancer du sein post-ménopause, analyses stratifiées sur l'IMC, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)..... 127
Tableau 20: [Tableau 6 Article 2] Analyses de sensibilité pour les associations entre exposition alimentaire aux pesticides et risque de cancer du sein post-ménopause, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)..... 128

Tableau 21 : [Tableau supplémentaire 1 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 133
Tableau 22 : Statut des récepteurs hormonaux pour les 169 cas de cancer du sein, Etude NutriNet-Santé, 2014 134
Tableau 23 : Modèles de Cox pour l'association entre profils d'exposition aux pesticides et risque de cancer du sein hormono-dépendant (ER+PR+), chez les femmes ménopausées, Etude NutriNet-Santé, 2014 135
Tableau 24 : Caractéristiques sociodémographiques des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013) 138
Tableau 25 : Caractéristiques nutritionnelles des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 139
Tableau 26 : Corrélations de Spearman entre les 25 pesticides sélectionnés et les composantes NMF, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 140
Tableau 27 : Corrélations de Spearman entre les apports de 33 groupes alimentaires et les composantes NMF (en continu), Etude NutriNet-Santé, 2014, N=33 013 141
Tableau 28 : Modèles de Cox pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013) 143
Tableau 29 : Analyses stratifiées pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides (composantes NMF) et le risque de diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013) 144
Tableau 30 : Analyses de sensibilité pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides (composantes NMF) et le risque de diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013) 145
Tableau 31 : Modèles de Cox pour les associations entre exposition alimentaire aux pesticides et risque de diabète de type 2 avec ajustements supplémentaires, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013) 149

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Dimensions des régimes alimentaires durables, Source : Burlingame 2012 et (Johnston et al., 2014) 16
Figure 2 : Cadre réglementaire européen des pesticides, Source : INCA 18
Figure 3 : Evolution des ventes de pesticides (substances actives) en France, 2000-2018, Source: IUPP 26
Figure 4 : Ventes de pesticides (kg) en France, 2011-2018, Source : Eurostat 27
Figure 5 : Ventes de pesticides dans les pays d'Europe, 2011-2018, Source :Eurostat 27
Figure 6 : Carte des ventes de pesticides rapportée à la Surface Agricole Utile dans les pays de l'Union Européenne (28) en 2015, carte réalisée grâce aux données et à l'outil de visualisation FAO STAT 29
Figure 7 : Evolution des ventes de pesticides rapportées à la Surface Agricole Utile dans les pays d'Europe, 2000-2018, Source : FAO STAT 29
Figure 8 : Part des surfaces cultivées en bio (certifiées bio et en conversion) dans la SAU des pays de l'Union Européenne, 2015, Source : Agence Bio 30

Figure 9 : Voies d'exposition aux pesticides, Source : Santé Publique France 34
Figure 10 : Modèle simplifié des mécanismes d'action des pesticides concernant les maladies chroniques, issu de Mostafalou & Abdollahi, 2013 38
Figure 11 : Représentation schématique des mécanismes de perturbation endocrinienne des pesticides, issu de Sabarwal et al. 2018 40
Figure 12 : Comparaison des taux de quantification et de dépassement des LMR dans les groupes d'aliments biologiques et conventionnels en 2015, Source : EFSA 2017 41
Figure 13 : Concentrations urinaires en métabolites de différents groupes de pesticides dans les groupes de consommateurs d'aliments biologiques (n=150) et conventionnels (n=150), Etude NutriNet-Santé, issu de Baudry et al. 2018, JESEE 45
Figure 14 : Physiopathologie du diabète de type 2, Source : Medica Formation 49
Figure 15 : Site web de l'étude NutriNet-Santé, accueil général (en haut) et page des questionnaires (en bas), avril 2021 54
Figure 16 : Sélection des aliments dans les enregistrements alimentaires des 24 heures sur le site de l'étude NutriNet-Santé 59
Figure 17 : Sélection des portions dans les enregistrements alimentaires des 24 heures sur le site de l'étude NutriNet-Santé 60
Figure 18 : Fréquentiel alimentaire Bio (FFQ-Bio), Etude NutriNet-Santé, 2014 61
Figure 19 : Composantes, seuils, système de notation et pondération du score sPNNS-GS2 . 64
Figure 20 : Arbre de décision du traitement des données de contamination des aliments, Etude NutriNet-Santé 69
Figure 21 : Etapes de la décomposition et de la mise en correspondance des aliments NutriNet et de la base CVUAS, Etude NutriNet-Santé, 2014 70
Figure 22: Diagramme de flux de la sélection des participants pour le projet BioNutriNet, Etude NutriNet-Santé, 2014 74
Figure 23: Diagrammes de flux de sélection des sujets pour les études cancer du sein et diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 75
Figure 24 : Représentation schématique de la procédure de Factorisation par Matrices Non-négatives 79
Figure 25: Consommation d'aliments biologiques dans la population BioNutriNet (N=34 711) 108
Figure 26: Proportion d'aliments biologiques dans le régime par clusters, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193) 108
Figure 27: Proportion d'aliments biologiques dans le régime par groupes alimentaires (N=34 193), Etude NutriNet-Santé, 2014 109
Figure 28: Consommations alimentaires moyennes par groupes alimentaires selon les clusters, (N=34 193), Etude NutriNet-Santé, 2014 109
Figure 29: Représentation schématique du concept d'exposome, Source: ISGlobal 164

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Altérations génétiques identifiées dans des populations exposées professionnellement selon différents types de pesticides (d'après Mostafalou & Abdollahi 2013)..... 186
Annexe 2 : Modèle des altérations des métabolismes des glucides, des lipides et des protéines induits par les pesticides organophosphorés, organochlorés et carbamates, issu de Karami-Mohajeri & Abdollahi 2011 187
Annexe 3 : Classification des 264 items du FFQ-Bio en 16 et 33 groupes, Etude NutriNet-Santé, 2014 188
Annexe 4 : Informations détaillées pour le calcul du simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 (score sPNNS-GS2) 190
Annexe 5 : Informations détaillées pour le calcul du comprehensive Diet Quality Index (cDQI), d'après Brunin et al. 192
Annexe 6 : Liste des 180 ingrédients obtenus après décomposition, Etude NutriNet-Santé, 2014 193
Annexe 7 : [Tableau supplémentaire 2 Article 1] Statistiques descriptives pour l'exposition alimentaire journalière aux pesticides (in ug/kg de poids/jour) selon les clusters, Scenario Upper-Bound, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193) 196
Annexe 8 : [Tableau supplémentaire 3 Article 1] : Statistiques descriptives pour 16 groupes alimentaires, Etude NutriNet-Santé, 2014 (n=34 193)..... 197
Annexe 9 : [Tableau Supplémentaire 2 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 199
Annexe 10 : Tableau supplémentaire 3 Article 2 : Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 200
Annexe 11 : [Tableau supplémentaire 4 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 201
Annexe 12: [Tableau supplémentaire 5 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 202
Annexe 13: [Tableau supplémentaire 6 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 3, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 203
Annexe 14: [Tableau supplémentaire 7 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 204
Annexe 15: [Tableau supplémentaire 8 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 205
Annexe 16: [Tableau supplémentaire 9 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149) 206
Annexe 17: [Tableau supplémentaire 10 Article 2] Exposition alimentaire aux pesticides estimée (en µg/kg de poids/jour) selon les quintiles des composantes NMF 1 et 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)..... 207
Annexe 18: [Tableau supplémentaire 11 Article 2] Exposition alimentaire aux pesticides estimée (en µg/kg de poids/jour) selon les quintiles des composantes NMF 3 et 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)..... 208

Annexe 19 : [Tableau supplémentaire 12 Article 2] Corrélations de Spearman entre les apports de 33 groupes alimentaires et les composantes NMF (en continu), Etude NutriNet-Santé, 2014(N=13 149) 209
Annexe 20: [Tableau supplémentaire 1 Article 3] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 210
Annexe 21: [Tableau supplémentaire 2 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 211
Annexe 22: [Tableau supplémentaire 3 Article 3] Caractéristiques sociodémographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 212
Annexe 23: [Tableau supplémentaire 4 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 213
Annexe 24: [Tableau supplémentaire 5 Article 3] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 3, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 214
Annexe 25: [Tableau supplémentaire 6 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 3, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 215
Annexe 26: [Tableau supplémentaire 7 Article 3] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 216
Annexe 27: [Tableau supplémentaire 8 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013) 217

LISTE DES ABREVIATIONS

3-BPA : acide phénoxybenzoïque
AB : Agriculture Biologique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ARfD : dose de référence aiguë ou *Acute Reference Dose*
CE : Commission Européenne
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC)
Cnam : Conservatoire national des arts et métiers
CVUA : *Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt* Stuttgart
DAP : dialkylphosphates
DE : diethylthiophosphates
DJA : Dose Journalière Admissible (ou *Acceptable Daily Intake*, ADI)
DMP : dimethylthiophosphates
DT2 : diabète de type 2
EAT : Etude de l'Alimentation Totale
EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (*European Food Safety Authority*)
FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCB : hexachlorobenzène
IFOAM : International Federation of Organic Agriculture Movements
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCA 2 : étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2
INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture l'Alimentation et l'Environnement
Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS : Institut de Veille Sanitaire
LMR : Limite Maximale de Résidus
LOAEL : *Lowest observed adverse effect level*
NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*
NMF : Factorisation par Matrices Non-négatives ou *Non-negative Matrix Factorization*
NOAEL : *No observable adverse effect level*
OC : pesticides OrganoChlorés
ODD : Objectifs de Développement Durable (ou *Sustainable Development Goals*, SDG)
OMD : Objectifs du Millénaire pour le Développement (ou *Millennium Development Goals*, MDG)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OP : pesticides OrganoPhosphorés
PCB : polychlorobiphényles
PCDD : polychlorodibenzo-p-dioxines
PCDF : Polychlorodibenzofurane
PE : perturbateur endocrinien
POP : Polluants Organiques Persistants
SAU : Surface Agricole Utile
sPNNS-GS2 : *simplified Programme National Nutrition Santé- Guideline Score* 2
UE : Union Européenne
VTR : Valeurs Toxicologiques de Référence

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord Dr. Emmanuelle Kesse-Guyot, ma directrice de thèse, qui m'a encadrée sur ce sujet pendant ces trois ans. Merci de m'avoir fait confiance, et merci pour ta pédagogie et ta disponibilité. J'ai appris beaucoup au cours de ces trois années.

Je remercie également Pr. Serge Hercberg et Dr. Mathilde Touvier de m'avoir accueillie au sein de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle.

Je remercie Dr. Cécilia Samieri et Pr. Xavier Coumoul d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que Dr. Laurence Guldner et Pr. Pierre Lombrail d'avoir accepté de prendre part à mon jury.

Je remercie tous les partenaires qui ont contribué au projet BioNutriNet ainsi que mes co-auteurs pour leurs commentaires précieux sur ces analyses.

Merci également à tous les membres de l'EREN, qui permettent le recueil des données de l'Etude NutriNet-Santé au quotidien et le fonctionnement de l'équipe en général. Merci à tous pour votre disponibilité. Merci aux chercheurs et chercheuses de l'équipe de mener des projets sur toutes ces thématiques diverses et variées. Cet éventail de thématiques est très enrichissant au quotidien. Merci également aux Nutrinautes qui acceptent de remplir assidûment les questionnaires.

Je remercie aussi tous les doctorants et doctorantes que j'ai croisés au cours de ces trois années, les « anciens », les « piou-piou » (qui ne le sont plus vraiment) et les « nouveaux ». Merci pour ces débats linguistiques enflammés de la pause déjeuner. Un merci particulier à mes co-bureaux pour la bonne ambiance qui a régné dans notre bureau et qui ont supporté le « jukebox », un peu rayé parfois...

Je remercie particulièrement les acolytes du CFA. Eloi, merci pour ces pauses café qui m'ont souvent permis de prendre du recul et d'élargir un peu mon champ de vision, pour ta gentillesse, pour ta « positivité » et pour ton soutien rédactionnel dans la dernière ligne droite. Bernard, merci d'avoir toujours répondu à mes (nombreuses) questions et pour ces partages de matériel humoristique divers... Je vous souhaite *bonne shaunce* pour la suite.

A tous les doctorants de l'EREN, je vous souhaite une suite de thèse plus apaisée et moins confinée…

Merci à mes professeurs de Montpellier qui m'ont donné envie de me diriger vers la santé publique, et à ceux de Bordeaux pour m'avoir encouragée dans la voie de l'épidémio et de la nutrition. Merci également à mes tuteurs montréalais qui m'ont fait découvrir un champ de recherche passionnant et m'ont permis de vivre cette parenthèse québécoise.

Merci aux ispédiennes parisiennes et aux copines du CHUM, c'est toujours un plaisir de discuter avec vous. Je suis contente que nous ayons pu garder le lien malgré le temps qui passe.

Merci à mes amis du PdG et d'ailleurs qui suivent mes aventures depuis quelques temps maintenant. Merci à ma famille de m'avoir soutenue tout au long de mon parcours.
Un dernier remerciement pour Rémi, pour ton soutien en tout temps et en tous lieux.

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Publications dans des revues scientifiques à comité de lecture

Faisant l'objet du travail de thèse :

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Estimated dietary pesticide exposure from plant-based foods using NMF-derived profiles in a large sample of French adults. *European Journal of Nutrition*. 30 juill 2020. Disponible sur : http://doi.org/10.1007/s00394-020-02344-8

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Deschasaux-Tanguy M, Latino-Martel P, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and postmenopausal breast-cancer risk in the NutriNet-Sante cohort. *International Journal of Epidemiology*. 15 mars 2021. Disponible sur : http://doi.org/10.1093/ije/dyab015

[En cours de soumission] **Rebouillat P**, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Guillou H, Touvier M, Fezeu LK, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and Type 2 diabetes risk in the NutriNet-Santé cohort.

Ne faisant pas l'objet du travail de thèse (en tant que co-auteure) :

Kesse-Guyot E, Chaltiel D, Wang J, Pointereau P, Langevin B, Allès B, **Rebouillat P**, Lairon D, Vidal R, Mariotti F, Egnell M, Touvier M, Julia C, Baudry J, Hercberg S. Sustainability analysis of French dietary guidelines using multiple criteria. *Nature Sustainability*. 23 mars 2020. Disponible sur : http://doi.org/10.1038/s41893-020-0495-8

Kesse-Guyot E, **Rebouillat P**, Payrastre L, Allès B, Fezeu LK, Druesne-Pecollo N, Srour B, Bao W, Touvier M, Galan P, Hercberg S, Lairon D, Baudry B. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 17 décembre 2020. Disponible sur : http://doi.org/10.1186/s12966-020-01038-y

Baudry J, **Rebouillat P**, Allès B, Cravedi J-P, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Vidal R, Kesse-Guyot E. Estimated dietary exposure to pesticide residues based on organic and conventional data in omnivores, pesco-vegetarians, vegetarians and vegans. *Food and Chemical Toxicology*. 9 avril 2021. Disponible sur : http://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112179

Kesse-Guyot E, **Rebouillat P**, Brunin J, Langevin B, Allès B, Touvier M, Hercberg S, Fouillet H, Huneau J-F, Mariotti F, Lairon D, Pointereau P, Baudry J. Environmental and nutritional analysis of the EAT-Lancet diet at the individual level: insights from the NutriNet-Santé study. *Journal of Cleaner Production*. 10 mai 2021. Disponible sur : http://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126555

Kesse-Guyot E, Fouillet H, Baudry J, Dussot A, Langevin B, Allès B, **Rebouillat P**, Brunin J, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Mariotti F, Pointereau P. Halving food-related greenhouse gas emissions can be achieved by redistributing meat consumption : Progressive optimization Results of the NutriNet-Santé cohort. *Science of The Total Environment*, 24 Mai 2021. Disponible sur : http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147901

[En cours de soumission] Kesse-Guyot E, Lairon D, Allès B, Seconda L, **Rebouillat P**, Brunin J, Vidal R, Taupier-Letage B, Galan P, Amiot MJ, Péneau S, Touvier M, Boizot-Santai C, Ducros V, Soler LG, Cravedi JP, Debrauwer L, Hercberg S, Langevin B, Pointereau P, Baudry J. Organic-based diets, description, determinants, relationships to health and the environment: key findings of the BioNutriNet project.

Article à visée de vulgarisation :

[En cours de soumission] Baudry J, Rebouillat P, Kesse-Guyot E. Produits végétaux, pesticides et contaminants : quelle place pour la filière bio, quel rôle de la bio ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*.

Communications dans le cadre de congrès nationaux ou internationaux

Communications orales :

Kesse E, Chaltiel D, Allès B, Pointereau P, **Rebouillat P**, Lairon D, Vidal R, Mariotti F, Egnell M, Touvier M, Julia C, Baudry J, Hercberg S. Sustainable values of the 2017 French food-based dietary Guidelines: Findings from the BioNutriNet project. *13th European Nutrition Conference. Malnutrition in an Obese World: European Perspectives. Federation of European Nutrition Societies (FENS).* Octobre 2019. Dublin, Irlande. Disponible sur : http://doi.org/10.1017/S0029665120001263

(« Pitch », courte communication orale) **Rebouillat P**, Vidal R, Cravedi J-P, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Dietary pesticide exposure profiles in the NutriNet-Santé cohort. *12th European Public Health Conference.* Novembre 2019. Marseille, France. Disponible sur : https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz185.391

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi JP, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Exposition alimentaire aux pesticides et risque de cancers dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées Francophones de Nutrition*. Novembre 2019. Rennes, France.

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Dietary pesticide exposure profiles in the NutriNet-santé cohort. *Organic World Congress. [Initialement prévu en Octobre 2020, reporté à Septembre 2021 en raison de la pandémie de COVID-19]*

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Dietary pesticide exposure and cancer risk in the NutriNet-santé cohort. *Organic World Congress. [Initialement prévu en Octobre 2020, reporté à Septembre 2021 en raison de la pandémie de COVID-19]*

Communications affichées :

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Dietary pesticide exposure profiles in the NutriNet-Santé cohort. *13th European Nutrition Conference. Malnutrition in an Obese World: European Perspectives. Federation of European Nutrition Societies (FENS).* Octobre 2019. Dublin, Irlande. Disponible sur : http://doi.org/10.1017/S0029665120003717

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Profils d'exposition alimentaire aux pesticides dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées Francophones de Nutrition*. Novembre 2019. Rennes, France.

INTRODUCTION

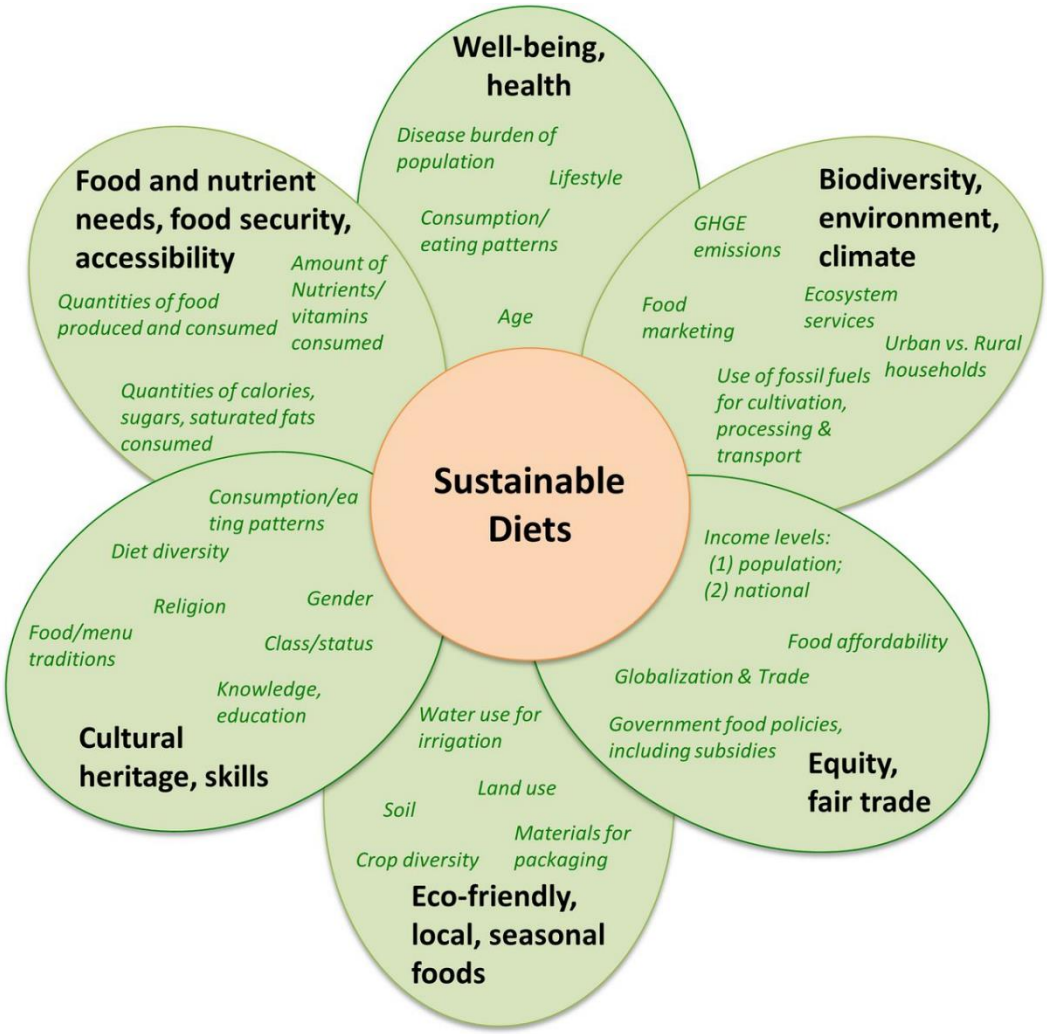
Le développement durable a été pour la première fois défini en 1987 dans le Rapport Brundtland comme : « *un mode de développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre les capacités des générations futures à répondre aux leurs.* » (Commission Brundtland, 1987). Cette notion commence à être médiatisée auprès du grand public à partir de la troisième conférence des Nations-Unies sur l'environnement et le développement (sommet de la Terre) en juin 1992 (Nations Unies, 1992). Peu à peu, le terme tel que défini dans le rapport Brundtland, évolue pour se concentrer sur « trois piliers » qui doivent être conciliés : le progrès économique, la justice sociale, et la préservation de l'environnement.

Les objectifs du millénaire pour le développement (OMD, *Millennium Development Goals*) adoptés à New York en 2000 recouvrent de grands enjeux humanitaires dans une perspective de développement durable (Millenium Summit, 2000). Le premier objectif est consacré à réduire l'extrême pauvreté et la faim. Ils sont remplacés en 2015 par 17 Objectifs de Développement Durable (ODD ou *Sustainable Development Goals*, *SDGs*) qui reprennent de façon plus détaillée ces grands enjeux humanitaires (Nations Unies, 2016).

L'alimentation est une composante importante du développement durable. En effet, les systèmes agricoles et alimentaires contribuent à environ 20-30% des émissions de gaz à effets de serre et soulèvent des enjeux sanitaires, nutritionnels et socioéconomiques (Tilman & Clark, 2014). L'agriculture constitue également l'un des principaux moteurs de déforestation et de perte de biodiversité (Garnett, 2013; Lang, 2014; Tilman & Clark, 2014; Vermeulen et al., 2012). Les régimes alimentaires durables ont été formellement définis en 2010 par l'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) à l'occasion du Symposium Scientifique International sur la biodiversité et les régimes alimentaires durables (*International Scientific Symposium : Biodiversity and sustainable diets united against hunger*) : « *Les régimes alimentaires durables sont des régimes alimentaires ayant de faibles conséquences sur l'environnement, qui contribuent à la sécurité alimentaire et nutritionnelle ainsi qu'à une vie saine pour les générations actuelles et futures. Les régimes alimentaires durables contribuent à protéger et à respecter la biodiversité et les écosystèmes, sont culturellement acceptables, économiquement équitables et accessibles, abordables, nutritionnellement sûrs et sains, et permettent d'optimiser les ressources naturelles et humaines.* » (Burlingame, 2012).

Dans la même lignée que pour le développement durable, la définition de l'alimentation durable intègre, entre autres, les 3 piliers évoqués plus haut. Ces dimensions sont précisées dans la **Figure 1**.

Figure 1 : Dimensions des régimes alimentaires durables, Source : Burlingame 2012 et (Johnston et al., 2014)



Ainsi, selon la définition de la FAO, la thématique des pesticides s'intègre dans plusieurs dimensions de l'alimentation durable :

- d'une part dans la dimension Santé et bien-être : les pesticides ont des effets néfastes sur la santé aussi bien des consommateurs que des agriculteurs et des manipulateurs ;
- d'autre part dans la dimension Biodiversité, environnement, climat ou Respect de l'environnement (« Eco-friendly ») : l'utilisation des pesticides engendre des pollutions des sols, de l'eau, mais porte également atteinte à la biodiversité. De plus, les pesticides de synthèse sont souvent conçus à partir de combustibles fossiles (Tudi et al., 2021).

Malgré le fait qu'ils fassent partie intégrante de la définition d'alimentation durable, les pesticides restent pour le moment peu étudiés dans le champ de l'épidémiologie nutritionnelle.

I. Généralités sur les pesticides

1) Définitions

a. Définition générale

Le terme « pesticide » se compose d'une base « pest » (insecte ou plante nuisible, parasite) et du suffixe -cide issu de *caedere* (tuer) (CNRTL, s. d.). Ce terme désigne l'ensemble des produits destinés à lutter contre des organismes considérés comme nuisibles.

Dans le Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides (FAO, 2003), la FAO définit les pesticides ainsi :
« *toute substance ou association de substances, ou micro-organismes y compris les virus, destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les ravageurs nuisibles, les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes , les arachnides et les autres endo- ou ecto-parasites. Le terme inclut les substances destinées à être utilisées comme régulateur de croissance d'insectes ou de plantes, comme défoliant, comme agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée de ceux-ci, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport. Ce terme inclut aussi les produits synergistes et détoxifiants des pesticides quand ils sont essentiels pour obtenir une prestation satisfaisante du pesticide.* ».

Dans l'Union Européenne, les pesticides se divisent en 4 grandes catégories correspondant chacune à des réglementations différentes :

- les produits phyto-pharmaceutiques ;
- les biocides ;
- les médicaments vétérinaires ;
- les médicaments à usage humain.

Le terme pesticide est très souvent utilisé pour désigner les « produits phyto-pharmaceutiques ». La plupart des pesticides utilisés en agriculture entre dans cette catégorie.

Cependant, réglementairement les pesticides ne se limitent pas à celle-ci. Les produits peuvent être soumis à plusieurs réglementations, comme illustré sur la **Figure 2**.

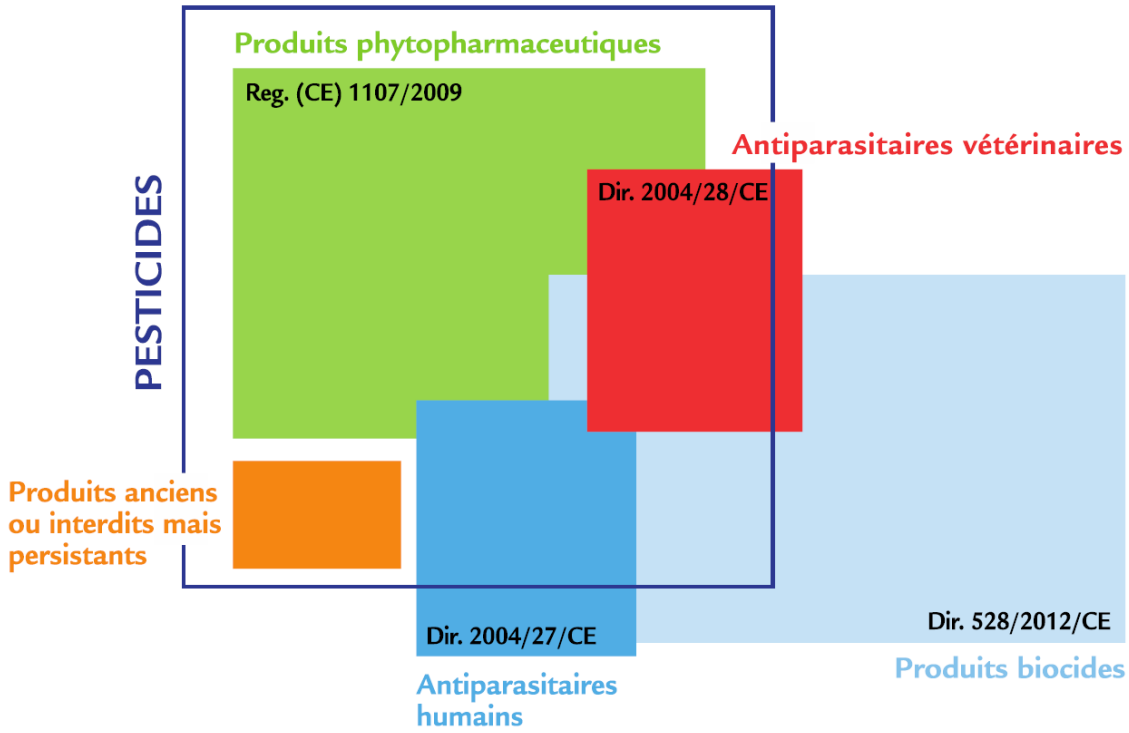


Figure 2 : Cadre réglementaire européen des pesticides, Source : INCA

Produits phytopharmaceutiques

Les produits phyto-pharmaceutiques sont définis par le Réglement (CE) n°1107/2009 (Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil, 2009) et sont destinés aux usages suivants :

- « *protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci, sauf si ces produits sont censés être utilisés principalement pour des raisons d'hygiène plutôt que pour la protection des végétaux ou des produits végétaux ;*
- *exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances, autres que les substances nutritives, exerçant une action sur leur croissance ;*
- *assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions communautaires particulières concernant les agents conservateurs ;*

- *détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux ;*
- *freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux.* »

Biocides

Les biocides sont définis par le Règlement (CE) N°528/2012 (Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides, 2012) (dernière mise à jour le 29/03/2021) :

« *Les produits biocides sont nécessaires pour lutter contre les organismes nuisibles pour la santé humaine ou animale et les organismes qui endommagent les matériaux naturels ou manufacturés. Les produits biocides peuvent cependant faire peser des risques divers sur les êtres humains, les animaux et l'environnement, en raison de leurs propriétés intrinsèques et des usages qui y sont associés.* ».

Les biocides sont des produits d'hygiène générale. Ils sont classés en 4 groupes, définis à l'annexe V du Règlement (CE) N°528/2012 (Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides, 2012) :

- désinfectants et produits biocides généraux ;
- produits de protection : protection des matériaux (bois, fibres du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés, matériaux de construction) ;
- produits antiparasitaires : lutte contre les nuisibles (rongeurs, oiseaux, insectes, vers…) ;
- autres produits biocides : produits antisalissures, produits pour l'embaumement et la taxidermie.

Médicaments vétérinaires

La directive n°2004/28/CE encadre l'usage des médicaments vétérinaires définis comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales* » ou « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger*

ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. » (Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, 2004).
Ces produits sont utilisés en milieu agricole pour les élevages et au niveau domestique pour les animaux de compagnie.

Médicaments à usage humain

Les médicaments à usage humain sont réglementés par la directive 2004/27/CE (Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, 2004, p. 27) et définis selon ces termes : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines »; ou « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* ».

b. Classifications

Les pesticides peuvent être classés selon leur **cible principale**. Les classes les plus souvent étudiées sont les insecticides, les fongicides et les herbicides. Le **Tableau 1** présente des pesticides classés selon leurs cibles et modalités d'utilisation (Calvet, 2005).

Une autre classification souvent utilisée pour ces molécules est la classification par **familles chimiques**. On peut distinguer deux grandes familles, les pesticides organochlorés et les organophosphorés, auxquelles s'ajoutent d'autres familles comme les pyréthrinoïdes, les néonicotinoïdes, les carbamates, les azoles. Le **Tableau 2** présente des exemples de pesticides en fonction de leurs cibles et de leur famille chimique (Calvet, 2005).

Tableau 1 : Classification des pesticides selon leurs cibles et modalités d'utilisation, d'après Calvet 2005

Insecticides	
Modalités d'utilisation	**Exemples de substances actives**
Traitement des parties aériennes des végétaux	Deltaméthrine, parathion*, pyrimicarbe
Traitement des semences	Carbofurane*, fipronyl*
Traitement des sols	Chlorméphos*, diazinon*
Traitement des locaux de stockage	Dichlorvos*, perméthrine*
Traitement des bâtiments d'élevage	Cyperméthrine, trichlorfon*
Fongicides	
Modalités d'utilisation	**Exemples de substances actives**
Traitement des parties aériennes des végétaux	Mancozèbe*, bénomyl*, éthyrimol*, tébuconazole, cuivre, soufre
Traitement des semences et des plants	Captane, iprodione*
Traitement des denrées entreposées	Diphénylamine*, thiabendazole
Traitement des sols	Carbendazime*, métalaxyl, manèbe*
Traitement des locaux et du matériel	Ammonium quaternaire*
Herbicides	
Modalités d'utilisation	**Exemples de substances actives**
Désherbage des cultures	Simazine*, trifluraline*, isoproturon*, chlorprophame*
Défanage	Diquat
Débroussaillage	2,4-D, piclorame, triclopyr
Désherbage des zones non-cultivées	Glyphosate, aminotriazole*, diuron*
Destruction des mauvaises herbes aquatiques et semi-aquatiques	Chlorthiamide*, dichlobényl*

*à ce jour interdits en France

Tableau 2 : Familles chimiques de pesticides et classement selon leur cible, d'après Calvet 2005 et Expertise Collective Inserm 2013

Famille chimique	**Exemples de molécules**	**Cible**
Organochlorés	DDT*, Chlordane*, Lindane*, Dieldrine*, Heptachlore*	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion*, Chlorpyrifos*[a], Diazinon*	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine*	Insecticides
Néonicotinoïdes	Acétamipride, Imidaclopride, Thiaclopride	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe*, Carbaryl*, Carbofuran*, Methomyl*	Insecticides
	Asulame*, Diallate*, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe*, Manèbe*	Fongicides
Phtalimides	Folpet, Captane, Captafol*	Fongicides
Triazines	Atrazine*, Simazine*	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T*	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore*	Herbicides
Pyridines, bipyridiliums	Paraquat*, Diquat*	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

[a] Appelé aussi Chlorpyriphos-éthyl en France / * à ce jour interdits en France

2) Aspects réglementaires

a. Processus d'autorisation

L'approbation des produits phytopharmaceutiques est encadrée par le Règlement CE n°1107/2009 et se déroule en deux étapes (Commission Européenne, 2016; Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil, 2009).

Evaluation européenne des substances actives

L'industriel dépose une demande d'approbation de la nouvelle substance active auprès d'un Etat-membre. Ce dossier consiste en une analyse *a priori* des risques de la molécule, répondant aux critères indiqués dans le Règlement CE N°1107/2009 (Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil, 2009). L'Etat-membre sollicité devient le rapporteur pour sa zone géographique : l'Union Européenne est divisée en 3 zones géographiques, la France appartenant à la zone Sud avec 7 autres pays. Ce rapporteur conduit une évaluation scientifique basée sur des critères harmonisés qu'il remet aux autres états membres de la zone. Cette évaluation porte sur les dangers et risques des substances actives selon la littérature existante : propriétés physico-chimiques, toxicité chez l'animal, détermination des limites maximales de résidus chez les végétaux, comportement de la molécule dans l'environnement, toxicité pour la faune et la flore, etc. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) rend ensuite un avis public de son expertise scientifique à la Commission Européenne, qui va décider d'inscrire ou non la molécule concernée à l'annexe I du Règlement n°1107/2009.

Evaluation nationale des préparations commerciales

La deuxième étape est prise en charge par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) en France et consiste à évaluer l'efficacité, l'impact environnemental en conditions d'application et les risques pour la santé de l'utilisateur, des travailleurs agricoles exposés et du consommateur, des préparations commerciales incluant la ou les substances actives et les coformulants. Cette évaluation pourra déboucher sur la délivrance d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'AMM est valable 10 ans et fixe les usages (culture et nuisibles visés), les conditions d'emploi (doses, fréquences, équipement nécessaire), le délai avant récolte, l'étiquetage, la classification toxicologique et les valeurs d'exposition limites.

Renouvellement des autorisations

Un renouvellement de l'autorisation peut être demandé à l'issue des 10 ans de la première autorisation. La demande est de nouveau présentée à un Etat-membre rapporteur, qui fournit une première évaluation sous forme d'un rapport d'évaluation de renouvellement (RAR). Le rapport est ensuite transféré à l'EFSA qui conduit un examen par les pairs pour rendre une décision (Autorité européenne de sécurité des aliments, s. d.). L'autorisation peut être renouvelée pour une durée de 15 ans.

Substitution

Lors de la première autorisation ou du renouvellement, une substance active peut être placée sur la liste des substances actives candidates à la substitution (Annexe au Règlement CE n° 540/2011 (Règlement d'exécution (UE) N°540/2011 de La Commission Du 25 Mai 2011 Portant Application Du Règlement (CE) N°1107/2009 Du Parlement Européen et Du Conseil, En Ce Qui Concerne La Liste Des Substances Actives Approuvées, 2011) si elle répond aux critères énoncés à l'article 4 du Règlement CE n°1107/2009, c'est-à-dire qu'elle présente des risques en termes de toxicité et d'environnement. Les États membres doivent évaluer si les produits contenant ces substances actives peuvent être remplacés par d'autres solutions plus favorables pour l'environnement ou la santé lors de l'évaluation d'une demande d'autorisation. La durée d'autorisation ou de renouvellement ne doit pas excéder 7 ans pour ces substances et des évaluations plus régulières doivent être effectuées.

L'agriculture biologique se distingue de l'agriculture conventionnelle par son cahier des charges plus restrictif et une utilisation fortement limitée d'intrants de synthèse.

b. Cahier des charges de l'agriculture biologique

Définition de l'agriculture biologique par IFOAM

Lors de l'assemblée générale de la Fédération *International Federation of Organic Agriculture Movements* (IFOAM) en 2008, l'agriculture biologique a été définie selon ces termes (Assemblée Générale IFOAM, 2008) :

« *L'agriculture biologique est un système de production qui maintient et améliore la santé des sols, des écosystèmes et des personnes. Elle s'appuie sur des processus écologiques, la biodiversité et des cycles adaptés aux conditions locales, plutôt que sur l'utilisation d'intrants ayant des effets adverses. L'agriculture biologique allie tradition, innovation et science au bénéfice de l'environnement commun et promeut des relations justes et une bonne qualité de vie pour tous ceux qui y sont impliqués*. »

Cette même organisation a énoncé les quatre principes de l'agriculture biologique (AB), présentés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Principes de l'agriculture biologique, Source: IFOAM, d'après Bellon et Dufils, MOOC Bio (Agreenium et al., s. d.)

Principes	Description
Le principe de **santé**	L'agriculture biologique devrait soutenir et améliorer la santé des sols, des plantes, des animaux, des hommes et de la planète comme étant une et indivisible.
Le principe d'**écologie**	L'agriculture biologique devrait être basée sur les cycles et les systèmes écologiques vivants, s'accorder avec eux, les imiter et les aider à se maintenir.
Le principe d'**équité**	L'agriculture biologique devrait se construire sur des relations qui assurent l'équité par rapport à l'environnement commun et aux opportunités de la vie.
Le principe de p**récaution**	L'agriculture biologique devrait être conduite de manière prudente et responsable afin de protéger la santé et le bien-être des générations actuelles et futures ainsi que l'environnement.

Certains de ces principes recoupent ceux des différentes dimensions de l'alimentation durable, telle que définie par la FAO (Burlingame, 2012).

c. Cadre réglementaire Européen

L'AB est régie par le règlement CE n°834/2007 et ses règlements d'application qui le complètent (Règlement (CE) n°834/2007 du Conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n°2092/91, 2007). Ce règlement a été abrogé et remplacé par le règlement CE n°2018/848 qui s'appliquera à partir du 1er janvier 2022 (Règlement (UE) 2018/848 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2018 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques, et abrogeant le règlement (CE) n°834/2007 du Conseil, 2018, p. 848).
Cette réglementation précise :

- les principes de production, d'élevage, de préparation, de distribution et d'importation ;
- les listes positives de produits, additifs et auxiliaires utilisables (pour la fertilisation, les traitements, la transformation…) ;
- les principes de contrôle, de certification, de sanction et d'étiquetage.

Une des spécificités de ce type d'agriculture est la limitation de l'utilisation de certains produits et substances : produits phyto-pharmaceutiques, engrais minéraux de synthèse, alimentation animale et produits pour le nettoyage des installations utilisées pour la production. La Commission Européenne fixe ainsi certaines limites et conditions pour l'application de ces produits.

Les produits phyto-pharmaceutiques autorisés en AB sont listés dans le Guide des produits de protection des cultures utilisables en France en AB (Institut National de l'Origine et de la Qualité (INAO), & Institut de l'Agriculture et de l'Alimentation Biologiques (ITAB), 2018). Il existe environ 80 substances actives autorisées en AB contre environ 400 en agriculture conventionnelle (Institut National de l'Origine et de la Qualité (INAO), & Institut de l'Agriculture et de l'Alimentation Biologiques (ITAB), 2018). Des pesticides comme le sulfate de cuivre, le soufre, les pyréthrines sont autorisés en AB.

Ces limitations ont pour conséquence une moindre contamination des aliments issus de l'AB par certains pesticides comparés aux aliments dits « conventionnels » (voir Partie **III.1)a.**). Dans un contexte de croissance très forte de l'AB et de préoccupations de plus en plus importantes de la société civile sur les aspects environnementaux et de santé, intégrer le mode de production des aliments parait essentiel lorsque l'on étudie les pesticides résiduels dans l'alimentation.

3) Utilisations et ventes

a. En France

L'utilisation des pesticides en France peut être approchée par les données de ventes bien que ces données soient indirectes.

La **Figure 3** présente l'évolution des ventes en France entre 2000 et 2018. Les ventes de pesticides en France étaient estimées à 120 000 tonnes en 2000. Depuis cette date, des réductions importantes se sont opérées pour arriver à environ 70 000 tonnes de substances actives vendues en 2010 (chiffres bruts) sur le territoire français (**Figure 3**). Cependant, il n'y a pas eu de réduction notable depuis.

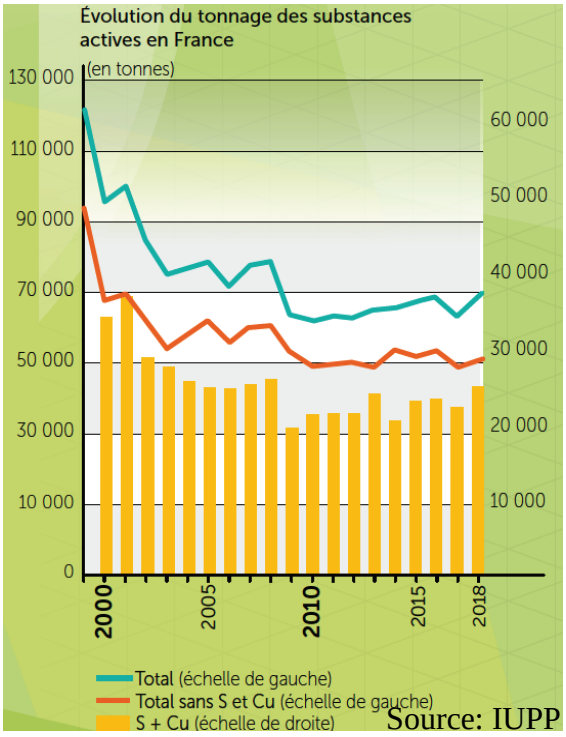


Figure 3 : Evolution des ventes de pesticides (substances actives) en France, 2000-2018, Source: IUPP

La **Figure 4** présente les ventes de pesticides entre 2011 et 2018 en fonction des catégories de pesticides. Ces tonnages se composent majoritairement d'herbicides (40% du total en 2018), de fongicides et de bactéricides (46% du total en 2018). Il faut noter que ces données de ventes de pesticides ne permettent pas de prendre en compte les substitutions de substances actives par de nouvelles substances efficaces à plus faible dose, qui feraient baisser les tonnages sans forcément réduire la pollution des sols ou les potentiels effets toxiques de ceux-ci. Il faudrait analyser d'autres indicateurs pour prendre en compte ces paramètres comme le NOmbre de Doses Unités (NODU), présenté en Partie **3)c.**.

b. Comparaison avec les autres pays d'Europe

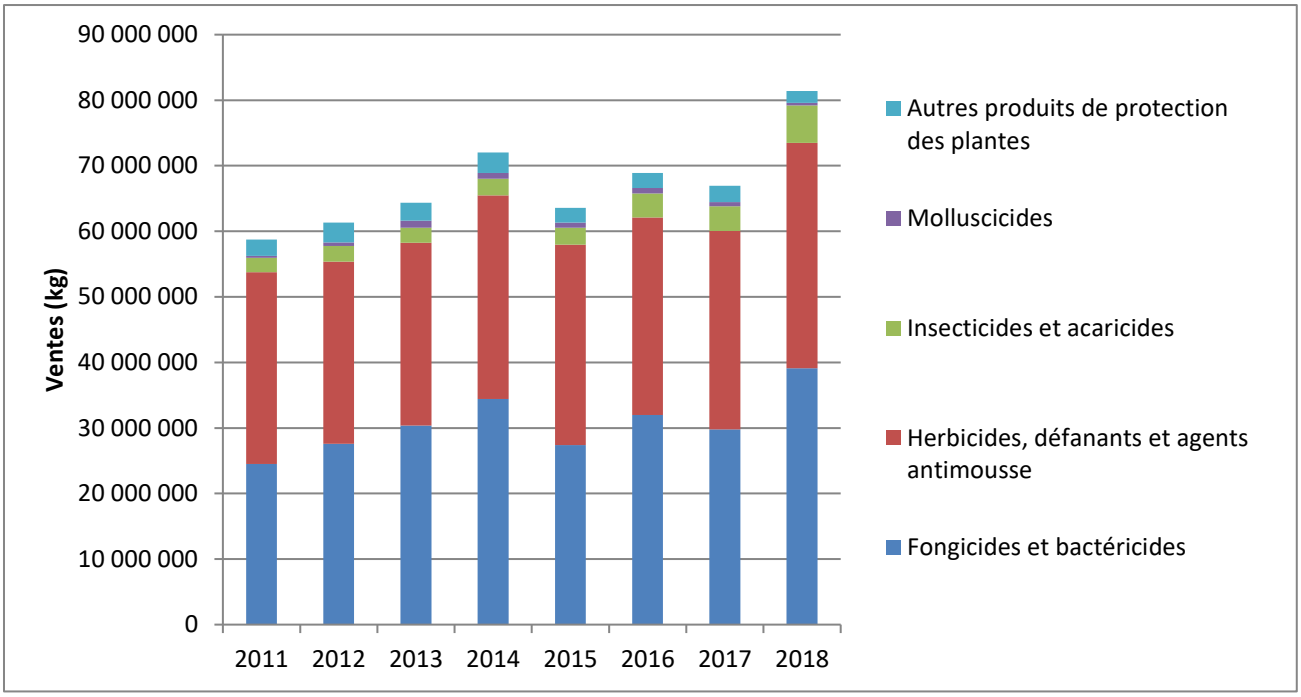
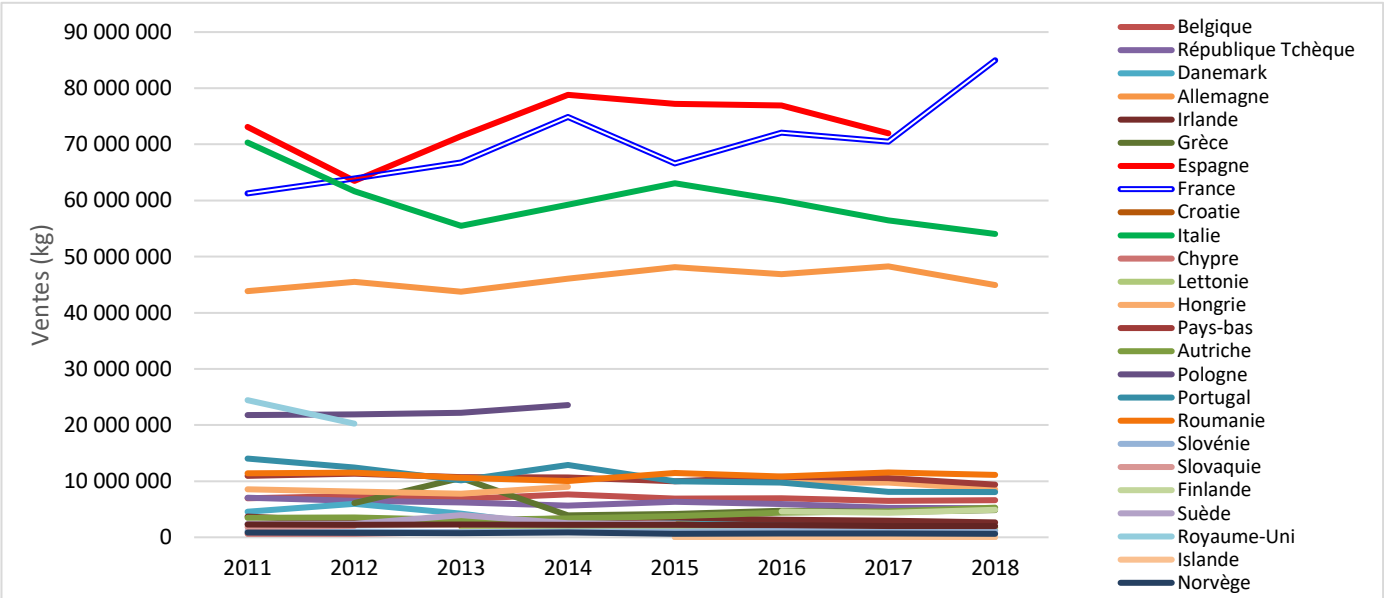


Figure 4 : Ventes de pesticides (kg) en France, 2011-2018, Source : Eurostat

Ventes brutes de pesticides

La **Figure 5** présente les ventes de pesticides sur la période 2011-2018 dans plusieurs pays européens.



Les données présentées sur cette figure englobent les fongicides et bactéricides, les herbicides, défanants et agents anti-mousses, les insecticides et acaricides, les molluscicides, les régulateurs de croissance et les autres produits de protection des plantes.
Les données pour la Bulgarie, l'Estonie, la Lituanie, le Luxembourg et Malte n'étaient disponibles pour aucune des années présentées. Les données pour le Danemark, la Grèce, l'Espagne, la Croatie, la Lettonie, la Hongrie, la Pologne, la Slovaquie, la Finlande, la Suède, le Royaume-Uni, l'Islande et la Turquie n'étaient pas disponibles pour toutes les années.

Figure 5 : Ventes de pesticides dans les pays d'Europe, 2011-2018, Source :Eurostat

Lorsque l'on compare les ventes françaises de pesticides (trait bleu roi double) avec d'autres pays de l'Union Européenne, on peut observer que la France compte parmi les pays aux ventes les plus élevées sur la dernière décennie (chiffres bruts) (FAOSTAT, s. d.), avec des quantités vendues proches de ses voisins l'Espagne (trait rouge) et l'Italie (trait vert).

Ventes de pesticides rapportées à la Surface Agricole Utile (SAU)

Etant donné que les Surfaces Agricoles Utiles (SAU) sont fortement hétérogènes entre pays d'Europe, il est intéressant de rapporter ces ventes aux SAU de chaque pays. La **Figure 6** présente les ventes de pesticides rapportées à la SAU de chaque pays de l'Union Européenne en 2015. Nous pouvons voir que les pays scandinaves se situent dans les valeurs basses (≤1,49 kg/ha). Un groupe de pays en Europe Centrale et de l'Est ont des valeurs intermédiaires inférieures ou égales à 2,83 kg/ha. Les pays d'Europe de l'Ouest ont des valeurs plus élevées (entre 2,83 et 7,04 kg/ha). Enfin, la Belgique et les Pays-Bas ont les valeurs les plus élevées (>7,04 kg/ha). Les ventes rapportées à la SAU s'élèvent en 2015 à 3,44 kilogrammes par hectare pour la France. La France présente donc des valeurs intermédiaires, bien que légèrement supérieures à la moyenne de l'Union Européenne à 28 qui est de 3,07 kg/ha en 2015.

On peut voir sur la **Figure 7** que les quantités vendues rapportées à la SAU ont fluctué depuis 2000 autour de 4 kg/ha pour la France. Les pays nord-européens restent dans les valeurs les plus basses (Finlande, Danemark). Une tendance à l'augmentation peut être observée pour l'Espagne et l'Allemagne.

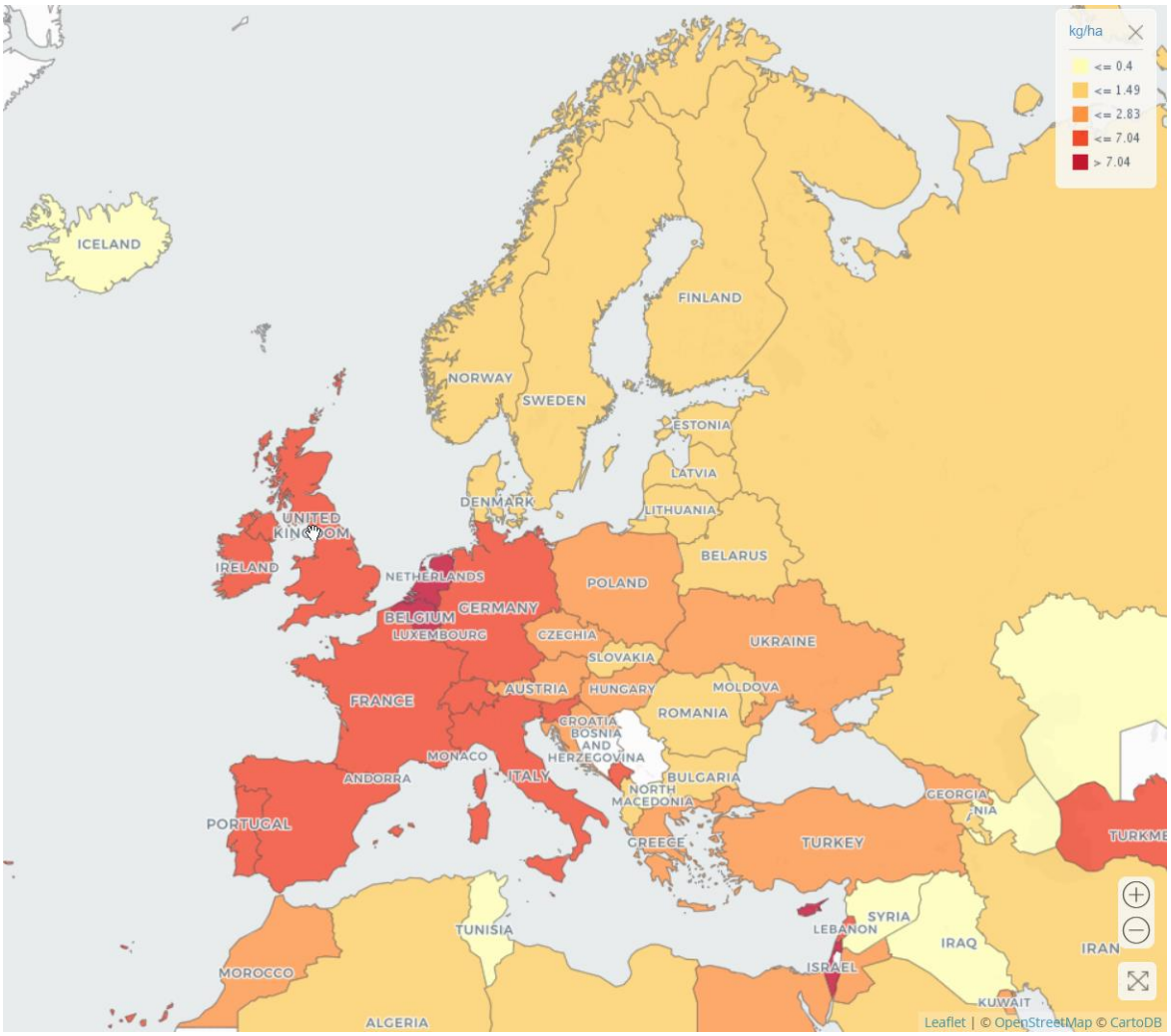


Figure 6 : Carte des ventes de pesticides rapportée à la Surface Agricole Utile dans les pays de l'Union Européenne (28) en 2015, carte réalisée grâce aux données et à l'outil de visualisation FAO STAT

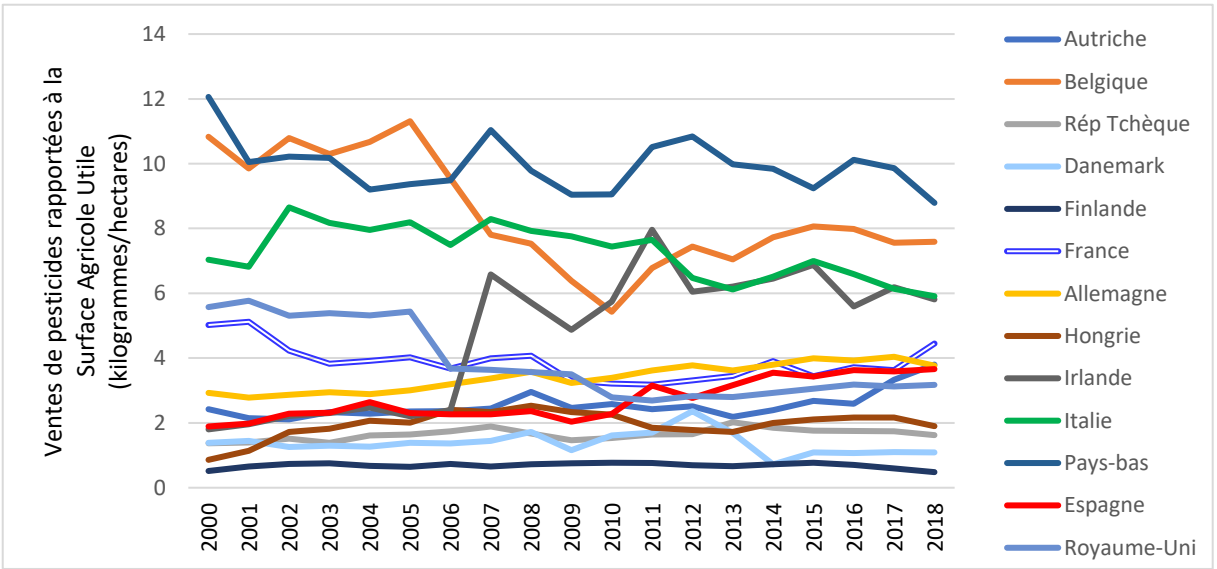


Figure 7 : Evolution des ventes de pesticides rapportées à la Surface Agricole Utile dans les pays d'Europe, 2000-2018, Source : FAO STAT

Même si la relation entre ventes de pesticides et agriculture biologique ne peut être quantifiée, il peut être intéressant de considérer la part de la SAU cultivée en agriculture biologique par pays de l'Union Européenne, présentée sur la **Figure 8**.

Plusieurs pays du nord de l'Europe, présentant également des ventes de pesticides faibles (<2 kg/ha) sont les pays présentant les parts de surfaces cultivées en bio parmi les plus élevées. La France comptait en 2015, 4,9 % de ses surfaces cultivées en agriculture biologique (ou en conversion), légèrement en dessous de la moyenne des 28 pays de l'Union Européenne (6,2%). Cette part a fortement augmenté ces dernières années pour atteindre 8,3% en 2019 (Agence Bio, 2020).

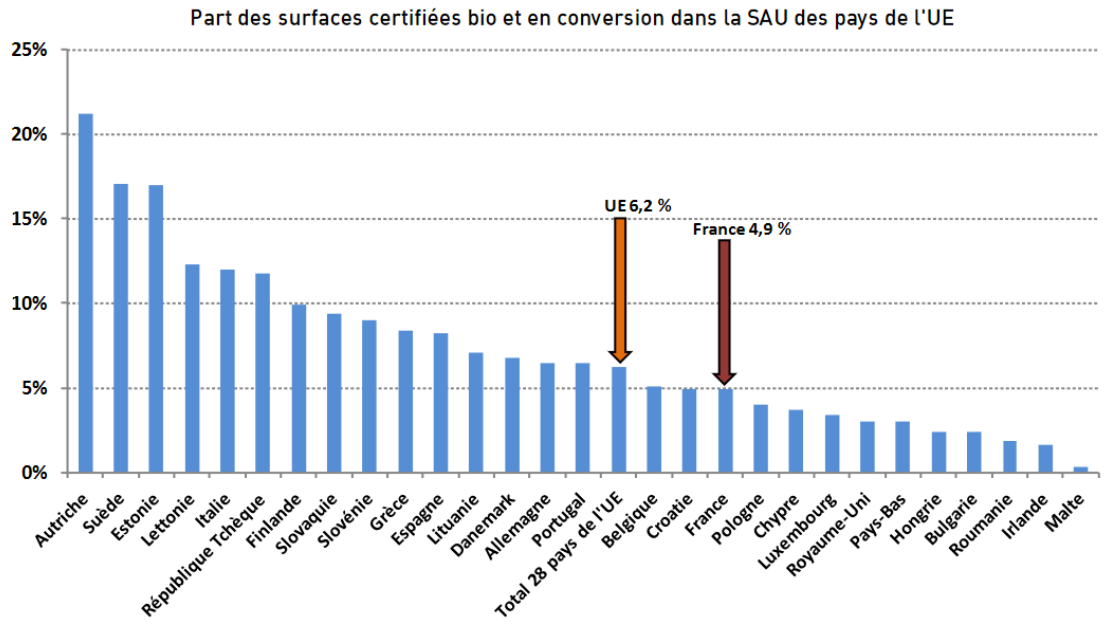


Figure 8 : Part des surfaces cultivées en bio (certifiées bio et en conversion) dans la SAU des pays de l'Union Européenne, 2015, Source : Agence Bio

c. Plan Ecophyto

Nous avons vu que les ventes de pesticides n'ont que peu baissé en France ces dernières années. Destiné à réduire le recours aux produits pharmaceutiques, le plan « Ecophyto » a été lancé en France en 2009. Huit axes étaient déclinés avec pour objectif global de réduire le recours aux produits phytosanitaires de 50 % en 10 ans, dans une optique de réduction des risques sanitaires et environnementaux (*Le plan Ecophyto 2018*, s. d.).

Afin de mesurer les évolutions des usages de produits phytopharmaceutiques dans le cadre de ce plan, un nouvel indicateur de suivi du recours aux produits phytopharmaceutiques a été

proposé : le NODU : « NOmbre de Doses Unités ». Il correspond à un nombre de traitements « moyens » appliqués annuellement sur l'ensemble des cultures, à l'échelle nationale. Il permet de s'affranchir des substitutions de substances actives par de nouvelles substances efficaces à plus faible dose car, pour chaque substance, la quantité appliquée est rapportée à une dose unité (DU) qui lui est propre. Une fois rapporté à la SAU, le NODU permet de déterminer le nombre moyen de traitements par hectare.

Les conclusions de ce plan sur la période 2009-2014 ont indiqué que « le plan Ecophyto a mis en place des conditions nécessaires mais non suffisantes pour atteindre son objectif de réduction de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques » (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, 2016).

Le plan Ecophyto II, dans la suite du premier plan Ecophyto, a été annoncé le 26 octobre 2015, et poursuivait l'objectif de réduction de 50% du recours aux produits phytopharmaceutiques (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt & Ministère de l'Ecologie, du Developpement Durable et de l'Energie, 2015).

En 2018, les ministres chargés de ce plan ont dressé le bilan du plan Ecophyto II : une légère baisse du NODU a été observée en 2015 mais celui-ci est resté stable en 2016.

A l'occasion de ce bilan, le plan Ecophyto II+ a alors été lancé. Il intègre des éléments du plan Ecophyto II, visant toujours à une réduction des usages de produits phytopharmaceutiques de 50% d'ici 2025, ainsi qu'un plan de sortie de l'utilisation du glyphosate à 3 (principaux usages) et 5 ans (tous les usages) (Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2021).

Des actions ont été mises en place dans le cadre de ces plans. Plusieurs fermes se sont engagées, au sein du réseau des « fermes DEPHY », à réduire l'utilisation des produits phytosanitaires. Un accompagnement est proposé aux agriculteurs par le biais de ce réseau. Parallèlement, un autre réseau, le réseau DEPHY EXPE, lancé en 2011-2012, rassemble des projets d'expérimentation ayant pour but d'étudier la faisabilité de différents systèmes de culture visant une forte réduction de l'usage de produits phytosanitaires. La première vague de projets qui s'est déroulée entre 2012 et 2018 s'est suivie d'une deuxième vague en 2018-2019 dont la fin est prévue en en 2024 (*Le dispositif DEPHY EXPE*, 2020).

d. Interdictions marquantes

Suite aux effets néfastes constatés sur la santé et/ou l'environnement, plusieurs composés ont été interdits depuis les années 1970.

Polluants Organiques Persistants

Les Polluants Organiques Persistants (POP) correspondent à un ensemble de substances organiques qui possèdent 4 propriétés : elles sont persistantes, bioaccumulables, toxiques et mobiles. Les principaux POPs sont les polychlorobiphényles (PCB), l'hexachlorobenzène (HCB), les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et les dioxines/furanes (PCDD-F). Certains pesticides répondent à cette définition et sont donc considérés comme des POPs.
Ces composés sont réglementés par le protocole d'Aarhus de 1998 (*Protocole à la Convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance, de 1979, relatif aux polluants organiques persistants*, 1998) et la Convention de Stockholm de 2001 (Programme des Nations-Unies pour l'Environnement, 2001), qui établissent une première liste de 12 composés à risque pour lesquels une réglementation spécifique est mise en place :

- pesticides : aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, endrine, heptachlore, hexachlorobenzène, mirex, toxaphène ;
- Ppoduits chimiques industriels : hexachlorobenzène, polychlorobiphényles (PCBs) ;
- sous-produits : hexachlorobenzène, polychlorodibenzo-*p*-dioxines (PCDD) et polychlorodibenzofurane (PCDF), et PCBs.

Plus de 150 pays ont signé cette convention.
En décembre 2020, des modifications ont été apportées à la Convention de Stockholm pour ajouter à cette liste 16 autres composés.
Ces composés sont classés en 3 catégories, comme cela est indiqué dans le **Tableau 4** :

- produits listés dans l'Annexe A : élimination de la production et de l'utilisation ;
- produits listés dans l'Annexe B : restriction de la production et de l'utilisation ;
- produits listés dans l'Annexe C : réduction des rejets involontaires.

Tableau 4: Classement des Polluants Organiques Persistants selon la Convention de Stockholm

Produits listés dans l'Annexe A : **élimination de la production et de l'utilisation**	Aldrine, Chlordane, Chlordecone, Decabromodiphenyl-ether (mélange commercial, c-decaBDE), Dicofol, Dieldrin, Endrin, Heptachlor, Hexabromobiphenyl, Hexabromocyclododecane (HBCDD), Hexabromodiphenyl ether et heptabromodiphenyl ether, Hexachlorobenzene (HCB), Hexachlorobutadiene, Alpha-hexachlorocyclohexane, Beta-hexachlorocyclohexane, Lindane, Mirex, Pentachlorobenzene, Pentachlorophenol, Polychlorobiphényles (PCB), Chloronaphtalènes (PCN), Acide perfluoro-octanoïque (PFOA), Paraffines chlorées (SCCPs), Endosulfan et isomères, Tetrabromodiphenyl ether et pentabromodiphenyl ether, Toxaphene
Produits listés dans l'Annexe B : **restriction de la production et de l'utilisation**	Hexachlorobenzène (HCB), Hexachlorobutadiene (HCBD), Penta-chlorobenzène, Polychlorobiphényles (PCB), polychlorodibenzo-*p*-dioxines (PCDD), Polychlorodibenzofurane (PCDF), Chloronaphtalènes (PCN)
Produits listés dans l'Annexe C : **réduction des rejets involontaires**	Dichloro-diphényl-trichloro-éthane (DDT) Acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et Fluorure de perfluorooctanesulfonyle

Autres interdictions

Ainsi, de nombreux pesticides organochlorés sont interdits dès 1998 dans l'Union Européenne et dans de nombreux pays, pour leur caractère persistant dans l'environnement, souvent accompagné d'une toxicité humaine (K. C. Jones & de Voogt, 1999). La quasi-totalité des pesticides organochlorés sont interdits d'utilisation à ce jour dans l'Union Européenne.

Nous nous concentrerons donc sur les autres classes de pesticides.

Nous pouvons noter également que les produits à base de néonicotinoïdes ont été interdits récemment en France, en 2018. Cependant, un arrêté du 5 février 2020 a réautorisé provisoirement l'utilisation de ce type de pesticides sur les semences de betteraves sucrières (*Arrêté du 5 février 2021 autorisant provisoirement l'emploi de semences de betteraves sucrières traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant les substances actives imidaclopride ou thiamethoxam*, 2021).

II. Voies d'exposition et toxicité

1) Voies d'exposition aux pesticides

Les voies d'exposition aux pesticides sont multiples, comme illustré sur la **Figure 9**.

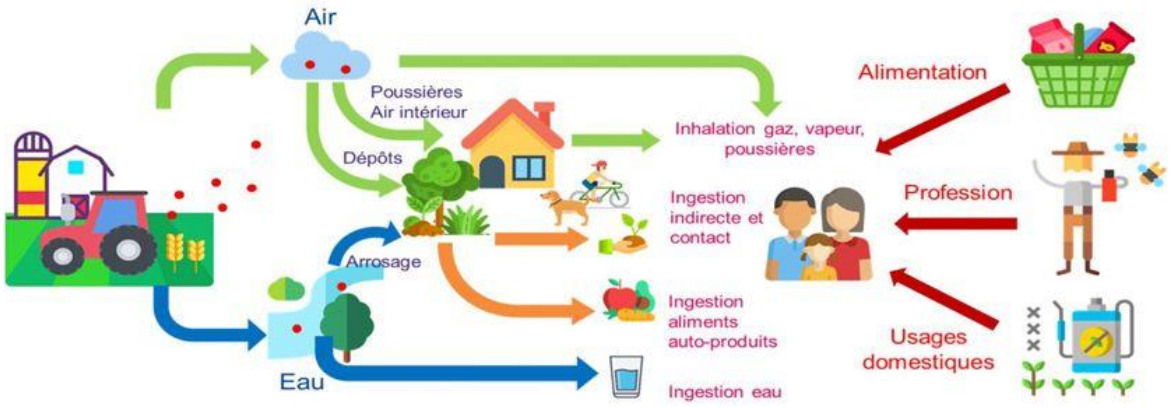


Figure 9 : Voies d'exposition aux pesticides, Source : Santé Publique France

On peut distinguer trois voies majeures : les voies cutanée, digestive et respiratoire.

Voie cutanée :

Il s'agit de la voie principale d'exposition en milieu professionnel (agriculteurs, ouvriers agricoles, fabricants, manipulateurs de ces substances). Plusieurs méthodes ont pu être employées pour mettre en évidence cette exposition telles que l'utilisation de colorants mélangés aux pesticides appliqués ou l'utilisation de patchs absorbants disposés à plusieurs endroits du corps (Organisation for Economic Co-operation and Development, 2002).

Voie respiratoire :

L'exposition par cette voie concerne certaines pratiques professionnelles spécifiques en milieux fermés (serres, bâtiments). Elle dépend également de la formulation des produits utilisés : les poudres, volatiles, sont par exemple plus susceptibles de se disperser et de pénétrer le système respiratoire. Les méthodes utilisées pour évaluer cette exposition sont complexes car elles nécessitent d'estimer la fraction respirable (ensemble des éléments entraînés dans le nez ou la bouche) puis la part qui atteindra effectivement les alvéoles pulmonaires (Vincent & Mark, 1987).

En population générale, cette voie reste peu étudiée et il n'existe pas de valeurs réglementaires pour les concentrations en pesticides dans l'air (ANSES, 2017). Cependant, la résidence à proximité de zones d'épandages de pesticides ou l'utilisation de produits insecticides,

antiparasitaires à usage domestique peuvent potentiellement influencer l'exposition (ANSES, 2010).

Voie digestive (ou orale) :

Le fait de manger, boire ou fumer avec des mains contaminées, certaines pratiques agricoles spécifiques ainsi que le respect des règles d'hygiène peuvent influencer le niveau d'exposition par cette voie, en milieu professionnel.
En ce qui concerne la population générale, cette voie est considérée comme la voie principale d'exposition par l'OMS (ANSES, 2018), via l'ingestion d'aliments ou boissons contaminés.

2) Evaluation des risques et références sanitaires

L'Union Européenne fixe les règles portant sur l'autorisation des substances actives, les usages des produits phytosanitaires ainsi que sur les teneurs en résidus de pesticides dans les aliments. Les Valeurs Toxicologiques de Références (VTR) regroupent plusieurs types d'indices toxicologiques. Elles sont établies dans le but d'identifier l'effet le plus sensible jugé indésirable. Elles sont spécifiques d'une substance, d'une durée et d'une voie d'exposition. Elles ne prennent pas en compte l'existence d'effets de mélanges.

Des études *in vitro* et *in vivo* permettent d'identifier les effets des composés chez l'animal. Cela permet ensuite d'établir des « doses critiques » :

- *No observable adverse effect level* (NOAEL) : dose sans effet nocif observé
- *Lowest observed adverse effect level* (LOAEL) : dose ou concentration minimale avec un effet nocif observé

Des facteurs d'incertitudes sont ensuite appliqués à ces valeurs afin de tenir compte de l'extrapolation à l'Homme, des variabilités inter-espèces, inter-individuelles et des incertitudes liées aux protocoles expérimentaux (Dourson et al., 1996; Gaylor, 1983; Vermeire et al., 1999).

Les principales VTR pour le consommateur sont :

- Dose Journalière Admissible (DJA) (ou *Acceptable Daily Intake*, ADI) : il s'agit de la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être consommée quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé. Elle est exprimée en milligrammes de substance par

kilogramme de poids corporel par jour. On l'obtient à partir de la NOAEL ou LOAEL à laquelle on applique des facteurs de sécurité.

- Dose de Référence Aiguë (ou *Acute Reference Dose,* ARfD) : il s'agit de la quantité maximale de substance qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période, sans risque d'effet néfaste pour sa santé. Jusqu'à cette concentration, il n'y a pas de risque en cas de consommation en une fois ou sur une période courte.

- Limite Maximale de Résidus (LMR), définie dans le Règlement (CE) 396/2005 comme : « *une concentration maximale du résidu d'un pesticide autorisée dans ou sur des denrées alimentaires ou aliments pour animaux, fixée conformément au présent règlement, sur la base des Bonnes Pratiques Agricoles et de l'exposition la plus faible possible permettant de protéger tous les consommateurs vulnérables* » (Règlement (CE) N°396/2005 Du Parlement Européen et Du Conseil Du 23 Février 2005 Concernant Les Limites Maximales Applicables Aux Résidus de Pesticides Présents Dans Ou Sur Les Denrées Alimentaires et Les Aliments Pour Animaux d'origine Végétale et Animale et Modifiant La Directive 91/414/CEE Du Conseil, 2005).

Cependant, ces Valeurs de références ne permettent pas de considérer les potentiels effets « cocktails » ou de « mélanges de pesticides » qui peuvent être importants, surtout dans le cadre de l'exposition alimentaire. Des réflexions et recherches, visant à développer de nouvelles méthodes prenant en compte ces effets, sont menées depuis quelques années (Lukowicz et al., 2018; Nougadère, 2015).

Ainsi, en Avril 2020, l'EFSA a publié les premiers rapports d'évaluation « pilote » relatifs aux risques pour l'Homme associés aux résidus de pesticides multiples (*cumulative risk assessment*) dans les aliments sur la thyroïde et le système nerveux central (Autorité européenne de sécurité des aliments, 2020).

3) Mécanismes d'action des pesticides dans le corps humain

Chez l'Homme, les pesticides peuvent avoir des modes d'action multiples sur des organes cibles divers, qui peuvent contribuer ou conduire à l'apparition de différentes pathologies (cancers, maladies neurodégénératives, maladies cardiovasculaires, pathologies respiratoires, etc.) (Sara Mostafalou & Abdollahi, 2013).

a. Altération du matériel génétique

Les altérations génétiques sont causées par des interactions directes avec le matériel génétique, qui entraînent des lésions de l'ADN ou des aberrations chromosomiques (Sara Mostafalou & Abdollahi, 2013). Elles sont classées en 3 groupes :

- altérations prémutagènes telles que des ruptures de brins d'ADN ou des adduits d'ADN ou la synthèse d'ADN non programmée ;
- mutations de gènes : insertion ou délétion de quelques paires de bases ;
- aberrations chromosomiques : perte ou gain de chromosome entier (aneuploïdie), délétion ou cassure, segments chromosomiques ou réarrangements.

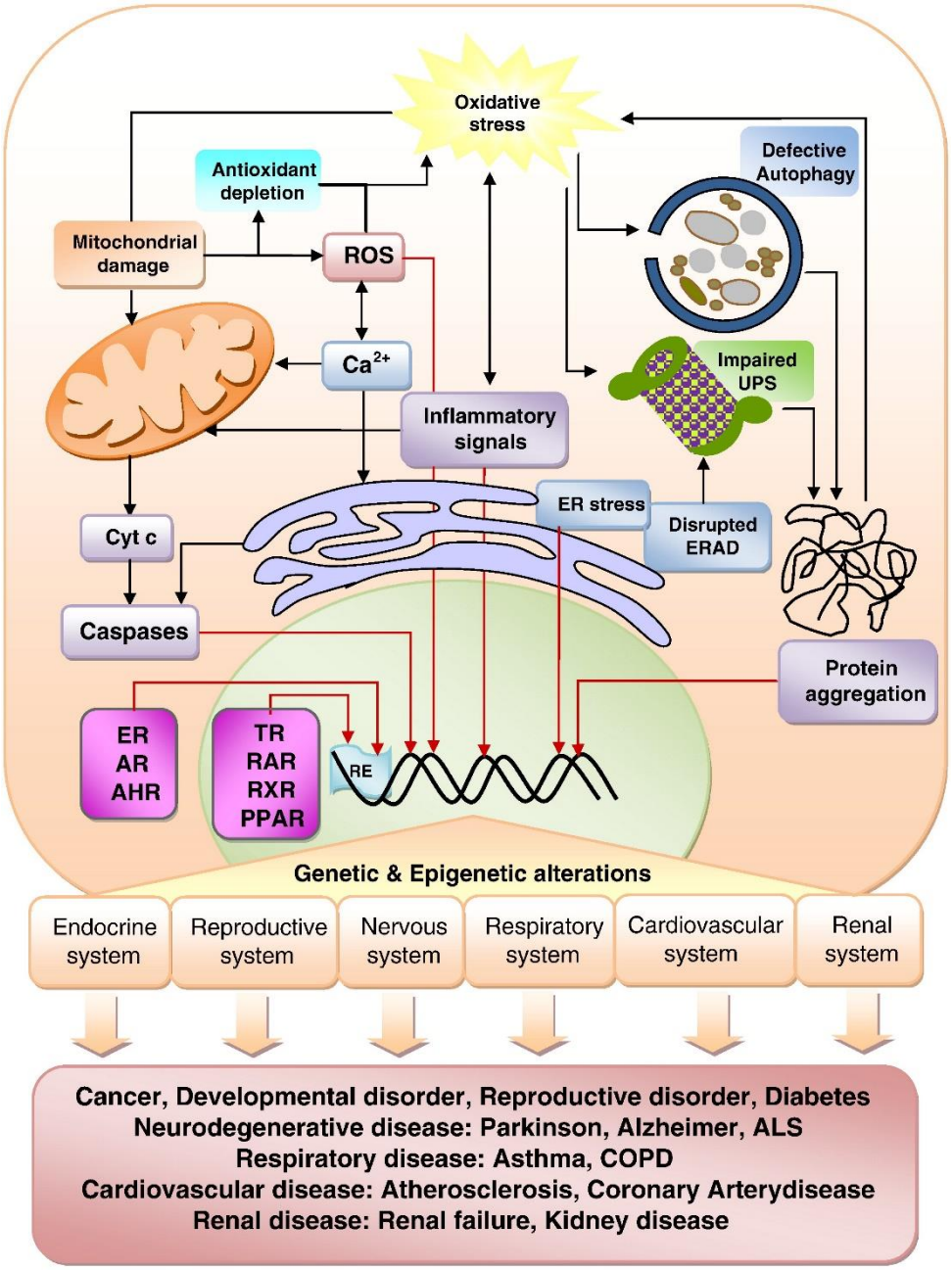
Les dommages prémutagènes peuvent être réparés avant la division cellulaire, tandis que les dommages des deuxième et troisième groupes sont permanents, irréversibles et peuvent être transmis aux cellules filles après la division cellulaire.
Des exemples de pesticides impliqués dans ces différents types d'altérations génétiques sont donnés en **Annexe 1**.

b. Modifications épigénétiques

Les modifications épigénétiques désignent les modifications héréditaires de l'expression des gènes ou du phénotype cellulaire sans altération de la séquence d'ADN. Les mécanismes correspondants comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'expression des ARN non codants (Sara Mostafalou & Abdollahi, 2013).
Le rôle des expositions environnementales dans les changements épigénétiques est de plus en plus documenté (Weinhold, 2006). Ces changements peuvent être transmis aux générations suivantes et favoriser l'apparition de pathologies telles que les cancers, les maladies neuro-dégénératives ou encore le diabète, l'athérosclérose ou les pathologies rénales chroniques (Dwivedi et al., 2011; Habibi et al., 2011; P. A. Jones & Baylin, 2002; Kwok, 2010; Lund & Zaina, 2011; Simmons, 2007; Ziech et al., 2010).

c. Induction de stress oxydant

Il a été mis en évidence que certains pesticides peuvent perturber l'homéostasie oxydative par des voies directes ou indirectes, notamment la production mitochondriale ou extra-mitochondriale de radicaux libres, l'oxydation des thiols et l'épuisement des réservoirs cellulaires d'antioxydants, comme cela est illustré sur la **Figure 10** (Abdollahi et al., 2004; Braconi et al., 2010; S. Mostafalou & Abdollahi, 2012).

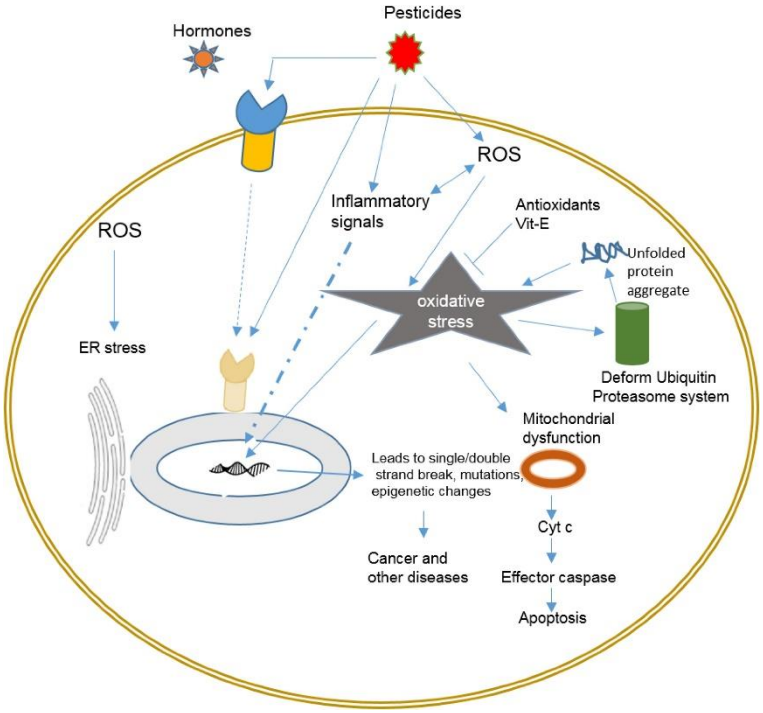


Abreviations : ROS: reactive oxygen species, Cyt c: cytochrome c, UPS: ubiquitin proteasome system, ER stress: endoplasmic reticulum stress, ERAD: endoplasmic reticulum associated degradation, ER: estrogen receptor, AR: androgen receptor, AHR: aryl hydrocarbon receptor, TR: thyroid receptor, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoid X receptor, PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor, RE: response element, ALS: amyotrophic lateral sclerosis, COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Figure 10 : Modèle simplifié des mécanismes d'action des pesticides concernant les maladies chroniques, issu de Mostafalou & Abdollahi, 2013

d. Perturbation endocrinienne

Le terme de « perturbateur endocrinien » (PE) a été introduit pour la première fois en 1991 pour désigner les substances qui interfèrent avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action, le métabolisme ou l'élimination des hormones dans l'organisme (Crisp et al., 1998).
L'OMS les définit en 2002 (mise à jour en 2012) comme: *« une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-)populations »* (Bergman et al., 2013). Une définition de « perturbateur endocrinien » a été adoptée par l'Union Européen en 2017 après plusieurs années de débat (Règlement (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n°1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, 2018, p. 605). Trois conditions doivent être réunies pour qu'un pesticide soit considéré perturbateur endocrinien et puisse être retiré du marché : il doit produire un effet négatif, avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal, et il doit être démontré que l'effet négatif est une conséquence directe de ce mode d'action. Cette définition est jugée trop peu protectrice par certains Etats-membres, scientifiques et organisations non-gouvernementales (Le Monde, 2017).
Les propriétés de perturbation endocrinienne des pesticides ont été largement documentées pour différentes familles chimiques et également pour des pesticides autorisés à ce jour (Mnif et al., 2011). Le mécanisme de perturbation endocrinienne est illustré en **Figure 11**. La plupart des pesticides perturbateurs endocriniens imitent la fonction œstrogénique en agissant comme un ligand pour les récepteurs, en convertissant d'autres stéroïdes en œstrogènes actifs ou en augmentant l'expression des gènes sensibles aux œstrogènes (McKinlay et al., 2008).
Des effets anti androgènes ont également été signalés pour les insecticides organochlorés, les carbamates, et les triazines, par l'inhibition des récepteurs de liaison aux androgènes. L'inhibition des récepteurs des hormones thyroïdiennes par les organophosphorés et de l'action de la progestérone par les pyréthrinoïdes ont également été décrites (McKinlay et al., 2008).



Abréviations : ROS: reactive oxygen species, Cyt c: cytochrome c, ER stress: endoplasmic reticulum stress

Figure 11 : Représentation schématique des mécanismes de perturbation endocrinienne des pesticides, issu de Sabarwal et al. 2018

e. Dérégulations des voies métaboliques

Les pesticides peuvent induire des dérégulations des métabolismes des glucides et des lipides (Karami-Mohajeri & Abdollahi, 2011). Un modèle des altérations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines causées par différents pesticides, proposé par Karami-Mohajeri & Abdollahi est présenté en **Annexe 2**. Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence des hyperglycémies en lien avec l'exposition aux pesticides. Plusieurs mécanismes sous-jacents ont été suggérés : stress oxydant, altérations de la sécrétion d'insuline, inhibition de la paraoxonase, inhibition de la cholinestérase (Rahimi & Abdollahi, 2007). Les contaminants peuvent également influencer la prolifération et la différenciation adipocytaire en interférant avec différents récepteurs nucléaires (Casals-Casas & Desvergne, 2011; Lau et al., 2011).

III. Etudes de surveillance et études épidémiologiques

1) Surveillance et caractérisation de l'exposition alimentaire

a. Résidus de pesticides dans les aliments

Chaque année, l'EFSA publie un rapport sur les résidus de pesticides dans les aliments dans l'Union Européenne. Les rapports annuels ont pour objectifs de résumer les résultats des analyses de pesticides dans les aliments, d'identifier les questions qui pourraient susciter des préoccupations en matière de respect des limites légales et d'évaluer l'exposition des consommateurs aux résidus de pesticides via l'alimentation. L'EFSA peut également formuler des recommandations pour les futurs programmes de surveillance (Autorité européenne de sécurité des aliments, s. d.).

Plusieurs facteurs de variations de la quantification ou du dépassement des LMR ont été mis en évidence dans les derniers rapports (2014-2018), particulièrement le mode de production des aliments (conventionnel *vs* biologique) et l'origine des aliments (d'origine animale ou végétale) (European Food Safety Authority, 2016, 2017, 2018, 2019; European Food Safety Authority et al., 2020).

Produits issus de l'agriculture biologique

Les résidus de pesticides sont moins fréquemment quantifiés dans les aliments issus de l'agriculture biologique. Le pourcentage de dépassements des LMR est également moins élevé pour ceux-ci (*cf.* **Figure 12** pour l'année 2015).

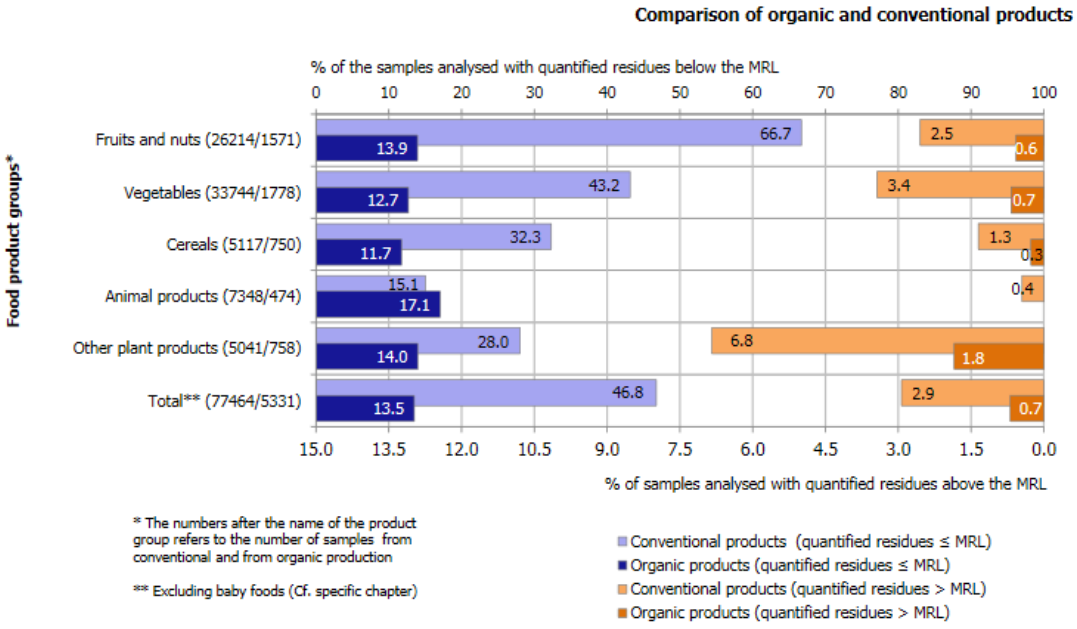


Figure 12 : Comparaison des taux de quantification et de dépassement des LMR dans les groupes d'aliments biologiques et conventionnels en 2015. Source : EFSA 2017

Le pesticide le plus fréquemment quantifié sur les années 2014 à 2018 dans les produits biologiques était le cuivre. Il faut noter que le nombre d'échantillons testés est généralement plus faible pour les aliments biologiques que pour les autres aliments : entre 2014 et 2018, il était compris entre 5,8% et 6,3% du total des échantillons testés.

Produits d'origine animale

Les résidus de pesticides sont moins fréquemment quantifiés dans les aliments d'origine animale : en 2015, le taux de quantification dans les produits d'origine animale était de 15,6% alors que le taux dans tous les produits s'élevait à 46,7%. Le pourcentage de dépassements des LMR est également moins élevé. Les légumes et autres produits d'origine végétaux étaient les aliments pour lesquels des résidus étaient le plus souvent quantifiés au-dessus des LMR en conventionnel et en biologique.

b. Etudes de surveillance

Si les expositions professionnelles sont étudiées depuis plusieurs années, les études concernant l'exposition de la population générale sont relativement récentes.

Le volet environnemental de l'Etude Nationale Nutrition Santé publié en 2010 par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, maintenant intégrée à Santé Publique France) est une des premières études à mesurer les concentrations biologiques de plusieurs polluants (dont les pesticides) de l'environnement (dont l'alimentation) sur un échantillon représentatif de la population française (Fréry et al., 2010).

Les résultats de ce volet montrent des niveaux sériques et urinaires de pesticides organochlorés bas et comparables aux niveaux observés à l'étranger. Concernant les organophosphorés, les métabolites dialkylphosphates (métabolites de nombreux organophosphorés) ont été retrouvés dans plus de 90 % des échantillons urinaires. Ces niveaux étaient similaires à ceux retrouvés en Allemagne (Heudorf et al., 2006) et supérieurs à ceux retrouvés aux Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Pour les pyréthrinoïdes, leurs métabolites avaient été retrouvés dans plus de 80 % des échantillons, (sauf F-BPA (30 %) et cis-Cl2CA (55 %)), avec les niveaux les plus élevés pour le 3-BPA, métabolite de nombreux insecticides pyréthrinoïdes, dont la cyperméthrine, la deltaméthrine, et la perméthrine. Les niveaux moyens français de ces métabolites étaient environ trois fois plus élevés que ceux observés aux États-Unis (Centers for

Disease Control and Prevention, 2009) et encore supérieurs aux niveaux allemands (Heudorf et al., 2006).

Les Etudes de l'Alimentation Totale (EAT) reposent sur une méthode standardisée et recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (International Workshop on Total Diet Studies et al., 1999; International Workshop on Total Diet Studies & WHO Food Safety Programme, 2004, 2002). Leur objectif est de surveiller l'exposition des populations à des substances chimiques présentes dans les aliments : résidus de pesticides, contaminants environnementaux, additifs et composés néoformés. Elles sont en général menées en complément des programmes de surveillance nationaux.
La première étude française de l'alimentation totale a été conduite entre 2000 et 2004 par l'INRA et l'AFSSA avec pour objectif d'estimer l'exposition aux contaminants inorganiques, minéraux et mycotoxines (Leblanc et al., 2005).
Une deuxième EAT a été menée en 2006 à partir des données de l'étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires (INCA) 2 (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2009). Des études portant spécifiquement sur les résidus de pesticides en 2011-2012 ont permis d'identifier les 30 fongicides, acaricides et insecticides les plus fréquemment quantifiés et établir des listes de substances prioritaires à surveiller (Nougadère et al., 2011, 2012).

Afin d'investiguer les potentielles multi-expositions alimentaires ou effets de mélanges (ou effets « cocktail »), l'ANSES lance en 2009 le projet ANR Périclès (Crépet, Héraud, et al., 2013). L'objectif était de développer des méthodes pour déterminer les principaux mélanges de pesticides auxquels la population française est réellement exposée via son alimentation et d'appréhender les effets combinés potentiels des substances en mélange.
Six mélanges de pesticides auxquels est exposée la population française sont identifiés en utilisant la Factorisation par Matrices Non-Négatives (NMF), dans une étude de Béchaux et al. (Béchaux et al., 2013).

c. Autres études

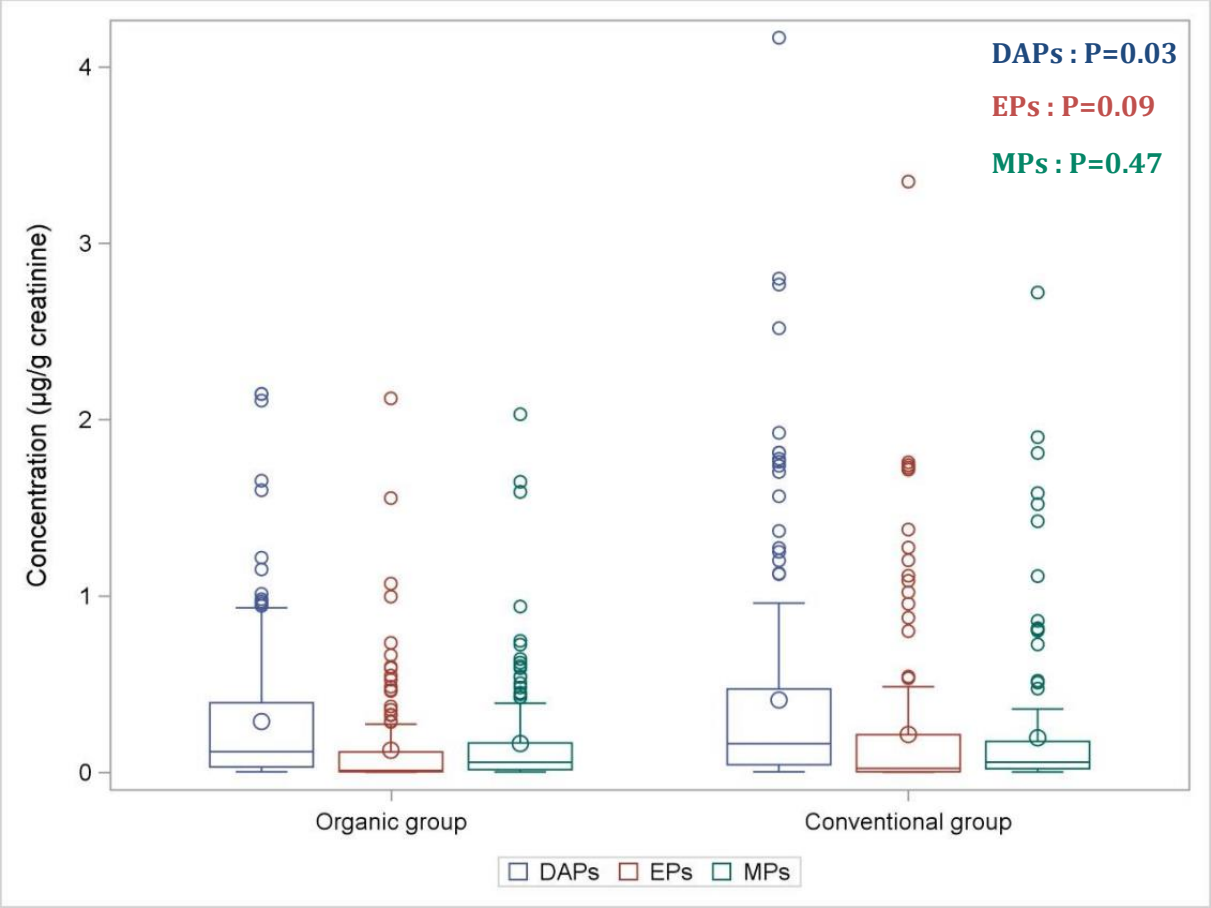
Etant données les différences de concentration en résidus de pesticides dans les aliments biologiques et « conventionnels », plusieurs études interventionnelles et observationnelles ont été menées dans le but d'évaluer l'impact qu'aurait ce type de régime sur les concentrations urinaires en résidus de pesticides.

Ainsi, dans plusieurs études expérimentales, une augmentation de produits biologiques dans l'alimentation ou un passage à un régime principalement constitué d'aliments biologiques a été associé à une réduction des concentrations urinaires en résidus de pesticides (Bradman et al., 2015; Curl et al., 2003, 2015, 2019; Fenske et al., 2002; Hyland et al., 2019; Lu Chensheng et al., 2006, 2008; Makris et al., 2019; Oates et al., 2014).

Deux études menées aux Etats-Unis ont montré que les enfants suivant un régime alimentaire biologique étaient moins exposés aux pesticides organophosphorés (Curl et al., 2003; Lu Chensheng et al., 2006). Une étude plus récente de Bradman et al. a mis en évidence une baisse des concentrations urinaires en métabolites d'organophosphorés (dimethylphosphates) et d'herbicides 2,4D après des phases alternées de régimes conventionnels et biologiques (Bradman et al., 2015).
L'essai croisé randomisé de Oates en Australie, a montré une réduction de 90% des concentrations en résidus d'organophosphorés après une semaine d'un régime composé à 80% d'aliments biologiques (Oates et al., 2014).

La concentration en dialkylphosphates urinaires (DAP) était significativement plus faible dans les groupes déclarant une plus grande fréquence de consommation de produits biologiques dans une étude américaine de Curl (Curl et al., 2015). Des concentrations urinaires plus faibles de diethylthiophosphate (DE), dimethylthiophosphate (DMP), dialkylphosphates (DAP) et d'acide phénoxybenzoïque (3-BPA) ont également été observées chez les plus gros consommateurs d'aliments biologiques (comparés aux plus petits consommateurs) d'un échantillon de la cohorte NutriNet-Santé (Baudry, Debrauwer, et al., 2018), comme cela est illustré sur la **Figure 13**, page 45. Hyland et al. ont pu aussi observer en 2019 des réductions significatives des concentrations urinaires de métabolites associés à des pesticides organophosphorés mais aussi des néonicotinoïdes, et des insecticides pyréthrinoïdes suite à un régime constitué essentiellement d'aliments biologiques (Hyland et al., 2019). Une étude randomisée menée dans des cantines auprès d'enfants chypriotes a retrouvé également des réductions de concentrations urinaires en pyréthrinoïdes et néonicotinoïdes après une phase de 40 jours d'un régime riche en produits biologiques (Makris et al., 2019). Une autre étude de Curl et al., sur le plus long terme, s'étant intéressée aux concentrations urinaires de femmes enceintes après 24 semaines d'un régime riche en produits biologiques, a retrouvé des concentrations en métabolites des pyrethrinoïdes (3-BPA) plus élevées chez les femmes assignées au groupe « régime conventionnel » (Curl et al., 2019).

Enfin, une étude de Fagan et al. parue en 2020, a retrouvé des concentrations urinaires significativement réduites en glyphosate et en acide aminométhylphosphonique (AMPA), son métabolite principal, après une phase de 6 jours d'un régime alimentaire composé d'aliments biologiques (Fagan et al., 2020).



DAPs,dialkylphosphates; EPs,diethylphosphates; MPs,dimethylphosphates

Figure 13 : Concentrations urinaires en métabolites de différents groupes de pesticides dans les groupes de consommateurs d'aliments biologiques (n=150) et conventionnels (n=150), Etude NutriNet-Santé, issu de Baudry et al. 2018, JESEE

2) Effets des pesticides sur la santé humaine

a. Synthèse générale

En 2013, une expertise collective de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) a permis de dresser un bilan des preuves disponibles sur les associations entre pathologies humaines et pesticides (Collectif Inserm, 2013).

Les études disponibles actuellement portent principalement sur les populations professionnelles (agriculteurs, ouvriers agricoles, femmes d'agriculteurs).

L'*Agricultural Health Study* (AHS) aux Etats-Unis et l'étude AGRICAN (AGRIculture et CANcer) en France sont deux cohortes majeures s'étant intéressées aux expositions professionnelles aux pesticides en lien avec différentes pathologies (Alavanja M C et al., 1996; Lebailly et al., 2006). Les résultats portant sur les associations étudiées dans cette thèse seront décrits en détail dans les paragraphes suivants.

Les risques de maladies et troubles neurologiques, les atteintes de la fonction de reproduction, les altérations du développement et le risque de cancers ont été largement étudiés.

Les conclusions de l'expertise sont résumées dans le **Tableau 5**, issu de l'expertise collective Inserm (Collectif Inserm, 2013). Ainsi la présomption d'un lien était, en 2013, jugée forte pour le lymphome non-hodgkinien, le cancer de la prostate, les myélomes, et la maladie de Parkinson.

Tableau 5 : Associations positives entre exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte (d'après la synthèse des données analysées), issu de l'Expertise collective Inserm 2013

Pathologies	**Populations concernées par un excès de risque significatif**	**Présomption d'un lien**
LNH	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	Forte
Cancer de la prostate	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	Forte
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	Forte
Maladie de Parkinson	Professionnelles et non professionnelles	Forte
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	Moyenne
Maladie d'Alzheimer	Agriculteurs	Moyenne
Troubles cognitifs	Agriculteurs	Moyenne
Impact sur la fertilité, fécondabilité	Populations professionnelles exposées	Moyenne
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	Faible
Cancer du testicule	Populations agricoles	Faible
Tumeurs cérébrales (gliomes méningiomes)	Populations agricoles	Faible
Mélanome cutané	Populations agricoles	Faible
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Agriculteurs	Faible
Troubles anxio-dépressifs	Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës, applicateurs	Faible

Cependant, d'autres associations sont suspectées pour d'autres localisations de cancers et pathologies (Sara Mostafalou & Abdollahi, 2017).

b. Cancers et cancer du sein

Sur le plan étiologique, le cancer découle de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, puis dans les tissus voisins, puis à distance où elles peuvent former des métastases (Institut National du Cancer, s. d.).

Le cancer est aujourd'hui l'une des premières causes de décès prématuré dans de nombreux pays européens et la première cause de mortalité en France (Ferlay et al., 2015; Institut National du Cancer, 2021; C. P. Wild et al., 2020). Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la première cause de décès par cancer en France. Chez les hommes, le cancer le plus fréquent est celui de la prostate et la première cause de décès par cancer, le cancer du poumon.

Les présomptions de liens entre l'exposition aux pesticides (en milieu agricole) et les myélomes, cancers de la prostate et lymphomes non-hodgkiniens sont jugées fortes (Alavanja et al., 2003, 2004; Boulanger et al., 2018; De Roos Anneclaire J. et al., 2005; Lemarchand et al., 2016; Piel et al., 2017). Cependant, des associations avec d'autres localisations de cancers sont également suspectées : estomac, œsophage, foie, colon-rectum, sein, etc. (Collectif Inserm, 2013; Mnif et al., 2011; Sara Mostafalou & Abdollahi, 2017).

Concernant le cancer du sein, les recherches ont observé des risques de cancer du sein plus élevés chez les utilisatrices (usage domestique ou professionnel) de plusieurs pesticides organochlorés, à présent interdits en Union Européenne (Arrebola et al., 2015; Charlier, 2003; Duell et al., 2000; Parada et al., 2016). Des associations positives entre le risque de cancer du sein et l'exposition aux pesticides organophosphorés ont ensuite été mises en évidence pour les femmes d'agriculteurs dans plusieurs études (Engel et al., 2005; Lerro et al., 2015). Dans une étude de Lerro et al. de 2015 dans le cadre de l'*Agricultural Health Study*, les femmes dont le mari agriculteur utilisait des pesticides organophosphorés présentaient un risque plus élevé de cancer du sein par rapport aux conjointes dont le mari n'utilisait jamais de pesticides organophosphorés (RR= 1,20, 95% IC (1,01 ; 1,43) (Lerro et al., 2015). Dans la même étude, après stratification sur le statut ménopausique, une association entre cancer du sein et utilisation de tout type de pesticides organophosphorés a été observée chez les femmes ménopausées.
En 2017, une étude de Engel et al. dans l'*Agricultural Health Study* a mis en évidence des associations significatives entre l'utilisation de chlorpyrifos ou de terbufos et des risques de cancers du sein plus élevés. Ces associations étaient observées chez des femmes non-

ménopausées.

Récemment, une étude menée dans la cohorte NutriNet-Santé a mis en évidence des associations protectrices entre la proportion élevée d'aliments biologiques dans l'alimentation et différents types de cancers, dont le lymphome non-hodgkinien et le cancer du sein postménopause (Baudry, Assmann, et al., 2018). Les concentrations potentiellement plus faibles de résidus de pesticides dans les aliments biologiques végétaux constituaient une des hypothèses avancées pour expliquer cette association (European Food Safety Authority, 2017). Une étude menée quatre ans plus tôt au Royaume-Uni avait également observé une association négative entre la consommation d'aliments biologiques et le risque de Lymphome non-hodgkinien, mais pas d'associations pour les autres types de cancers (Bradbury et al., 2014). Une augmentation faible du risque de cancer du sein avait également été détectée et les auteurs ont émis l'hypothèse d'un biais de dépistage, plus fréquent chez les consommatrices d'aliments biologiques.

En 2020, une étude américaine menée au sein des cohortes *Nurses' Health Study*, *Nurses' Health Study II,* et *Health Professionals Follow-up Study* s'est intéressée aux résidus de pesticides dans les fruits et légumes en lien avec le risque de cancer. Les fruits et légumes ont été classés en fonction de leur teneur en résidus de pesticides (Faible/Modérée/Elevée). Aucune association n'a été trouvée pour le risque de cancer global ou pour des localisations spécifiques (Sandoval-Insausti et al., 2020). Les détails de cette étude ne sont pas encore disponibles (communication dans un congrès).

c. Diabète

Le diabète (*diabetes mellitus*) est une pathologie caractérisée par une hyperglycémie chronique. On distingue deux types de diabète. Dans le diabète de type 1, le pancréas ne fabrique plus suffisamment d'insuline ce qui conduit à une accumulation de glucose dans le sang. Le diabète de type 2, le plus fréquent, résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme (insulino-résistance), comme cela est illustré sur la **Figure 14** (Organisation Mondiale de la Santé, s. d.).

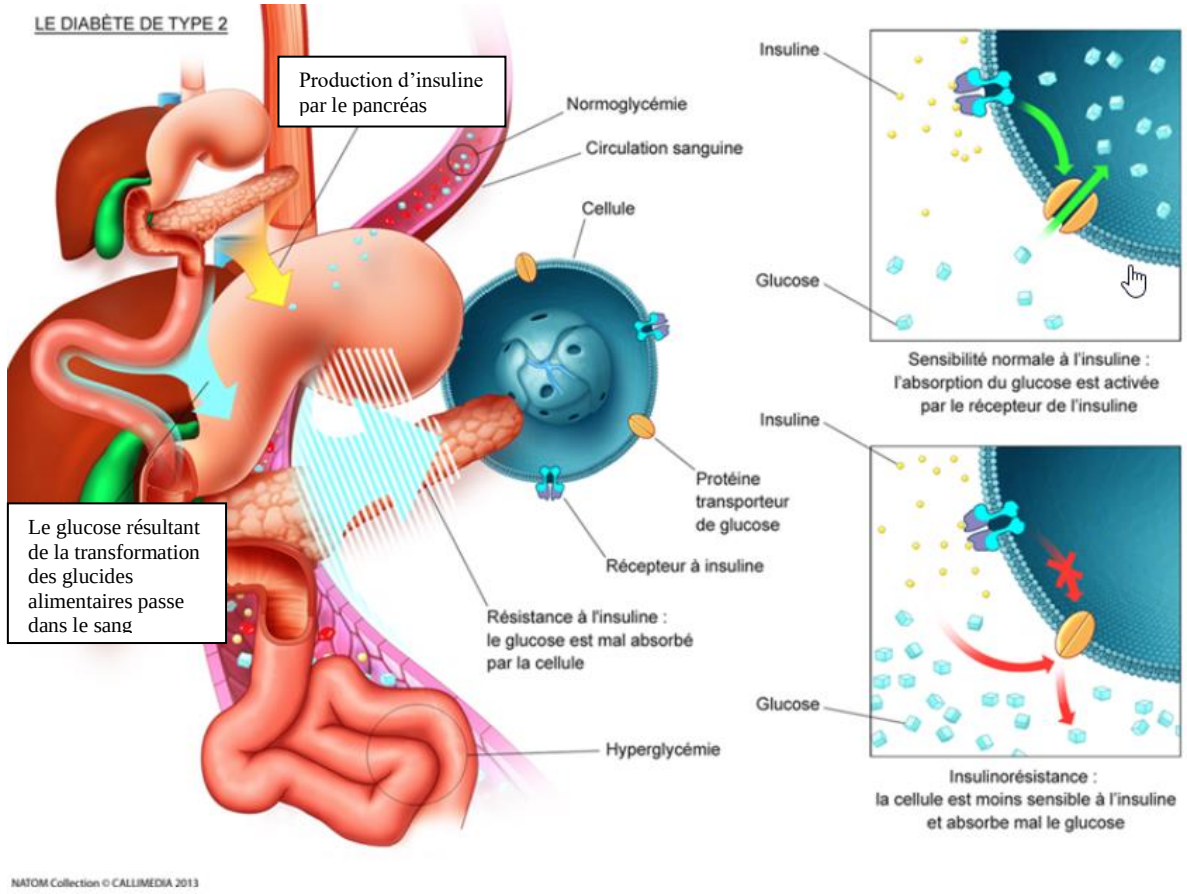


Figure 14 : Physiopathologie du diabète de type 2, Source : Medica Formation

Cent huit millions de personnes étaient atteintes du diabète en 1980 (4,7%). En 2017, cette prévalence a atteint les 451 millions (8,5%) (Cho et al., 2018; Organisation Mondiale de la Santé, 2020a). De plus, le nombre de décès dus au diabète a augmenté de 70% dans le monde entre 2000 et 2019 (Organisation Mondiale de la Santé, 2020b). Une alimentation saine (pauvre en graisses saturées, en produits sucrés et riche en fibres), une activité physique régulière, le maintien d'un poids normal et l'absence de tabagisme sont des stratégies connues pour prévenir ou retarder l'apparition du diabète de type 2 (Schwingshackl et al., 2017), mais l'exposition environnementale, notamment par des contaminants alimentaires, pourrait également être un facteur de risque (Longnecker & Daniels, 2001; Rezg et al., 2010).

De même que pour les cancers et de nombreuses autres pathologies, les recherches se sont concentrées dans un premier temps sur les pesticides organochlorés, et ceci dans des contextes agricoles (Evangelou et al., 2016; Han et al., 2020; Juntarawijit & Juntarawijit, 2018; Lind & Lind, 2018). Plusieurs études ont montré une augmentation du risque de diabète associée à l'exposition aux organochlorés (Evangelou et al., 2016; Jaacks & Staimez, 2015). Ces pesticides ont été interdits en UE et remplacés par des pesticides organophosphorés,

pyréthrinoïdes ou néonicotinoïdes, pour leur part, nettement moins étudiés en relation avec cette pathologie.

Concernant les pyréthrinoïdes, des associations entre l'exposition professionnelle et des troubles de l'homéostasie glucidique ont été observées. Une étude chinoise dans deux usines de pesticides a pu observer que les ouvriers ayant des antécédents d'exposition aux pyréthrinoïdes présentaient un risque significativement plus élevé de prédiabète (Wang et al., 2011). En Bolivie, des applicateurs de pyréthrinoïdes avaient un risque plus élevé de prédiabète que leurs témoins non-exposés (Hansen et al., 2014). Aux Etats-Unis, deux études dans le cadre de l'*Agricultural Health Study* portant sur des applicateurs de pesticides et des femmes d'agriculteurs ont suggéré une association entre l'utilisation de perméthrine et le diabète auto-déclaré (Montgomery et al., 2008a; Starling et al., 2014).
Une étude conduite dans la cohorte NHANES a retrouvé une association significative entre les niveaux urinaires de 3-BPA (métabolites de plusieurs pesticides pyréthrinoïdes) et la prévalence de diabète (J. Park et al., 2019).

Concernant les néonicotinoïdes, des effets sont suspectés mais il n'existe pas d'études épidémiologiques (Kim et al., 2013; Y. Park et al., 2013; Xiao et al., 2017a).

Enfin, des études ont mis en évidence des associations inverses entre la consommation ou l'achat d'aliments biologiques et le diabète (Sun et al., 2018), et récemment une étude conduite dans la cohorte NutriNet-Santé a retrouvé une association négative entre une plus grande proportion d'aliments biologiques consommés et le risque de diabète de type 2 (Kesse-Guyot et al., 2020).

IV. Objectifs

L'introduction nous a permis de définir ce que sont les pesticides. Ils sont actuellement utilisés en grandes quantités et semblent être des facteurs de risques émergents pour différentes pathologies. Pourtant, l'alimentation, voie principale d'exposition en population générale, demeure peu étudiée. De plus, le système de production des aliments, facteur de variation important des concentrations en résidus des aliments, est peu pris en compte. Par ailleurs, les pesticides ont le plus souvent été étudiés de manière individuelle sans tenir compte de potentiels effets de mélanges, et rarement sur de larges échantillons de la population générale.

L'objectif général de cette thèse est d'aborder la question de l'exposition alimentaire aux pesticides, d'un point de vue épidémiologique, dans un échantillon de la population générale, en prenant en compte le mode de production des aliments, avec une approche par « profils », puis de mettre ces profils d'exposition alimentaire en lien avec la santé.

Le **premier objectif** est d'identifier et de caractériser des profils d'exposition alimentaire aux pesticides parmi les participants de l'étude BioNutriNet, en prenant en compte le mode de production des aliments (agriculture conventionnelle vs agriculture biologique).

Le **deuxième objectif** est d'étudier les associations entre les différents profils d'exposition alimentaire aux pesticides et la survenue de cancer du sein en prenant en compte de potentiels facteurs modulateurs tels que la qualité de l'alimentation, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou la végétalisation de l'alimentation.

Le **troisième objectif** est d'étudier les associations entre les différents profils d'exposition alimentaire aux pesticides et la survenue de diabète de type 2 en prenant en compte de potentiels facteurs modulateurs tels que la qualité de l'alimentation, l'IMC ou la végétalisation de l'alimentation.

Ces objectifs ainsi que les questions de recherche associées sont résumés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Résumé des objectifs et des questions de recherche de ce travail de thèse

	Objectifs	**Questions de recherche**
Objectif n°1	Identifier et caractériser des **profils d'exposition** alimentaire aux pesticides parmi les participants de l'étude BioNutriNet, en prenant en compte le mode de production des aliments (agriculture conventionnelle *vs* agriculture biologique).	Quels sont les profils d'exposition alimentaire aux pesticides observés en population générale ? Quelles sont les différences socio-démographiques, de mode de vie et de consommations alimentaires observées en fonction de ces différents profils ?
Objectif n°2	Etudier les associations entre les différents profils d'exposition alimentaire aux pesticides et la survenue de **cancer du sein** en prenant en compte de potentiels facteurs modulateurs tels que la qualité de l'alimentation et l'IMC.	Existe-t-il des associations entre les profils d'exposition alimentaire identifiés et la survenue de cancer du sein ? Une consommation d'aliments biologiques moins importante, potentiellement plus riche en pesticides, est-elle associée à une survenue de cancer du sein plus élevée ? Ces associations sont-elles modulées par la qualité de l'alimentation, le poids ou la végétalisation de l'alimentation ? Les pesticides étudiés pourraient-ils avoir un rôle de perturbateurs endocriniens ?
Objectif n°3	Etudier les associations entre les différents profils d'exposition alimentaire aux pesticides et la survenue de **diabète de type 2**, en prenant en compte de potentiels facteurs modulateurs tels que la qualité de l'alimentation et l'IMC.	Existe-t-il des associations entre les profils d'exposition alimentaire identifiés et la survenue de diabète de type 2 ? Une consommation d'aliments biologiques moins importante, potentiellement plus riche en pesticides, est-elle associée à une survenue de diabète de type 2 plus élevée ? Ces associations sont-elles modulées par la qualité de l'alimentation, le poids ou la végétalisation de l'alimentation ?

METHODES

I. Présentation de l'étude NutriNet-Santé

1) L'étude NutriNet-Santé

L'étude NutriNet-Santé est une étude de cohorte prospective lancée en 2009 en France par l'équipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN) (Hercberg et al., 2010).

Elle a pour objectifs de :

- étudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et le risque de maladies chroniques, ainsi que le vieillissement et la qualité de vie ;
- étudier les déterminants (sociologiques, économiques, culturels, psychologiques, cognitifs, sensoriels, biologiques, génétiques…) des comportements alimentaires, de l'état nutritionnel et de l'état de santé ;
- étudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et des marqueurs clinico-biologiques ;
- surveiller dans le temps l'évolution des apports alimentaires et de l'état nutritionnel de la population ;
- évaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique (connaissance, perception, efficacité...).

Les participants doivent être âgés de plus de 18 ans et maîtriser le Français. Une vaste campagne multimédias nationale a été organisée au lancement pour recruter des volontaires.

Les « Nutrinautes » s'inscrivent en renseignant leur courriel sur le site sécurisé www.etude-nutrinet-sante.fr afin de participer à l'étude. Ils fournissent à l'inscription leur consentement électronique et remplissent un « kit » de 5 questionnaires d'inclusion (**Figure 15**).

Ce kit d'inclusion comprend 3 enregistrements alimentaires des 24 heures sur 15 jours, et des questionnaires sur l'activité physique, sur les données anthropométriques, sociodémographiques, sur le mode de vie et sur l'état de santé. Les Nutrinautes reçoivent ensuite des courriels les informant des nouveaux questionnaires, soumis par les chercheurs, à remplir. Le kit d'inclusion est répété tous les ans. Tous les six mois, les participants sont contactés pour remplir de nouveau trois enregistrements alimentaires des 24 heures.

Des questionnaires spécifiques à certains projets de recherche et thématiques sont soumis régulièrement aux Nutrinautes. Ils peuvent par ailleurs indiquer la survenue d'une pathologie dans une rubrique dédiée de leur espace personnel.

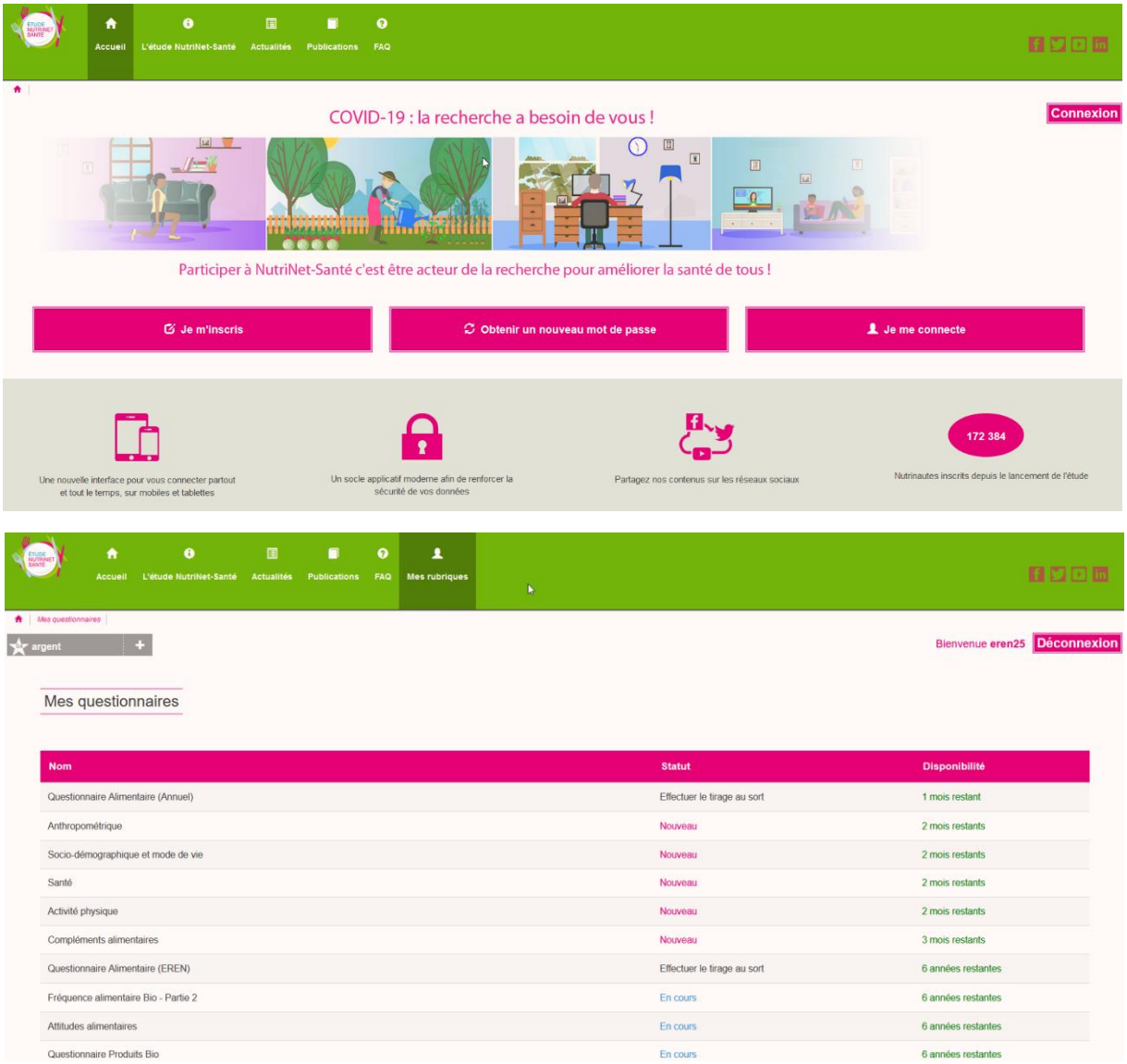


Figure 15 : Site web de l'étude NutriNet-Santé, accueil général (en haut) et page des questionnaires (en bas), avril 2021

Au 13 avril 2021, la cohorte NutriNet-Santé comptait plus de 285 000 inscrits dont environ 170 000 actifs répondant régulièrement aux questionnaires.

Les volontaires ne répondant plus aux questionnaires depuis plus de 6 mois sont relancés par courriel ou par téléphone si aucune réponse par courriel n'est donnée.

Entre février 2011 et juin 2014, certains « Nutrinautes » volontaires ont pu participer, au volet clinico-biologique. Des prélèvements de sang et d'urine ont été effectués auprès de 19 600 participants. Ces échantillons ont été centrifugés et fractionnés, puis stockés à -80°C au sein de la biobanque du laboratoire. Tous les prélèvements ont été effectués après une période de jeûne d'au moins 6 heures. Une partie des échantillons sanguins a permis d'effectuer un bilan biologique standard. La tension artérielle, la taille, le poids, le tour de taille, le tour de hanches et la composition corporelle (par bioimpédance) ont été mesurés par un technicien formé à l'occasion d'un examen clinique. Ces procédures ont été approuvées par le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (C09-42 au 05/05/2010) et la CNIL (n°1460707).

L'étude NutriNet-Santé est conduite conformément à la Déclaration d'Helsinki, et toutes les procédures ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes de l'Institut français de la santé et de la recherche médicale (IRB Inserm 0000388FWA00005831) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL 908,450 et 909,216). Tous les participants ont donné leur consentement éclairé par signature électronique, et cette étude est enregistrée dans les registres EudraCT (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*, Autorités de réglementation des médicaments de l'Union européenne Essais Cliniques ; n° 2013-000929-31) et dans ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

Les partenaires et financeurs de l'étude sont : le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Santé Publique France, l'Inserm, INRAE, le Cnam, l'Université Sorbonne Paris Nord, et l'Université de Paris.

2) Le projet BioNutriNet

Le projet de recherche BioNutriNet, adossé à l'étude NutriNet-Santé est lancé en 2014, grâce à un financement de l'Agence Nationale de Recherche (ANR). Il est coordonné par le Dr. Emmanuelle Kesse-Guyot, directrice de recherche INRAE au sein de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle.

Il a pour objectif principal de mieux comprendre les relations entre le mode de production des produits alimentaires consommés (issus de l'agriculture biologique ou de l'agriculture conventionnelle) et la santé (état nutritionnel, exposition toxicologique).

Cet objectif principal se décline en trois objectifs spécifiques :

1. évaluer la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique et conventionnelle et décrire les caractéristiques et motivations des consommateurs selon le niveau de consommation d'aliments « bio » (non-consommateurs, occasionnels, réguliers) ;
2. évaluer les conséquences environnementales des différents systèmes de production (biologiques et conventionnels) et ainsi estimer l'impact environnemental des modes de consommations des différents groupes de consommateurs ;
3. préciser les relations entre le statut nutritionnel, le statut toxicologique et le niveau de consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique.

Ce projet est mené en collaboration avec d'autres unités de recherche et partenaires :

- l'unité Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique (NORT Inserm/INRAE, Université de la Méditerranée, Marseille) ;
- l'équipe « Alimentation et sciences sociales » (ALISS INRAE, Université Paris Saclay) ;
- le laboratoire de Toxicologie Alimentaire TOXALIM (INRAE, Toulouse) ;
- le département de Biochimie du CHU de Grenoble ;
- l'Institut Technique de l'Agriculture et de l'alimentation Biologiques (ITAB) ;
- l'entreprise associative à but non lucratif SOLAGRO ;
- l'association de consommateurs *Bio Consom'acteurs*.

Les participants sont recrutés via le site web de l'étude NutriNet-Santé. Les critères d'inclusion sont les mêmes que ceux de l'étude NutriNet-Santé.

Plusieurs questionnaires spécifiques ont été soumis aux nutrinautes dans le cadre de ce projet :

- un fréquentiel alimentaire permettant de mesurer les consommations habituelles des participants avec une distinction entre les aliments issus de l'agriculture biologique et conventionnelle (celui-ci sera détaillé dans la partie **II.**Recueil des données) ;
- un questionnaire portant sur les motivations et les pratiques de consommation à l'égard des aliments « bio » par rapport aux aliments conventionnels ainsi que sur les lieux d'achats des produits (AMAP, marchés, grande distribution, etc.).

II. Recueil des données

1) Données socio-démographiques, de mode de vie, anthropométriques et relatives à l'activité physique

Le kit de questionnaires à l'inclusion permet de recueillir des données sociodémographiques, de mode de vie, anthropométriques et relatives à l'activité physique sur les participants.

a. Données socio-démographiques et de mode de vie

Le questionnaire socio-démographique et mode de vie permet de recueillir des données sur l'âge, le sexe, le niveau d'étude, la profession, la situation maritale et la composition du foyer (nombre d'enfants et d'adultes, âge des enfants).
Des coefficients d'unité de consommation de l'INSEE sont appliqués aux revenus du ménage pour obtenir le revenu par unité de consommation (INSEE, s. d.; Vergnaud et al., 2011).

Des données sur le tabagisme sont également collectées. Les participants indiquent s'ils fument du tabac régulièrement, occasionnellement, s'ils sont anciens fumeurs ou s'ils n'ont jamais fumé. Pour ce travail, le statut tabagique est présenté en trois classes : n'ayant jamais fumé, ancien fumeur et fumeur (occasionnel ou régulier).

b. Données anthropométriques

Le questionnaire données anthropométriques collecte des informations sur la taille, le poids, le suivi d'un régime particulier dont la perte de poids (Lassale et al., 2013; Touvier et al., 2010). L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon cette formule : $\text{IMC}=\frac{Poids\ (en\ kg)}{Taille^{2}\ (en\ mètres)}$.

c. Activité Physique

L'activité physique est estimée à l'aide du *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) dans sa version française validée (Craig et al., 2003). La fréquence en heures par jour et en jours par semaine d'activité physique intense et modérée, de marche, ainsi que le temps passé assis sont évalués grâce à ce questionnaire. Les données sont traduites en équivalents de marche rapide par jour suivant trois catégories : <30 minutes, 30-59 minutes et ≥60 minutes.

d. Questionnaire Exposition Environnementale

En 2018, un questionnaire sur l'exposition environnementale a été proposé aux Nutrinautes. Ce questionnaire collectait des informations spécifiques sur les voies d'exposition à certains polluants environnementaux. Des questions étaient posées sur la zone de résidence actuelle, la zone de résidence dans l'enfance, l'exposition à certains polluants lors de l'activité professionnelle et l'exposition ménagère à certains polluants.
Nous avons considéré en particulier la zone de résidence actuelle pour identifier les individus potentiellement exposés résidant en zone agricole.

2) Données alimentaires

a. Enregistrements alimentaires des 24 heures dans NutriNet-Santé

Dans l'étude NutriNet-Santé, le recueil des données alimentaires se fait sur l'interface web en ligne. La méthode utilisée est un enregistrement alimentaire des 24 heures répété (Lassale et al., 2015; Touvier et al., 2011).
A l'inclusion, puis tous les 6 mois, les participants sont invités à remplir 3 enregistrements alimentaires des 24 heures. Tout d'abord, un tirage au sort est effectué pour déterminer les jours des enregistrements. Si le tirage au sort correspond à des jours où le participant ne pourra pas répondre, un 2ème tirage au sort peut être demandé. Les jours sont répartis entre la semaine et le weekend et ne sont pas consécutifs.
Les participants doivent indiquer tous les aliments et boissons consommés dans la journée, pendant et en dehors des repas. Les quantités sont indiquées en mesures ménagères (cuillères à soupe, à café), en grammes ou millilitres si connus, ou grâce à des photographies de portions alimentaires issues d'un manuel validé (Le Moullec et al., 1996). Des captures d'écran des enregistrements alimentaires sont présentées en **Figure 16** et **Figure 17**.
Des informations complémentaires sont recueillies sur le contexte des prises alimentaires : heure, lieu, en compagnie d'autres personnes ou seul, activités en parallèle du repas (télévision, lecture).
Il s'agit de la méthode de base utilisée dans la cohorte NutriNet-Santé. Pour ce travail, les données alimentaires sont recueillies à partir d'un fréquentiel spécifique décrit en partie **2)b**.

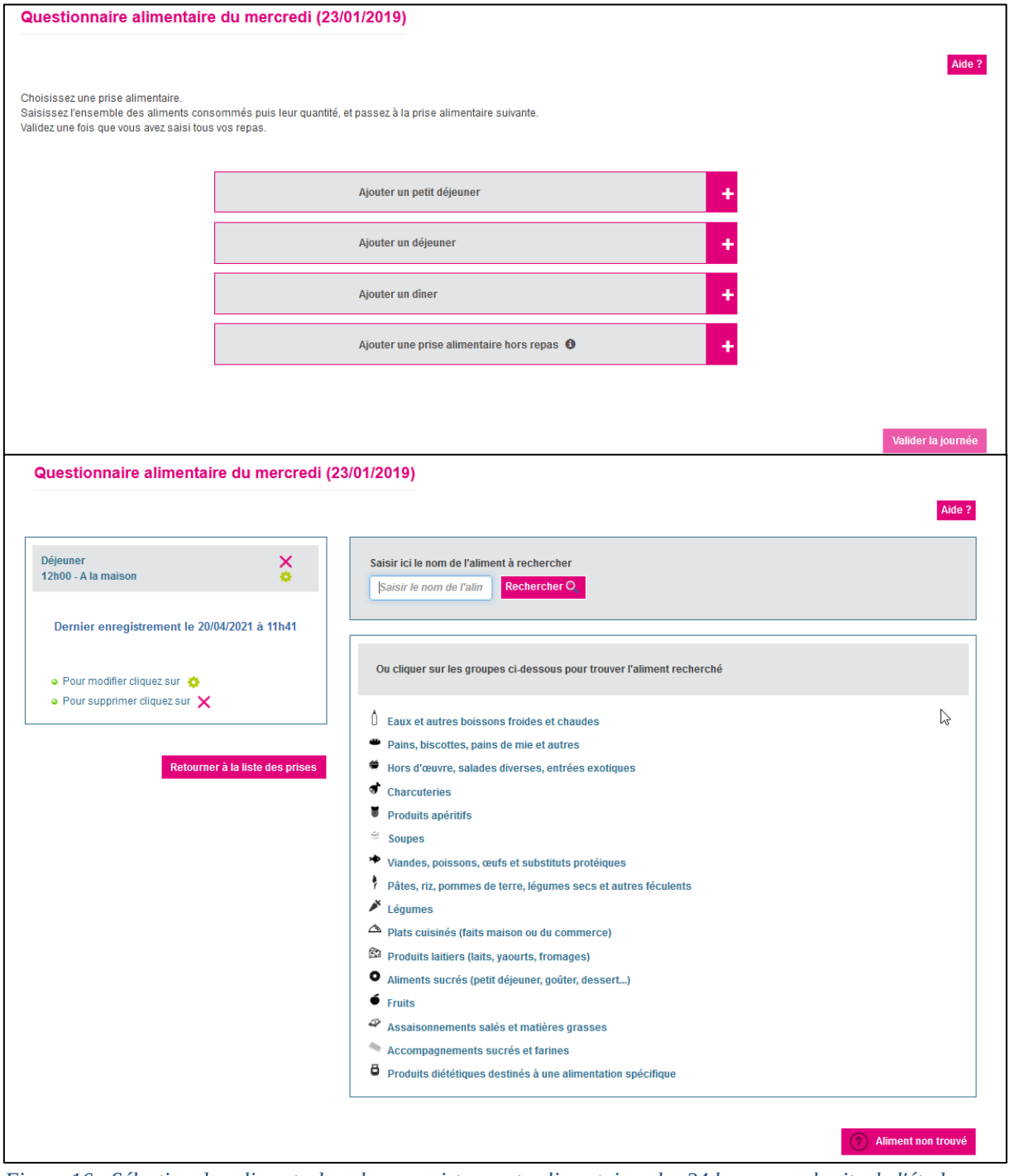


Figure 16 : Sélection des aliments dans les enregistrements alimentaires des 24 heures sur le site de l'étude NutriNet-Santé

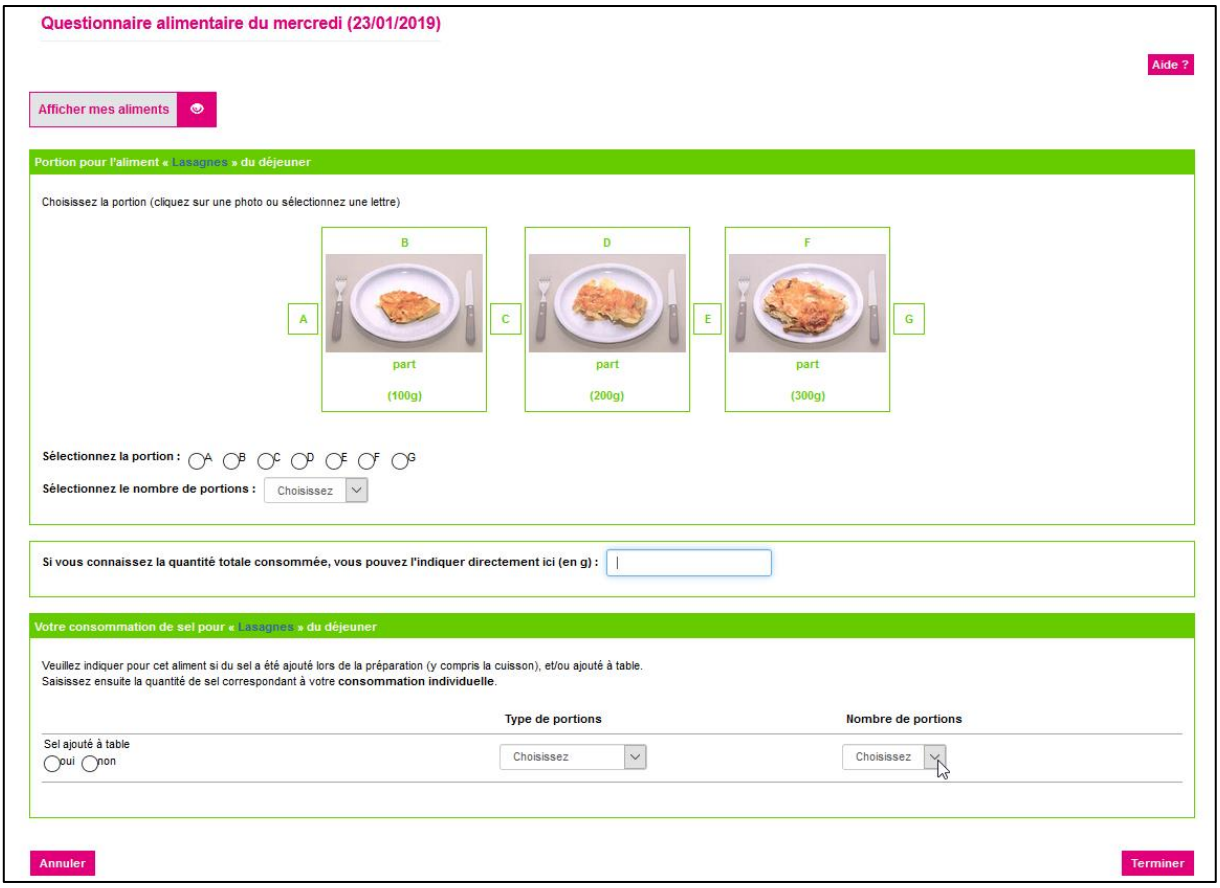


Figure 17 : Sélection des portions dans les enregistrements alimentaires des 24 heures sur le site de l'étude NutriNet-Santé

b. Fréquentiel alimentaire « Bio »

Entre juin et décembre 2014, dans le cadre du projet BioNutriNet, les participants ont été invités à remplir un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif (Org-FFQ ou FFQ-Bio) en ligne de 264 items regroupés en catégories d'aliments, différenciant les consommations d'aliments biologiques et conventionnels.

Ce fréquentiel a été construit à partir d'un fréquentiel existant validé (Kesse-Guyot et al., 2010), auquel a été ajoutée une échelle ordinale à 5 modalités (Le Moullec et al., 1996). Il est présenté en **Figure 18**, page 61.

Il était précisé que toutes les prises alimentaires devaient être renseignées (à domicile, hors foyer, pendant et hors des repas). Les participants ont indiqué la fréquence de consommation au cours des 12 derniers mois (unité par an, mois, semaine ou jour) et la quantité consommée pour chaque item, à l'aide de photographies montrant différentes tailles de portions (Le Moullec et al., 1996).

Pour les aliments et les boissons pour lesquels une version biologique existe (étiquetés avec le label agriculture biologique européen), les participants ont répondu à la question « *A quelle fréquence le produit était-il d'origine biologique ?* » en sélectionnant une parmi les 5 modalités de fréquence suivantes : jamais, rarement, la moitié du temps, souvent ou toujours.

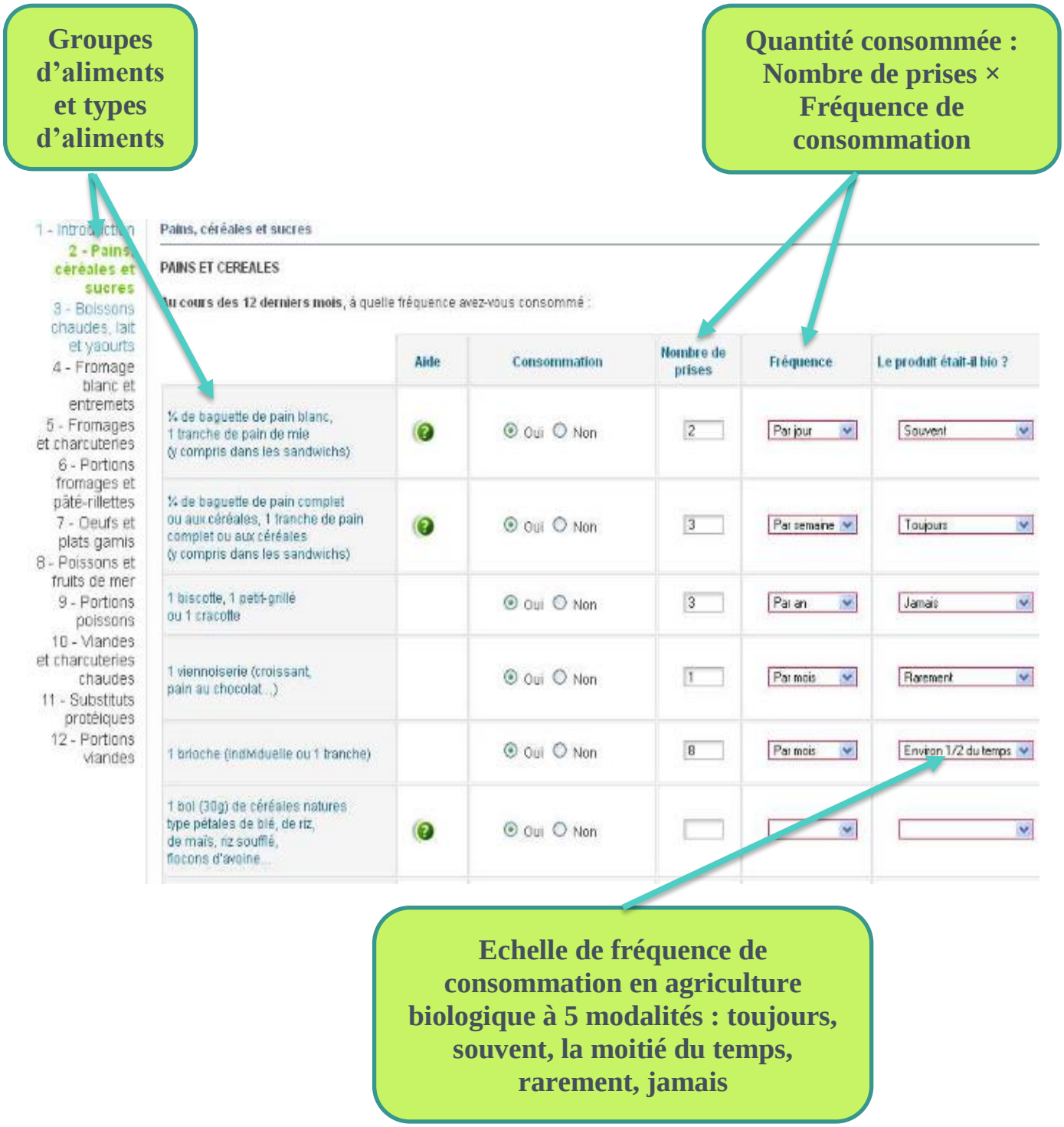


Figure 18 : Fréquentiel alimentaire Bio (FFQ-Bio), Etude NutriNet-Santé, 2014

La consommation d'aliments biologiques a ensuite été calculée en associant à ces modalités des pourcentages respectifs de 0, 25, 50, 75 et 100. Des analyses de sensibilité portant sur ces pondérations (modifications ou simulations de Monte-Carlo) ont été précédemment publiées (Baudry et al., 2015).
Les questions sur les tailles de portion ont permis d'évaluer la quantité habituellement consommée et de calculer précisément les apports nutritionnels individuels. Les valeurs nutritionnelles ont été obtenues à partir de la table de composition développée pour les enregistrements des 24 heures (Etude NutriNet-Santé, 2013).
Pour les items du FFQ-Bio correspondant à plusieurs aliments des enregistrements des 24 heures, une table de composition spécifique a été mise au point par les diététiciens de l'équipe en pondérant les différents aliments possibles pour un item par la fréquence de consommation (spécifique au sexe) déclarée sur l'ensemble des Nutrinautes dans les enregistrements des 24 heures.

La consommation d'alcool est calculée à partir des items du FFQ-Bio puis convertie en grammes d'éthanol par jour.

Les aliments et boissons ont également été regroupés en 16 et 33 groupes alimentaires, présentés dans le **Tableau 7** et détaillés en **Annexe 3**.
Un ratio global (en poids) d'aliments biologiques dans l'alimentation a été obtenu en divisant la somme des quantités (en grammes en excluant l'eau) des items consommés en agriculture biologique par le total d'aliments ingérés (en grammes en excluant l'eau). Des ratios d'aliments biologiques pour chacun de ces groupes d'aliments ont également été calculés de la même manière.

Tableau 7 : Classification des aliments en 16 et 33 groupes, Etude NutriNet-Santé

Classification en 16 groupes	Classification en 33 groupes alimentaires
Fruits et légumes	Légumes
	Soupes
	Fruits
	Jus de fruits
	Noix
Poissons et produits de la mer	Poissons et produits de la mer
Viande	Viande
	Viandes transformées
	Volaille
Œufs	Œufs
Produits laitiers	Lait
	Produits laitiers
	Fromages
Féculents	Pommes de terre
	Pain
	Céréales
	Graines
	Légumineuses
Produits complets	Céréales complètes
Huiles	Huiles
Beurre	Beurre
Autres Matières Grasses	Matières Grasses
Produits Gras et Sucrés	Biscuits sucrés
	Desserts lactés
	Produits sucrés
Plats composés	Fast-food
Dérivés du Soja	Soja
	Lait de soja
Extra-food	Sauces
	Snacks
Boissons Non-Alcoolisées	Boissons chaudes
	Sodas
Alcool	Alcool

c. Indicateurs nutritionnels et alimentaires

Plusieurs indicateurs de la qualité alimentaire ont été calculés, à visée descriptive ou d'ajustement.

Programme National Nutrition Santé Guidelines Score 2 (PNNS-GS2) :

Le PNNS-GS2 est un score indiquant le niveau d'adhésion aux recommandations alimentaires françaises de 2017 proposées par le Haut Conseil de la Santé Publique (Chaltiel et al., 2019; Haut Conseil de Santé Publique, 2017).

Il comprend d'une part des composantes de modération pour les groupes alimentaires les moins sains dont la consommation devrait être limitée (points négatifs) ; et d'autre part des composantes d'adéquation pour les groupes alimentaires les plus sains (points positifs).

Nous avons utilisé pour nos analyses la version simplifiée du score sPNNS-GS2, qui n'inclut que les repères principaux des recommandations (exclusion des composantes sur les aliments biologiques, le poisson gras, le jambon blanc, les huiles recommandées et la proportion de matières grasses végétales).

Le sPNNS-GS2 comprend 13 composantes. Les composantes, les seuils, le système de notation et la pondération sont résumés sur la **Figure 19** ci-dessous. Les informations détaillées pour le calcul sont présentées en **Annexe 4**.

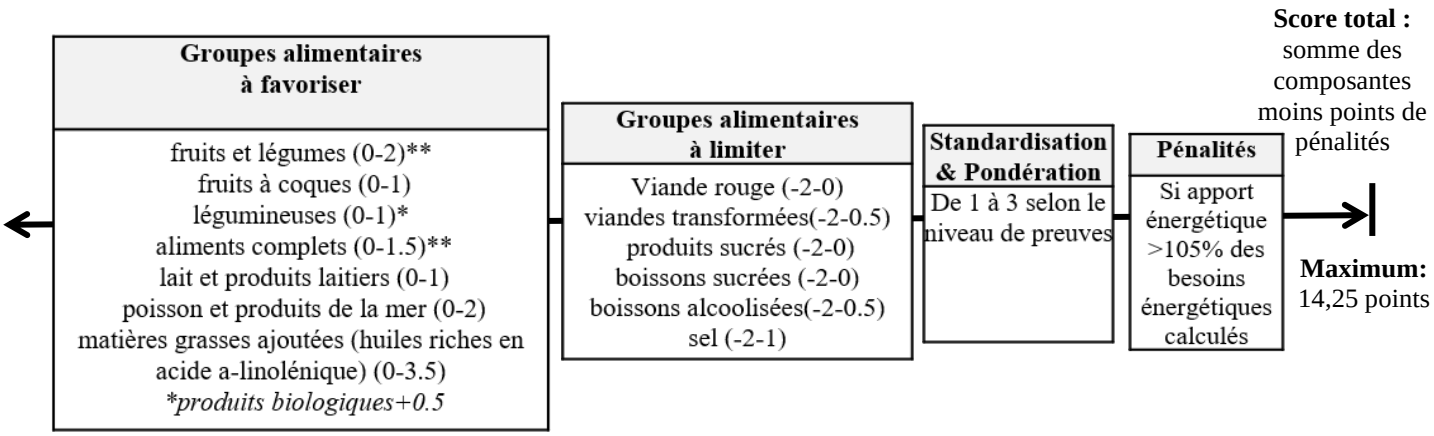


Figure 19 : Composantes, seuils, système de notation et pondération du score sPNNS-GS2

Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary Score, PANDiet v3 :

Le PANDiet (Verger et al., 2012) a pour but d'évaluer l'adéquation aux besoins moyens estimés en nutriments d'après les recommandations officielles françaises (Martin, 2001). Pour chaque nutriment, une probabilité d'adéquation est mesurée en utilisant la fonction *probnorm* sous SAS®. Il comprend deux sous-scores : un sous-score d'adéquation et un sous-score de modération. Le sous-score d'adéquation reflète la probabilité que les apports soient supérieurs aux valeurs minimales requises et le sous-score de modération la probabilité que les apports restent inférieurs aux valeurs maximales requises. Des points de pénalité pour les nutriments dont les apports dépassent rarement les seuils sont également attribués. Le score final, ayant pour maximum la valeur de 100, est la moyenne des deux sous-scores.

Le calcul permettant d'estimer l'adéquation à l'apport usuel pour un nutriment donné est le suivant :

$$F(\frac{y-r}{SD_r})$$

avec F: la fonction *probnorm* dans SAS
y: l'apport moyen
r: la valeur de référence pour le nutriment
SDr: la variabilité interindividuelle

Ce score a été adapté pour pouvoir être appliqué au FFQ-Bio, pour prendre en compte l'absence de variabilité intra-individuelle liée à ce type de questionnaire qui mesure les apports habituels sur l'année. Des modifications ont ensuite été apportées à ce score par les mêmes auteurs. Nous utilisons dans cette thèse la dernière version (De Gavelle et al., 2018), qui considère les nutriments suivants :

- les protéines, les lipides, les oméga 3 (ALA et DHA), oméga 6, EPA-DHA, les fibres, les vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D et E, le calcium, le fer, l'iode, le fer, le magnésium, le manganèse, le phosphore, le potassium, le sélénium et le zinc (sous-score d'adéquation) ;
- les protéines, les lipides totaux, les acides gras saturés, les glucides, le cholestérol, les glucides sans lactose et le sodium (sous-score de modération) ;
- les vitamines B3, B6, B9, D et E, le calcium, l'iode, le magnésium, le zinc, et le sélénium (points de pénalité) ;

<u>Score provégétarien :</u>

Le score provégétarien a été développé en 2014 par Martinez et al et permet de mesurer le niveau de végétalisation du régime alimentaire (Martínez-González et al., 2014). Sept groupes d'aliments végétaux et cinq groupes d'aliments d'origine animale ont été définis et des quintiles sexe-spécifiques, ajustés pour l'apport énergétique total par la méthode des résidus, ont été calculés (W. C. Willett et al., 1997). Pour chaque composante végétale, 1 à 5 points étaient attribués aux quintiles 1 à 5. Pour les groupes d'aliments d'origine animale, la notation était inversée. Le score provégétarien a été obtenu en additionnant chaque valeur de quintile du groupe d'aliments végétaux et chaque valeur de quintile inverse du groupe d'aliments animaux, allant ainsi de 12 (faible consommation d'aliments végétaux) à 60 (forte consommation d'aliments végétaux).

Comprehensive Diet Quality Index (cDQI):

Le score *Comprehensive Diet Quality Index* (cDQI) mesure la qualité de 17 groupes alimentaires, basée sur les effets favorables ou délétères de ces groupes. Il a été développé par Keaver et al. à partir de précédents scores de qualité alimentaire développés par Satija et al. (Keaver et al., 2020; Satija et al., 2016, 2017). Il est composé de deux sous-scores. Un premier sous-score, le *plant-based Diet Quality Index* (pDQI) évalue la qualité de 11 groupes alimentaires d'origine végétale. Un deuxième sous-score, le *animal-based Diet Quality Index* (aDQI) évalue la qualité de 6 groupes alimentaires d'origine animale. La somme de l'aDQI et du pDQI permet d'obtenir le score cDQI, allant de 0 à 85. Les informations détaillées pour le calcul de ce score sont présentées en **Annexe 5**.

Classification NOVA :

La classification NOVA (Monteiro et al., 2016) est un système de classification des aliments en 4 catégories basé sur des critères de transformation industrielle des aliments. Les catégories sont présentées dans le **Tableau 8**. Le groupe des aliments ultra-transformés (NOVA 4) est défini par opposition aux autres groupes NOVA.

Tableau 8 : Définitions des catégories de la Classification NOVA

Aliments non transformés ou peu transformés (NOVA 1)	aliments de base frais, séchés, moulus, réfrigérés, congelés, pasteurisés ou fermentés tels que fruits, légumes, légumineuses, riz, pâtes, œufs, viande, poisson ou lait
Ingrédients culinaires transformés (NOVA 2)	sel, huiles végétales, beurre, sucre et autres substances extraites des aliments et utilisées dans les cuisines pour transformer des aliments non transformés ou peu transformés en préparations culinaires
Aliments transformés (NOVA 3)	légumes en conserve avec ajout de sel, fruits secs enrobés de sucre, produits carnés uniquement conservés par salage, fromages et pains frais non emballés, et autres produits fabriqués avec l'ajout de sel, de sucre ou d'autres substances du groupe des "ingrédients culinaires transformés"
Aliments ultra-transformés (AUT) (NOVA 4)	Aliments traités par divers procédés industriels (hydrogénation, hydrolyse, extrusion, moulage, remodelage et prétraitement par friture). Ajout d'agents aromatisants, colorants, émulsifiants, humectants, édulcorants non sucrés et autres additifs cosmétiques.

Les aliments et boissons de la table de composition de NutriNet-Santé ont été classés, par une équipe de trois diététiciens qualifiés, dans l'un des quatre groupes alimentaires de la classification NOVA. Le résultat du classement a ensuite été validé par un comité constitué de trois diététiciens et de cinq chercheurs, spécialisés en épidémiologie nutritionnelle (Srour et al., 2020).

Les préparations alimentaires faites maison et artisanales ont été identifiées et décomposées à l'aide de recettes standardisées, et les ingrédients ont été classés selon la classification NOVA.

La proportion d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation était calculée à partir des données des enregistrements alimentaires les plus proches de la date de remplissage du FFQ-Bio.

d. Régimes alimentaires

Les régimes alimentaires spécifiques (excluant certains aliments) étaient issus de la déclaration des participants sur plusieurs questionnaires. Cette déclaration était ensuite vérifiée et corrigée si les participants indiquaient dans le FFQ-Bio consommer plus de 10 grammes par jour de viande.

Les individus ont été classés selon 4 groupes :

- les omnivores: consommant de la viande ou du poisson presque chaque jour ;
- les pesco-végétariens: consommant très peu de viande (<1 g/jour), mais consommant des produits laitiers, oeufs, poissons et produits de la mer ;
- les végétariens dont le régime ne comprenait pas de chair animale (<1 g /jour) mais incluant des produits laitiers ou des œufs ;
- les végétaliens dont le régime ne comprenait ni chair animale (<1 g /jour) ni aliments d'origine animale (<1 g/jour).

3) Exposition alimentaire aux pesticides

a. Base de données du CVUA Stuttgart

Le Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt (Agence de recherche chimique et vétérinaire, CVUA) de Stuttgart est un laboratoire de référence de l'Union Européenne pour les analyses de résidus sur produits végétaux.

La base de données du CVUA Stuttgart contient les données de contamination d'aliments d'origine végétale provenant de 88 pays différents disponibles sur le marché Européen. Les analyses sont effectuées en sortie de champ (aucune transformation) à l'exception de certains aliments dérivés de fruits et légumes (sauce tomate, jus de fruits et légumes).

Cette base ne contient pas de produits d'origine animale. Des données sont disponibles à la fois pour des aliments produits en agriculture conventionnelle et biologique, critère requis dans le cadre du projet BioNutriNet, limitant l'utilisation par exemple de la base EAT2 de l'ANSES (ANSES, 2014). Etant tous des produits issus de la communauté européenne, ils sont tous soumis au même cahier des charges concernant les pratiques de l'agriculture

biologique (Règlement (CE) n°834/2007 du Conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n°2092/91, 2007; Règlement (UE) 2018/848 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2018 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques, et abrogeant le règlement (CE) n°834/2007 du Conseil, 2018).

Les analyses effectuées sur quatre années ont été considérées (2012-2015) pour obtenir une base de données comportant plus de 6 millions de lignes (une ligne correspondant à un résultat pour un couple résidu de pesticide/aliment par mode de production).
La base contient les variables suivantes : nom de l'aliment, mode de production de l'aliment, pays d'origine, date à laquelle l'analyse a été effectuée, nom du produit (substance active ou métabolite) recherché, unité de mesure, résultat de l'analyse et limite de détection de l'analyse.

Trois modalités différentes sont possibles pour le résultat de l'analyse :

- non détecté : résidus totalement absents ou présents dans une quantité inférieure à la limite de détection (LOD) de l'analyse effectuée ;
- non quantifié : résidus détectés lors de l'analyse, en concentration supérieure à la limite de détection, mais inférieure à la limite de quantification (LOQ) ;
- quantifié (valeur numérique).

b. Traitement et calcul des scénarios

Un arbre de décision a été élaboré à partir des recommandations FAO/OMS et des travaux de Nougadère et al. (GEMS/Food Euro, 1995; Nougadère et al., 2012) pour le calcul des concentrations en résidus de pesticides (**Figure 20**). Les estimations de la LOD et de la LOQ présentes dans la base du CVUA permettent de calculer les scénarios optimiste (« Lower-Bound ») et pessimiste (« Upper-Bound ») en fonction du niveau de censure des données.

La censure fait référence ici à des données manquantes, liées à la puissance de détection des techniques utilisées (très différent de la notion de « censure » utilisée dans les analyses de survie).

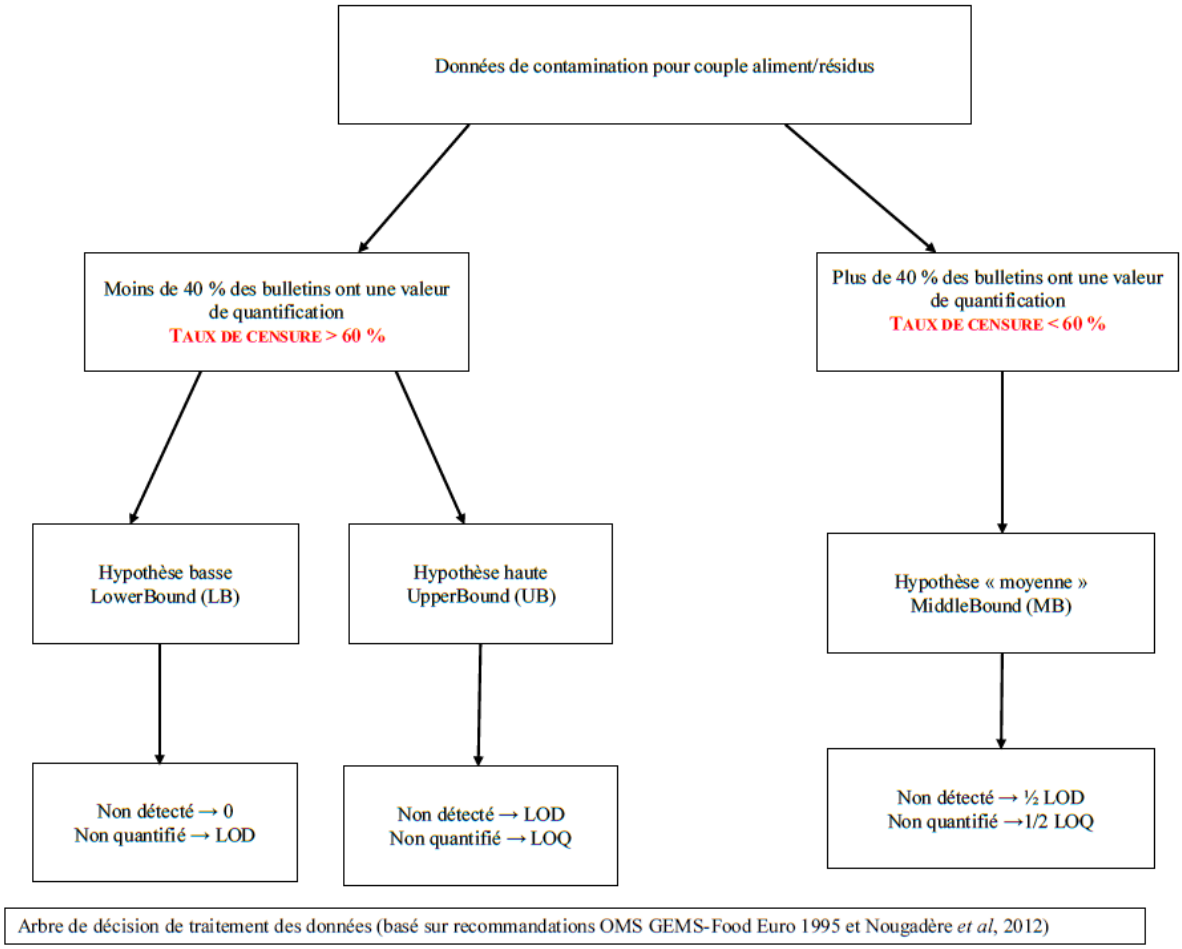


Figure 20 : Arbre de décision du traitement des données de contamination des aliments, Etude NutriNet-Santé

Pour chaque couple ingrédient/pesticide, en bio et en conventionnel, le nombre d'analyses a été déterminé. Le nombre d'analyses médian pour les couples pesticides/aliments en conventionnel était de 23 et de 6 pour les couples pesticides/aliments en agriculture biologique. Puis, les fréquences de détection et de quantification ont été calculées selon les formules suivantes :

$$Fréquence\ de\ détection = 100 \times \frac{Nombre\ d'analyses - Nombre\ de\ non - détectés}{Nombre\ d'analyses}$$

$$Frequency\ of quantification = 100 \times \frac{Nombre\ d'analyses - Nombre\ de\ non - quantifiés}{Nombre\ d'analyses}$$

c. Mise en correspondance des aliments CVUA et NutriNet-Santé

La base CVUA ne contenant que des aliments simples, les 264 items du FFQ-Bio ont dû être décomposés en proportion des aliments constitutifs de la table de composition puis en 442 ingrédients. Seuls les ingrédients constituant au moins 5% d'au moins un item alimentaire ont été conservés. Par exemple, l'item « sandwich grec » était décomposé en : gigot d'agneau ou mouton rôti (40%), farine blanche (21,84%), eau de ville (4,35%), sucre blanc (0,54%), tomate cuite (5%), poivre moulu (0,20%), levure de boulanger fraîche (2,73%), sel de préparation (0,93%), oignon cuit (3,00%), huile d'olive (10,01 %), crème fraîche épaisse (5%), poivron rouge cru (3%), laitue cuite (3%), ciboulette déshydratée (0,20%), menthe verte déshydratée (0,20%). Dans cet exemple, seuls les ingrédients tels que la ciboulette et la menthe ont été exclus, car les autres ingrédients inférieurs à 5% étaient présents dans la table en tant qu'aliments à part entière (laitue, tomate).

Les ingrédients d'origine animale ont été exclus. Les 180 ingrédients végétaux ainsi obtenus ont été mis en correspondance avec la base de données CVUA, puis une valeur de contamination leur a été attribuée dans les modes d'agriculture biologique et conventionnelle (moyenne des points de données correspondants). Un diagramme de flux décrivant la décomposition et la mise en correspondance est présenté en **Figure 21**. La liste des 180 ingrédients obtenus est présentée en **Annexe 6**.

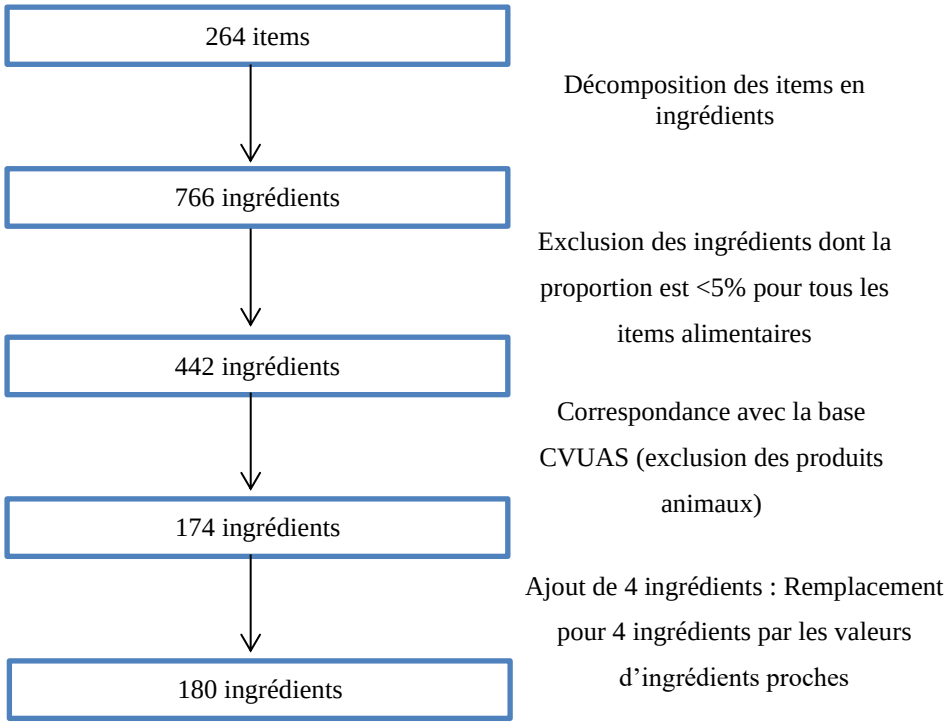


Figure 21 : Etapes de la décomposition et de la mise en correspondance des aliments NutriNet et de la base CVUAS, Etude NutriNet-Santé, 2014

Les items du FFQ-Bio se rapportant à des aliments comestibles (produits sans os, pelés ou cuits), des facteurs de conversion pour les parties comestibles et la cuisson ont été attribués à chaque ingrédient si nécessaire (Bergström, 1994; Bognár, 2002). Les mêmes facteurs de conversion ont été utilisés pour les produits conventionnels et biologiques. Les effets de la cuisson ou de l'épluchage sur les niveaux de résidus de pesticides n'ont pas été pris en compte car les facteurs de dilution n'étaient pas disponibles pour tous les couples aliments/pesticides.

d. Calcul de l'exposition journalière estimée

L'exposition journalière estimée pour un individu et pour un résidu de pesticides, selon les deux scénarii pessimiste et optimiste a été calculé comme suit :

$$\mathbf{EJE_{i,j}} = \sum_{k=1}^{n} \left(C_{ij} \, x \, N_{ij} \right) / \mathbf{PC_i}$$

$EJE_{i,j}$: exposition journalière estimée pour un pesticide j(en µg par j et kg corporel)
n : nombre d'ingrédients végétaux consommés
C : Consommation de l'ingrédient k par l'individu j (g/j)
N : Niveau de contamination pour le pesticide j (µg/g)
PC : poids corporel de l'individu i (kg)

e. Sélection des pesticides

La base CVUAS contenait initialement les données de contamination pour 771 résidus de pesticides (substances actives, métabolites et produits de décomposition).
Après la mise en correspondance des ingrédients collectés dans le FFQ-bio de NutriNet-Santé avec la base, nous obtenons pour les 180 ingrédients, 236 contaminants avec des données disponibles pour les aliments biologiques pour au moins un des 180 ingrédients ainsi que 237 contaminants avec des données disponibles pour des aliments conventionnels.
Une première sélection de 54 substances actives a été effectuée avec l'ITAB sur des critères liés à la part du régime couverte et au nombre d'analyses.
Une seconde sélection de 25 substances actives a été effectuée pour ce travail de thèse avec l'ITAB, en fonction des dépassements des LMR ou des DJA identifiés par le rapport EFSA sur les résidus de pesticides de 2015 (European Food Safety Authority, 2017) auquel ont été ajoutés des pesticides fréquemment utilisés en agriculture biologique (ex : pyréthrines, spinosad). Les familles chimiques et fonctions des 25 substances sont présentées dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Liste des 25 substances actives prises en compte dans ce travail de thèse

Pesticides (substances actives)	**Famille chimique**	**Fonction**	**Utilisable en AB***	**Autorisation en date du 26/04/2021**
Acétamipride	Organochloré / Néonicotinoïde	Insecticide Engrais		Autorisé
Anthraquinone	HAP	Répulsif oiseaux		Expiration autorisation UE 2009
Azadirachtine	Limonoïde	Insecticide	Oui	Autorisé
Azoxystrobine	Strobilurines / inhibiteur externe de la quinone	Fongicide		Autorisé
Boscalid	SDHI / carboxamide	Fongicide		Autorisé
Carbendazim	Carbamate - Benzimidazole	Insecticide Acaricide		Expiration autorisation UE 2014
Chlorpropham	Carbamates	Régulateur de croissance		Expiration autorisation UE 2019
Chlorpyrifos	Organophosphoré	Insecticide		Expiration autorisation UE 2020
Cypermethrine	Pyréthrinoïde	Insecticide		Autorisé
Cyprodinil	Phénylaminopyrimidine	Fongicide		Autorisé
Difenoconazole	Triazole	Fongicide Insecticide		Autorisé
Dimethoate et Omethoate	Organophosphoré	Insecticide Acaricide		Expiration autorisation UE 2019
Fenhexamid	Hydroxyanilide	Fongicide		Autorisé
Glyphosate	Aminophosphonates glycine	Herbicide		Autorisé
Imazalil	Imidazole	Fongicide		Autorisé
Imidacloprid	Néonicotinoïde	Insecticide		Expiration autorisation UE 2018
Iprodione	Dicarboximide	Fongicide Nématicide		Expiration autorisation UE 2017
Malathion	Organophosphoré	Insecticide		Retrait AMM France 2007 – autorisé dans d'autres pays de l'UE
Methamidophos	Organophosphoré	Insecticide		Expiration autorisation UE 2008
Profenofos	Organophosphoré	Insecticide		Expiration autorisation UE 2015
Pyréthrines	Pyréthrinoïde	Insecticide	Oui	Autorisé
Spinosad	Macrolide	Insecticide	Oui	Autorisé
Tebuconazole	Triazole	Fongicide		Autorisé
Thiabendazole	Carbamate - Benzimidazole	Fongicide		Autorisé
Lambda-cyhalothrin	Pyréthrinoïde	Insecticide		Autorisé

*AB : agriculture biologique

4) Données relatives à l'état de santé et aux pathologies

Les participants remplissent un questionnaire « santé » dans le kit de questionnaires à l'inclusion. Ce questionnaire est renouvelé de façon semestrielle et permet de recueillir des informations médicales : antécédents personnels ou familiaux de pathologies, hospitalisations ou pathologies (1er et 2nd degrés) chroniques actuelles (traitées ou non), prises de médicaments

et de compléments alimentaires, coordonnées du médecin traitant et informations relatives à la contraception, la grossesse et la ménopause pour les femmes.
Les participants peuvent également déclarer spontanément quand ils le souhaitent des évènements de santé dans la rubrique « espace santé » de leur espace personnel.

Pour certains évènements de santé, les déclarations des participants doivent être validées par le pôle médical de l'étude. Le pôle médical contacte alors les participants et leur médecin traitant pour obtenir les comptes-rendus anatomopathologiques, d'hospitalisations et médicaux. Les événements sont ensuite corrigés si nécessaire puis saisis conformément à la classification internationale des maladies CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2016). Suite au décret n°2013-175 (Décret n° 2013-175 du 26 février 2013 portant création d'un traitement automatisé de données à caractère personnel dénommé « NutriNet-Santé », 2013), l'équipe a reçu l'autorisation d'accès aux bases de l'assurance maladie (SNIIRAM), au répertoire national d'identification des personnes physiques et aux bases du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc), pour les participants ayant accepté de renseigner leur numéro de sécurité sociale, ceci afin de collecter et consolider les cas de pathologies et les décès.

Les données sur les médicaments sont autodéclarées et comparées aux données du SNIIRAM. Des vérifications peuvent être effectuées par les médecins si des incohérences sont identifiées (médicament déclaré et pathologie non déclarée par exemple).

Cas de cancers :

Les cas de cancer ont été classés selon la Classification internationale des maladies CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2016). Dans l'étude portant sur l'association entre profils de pesticides et cancers du sein post-ménopause, nous avons considéré comme des cas tous les premiers cancers du sein primaires (CIM-10 C50) diagnostiqués entre la date de remplissage du FFQ-Bio (2014) ou la date de la ménopause et la date de point fixée au 18 juillet 2019.

Cas de diabète et maladies cardiovasculaires :

Les cas de diabète de type 2 ont été identifiés en croisant les données de déclaration d'un diabète, la déclaration de prise de médicaments anti-diabétiques et/ou un remboursement de médicaments anti-diabétiques détecté à partir du SNIIRAM. Les cas sont reclassés si des incohérences entre les déclarations et les prises de traitement sont retrouvées. Dans cette étude, nous avons considéré comme cas tous les cas de diabète de type 2 diagnostiqués entre la date de remplissage du FFQ-Bio (2014) et la date de point fixée au 6 octobre 2020.

III. Sélection des échantillons

1) Echantillon BioNutriNet

Notre échantillon de base (sans sélection spécifique) est composé des participants de NutriNet-Santé qui ont répondu au FFQ-Bio. Les étapes de la sélection des participants pour le projet BioNutriNet sont présentées dans la **Figure 22.**

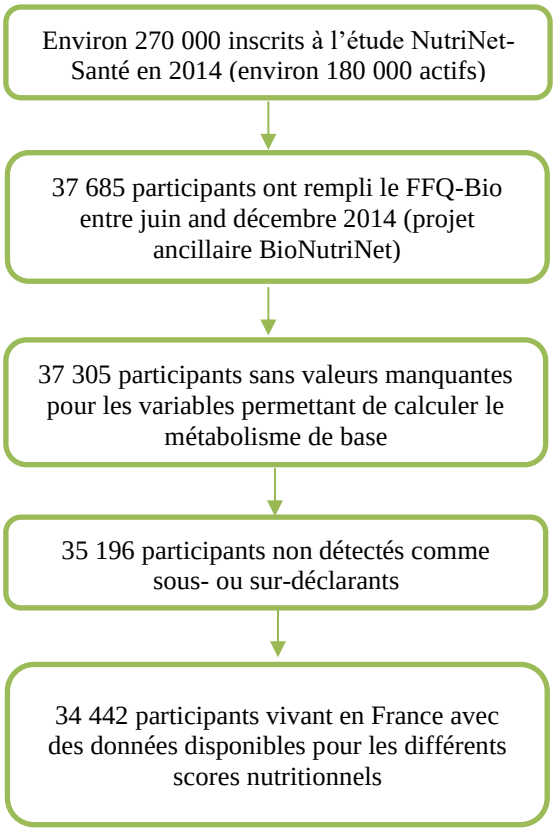


Figure 22: Diagramme de flux de la sélection des participants pour le projet BioNutriNet, Etude NutriNet-Santé, 2014

En 2014, environ 270 000 participants étaient inscrits dans l'Etude NutriNet-Santé (environ 180 000 actifs). Parmi eux, 37 685 ont répondu au FFQ-Bio qui leur a été proposé. 37 305 participants dans cet échantillon n'avaient pas de valeurs manquantes pour les variables permettant de calculer le métabolisme de base (poids, taille).

L'identification des sous-déclarants et sur-déclarants a été effectuée par comparaison des besoins énergétiques (comprenant le métabolisme de base et le niveau d'activité physique fixé à 1,55) et de l'apport énergétique déclaré. Le ratio Apport Energétique/Besoins énergétiques a été calculé et les individus dont les ratios étaient inférieurs aux 1er percentile et 99ème percentile (0,35 et 1,93) pour le FFQ original (version « non bio » proposée à tous en 2009, N=80 000 répondants) ont été identifiés comme sous- ou sur-déclarants. Cette méthode avait été utilisée

dans une précédente étude (Kesse et al., 2005) et constitue la méthode de référence pour les questionnaire de fréquence dans l'étude *European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*. Après l'exclusion des sous- et sur-déclarants, notre échantillon comprenait 35 196 participants dont 34 445 vivaient en France et avaient des données disponibles pour le calcul des différents scores nutritionnels.

2) Etude descriptive

Pour l'étude descriptive, seuls les participants vivant dans les départements et territoires d'Outre-Mer ont été exclus pour effectuer un redressement sur les données du recensement de la population française de 2009 (procédure décrite en Partie **IV.6)**. En effet, il n'est pas possible d'exécuter la MACRO CALMAR pour ces territoires. L'échantillon final était de 34 193 individus.

3) Etudes étiologiques

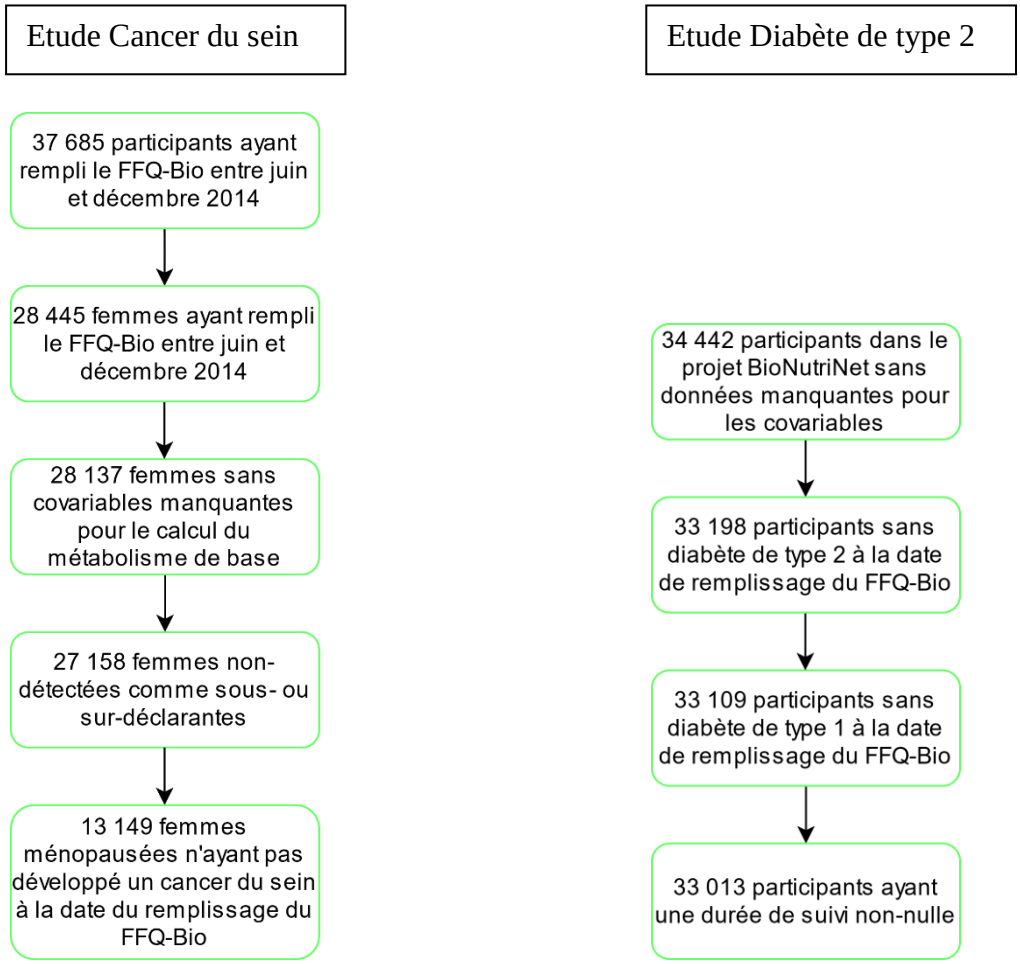


Figure 23: Diagrammes de flux de sélection des sujets pour les études cancer du sein et diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, 2014

IV. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été conduites avec les logiciels SAS® (version 9.4) et R® (version 3.6.1).

1) Tests statistiques

Différents tests bilatéraux de comparaisons, au seuil de significativé α=0.05, ont été utilisés dans ces travaux de thèse. Ces tests ont permis de comparer des variables selon le statut cas/non-cas ou selon les quintiles des variables d'exposition :

- test du Chi² : test paramétrique permettant de comparer des proportions selon différents groupes, les effectifs théoriques doivent être supérieurs à 5 ;
- test de Student : test paramétrique permettant de comparer des variables quantitatives selon différents groupes, l'hypothèse de normalité doit être vérifiée pour la variable en question ;
- test de Wilcoxon : test non-paramétrique permettant de comparer des variables quantitatives selon différents groupes.

NB : Les comparaisons ont été faites seulement pour les 5 premiers clusters pour l'Article 1 étant donné l'effectif faible du sixième cluster.

2) Corrélations

Des coefficients de corrélation ont été calculés :

- pour les corrélations entre pesticides et composantes NMF : afin d'identifier quels pesticides sont associés aux différentes composantes et à quels mélanges chacune correspond ;
- pour les corrélations entre groupes alimentaires et composantes NMF : afin d'identifier de quels aliments pourrait provenir l'exposition aux mélanges observés.

Etant données les distributions des composantes NMF et des variables d'exposition aux 25 pesticides, les coefficients de corrélation de Spearman ont été utilisés, car il n'y a pas d'hypothèses à vérifier sur la linéarité de la relation entre ces variables.

3) Régression linéaire

Nous avons utilisé la régression linéaire pour comparer les variables quantitatives selon les clusters présentés dans l'Article 1 : les comparaisons ont été faites seulement pour les 5 premiers clusters étant donné l'effectif faible du sixième cluster.

Nous avons également utilisé la régression linéaire pour calculer des moyennes ajustées pour les groupes alimentaires. Pour cela, nous avons utilisé la proc GLM sous SAS®, avec l'option *lsmeans*. Cela nous a permis d'ajuster les moyennes des groupes alimentaires sur l'apport énergétique sans alcool qui est un facteur de confusion important (W. C. Willett et al., 1997). Une correction pour les tests multiples a également été appliquée lors de cette procédure, par la méthode de Tukey (Tukey, 1953).

4) Factorisation par Matrices Non-négatives (NMF)

a. Définition générale

La Factorisation par Matrices Non-négatives (*Non-negative Matrix Factorization*, NMF) est une technique de réduction de dimensions non-supervisée développée par Lee et Seung en 1999 (D. D. Lee & Seung, 1999; Seung & Lee, 2001). Cette méthode est particulièrement adaptée aux données non-négatives comprenant de nombreux zéros, et notamment aux données d'exposition aux contaminants, soumises aux contraintes des méthodes de dosage (limites de détection et de quantification).

L'objectif de la NMF est de résumer de nombreuses données observées par un nombre limité de composantes.

La matrice représentant les composantes de base et la matrice des coefficients de mélange doivent avoir des valeurs non négatives, et aucune contrainte d'orthogonalité ou d'indépendance n'est imposée aux composantes de base.

Soit X une matrice ($n \times p$) contenant seulement des valeurs non-négatives sans lignes ou colonnes ne contenant que des zéros et r un nombre entier relativement petit inférieur à n et p.

La factorisation par matrices non-négatives de la matrice X, correspond à la recherche de deux matrices W ($n \times r$) et H ($r \times p$) contenant uniquement des valeurs positives ou nulles et dont le produit s'approche de X de sorte que

$$X \approx WH.$$

La factorisation est résolue par la recherche d'un optimum local du problème d'optimisation :

$$\min W , H \geq 0[L (X , WH)]$$

L est une fonction de perte mesurant la qualité de l'approximation. L'objectif étant généralement de réduire la dimension des données originales, le rang de factorisation r est en pratique souvent choisi de telle sorte que $r << \min (n, p)$. Cette équation est résolue par un algorithme du gradient (ou algorithme « de la plus forte pente » ou « de la plus profonde descente », *steepest descent*). Cette technique a été adaptée aux données alimentaires par Zetlaoui et al. sur des données de l'étude INCA (Zetlaoui et al., 2011) puis utilisée dans plusieurs travaux de l'ANSES portant sur l'exposition aux contaminants (Béchaux et al., 2013; Traoré et al., 2016).

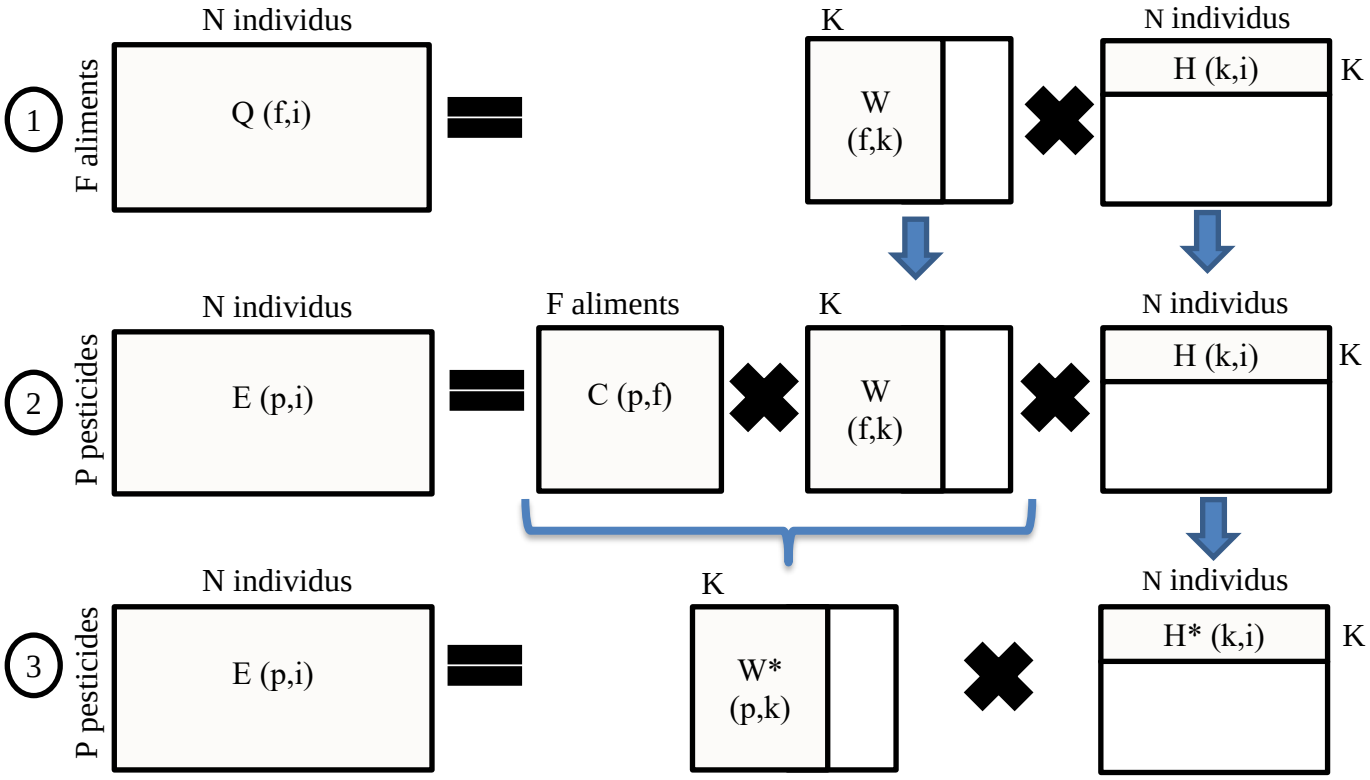
b. Représentation schématique et application à ce travail de thèse

La **Figure 24**, en page suivante, présente une représentation schématique de la méthode de Factorisation par Matrices Non-Négatives.

Dans l'étape 1, la matrice de consommation Q de F aliments par N individus est factorisée et estimée par 2 matrices non negatives W et H de taille FxK et KxN. La matrice W indique comment les aliments f sont associés aux "systèmes de consommation" k. Les systèmes de consommation correspondent aux consommations alimentaires des participants. La matrice H indique comment les individus combinent les systèmes de consommation K pour constituer leur régime alimentaire.

Dans l'étape 2, les concentrations pour chaque substance p de chaque aliment f sont introduites. L'approximation de la matrice de consommation Q (FxN) est alors combinée avec la matrice de concentrations C (PxF).

Dans l'étape 3, deux matrices W* et H* sont obtenues, avec W* la matrice des "systèmes d'exposition" dérivés des systèmes de consommation : chaque element de W* correspond à la proportion de la substance p dans le "système d'exposition" k et chaque élément de H* correspond à l'"adhérence" de chaque individu au système k.



Soit :
f un aliment et F l'ensemble des Aliments
i un individu et N l'ensemble des individus
k un « système de consommation » et K l'ensemble des « systèmes de consommation »
p une substance (pesticide) et P l'ensemble des substances considérées (pesticides)
d'après Béchaux et al., 2013

Figure 24 : Représentation schématique de la procédure de Factorisation par Matrices Non-négatives

La NMF a été conduite grâce au package R 'NMF', développé par Gaujoux et Seoighe (Gaujoux & Seoighe, 2010), sur les variables d'exposition aux 25 pesticides sélectionnés. Plusieurs algorithmes sont disponibles et peuvent être appliqués.

La première étape consiste à déterminer l'algorithme à utiliser. La procédure est exécutée, pour un nombre de composantes K fixé, pour différents algorithmes (ici brunet, lee, snmf/l et snmf/r) puis nous comparons les paramètres obtenus avec les différentes méthodes, en essayant de trouver des valeurs optimales pour 'cophenetic', 'residuals' et 'sparseness'. La méthode de brunet présentait les valeurs optimales pour ces paramètres dans notre cas.

La deuxième étape consiste à définir le nombre de composantes K. On exécute la NMF avec la méthode choisie et plusieurs valeurs de K. Suivant les recommandations de Zetlaoui et al. (Zetlaoui et al., 2011), on cherche une rupture de pente dans le graphique de la somme des carrés des résidus (*residual sum of squares*, 'rss'). Nous avons obtenu un nombre de composantes optimal de 4.

5) Classification (ou clustering) [Article 1]

Le clustering est une méthode statistique visant à diviser un ensemble de données en différents groupes partageant des caractéristiques communes.
Les variables correspondant aux valeurs des individus pour chaque composante NMF obtenue ont été ensuite introduites dans un processus de classification en deux étapes :

- première étape : classification hiérarchique par la méthode de Ward (SAS® Proc CLUSTER) ;
- deuxième étape : stabilisation des clusters par la méthode des K-means (SAS® Proc FASTCLUS), permettant de donner moins de poids aux individus particuliers.

Le nombre de clusters a été déterminé à l'aide de critères classiquement utilisés pour ce type d'approches (Cubic Clustering Criterion, PseudoF, Pseudo T^2) (Khattree & Naik, 2000) : un pic du Pseudo F accompagné d'un faible pseudo T^2 et un fort T^2 à l'agrégation suivante. Six clusters ont été obtenus. Le Cubic Clustering Criterion était négatif, reflétant un continuum dans notre population, ce qui est souvent le cas lorsque l'on étudie l'alimentation.

6) Redressement statistique [Article 1]

Pour l'article 1, nous avons utilisé la technique du redressement pour rapprocher notre échantillon des caractéristiques sociodémographiques de la population française.
Pour cette procédure, nous avons utilisé la macro sous SAS « CALMAR » de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (INSEE, 2016).
Les données utilisées étaient celles du recensement national de l'INSEE de 2009 pour la population française. Seules les données pour la France métropolitaine étaient disponibles, ce qui nous a conduit à exclure les personnes ne vivant pas en France métropolitaine.
Cette procédure attribue des pondérations différentes chez les hommes et les femmes, grâce à des variables de « calage ». Les variables de calage utilisées pour cette étude étaient : l'âge, la catégorie socio-professionnelle, le niveau de diplôme, la zone de résidence et le statut marital. Toutes les analyses ont ensuite été pondérées par les poids obtenus.

7) Modèles de Cox [Articles 2 et 3]

a. Cas général

Les associations entre les profils d'exposition alimentaire aux pesticides et les deux pathologies étudiées ont été estimées grâce au Modèle à Risques Proportionnels de Cox (Cox, 1972). On utilise ce type de modèles lorsque que l'on veut estimer l'effet d'un facteur sur le risque de subir un événement d'intérêt particulier (maladie, décès, ...), le tout ajusté sur des facteurs de confusion. Le modèle de Cox permet d'estimer des « Hazard Ratios » (HR, rapports de risques) associés à des intervalles de confiance.

C'est un modèle semi-paramétrique qui peut s'écrire ainsi :

$$\lambda\left(t\middle|x_1,\dots,x_p\right) = \lambda_0(t)\ \exp\left(\beta_1 x_1 + \cdots + \beta_p x_p\right)$$

où $\lambda\left(t\middle|x_1,\dots,x_p\right)$ est le risque instantané au temps t pour le sujet ayant les caractéristiques x_1, ..., x_p.
$\lambda(t)dt$ est la probabilité de subir l'événement entre t et $(t+ dt)$ pour un sujet à risque au temps t.
$\lambda_0(t)$ est le risque instantané de base au temps t pour un sujet qui aurait toutes les valeurs des variables x égales à 0
x_1, ..., x_p sont les variables dont on veut estimer l'effet ou sur lesquelles on souhaite ajuster, elles peuvent être dépendantes du temps
β_1, ..., β_p sont les paramètres de régression quantifiant l'effet de chaque variable x_j sur le risque instantané d'événement, ajusté sur toutes les autres variables entrées dans le modèle

Pour ce modèle deux hypothèses doivent être respectées :

- l'hypothèse de proportionnalité des risques : cela signifie que les fonctions de risques pour les différentes modalités d'une variable sont proportionnelles et que leur rapport est indépendant du temps ;
- l'hypothèse de log-linéarité : cela signifie que le HR obtenu doit être valable quel que soit le niveau de départ.

Ces hypothèses ont été vérifiées par l'examen des résidus de Schoenfeld pour l'hypothèse de proportionnalité des risques et par l'examen des résidus de Martingale pour l'hypothèse de log-linéarité.

b. Etude Cancer du sein

Pour ces travaux, notre date d'inclusion correspond au remplissage du FFQ-Bio ou à la date de la ménopause. Nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps pour limiter les difficultés de risques proportionnels concernant l'âge qui est alors inclus dans la partie non-paramétrique du modèle (Kom et al., 1997).
La date de censure correspond à la date de survenue du cancer du sein ou à la date de dernière nouvelle (dernier remplissage de questionnaire, décès).
L'évènement considéré est la survenue d'un cancer du sein.
Les expositions considérées sont les composantes NMF, divisées en quintiles.

Plusieurs niveaux d'ajustement ont été effectués :

- modèle 1 : ajusté sur le statut tabagique, le niveau de diplôme, l'activité physique, la quantité d'alcool consommée, l'apport énergétique sans alcool, l'IMC, la taille, les antécédents familiaux de cancers, la prise de traitement pour la ménopause, la parité ;
- modèle 2 : ajusté sur les variables du Modèle 1 et le score sPNNS-GS2 ;
- modèle 3 : ajusté sur les variables du Modèle 2 et la résidence dans une zone agricole au début du suivi.

L'âge étant utilisé en échelle de temps, nous ne l'ajoutons pas dans les variables d'ajustement. Les p-value de tendance entre quintiles ont été testées en assignant le numéro du quintile à chaque quintile et en traitant cette variable comme ordinale.

Un modèle stratifié sur l'IMC (<25 kg/m² et ≥ 25 kg/m²) a été effectué suite à une interaction observée avec un $p<0,10$, entre l'IMC et la composante NMF 1.

Les analyses de sensibilité suivantes ont été proposées :

- un modèle avec exclusion des cas de cancer du sein précoces, survenant moins d'un an après le début du suivi, ajusté sur le score sPNNS-GS2, le statut tabagique, le niveau de diplôme, l'activité physique, la quantité d'alcool consommée, l'apport énergétique sans alcool, l'IMC, la taille, les antécédents familiaux de cancers, la prise de traitement pour la ménopause, la parité ;
- un modèle avec un ajustement supplémentaire sur le pourcentage d'aliments ultra transformés dans le régime alimentaire (mêmes facteurs d'ajustement de base) ;
- un modèle avec un ajustement supplémentaire sur le score provégétarien (mêmes facteurs d'ajustement de base).

c. Etude diabète de type 2

Pour ces travaux, notre date d'inclusion correspond à la date de remplissage du FFQ-Bio. Nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps pour limiter les difficultés de risques proportionnels concernant l'âge qui est alors inclus dans la partie non-paramétrique du modèle (Kom et al., 1997).
L'évènement considéré est la survenue d'un diabète de type 2. La date de censure correspond à la date de survenue du diabète de type 2 ou à la date de dernière nouvelle (dernier remplissage de questionnaire ou décès).

Plusieurs niveaux d'ajustement ont été effectués :

- modèle 1 ajusté sur le sexe ;
- modèle 2 ajusté sur le sexe, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau de diplôme, le revenu par Unité de consommation, le statut marital, la profession, l'apport énergétique sans alcool, les antécédents familiaux de diabète, le poids, la taille ;
- modèle 3 ajusté sur les variables d'ajustement du modèle 2 et le score sPNNS-GS2.

L'âge étant considéré comme l'échelle de temps, nous ne l'ajoutons pas dans les variables d'ajustement.
Les p-valeurs de tendance entre quintiles ont été testées en assignant le nombre du quintile à chaque quintile et en traitant cette variable comme continue.

Des stratifications d'une part sur le sexe et d'autre part sur les tertiles du score sPNNS-GS2 ont été effectuées suite à des interactions observées avec un $p<0,20$, entre les composantes NMF 1, 2 et 3 et ces variables.

Les analyses de sensibilité suivantes ont été présentées :

- un modèle excluant les cas de diabète de type 2 précoces, survenant moins d'un an après l'inclusion, ajusté sur le sexe, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau de diplôme, le revenu par unité de consommation, le statut marital, la profession, l'apport énergétique sans alcool, les antécédents familiaux de diabète, le poids, la taille, le score sPNNS-GS2 ;
- un modèle excluant les cas de maladies cardiovasculaires avant ou pendant le suivi (mêmes facteurs d'ajustement) ;
- un modèle excluant les cas d'hypertension et de dyslipidémies au début du suivi (mêmes facteurs d'ajustement).

RESULTATS

I. Article 1 : Profils d'exposition alimentaire aux pesticides dans la cohorte NutriNet-Santé

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. **Estimated dietary pesticide exposure from plant-based foods using NMF-derived profiles in a large sample of French adults**. *European Journal of Nutrition*. 30 juill 2020. Disponible sur : http://doi.org/10.1007/s00394-020-02344-8

1) Résumé

Contexte : Les pesticides sont utilisés en grandes quantités dans les pratiques agricoles modernes en Europe. Alors que les risques associés à l'exposition professionnelle sont maintenant bien documentés, les données sur l'exposition alimentaire de la population générale à ces molécules sont insuffisantes.

Objectif : Cette étude visait à identifier des profils d'exposition alimentaire aux pesticides dans un échantillon d'adultes participant à la cohorte NutriNet-Santé.

Méthodes : Les apports en aliments conventionnels et biologiques ont été évalués à l'aide d'un fréquentiel alimentaire semi-quantitatif auto-administré. L'exposition à 25 pesticides couramment utilisés a été estimée à l'aide d'une base de données de contamination des aliments du *Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt* Stuttgart, qui prenait en compte le mode de production des aliments (biologique ou conventionnel). Les profils d'exposition aux pesticides alimentaires ont été identifiés en utilisant la Factorisation par Matrices Non-négatives (NMF), particulièrement adaptée aux données non négatives avec excès de zéros. Les composantes NMF obtenues ont été ensuite introduites dans un processus de classification hiérarchique.

Résultats : Dans l'ensemble, les 6 clusters identifiés (N=34 193) semblaient être exposés aux mêmes composés avec une intensité progressive. Le cluster 1 présentait l'apport énergétique et l'exposition alimentaire aux pesticides les plus faibles, une consommation élevée d'aliments biologiques (23,3 %) et une proportion plus élevée de participants masculins que les autres clusters. Les clusters 2 et 5 étaient caractérisés par un apport énergétique intermédiaire, une consommation d'aliments biologiques plus faible et une exposition estimée aux pesticides intermédiaire. Le cluster 3 présentait une consommation élevée de fruits et légumes conventionnels, une exposition estimée aux pesticides élevée et une proportion moindre de

fumeurs. L'exposition estimée aux pesticides du cluster 4 variait davantage selon les molécules que pour les autres clusters, avec des expositions estimées plus élevées pour l'acétamipride, l'azadirachtine, la cyperméthrine, les pyréthrines et le spinosad. La proportion d'aliments biologiques dans l'alimentation était la plus élevée (31,5 %).

Conclusion : Les expositions alimentaires estimées aux pesticides semblaient varier d'un cluster à l'autre et en lien avec la proportion d'aliments biologiques dans le régime. Les gros consommateurs de fruits et légumes conventionnels étaient les plus exposés à la sélection de pesticides.

2) Résultats

[L'article tel que publié, incluant les tableaux, est présenté dans la partie **I.5)**, page 93. Le **Tableau Supplémentaire 1** est présenté dans la partie **I.0**, page 102 et les **Tableaux supplémentaires 2 et 3** en Annexes (**Annexe 7** et **Annexe 8**).]

Les caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon sont présentées dans le **Tableau 1 de l'article** (**Tableau 15**, page 123). Toutes les statistiques descriptives présentées dans cette section sont pondérées. Compte tenu du faible effectif du cluster 6, les tests statistiques ont été réalisés uniquement pour les 5 premiers clusters pour les caractéristiques sociodémographiques et nutritionnelles.

La population totale analysée était constituée de 34 193 individus, 76% d'entre eux étant des femmes, d'un âge moyen de 50 ans (SD=16). Lorsque la procédure de pondération a été appliquée, les catégories de revenus mensuels les plus représentées (par unité de consommation, obtenues en utilisant les revenus mensuels du ménage et la composition du ménage) étaient celles de 1 200 à 1 800 € (29 %) et de 1 800 à 2 700 € (26 %). Un tiers de la population était retraité. La plupart des participants avaient un diplôme d'études secondaires (49%) et vivaient dans une unité urbaine de plus de 200 000 habitants (41%).

Suite à la procédure de classification ascendante hiérarchique, six clusters ont été identifiés. Les différences moyennes relatives (par rapport à la moyenne de l'ensemble de l'échantillon) pour l'exposition estimée aux pesticides alimentaires pour chaque groupe sont présentées dans le **Tableau 2 de l'article** (**Tableau 11**, page 98**)**. À titre d'information, les valeurs absolues sont présentées dans le **Tableau supplémentaire 1 de l'article** (**Tableau 14**, page 107). Les estimations de l'exposition aux pesticides dans le cadre du scénario « Lower Bound » étaient

toutes inférieures à la DJA, sauf pour deux individus pour les pesticides chlorpyrifos et imazalil (données non présentées). Globalement, selon notre estimation, tous les clusters étaient exposés aux mêmes composés, avec une intensité graduelle. Les caractéristiques nutritionnelles sont présentées dans le **Tableau 3 de l'article** (**Tableau 12**, page 99) et les apports alimentaires pour les groupes d'aliments dans le **Tableau 4 de l'article** (**Tableau 13**, page 100).

Le **cluster 1** constituait 51% de notre échantillon. Concernant l'exposition alimentaire estimée aux pesticides, ce cluster était globalement le moins exposé (sauf pour l'anthraquinone et les pyréthrines). Les participants de ce cluster étaient plus jeunes et plus souvent des hommes que dans les autres groupes. La catégorie de revenu mensuel prédominante était de 1 200 à 1 800€ par unité de consommation (29%). Ce groupe comprend la plus grande proportion de participants sédentaires (23%). La proportion de personnes en surpoids dans ce cluster était la plus élevée de tous les groupes (40%). Ce cluster présentait l'apport énergétique le plus faible de tous les clusters, et une proportion intermédiaire de pesco-végétariens, végétariens et végétaliens (**Tableau 3 de l'article** (**Tableau 12**, page 99)). Ils présentaient également des consommations élevées de boissons alcoolisées, de plats issus de la restauration rapide, d'aliments sucrés et de viande/volailles/viandes transformées (**Tableau 4 de l'article** (**Tableau 13**, page 100)). Ils présentaient une proportion globale intermédiaire d'aliments biologiques dans leur alimentation (23%), un score provégétarien relativement faible mais des proportions biologiques élevées pour les groupes d'aliments d'origine végétale (41%).

Le **cluster 2** comprenait 28% de l'échantillon. L'exposition estimée aux pesticides alimentaires était plus faible que pour les clusters 3 à 6. Cependant, une exposition plus élevée au méthamidophos était observée. Ce cluster était constitué de 76% de femmes, 36% de retraités, et une forte proportion avait obtenu un diplôme d'études secondaires (51%). Ils avaient un apport énergétique intermédiaire et une faible proportion d'aliments biologiques dans leur alimentation (14 %). La proportion d'aliments biologiques pour les 16 groupes alimentaires était inférieure à celle du premier cluster. Tout comme le premier groupe, ils présentaient des consommations élevées de boissons alcoolisées, de plats issus de la restauration rapide, d'aliments sucrés et de viande/volailles/viandes transformées.

Les plus fortes expositions estimées aux pesticides pour l'anthraquinone, le chlorprophame, le fenhexamide, le méthamidophos ont été observées dans le **3ème cluster** (représentant 2% de l'échantillon). Ce cluster était le deuxième plus fortement exposé des 6 clusters pour les autres pesticides. Le cluster 3 était composé de la plus grande proportion de sujets sans emploi (12%), d'employés (25%) et de participants ayant un diplôme d'études secondaires (57%). Ce cluster avait la plus forte proportion de sujets vivant dans une ville de plus de 200 000 habitants (44%).

Les proportions de personnes en surpoids et de personnes n'ayant jamais fumé étaient les plus faibles par rapport aux autres groupes (19% et 48% respectivement). Les individus de ce groupe avaient un apport énergétique intermédiaire et la plus faible proportion moyenne d'aliments biologiques dans le régime alimentaire (12 %). Des proportions sensiblement plus élevées de pesco-végétariens, de végétariens et de végétaliens ont été observées dans ce groupe (2 à 4 %). Ils présentaient la plus forte consommation de fruits de mer, d'aliments « Extra » (snacks et sauces) et la plus faible consommation de produits à base de céréales complètes. La proportion d'aliments biologiques pour les groupes d'aliments était faible, les œufs étant le groupe d'aliments le plus consommé en « version » biologique (31%).

Dans le **cluster 4** (8 % de l'échantillon), l'exposition estimée aux pesticides variait davantage entre les composés que dans les autres groupes. Les participants affichaient les expositions les plus élevées pour les pesticides acétamipride, azadirachtine, cyperméthrine, pyréthrines et spinosad. Les expositions à l'anthraquinone, au carbendazime et au diméthoate étaient intermédiaires. Ce groupe était composé à 87% de femmes, avait la plus forte proportion d'individus ayant un revenu mensuel supérieur à 2 700€ par unité de consommation (21%) et de la catégorie professionnelle des indépendants/agriculteurs (4%). La plus grande proportion de sujets vivant en milieu rural (29%) et d'anciens fumeurs (40%) était retrouvée dans ce groupe. Ce cluster présentait un apport énergétique relativement faible, la proportion la plus élevée d'aliments biologiques dans le régime alimentaire (32 %) et des proportions élevées de pesco-végétariens, de végétariens et de végétaliens. Le score provégétarien était élevé. Les plus fortes consommations de boissons non alcoolisées, de produits à base de céréales complètes, d'huile et de soja, et la plus faible consommation de produits laitiers ont été observées dans ce groupe. La proportion d'aliments biologiques dans les groupes d'aliments végétaux était la plus élevée par rapport aux autres groupes : plus de 40% de produits biologiques pour les produits céréaliers complets, les fruits et légumes et les féculents.

Le **cluster 5** (11% de l'échantillon) était intermédiaire en termes d'exposition estimée aux pesticides : plus élevée que les groupes 1 et 2 et plus faible que les groupes 3 et 6, à l'exception de l'exposition au méthamidophos. Ce groupe présentait la plus forte proportion de personnes n'ayant jamais fumé (55%). Les apports alimentaires du cluster 5 étaient caractérisés par un apport énergétique intermédiaire et une faible proportion d'aliments biologiques dans l'alimentation (12 %). Une faible consommation peut être soulignée pour les produits à base de céréales complètes et les produits à base de soja. La proportion d'aliments biologiques dans les groupes d'aliments était faible (moins de 18 %), sauf pour l'huile et les œufs.

Le **cluster 6** était constitué de 16 personnes seulement (moins de 1% de l'échantillon). Les participants présentaient des caractéristiques très distinctes : 97% étaient des femmes, 66% étaient retraités. Étant donné le petit nombre d'individus dans ce groupe, nous avons choisi de ne pas commenter davantage leurs caractéristiques et leur exposition, car l'estimation pour de si petits groupes pourrait s'avérer peu fiable (Dolnicar, 2002).

Les statistiques descriptives des données du scénario « Upper-Bound » (pessimiste) sont présentées dans le **Tableau supplémentaire 2 de l'article** (présenté en **Annexe 7**, page 196). Le gradient observé pour le scénario « Lower-Bound » (optimiste) a également été observé pour le scénario « Upper-Bound » (pessimiste).

3) Discussion des résultats

Cette étude a permis d'identifier différents profils d'exposition alimentaire aux pesticides dans un large échantillon de la web-cohorte française NutriNet-Santé. En utilisant une méthode spécialement adaptée à ce type de données censurées à gauche, notre analyse a établi 6 clusters d'exposition alimentaire à 25 pesticides couramment utilisés. Il s'agit de la première étude à estimer l'exposition sur un large échantillon de population tenant compte des différentes pratiques agricoles utilisant ou non des pesticides de synthèse (agriculture conventionnelle *versus* agriculture biologique). Notre analyse a montré que le groupe le moins exposé était celui qui comptait le plus d'individus (51% de l'échantillon total pour le cluster 1). D'autre part, le groupe le plus exposé (cluster 3) présentait un apport énergétique élevé, une forte consommation de fruits et légumes conventionnels et une faible proportion de produits biologiques pour les groupes d'aliments d'origine végétale. Il était constitué de beaucoup moins d'individus (2% de l'échantillon total). La proportion globale d'aliments biologiques dans l'alimentation était inversement corrélée aux niveaux estimés d'exposition aux pesticides.

Peu d'études ont examiné les expositions alimentaires aux pesticides dans la population générale. Les Etudes de l'Alimentation Totale (EAT) (Béchaux et al., 2013; Crépet, Tressou, et al., 2013; Traoré et al., 2016), menées par l'ANSES avaient analysé précédemment l'exposition aux pesticides et aux produits chimiques présents dans les aliments mais n'avaient pas pris en compte le rôle potentiel des pratiques agricoles dans cette exposition. En effet, le système de production peut influencer les niveaux de résidus de pesticides dans les aliments, comme le montre le dernier rapport de l'EFSA sur les résidus de pesticides dans les aliments (« The 2015 European Union Report on Pesticide Residues in Food », 2017) mais aussi l'étude MESA, aux

Etats-Unis (Curl et al., 2015) et une revue d'articles scientifiques (Barański et al., 2014). La non prise en compte des pratiques agricoles rend donc difficile la comparaison des résultats de l'étude EAT avec notre étude. De plus, l'étude EAT a utilisé des données de 2006, soit huit ans avant le questionnaire BioNutriNet (2014) et les pesticides considérés étaient différents, en raison des changements de législation sur l'utilisation des pesticides (interdictions, limitations d'utilisation). Cependant, des niveaux estimés élevés d'imazalil (fongicide utilisé, par exemple, dans la production d'agrumes et de pommes de terre) ont été trouvés dans notre étude, en particulier pour les clusters ayant des apports élevés en fruits et légumes, conformément aux analyses de l'étude EAT de 2013 (Béchaux et al., 2013).

Pour cette étude, nous avons utilisé une méthode de factorisation particulièrement adaptée à ce type de données qui nous a permis de caractériser l'exposition en utilisant une "approche par profils" pour caractériser l'exposition à l'ensemble des 25 pesticides de façon globale plutôt qu'à des composés individuels comme cela est classiquement réalisé dans les études toxicologiques. Nos données pourront être utiles pour concevoir de futures études sur les éventuels effets synergiques des mélanges de résidus de pesticides, sur la base de scénarios d'exposition réalistes.

Notre analyse a montré que le groupe le moins exposé (cluster 1) avait une proportion élevée d'aliments biologiques dans son alimentation et qu'à l'inverse, le groupe le plus exposé (cluster 6) avait la plus faible proportion d'aliments biologiques dans son alimentation. Ces résultats sont concordants avec ceux d'autres études montrant que les consommateurs d'aliments biologiques sont généralement moins exposés aux pesticides de synthèse (Baudry, Debrauwer, et al., 2018; Baudry, Pointereau, et al., 2019; Curl et al., 2015). Par exemple, dans une autre étude menée au sein la cohorte NutriNet-santé, il a été constaté que les consommateurs réguliers de produits biologiques présentaient des niveaux urinaires plus faibles de métabolites de pesticides organophosphorés et pyréthrinoïdes et une exposition alimentaire plus faible aux pesticides, ce qui est cohérent avec les données de surveillance différenciées (biologique *vs* conventionnel) de l'EFSA (Baudry, Debrauwer, et al., 2018; Baudry, Pointereau, et al., 2019).

Cependant, ce gradient peut être nuancé : le cluster 1 était le cluster le moins exposé mais aussi le cluster avec la plus faible consommation de fruits et légumes. Cette quantité était néanmoins supérieure aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et aux recommandations nutritionnelles officielles françaises qui préconisent plus de 400 grammes de fruits et légumes par jour.

Les individus du cluster 4 consommaient la plus grande proportion d'aliments biologiques dans leur alimentation (31,5 %) mais présentaient des niveaux d'exposition très variables en fonction des composés. Cela pourrait s'expliquer par des apports relativement élevés en boissons non alcoolisées (jus de fruits), en fruits et légumes et en aliments complets. Les niveaux d'exposition aux pesticides utilisés pour les fruits et légumes (acétamipride, azadirachtine, cyperméthrine) étaient particulièrement élevés. Les niveaux d'exposition aux pyréthrines et au spinosad étaient également élevés dans ce groupe où la proportion d'aliments biologiques était importante. Ceci est cohérent avec les pratiques agricoles, puisque ces deux derniers pesticides sont autorisés en agriculture biologique.

Dans l'ensemble, il semble que tous les clusters aient été exposés aux mêmes pesticides, avec une intensité graduelle. Ceci n'est pas surprenant car le régime alimentaire est constitué d'aliments très variés avec différents niveaux de consommation constituant un continuum, qui peut être également observé dans le cadre de l'exposition aux pesticides.

4) Conclusion

Cette étude propose une caractérisation de l'exposition alimentaire aux pesticides chez des adultes français ayant une proportion variable d'aliments biologiques dans leur régime alimentaire. Dans notre échantillon, nous avons observé une corrélation inverse entre l'exposition aux pesticides par l'alimentation et la proportion d'aliments biologiques dans l'alimentation. Il convient de noter que les individus les moins exposés constituent le cluster le plus important (en termes d’effectif), ce qui est rassurant en termes de perspectives de santé publique.

Notre étude fournit des informations sur l'exposition aux pesticides par voie alimentaire dans un échantillon de la population générale, qui n'est pas encore bien documentée. Elle constitue une première étape nécessaire avant d'étudier le rôle spécifique, indépendamment de la qualité nutritionnelle des régimes alimentaires, de l'exposition aux pesticides sur la santé. Il serait également intéressant d'intégrer la distinction entre les aliments issus de l'agriculture biologique et ceux issus de l'agriculture conventionnelle dans les études nationales et européennes de surveillance de l'exposition aux pesticides afin d’obtenir des mesures plus précises de l'exposition dans des échantillons représentatifs.

5) Article original

European Journal of Nutrition
https://doi.org/10.1007/s00394-020-02344-8

ORIGINAL CONTRIBUTION

Estimated dietary pesticide exposure from plant-based foods using NMF-derived profiles in a large sample of French adults

Pauline Rebouillat[1] · Rodolphe Vidal[2] · Jean-Pierre Cravedi[3] · Bruno Taupier-Letage[2] · Laurent Debrauwer[3] · Laurence Gamet-Payrastre[3] · Mathilde Touvier[1] · Serge Hercberg[1,5] · Denis Lairon[4] · Julia Baudry[1] · Emmanuelle Kesse-Guyot[1]

Received: 29 December 2019 / Accepted: 21 July 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Purpose This study, conducted in participants of the NutriNet-Santé cohort, aims to identify dietary pesticide exposure profiles (derived from Non-negative Matrix Factorization) from conventional and organic foods among a large sample of general population French adults.

Methods Organic and conventional dietary intakes were assessed using a self-administered semi-quantitative food frequency questionnaire. Exposure to 25 commonly used pesticides was evaluated using food contamination data from Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart accounting for farming system (organic or conventional). Dietary pesticide exposure profiles were identified using Non-Negative Matrix factorization (NMF), especially adapted for non-negative data with excess zeros. The NMF scores were introduced in a hierarchical clustering process.

Results Overall, the identified clusters ($N=34{,}193$) seemed to be exposed to the same compounds with gradual intensity. Cluster 1 displayed the lowest energy intake and estimated dietary pesticide exposure, high organic food (OF) consumption (23.3%) and a higher proportion of male participants than other groups. Clusters 2 and 5 presented intermediate energy intake, lower OF consumption and intermediate estimated pesticide exposure. Cluster 3 showed high conventional fruits and vegetable (FV) intake, high estimated pesticide exposure, and fewer smokers. Cluster 4 estimated pesticide exposure varied more across compounds than for other clusters, with highest estimated exposures for acetamiprid, azadirachtin, cypermethrin, pyrethrins, spinosad. OF proportion in the diet was the highest (31.5%).

Conclusion Estimated dietary pesticide exposures appeared to vary across the clusters and to be related to OF proportion in the diet.

Trial registration Clinical Trial Registry: NCT03335644.

Keywords Dietary exposure · Pesticides · Organic farming · Epidemiology

Abbreviations

ADI	Acceptable daily intake
ANSES	Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARfD	Acute reference dose

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s00394-020-02344-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Pauline Rebouillat
p.rebouillat@eren.smbh.univ-paris13.fr

[1] Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center, Sorbonne Paris Nord University, INSERM, INRAE, CNAM, University of Paris (CRESS), 93017 Bobigny, France

[2] Institut de l'Agriculture et de l'Alimentation Biologiques (ITAB), 75595 Paris, France

[3] Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, 31027 Toulouse, France

[4] Aix Marseille Université, INSERM, INRAE, C2VN, 13005 Marseille, France

[5] Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, 93017 Bobigny, France

Published online: 30 July 2020

CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CVUA	Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt
EAT	Etude de l'Alimentation Totale
EDI	Estimated daily intake
EFSA	European food and safety authority
EudraCT	European Union drug regulating Authorities clinical trials
FFQ	Food frequency questionnaire
IRB INSERM	Institutional review board of the French institute for health and medical research
MESA	Multi-ethnic study of atherosclerosis
MUFA	Mono unsaturated fatty acids
NMF	Non-negative matrix factorization
PUFA	Poly unsaturated fatty acids
SFA	Saturated fatty acids

Introduction

Plant protection products also referred hereafter as pesticides are used in large quantities in current agriculture all over Europe [1]. France is one of the countries presenting the highest use of pesticides in Europe, with between 60,000 and 80,000 tons sold in 2016 [2, 3] and the fifth highest European country, in terms of average use of pesticides by surface area, in 2001–2003 [4].

Current use of pesticides raises environmental and health concerns. On the environmental side, pesticides can have detrimental effects on biodiversity, soil quality, and water quality [5]. In toxicological studies, a wide range effects have been reported for pesticide active substances and/or metabolites [6] such as alteration of genetic material, neurotransmission interference, endocrine disrupting effects, disregulation of cellular apoptosis, and oxidative stress induction, causing neurological, respiratory, dermatological, reproductive or developmental disorders, and cancers [4, 7, 8]. Considering human health, several epidemiological studies have found associations between occupational exposure to pesticides in agricultural settings and diverse diseases including Parkinson disease [9], lymphomas and Alzheimer's disease [4, 10]. However, the general population is also exposed to cocktail of these compounds or their metabolites at very low doses, mainly through the dietary pathway [11], and data on this type of exposure in the general population is lacking.

More than 400 active substances are currently authorized as plant protection products within the European Union (EU) according to the EU Pesticides database [12], to which must be added corresponding metabolites, and pesticide formulants. Thus, the assessment of the dietary exposure to pesticide is complex and has a high financial burden because of the range of food commodities to sample and test, in addition to the multiresidues analyses to carry out.

The French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (*Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, ANSES) has described dietary exposures, by merging contamination data and consumption levels, in the general population in the Total Diet Studies (*Etude de l'Alimentation Totale)* published for the periods 2000–2004 and 2006. From these data, exposures to some pesticides were largely related to fruits and vegetables consumption [13, 14]. However, in this study, farming system (i.e., conventional versus organic) to produce foods was not taken into account, while non-use of synthetic fertilizers and pesticides in organic farming leads to less (in frequency and concentration) or absence of pesticides residues in organic foods compared to conventional ones by regulation (less than 100 active substances compared to 400 in conventional farming) [15, 16].

Given the increase in Europe of organic food consumption over the last years and the differences between farming practices (synthetic pesticides and fertilizers use) used to produce organic food versus "conventional" food, it is important to take this parameter into account to discriminate more effectively human exposure profiles.

The purpose of this study was to identify dietary pesticide exposure profiles (derived from Non-negative Matrix Factorization) from conventional and organic foods among a large sample of the French web-based cohort NutriNet-Santé.

Materials and methods

Study population

NutriNet-Santé study is an on-going web-based prospective cohort of French adult volunteers launched in May 2009 [17]. Participants completed at baseline a set of self-administered questionnaires repeated every year, regarding socioeconomic status, anthropometrics, lifestyle, physical activity, and dietary intakes. This set of web-based questionnaires has been validated against traditional methods [18–20]. Complementary questionnaires on dietary behaviors, nutritional and health status were also proposed to participants during follow-up.

The NutriNet-Santé study is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all procedures were approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm 0000388FWA00005831) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL 908,450 and 909,216). All participants provided their informed consent with an electronic signature, and this study is registered in EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities

Clinical Trials; no. 2013-000929-31) and in ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

Dietary intake assessment

Dietary intake of organic and conventional foods was assessed using a 264-item web-based self-administered semi-quantitative organic food frequency questionnaire (Org-FFQ) between June and December 2014. The Org-FFQ was constructed according to an existing validated FFQ [21] to which a five-point ordinal scale was added to measure the frequency of organic food consumption. For each of the 264 questionnaire items, participants provided their frequency of consumption and the quantity consumed for the previous year. For organic-labelled food and beverages, participants were asked "How often was the product of organic origin?" by selecting one of the five following frequency modalities: never, rarely, half-of-time, often, or always. The organic food consumption parameter was then obtained by attributing the respective percentages, 0, 25, 50, 75, and 100, to the modalities. Full details regarding the Org-FFQ and sensitivity analyses as regards the weighting have been published elsewhere [22].

All food and beverage items were aggregated into 16 food groups. Nutritional values were obtained from a published food composition database [23]. The global proportion of organic food in the diet was calculated by computing the ratio between the sum of all organic items (in g/d) and the sum of all items (organic and conventional) excluding water (in g/d). The proportion of organic food for each of the 16 food groups (organic food ratios) was calculated using the same method.

Dietary scores

PANDiet Score was initially developed by Verger et al. [24], and updated by De Gavelle et al. 2018 [25]. It measures the probability of adequate nutrient intake based on current nutrient reference values. It is composed of two subscales, one referring to adequacy and the other to moderation. The following nutrients were included in the score: protein, total carbohydrate, total fat, added simple carbohydrates, saturated fatty acids, poly-unsaturated fatty acids, n-3 fatty acids, n-6 fatty acids, cholesterol, fiber, vitamins A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D and E, Ca, Mg, Zn, P, K, Fe, I, Se and Na. The final score (/100) is the arithmetic mean of the two subscores. The provegetarian score, developed by Martinez et al. was computed as follows [26]: seven vegetable food groups and five animal food groups (22) were defined and sex-specific quintiles adjusted for total energy intake were calculated. For each plant component, 1–5 points were allocated to quintile 1–5 and for animal food groups the scoring was reversed. The provegetarian score was obtained by summing each quintile value of vegetable food group and each reverse quintile value of animal food group thus ranging from 12 (low plant food consumption) to 60 (high plant food consumption).

Pesticide exposure assessment

Dietary pesticide exposure was evaluated by combining concentration values with dietary intakes of each adult using contamination data from the Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart (CVUAS) database on pesticides, designated as a European Union reference laboratory for pesticide measurements requiring single residue methods for analysis [27]. CVUAS aims to analyze plant products from more than 88 countries (in the European Union and outside) and the database includes a wide variety of contaminants (pesticides, hormones etc.). It contains more than 6.7 million datapoints (i.e., a result for a pesticide residue and a product), with 1 million referring to organic data. In the present work, 4 year data (2012–2015) were pooled. Twenty-five commonly used pesticides were selected, given the data availability in the CVUAS database (some pesticides widely used were excluded from the analysis due to lack of data, e.g., dithiocarbamates) and on data presented in the 2015 EFSA Report on pesticide residues in food (most frequently quantified or most frequently exceeding ARfD/ADI compounds) [28]. Three pesticides commonly used in organic agricultural systems (azadirachtin, pyrethrins and spinosad) were included. The 264 Org-FFQ items were decomposed into ingredients and all ingredients present in a proportion of at least 5% in at least one food item (i.e., 442 ingredients) were considered in this study. Animal-based ingredients were excluded, as CVUAS database only encompassed plant-based ingredients. Indeed, plant-based foods have markedly frequent and higher pesticides residues levels than foods of animal origin [29]. The resulting 180 plant ingredients were matched to CVUAS database and then were attributed a contamination value in organic and conventional farming modes (as the mean of corresponding data point). A flowchart of the different steps for the decomposition and matching is shown in Supplemental Material 2.

For each ingredient/pesticide couple in conventional and organic agriculture we determined a frequency of detection and a frequency of quantification using the formula as follows:

$$\text{Frequency of detection} = 100 \times \frac{\text{Number of analyses} - \text{Number of undetected}}{\text{Number of analyses}}$$

$$\text{Frequency of quantification} = 100 \times \frac{\text{Number of analyses} - \text{Number of unquantified}}{\text{Number of analyses}}$$

Treatment of undetected data has been extensively described elsewhere [30].

As food consumption data from NutriNet-Santé referred to edible foods (bone-free, peeled or cooked products), edibility and cooking factors were allocated to each ingredient when necessary [31, 32]. However, potential concentration or dilution effects during washing or cooking on pesticide residue levels were not accounted for. The same conversion factors were used for both conventional and organic products.

For each pesticide, the estimated daily intake (EDI) (in µg/kg bw/d) under both lower- and upper-bound scenarios was calculated using methods recommended by EFSA and WHO workshop [33, 34].

Statistical analyses

For the present study, participants who completed the Org-FFQ between June and December 2014 ($N = 37{,}685$), with no missing covariates ($N = 37{,}305$), who were not detected as under- or over-reporters ($N = 35{,}196$), who lived in mainland France ($N = 34{,}193$) to permit the computation of a weighting procedure described below were selected. The detection method for under and overreporters was based on the comparison between energy intake and energy requirement and is extensively described in a previous article by Baudry et al. [22]. Moreover, to make the study sample more representative of the French population, for each gender, weighting was calculated using the iterative proportional fitting procedure of the %CALMAR macro [35] using 2009 national census reports [36] on age, occupational category, educational level, area of residence and marital status and all analyses were weighted.

Dietary pesticide exposure profiles were identified using Non-Negative Matrix factorization (NMF) (see Supplemental material 1), a specially adapted method for non-negative data with excess zeros developed by Lee et al. [37]. NMF was performed on the 25 pesticide exposure variables. Optimal number of NMF components, K, was chosen after running NMF for different values of K, and evaluating criteria such as the residual sum of squares, as suggested by Zetlaoui et al. [38]. Four components were retained. The NMF scores for these four components were then introduced into a two-step clustering process: Ward's hierarchical clustering using the four dimensions was performed, followed by a non-hierarchical, K-means clustering procedure based on the earlier hierarchical clustering. The number of clusters was determined using standard criteria (Cubic Clutering Criterion, PseudoF, Pseudo T^2) [39]. NMF was performed using R's NMF package [40], and the clustering procedure was performed using SAS® PROC CLUSTER and PROC FASTCLUS. Identified clusters were described in terms of sociodemographics, dietary patterns and exposure to pesticides.

Participant characteristics across clusters are reported as means (SD). p values refer to Chi-square tests and ANCOVA models for food groups are adjusted for energy intake.

Relative mean differences of estimated dietary pesticide exposure, compared to the mean of the whole sample were calculated for each cluster.

For the 16 food groups, adjusted means for energy intake were computed and corrected for multiple comparisons using Tukey procedure. Energy adjustment was conducted using the residual method for nutrient intake [41]. For information, crude average of food consumption across clusters are shown in Supplemental Table 3.

Two-sided tests were used, and a p value of < 0.05 was considered significant. Data management and statistical analyses were performed using SAS (version 9.4; SAS Institute, Inc.).

Results

Sociodemographic characteristics of the weighted sample are presented in Table 1. All the descriptive statistics presented in this section are weighted. Given the small size of cluster 6, statistical tests were performed only between the five first clusters for sociodemographic and nutritional characteristics.

The total analyzed population was constituted of 34,193 individuals, 76% of them were women and the average age was 50 years (SD = 16). When weighting procedure was applied, most represented monthly income (per household unit, obtained using the income by month in the household and the composition of the household) categories were 1200–1800 € (29%) and 1800 to 2700 € (26%) categories. One third of the population was retired. Most participants had a high-school diploma (49%) and lived in an urban setting of more than 200,000 inhabitants (41%).

After the hierarchical clustering process, six clusters were identified. Relative mean differences (compared to whole sample mean) for estimated dietary pesticide exposure for each cluster are presented in Table 2. For information purpose, absolute values are presented in Supplemental Table 1. Estimated pesticide exposure under the lower-bound scenario were all inferior to ADI except for two individuals for chlorpyrifos and imazalil pesticides (data not shown). Globally, in our estimation, all clusters were exposed to the same pesticide moieties, with gradual intensity. Nutritional characteristics are presented in Table 3 and dietary intakes for food groups in Table 4.

Tableau 10 : Caractéristiques sociodémographiques des participants (données pondérées), Etude NutriNet-Santé, 2014

Table 1 Characteristics of the participants (weighted), NutriNet Santé Study, 2014 ($N = 34,193$)

	Whole population	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6[a]	*p* value[b]
Unweighted, *n*	34,193	16,922	9328	684	3471	3772	*16*	
Weighted, % of whole sample		50.70	27.58	2.20	8.27	11.20	*0.05*	
Age, years	50.1 (16.1)	48.6 (16.0)	51.0 (16.5)	52.8 (17.0)	52.4 (13.1)	52.1 (17.0)	*56.94 (17.2)*	< 0.0001
Sex								
Women, %	75.50	71.40	75.74	86.71	87.08	82.74	*96.48*	< 0.0001
Monthly income per household unit, %								
< € 1200	18.80	19.30	18.04	19.59	17.27	19.21	*2.84*	< 0.0001
€ 1200–1800	28.70	28.7	29.6	33.52	26.65	27.34	*51.03*	
€ 1800–2700	26.10	26.48	25.71	20.77	26.81	25.63	*25.21*	
> € 2700	18.70	18.21	19.15	17.31	20.66	18.26	*11.77*	
Unwilling to answer	7.80	7.31	7.51	8.80	8.61	9.56	*9.16*	
Occupational status, %								
Retired	32.10	28.25	35.77	38.06	33.31	38.47	*65.84*	< 0.0001
Employee, manual worker	24.10	24.8	23.36	24.85	22.58	23.5	*2.03*	
Intermediate profession	15.60	17.12	14.86	9.82	14.62	12.72	*5.65*	
Managerial staff, intellectual profession	11.10	12.58	9.93	6.41	11.22	6.97	*7.99*	
Unemployed	9.80	10.03	8.83	12.47	11.61	9.02	*7.01*	
Never employed (students)	4.70	4.10	5.16	6.47	2.87	7.23	*11.48*	
Self-employed, farmer	2.80	3.11	2.10	1.91	3.79	2.09	*0*	
Educational level, %								
Less than high-school diploma	17.80	17.72	17.95	19.56	16.46	18.68	*0*	< 0.0001
High school diploma	48.80	46.34	50.75	56.87	49.11	53.04	*61.11*	
Post graduate	33.40	35.94	31.30	23.56	34.43	28.28	*38.89*	
Physical activity, %								
High	33.10	30.44	33.16	43.81	41.39	36.32	*59.76*	< 0.0001
Moderate	34.20	34.96	34.40	28.86	31.04	33.48	*9.60*	
Low	19.90	22.56	18.49	14.06	15.35	16.11	*9.16*	
Missing data	12.80	12.04	13.95	13.27	12.21	14.08	*21.48*	
Body mass index (kg/m^2)	24.40 (4.90)	24.95 (5.29)	24.45 (4.63)	22.33 (3.95)	22.98 (3.52)	23.46 (4.09)	*22.45 (3.00)*	< 0.0001
Body mass index ≥ 25 (kg/m^2), %	36.10	40.27	36 .91	18.97	23.03	27.84	*38.76*	< 0.0001
Place of residence, %								
Rural community	24.70	25.25	23.71	22.59	29.07	22.24	*2.84*	< 0.0001
Urban unit with a population < 20,000 inhabitants	16.20	16.23	16.52	13.44	17.37	14.46	*65.95*	
Urban unit with a population between 20,000 and 200,000 inhabitants	17.90	18.12	17.32	19.75	16.22	19.41	*3.55*	
Urban unit with a population > 200,000 inhabitants	41.20	40.40	42.45	44.22	37.33	43.89	*27.66*	
Smoking habits, %								
Never smoker	50.40	49.39	51.08	48.27	49.18	54.77	*50.58*	< 0.0001
Former smoker	37.50	37.12	37.93	39.31	40.38	36.14	*12.68*	
Current smoker	12.10	13.49	10.99	12.41	10.44	9.09	*36.74*	
Ethanol, g/day	7.50 (12.10)	7.54 (12.05)	7.81 (11.77)	6.19 (14.65)	6.97 (8.74)	6.77 (14.75)	*2.82 (5.23)*	< 0.0001

Signification of italics is described in footnote [a]

[a]The results for this group should be treated with caution as the small sample size can lead to unreliable estimates

[b]*p* values for comparisons between five first clusters using Chi-square tests or linear regression, as appropriate

Tableau 11 : [Tableau 2 Article 1] Différences relatives (comparées aux moyennes de l'échantillon total) pour l'exposition alimentaire aux pesticides, scenario « Lower-Bound », Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)

Table 2 Relative mean differences[a] (compared to whole sample mean) for pesticide dietary exposure, lower-bound scenario, NutriNet Santé Study, 2014 ($N=34{,}193$)

Pesticide active substances	Cluster 1 (50.70%)[b]	Cluster 2 (27.58%)[b]	Cluster 3 (2.20%)[b]	Cluster 4 (8.27%)[b]	Cluster 5 (11.20%)[b]	Cluster 6[c] (0.05%)[b]
Acetamiprid	− 0.45	− 0.03	1.00	1.95	0.47	*1.92*
Anthraquinone	− 0.06	0.05	0.20	0.03	0.09	*− 0.21*
Azadirachtin	− 0.09	− 0.11	0.17	0.90	− 0.03	*0.54*
Azoxystrobin	− 0.43	0.33	2.33	− 0.25	0.83	*5.41*
Boscalid	− 0.36	0.29	1.53	− 0.11	0.67	*3.30*
Carbendazim	− 0.38	− 0.01	0.91	1.49	0.43	*1.76*
Chlorpropham	− 0.16	0.22	0.60	− 0.31	0.30	*0.35*
Chlorpyrifos	− 0.50	0.12	2.69	0.48	1.06	*10.50*
Lambda Cyhalothrin	− 0.39	0.27	1.80	− 0.05	0.76	*5.72*
Cypermethrin	− 0.43	− 0.07	0.97	1.99	0.45	*1.94*
Cyprodinil	− 0.38	0.31	1.62	− 0.14	0.73	*3.10*
Difenoconazole	− 0.37	0.21	1.43	0.31	0.61	*3.30*
Dimethoate Ometoate	− 0.46	0.05	1.43	1.49	0.57	*2.73*
Fenhexamid	− 0.44	0.38	2.01	− 0.16	0.79	*1.35*
Glyphosate	− 0.21	0.16	1.03	− 0.09	0.38	*1.85*
Imazalil	− 0.68	0.23	4.74	− 0.46	1.82	*21.15*
Imidacloprid	− 0.43	0.27	1.38	0.38	0.74	*1.50*
Iprodione	− 0.43	0.34	1.89	− 0.15	0.83	*7.06*
Malathion	− 0.41	0.18	2.79	− 0.14	0.95	*10.15*
Methamidophos	− 0.12	0.14	0.31	− 0.15	0.25	*− 0.12*
Profenofos	− 0.66	0.33	3.97	− 0.45	1.67	*14.92*
Pyrethrins	− 0.07	0.01	0.10	0.24	0.08	*− 0.48*
Spinosad	− 0.27	− 0.27	0.24	2.51	− 0.04	*1.12*
Tebuconazole	− 0.43	0.33	1.99	− 0.15	0.84	*6.23*
Thiabendazole	− 0.64	0.30	4.14	− 0.43	1.60	*15.78*

Signification of italics is described in footnote [a]

[a]Relative mean differences were calculated as follows: $(\text{mean}_{\text{cluster}} - \text{mean}_{\text{whole sample}})/\text{mean}_{\text{whole sample}}$

[b]Weighted percent of whole sample

[c]The results for this group should be treated with caution as the small sample size can lead to unreliable estimates

The cluster 1 constituted 51% of our sample. Regarding estimated dietary pesticide exposure, this cluster was overall the less exposed (except for anthraquinone and pyrethrins pesticides). Participants in this cluster were younger and more often men than in other clusters. Predominantly represented monthly income category was 1200–1800 € per household unit (29%). This cluster comprised the most often sedentary participants (23%). The proportion of overweight in this cluster was the highest among all clusters (40%). This population group displayed the lowest energy intake of all clusters, and intermediate proportion of pescetarians, vegetarians and vegans (see Table 3). They also exhibited high consumptions of alcoholic beverages, fast food, sweetened foods and meat/poultry/processed meat (see Table 4). They presented an intermediate global proportion of organic food in their diet (23%), a relatively low Provegetarian score but organic proportions for plant-based food groups were high (41%).

The cluster 2 included 28% of the sample. Estimated dietary pesticide exposure was lower than for clusters 3–6. However, they showed higher exposure to methamidophos. This cluster was constituted of 76% of women, 36% of retired persons, and a high proportion had obtained a high school diploma (51%). They had intermediate energy intake and a low organic food proportion in their diet (14%). Organic food proportion for the 16 food groups were lower than cluster 1. Similarly to the 1st cluster, they showed high consumptions of alcoholic beverages, fast food, sweetened foods and meat/poultry/processed meat.

Tableau 12 : [Tableau 3 Article 1] Caractéristiques nutritionnelles des participants (données pondérées), Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)

Table 3 Nutritional characteristics of participants' diets (weighted), NutriNet Santé study, 2014 ($N=34,193$)

	Cluster 1 (50.70%)[a] Mean (SD)	Cluster 2 (27.58%)[a] Mean (SD)	Cluster 3 (2.20%)[a] Mean (SD)	Cluster 4 (8.27%)[a] Mean (SD)	Cluster 5 (11.20%)[a] Mean (SD)	Cluster 6[b] (0.05%)[a] Mean (SD)
Energy intake without alcohol (kcal/day)	1845.8 (621.3)	2053.4 (642.2)	2297.1 (716.5)	1972.2 (549.4)	2125.3 (648.3)	*2833.5 (610.1)*
PANDiet score(/100)	63.7 (8.0)	64.6 (8.1)	66.3 (8.7)	66.6 (7.2)	65.0 (8.3)	*70.5 (6.5)*
Provegetarian score	35.5 (6.2)	35.5 (5.8)	37.4 (6.3)	37.9 (5.9)	35.7 (5.9)	*37.2 (7.1)*
Proportion of organic food in the diet, %	23.3 (22.5)	14.4 (15.2)	11.7 (14.4)	31.5 (21.6)	12.1 (14.8)	*9.2 (12.9)*
Proportion of organic food for plant-based food groups, %	41.0 (31.6)	23.0 (21.5)	15.0 (17.7)	49.9 (31.4)	18.6 (19.6)	*14.3 (17.2)*
Proportion of individuals with organic food in the diet ≥ 50%, %	14.7	3.2	1.8	23.1	2.2	*2.3*
Special diet, %						
Omnivorous	94.4	96.5	91.3	90.1	95.0	*87.7*
Pesco-vegetarian diet	1.8	1.4	2.6	3.9	1.7	*0.00*
Vegan diet	1.5	0.8	3.2	3.3	1.7	*11.5*
Vegetarian diet	2.3	1.3	2.9	2.7	1.6	*0.8*
Protein types						
Animal/vegetal protein ratio	2.6 (1.7)	2.6 (1.4)	2.0 (1.2)	2.0 (1.2)	2.4 (1.3)	*1.3 (1.0)*
Vegetal/total protein ratio	0.3 (0.2)	0.3 (0.1)	0.4 (0.2)	0.4 (0.2)	0.3 (0.2)	*0.5 (0.2)*
Lipids (% of alcohol-free energy intake)	41.8 (7.3)	39.9 (9.6)	37.0 (7.8)	41.9 (5.1)	38.9 (1.7)	*27.0 (8.6)*
Carbohydrates (% of alcohol-free energy intake)	39.1 (7.8)	40.9 (7.5)	45.2 (9.5)	39.6 (7.6)	42.2 (7.7)	*57.2 (11.7)*
Protein (% of alcohol-free energy intake)	18.9 (4.0)	18.8 (3.7)	17.2 (3.8)	18.1 (3.6)	18.3 (3.6)	*14.6 (4.1)*

All p values for comparisons between five first clusters using linear regression were <0.0001

SD standard deviation

Signification of italics is described in footnote [a]

[a]Weighted percent of whole sample

[b]The results for this group should be treated with caution as the small sample size can lead to unreliable estimates

The highest estimated pesticide exposures for anthraquinone, chlorpropham, fenhexamid, methamidophos were observed in the 3rd cluster (representing 2% of the sample). This cluster was the second most highly exposed of the six clusters for other pesticides. Cluster 3 was composed of the highest proportion of unemployed subjects (12%), of employees (25%) and of participants with a high school diploma (57%). This group had the highest proportion of subjects living in a city with more than 200,000 inhabitants (44%). The proportion of overweight individuals was the lowest compared to other clusters (19%). The proportion of never-smokers was the lowest (48%). Individuals from this

Tableau 13 : [Tableau 4 Article 1] Apports alimentaires pour 16 groupes alimentaires (données pondérées), Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)

Table 4 Daily intakes of 16 food groups (weighted), NutriNet-Santé study, 2014 ($N = 34,193$)

Food groups (grams/day)	Cluster 1 (50.70%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 2 (27.58%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 3 (2.20%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 4 (8.27%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 5 (11.20%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 6[c] (0.05%)[a] Mean[b] (CI)
Alcoholic beverages	94.5 (92.4, 96.8)	90.3 (87.4, 93.3)	63.1 (52.6, 73.5)	82.1 (76.7, 87.5)	76.3 (71.7, 80.9)	*8.7 (− 63.8; 81.2)*
Other fats (including mayonnaise, fresh cream, vegetable fresh cream)	3.7 (3.7, 3.8)	3.5 (3.4, 3.6)	3.0 (2.7, 3.4)	3.6 (3.4, 3.8)	3.1 (2.9, 3.2)	*0.4 (− 2.2; 3.0)*
Non-alcoholic drinks	1675.6 (1663.9, 1687.3)	1706.2 (1690.3, 1722.1)	1838.1 (1781.9, 1894.3)	2082.6 (2053.7, 2111.5)	1758.4 (1733.5, 1783.4)	*1794.1 (1405.0; 2183.1)*
Butter	6.9 (6.7, 7.1)	6.6 (6.4, 6.7)	4.8 (4.3, 5.3)	5.7 (5.5, 6.0)	6.1 (5.9, 6.3)	*1.7 (− 1.7; 5.1)*
Whole-grain products	54.4 (53.4, 55.4)	45.2 (43.8, 46.5)	42.9 (38.1, 47.7)	68.3 (65.8, 70.8)	45.5 (43.3, 47.6)	*63.2 (29.9; 96.5)*
Extra food (including snacks, chips, salted biscuits, dressing and sauces)	17.9 (17.7, 18.1)	16.1 (15.7, 16.4)	18.2 (17.0, 19.4)	17.8 (17.2, 18.4)	15.8 (15.3, 16.4)	*7.0 (-1.0; 15.0)*
Fruit and vegetables (including juices and soups)	571.1 (565.7, 576.6)	784.9 (777.5, 792.4)	1307.8 (1281.5, 1334.0)	895.9 (882.4, 909.4)	962.3 (950.6, 974.0)	*2955.9 (2774.0; 3137.8)*
Starchy foods	186.3 (184.8, 187.8)	174.4 (172.4, 176.4)	152.7 (145.6, 159.7)	163.8 (160.2, 167.5)	158.1 (155.0, 161.3)	*52.9 (4.0; 101.7)*
Oil	18.8 (18.6, 19.1)	18.0 (17.7, 18.3)	19.8 (18.7, 20.9)	24.4 (23.8, 24.9)	18.5 (18.0, 18.9)	*10.1 (2.7; 17.5)*
Sweetened foods	74.5 (73.7, 75.2)	70.7 (69.7, 71.8)	54.0 (50.2, 57.7)	60.9 (59.0, 62.8)	65.3 (63.7, 67.0)	*35.6 (9.7; 61.5)*
Fast food	36.7 (36.1,37.3)	33.0 (32.2,33.8)	21.2 (18.4, 24.0)	27.2 (25.7, 28.6)	29.7 (28.5, 30.9)	*0.5 (− 18.7; 19.7)*
Seafood	40.9 (40.3, 41.6)	44.0 (43.1, 44.8)	47.3 (44.3, 50.3)	45.3 (43.7,46.8)	44.0 (42.6, 45.3)	*10.5 (− 10.6; 31.5)*
Dairy products	251.7 (248.5, 254.8)	280.1 (275.9, 284.4)	265.1 (250.0, 280.3)	233.5 (225.8, 241.3)	287.4 (280.7, 294.1)	*384.5 (279.7; 489.3)*
Eggs	11.1 (10.8, 11.2)	11.5 (11.3, 11.8)	11.8 (10.9, 12.7)	11.5 (11.1, 12.0)	11.9 (11.5, 12.3)	*11.8 (5.5; 18.1)*
Soy-based products	36.0 (34.5, 37.6)	21.9 (19.8, 24.0)	32.1 (24.9,39.4)	53.7 (49.9,57.4)	30.9 (27.7, 34.1)	*45.9 (− 4.5; 96.4)*
Meat, poultry, processed meats	121.0 (119.8, 122.1)	119.8 (118.2, 121.4)	75.9 (70.4, 81.5)	93.5 (90.6, 96.3)	108.2 (105.7, 110.6)	*2.1 (− 36.4; 40.5)*
Percentage of organic food for 16 food groups (%)						
Alcoholic beverages	17 (17, 17)	10 (9, 10)	6 (4, 7)	20 (20, 21)	7 (6, 8)	*− 1 (− 10; 10)*
Other fats (including mayonnaise, fresh cream, vegetable fresh cream)	28 (28, 29)	16 (16, 17)	12 (9, 14)	35 (34, 36)	13 (12, 14)	*10 (− 10; 30)*
Non-alcoholic drinks	13 (13, 14)	8 (8, 8)	8 (7, 9)	17 (16, 18)	7 (6, 7)	*2 (− 10; 10)*
Butter	29 (29, 30)	17 (17, 18)	10 (7, 12)	32 (31, 34)	14 (13, 15)	*12 (− 10; 30)*
Whole-grain products	34 (33, 34)	21 (21, 22)	16 (14, 19)	42 (41, 44)	18 (17, 19)	*14 (0; 30)*
Extra food (including snacks, chips, salted biscuits, dressing and sauces)	25 (25, 26)	13 (13, 14)	10 (8, 12)	33 (32, 34)	11 (10, 12)	*6 (-10; 20)*

Tableau 13 (suite) : [Tableau 4 Article 1 (suite)]

Table 4 (continued)

Food groups (grams/day)	Cluster 1 (50.70%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 2 (27.58%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 3 (2.20%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 4 (8.27%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 5 (11.20%)[a] Mean[b] (CI)	Cluster 6[c] (0.05%)[a] Mean[b] (CI)
Fruit and vegetables (including juices and soups)	39 (39, 39)	21 (20, 21)	12 (10, 14)	51 (50, 53)	15 (14, 16)	*7 (− 10; 20)*
Starchy foods	32 (31, 32)	19 (18, 19)	16 (14, 18)	42 (41, 43)	15 (14, 16)	*38 (20; 50)*
Oil	41 (40, 41)	26 (26, 27)	21 (18, 24)	49 (48, 51)	22 (20, 23)	*7 (− 10; 30)*
Sweetened foods	27 (27, 28)	16 (16, 17)	14 (12, 16)	36 (35, 37)	15 (14, 16)	*16 (10; 30)*
Fast food	20 (20, 21)	11 (10, 11)	6 (4, 7)	25 (24, 26)	9 (8, 10)	*7 (− 10; 20)*
Seafood	17 (17, 17)	11 (11, 12)	6 (5, 8)	19 (18, 20)	9 (8, 9)	*0 (− 10; 10)*
Dairy products	29 (28, 29)	17 (17, 18)	11 (9, 13)	33 (32, 34)	14 (14, 15)	*4 (− 10; 20)*
Eggs	53 (52, 53)	43 (42, 43)	31 (28, 34)	62 (61, 64)	36 (35, 38)	*43 (20; 60)*
Soy	30 (29, 30)	19 (18, 20)	21 (18, 24)	38 (37, 40)	18 (16,19)	*53 (30; 70)*
Meat, poultry, processed meats	23 (23, 23)	15 (14, 15)	8 (6, 10)	28 (27, 28)	11 (10, 12)	*2 (− 10; 10)*

All p values for comparisons between five first clusters (using ANCOVA) were < 0.0001

Signification of italics is described in footnote [a]

CI confidence interval, *MUFA* mono-unsaturated fatty acids, *PUFA* poly-unsaturated fatty acids, *SFA* saturated fatty acids

[a]Weighted percent of whole sample

[b]Adjusted means for energy intake

[c]The results for this group should be treated with caution as the small sample size can lead to unreliable estimates

group had intermediate energy intake and the lowest average organic food proportion in the diet (12%). Relatively high proportions of pescetarians, vegetarians and vegans were observed in this group (2–4%). They showed the highest consumption of seafood and extra food groups and the lowest consumption of whole-grain products. Organic food proportion for food groups were low, eggs being the most consumed food group as organic (31%).

In cluster 4 (8% of the sample), estimated pesticide exposure varied more across compounds than for other clusters. Participants showed the highest exposures across clusters for acetamiprid, azadirachtin, cypermethrin, pyrethrins, and spinosad pesticides. Exposures to anthraquinone, carbendazim, dimethoate were intermediate. This group was composed of 87% women, had the highest proportion of individuals with a monthly income superior to 2700 € per household unit (21%) and of self-employed/farmer occupational category (4%). The highest proportion of subjects living in a rural setting (29%) and of former smokers (40%) was found in this group. This cluster had relatively low energy intake, the highest average proportion of organic food in the diet (32%) and high proportions of pescetarians, vegetarians and vegans. The provegetarian score was high. Highest consumptions of non-alcoholic drinks, whole grain products, oil and soy, and lowest consumption of dairy products were observed in this group. Organic food proportion for vegetable food groups were the highest compared to other clusters: more than 40% organic for whole grain products, fruits and vegetablesand starchy foods.

Cluster 5 (11% of sample) was intermediate in terms of estimated pesticide exposure; higher than clusters 1 and 2 and lower than clusters 3 and 6, apart from exposure to methamidophos. This group had the highest proportion of never-smokers (55%). Cluster 5 dietary intakes were characterized by intermediate energy intake and low organic food proportion in the diet (12%). Low consumption can be underlined for whole-grain products group and soy-based products. Organic food proportion for food groups were low (less than 18%) except for Oil and Eggs.

Cluster 6 was constituted of 16 individuals only (less than 1% of the sample). Participants exhibited very distinctive characteristics: 97% were women, 66% were retired. Given the small number of individuals in this cluster, we have chosen not to comment further on their characteristics and exposure, as estimation for such small clusters might be unreliable [42].

Descriptive statistics of upper-bound scenario data are presented in Supplemental Table 2.

The gradient observed for lower-bound scenario has been also observed for upper-bound scenario.

Discussion

This study identified different dietary pesticide exposure profiles (derived from Non-negative Matrix Factorization) among a large sample from the French web-based cohort NutriNet-Santé. Using a specially adapted method for this type of left-censored data, our analysis established 6 clusters as regards estimated dietary exposure to 25 commonly used pesticides. It is the first study to estimate exposure on a large population sample accounting for different farming practices using or not synthetic pesticides (conventional versus organic farming). Our analysis showed that the less exposed group was the one with the most individuals (51% of the whole sample for cluster 1). On the other side, the most exposed cluster (cluster 3) had high energy intake, high intakes of conventional fruits and vegetables and low organic proportion for plant-based food groups. It was constituted of much less individuals (2% of whole sample). The global proportion of organic food in the diet was inversely correlated with estimated levels of exposure to pesticides.

Few studies have examined dietary exposures to pesticides in general population.

The Etude de l'Alimentation Totale (EAT) [13, 14, 43] studies, conducted by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (ANSES) have analyzed exposure to pesticides and chemicals from food but did not consider the potential role of farming practices to produce foods. Indeed, the production system can influence the pesticide residue levels in food, as shown in EFSA's last report on pesticide residues in food [28] but also in the MESA Study, in United States [44] and in a review of scientific articles [45]. Not accounting for farming practice thus makes difficult to compare the EAT study findings with our study. In addition, the EAT study used data from 2006, 8 years prior to the BioNutriNet questionnaire (2014) and considered pesticides were different, due to changes in legislation on the use of pesticides (prohibitions, limitations of use). However, high estimated levels of imazalil (fungicides used, for instance, in citrus and potatoes production) were found in our study, especially for clusters with high fruit and vegetables intakes, in accordance with the EAT Study analyses of 2013 [43].

Herein, we used a factorization method specially adapted for this type of data which allowed us to describe data using a "*profile approach*" to capture the exposure towards all 25 pesticides concomitantly rather than individual compounds as it is classically done in toxicological studies. Our data can be helpful to design future studies investigating the possible synergistic effects of mixtures of pesticide residues, based on realistic and comprehensive exposure scenarios.

Our analysis showed that the less exposed cluster (cluster 1) had a high proportion of organic food in the diet and conversely the most exposed cluster (cluster 6) had the lowest proportion of organic food in the diet. This is consistent with other studies showing that organic eaters are usually less exposed to synthetic pesticides [30, 44, 46].

For example, in another study conducted in the NutriNet-santé cohort we found that regular organic eaters had lower urinary levels of organophosphorus and pyrethrynoïd pesticides metabolites and lower dietary pesticide exposure, which is consistent with EFSA's surveillance differentiated (organic versus conventional) data [30, 46].

However, some nuances to this gradient can be drawn: cluster 1 was the less exposed cluster but it was also the cluster with the lowest consumption of fruit and vegetables. This quantity was nevertheless higher than the World Health Organization and official French Dietary Guidelines recommending more than 400 g of fruit and vegetables per day.

Cluster 4 individuals consumed the highest proportion of organic food in their diet (31.5%) but exhibited high range of exposure levels depending on the compounds. This could be explained by relatively high intakes of non-alcoholic drinks (fruit juices), fruits and vegetables and whole foods, as exposure levels to pesticides used for fruit and vegetables (acetamiprid, azadirachtin, cypermethrin) were particularly high. Pyrethrins and spinosad exposure levels were also high in this group, where proportion of organic food was important. This is consistent with agricultural practices, as these two pesticides are authorized in organic farming.

Overall, it seems like all clusters were exposed to all pesticides but with gradual intensity. This is not surprising as diet is constituted from very varied foods with different level of consumption constituting a continuum that can be observed in the pesticide exposure derived from foods with variable proportions from conventional and organic agriculture.

We elected to primarily consider the lower-bound scenario, as upper-bound scenario imputes data even when values are null or almost null. As organic food contain less and less frequently pesticide residues [28], use of upper-bound scenario would have artificially overestimated pesticide exposure. However, similar trends were found in both scenarios in terms of exposure.

Some limitations related to our sample should be mentioned. The NutriNet-Santé cohort includes volunteers, probably more interested in food and health issues than the general population, with a majority of women and highly educated individuals [47]. The weighting process was done to limit selection bias but it cannot be completely dismissed.

Dietary intakes were self-reported and the use of the organic food consumption scale and food frequency

questionnaire may have led to an overestimation of intakes of organic food.

However, the FFQ was derived from another validated FFQ [21] and used the same structure.

Indeed, proportion of organic food in the diet was higher than that mentioned in the Kantar purchase data published in 2017 [48]. This can be due to our specific population and/or the FFQ but it should also be mentioned that the Kantar study does not include some purchase places such as fresh produce markets. However, when looking at the percentage of non-consumers of organic foods, statistics from our study are consistent with the survey conducted by the French Organic Agency, and the survey question "Have you consumed any organic products over the past year?", where 12% of the 506 respondents reported never consuming any organic foods in 2015 [49]. In our study, the percentage of non-consumers was 10% in 2014. The dietary exposure in the general French population might be higher for synthetic pesticides, as organic consumption is lower, but this can be balanced by the fact that NutriNet population has higher intakes for fruits and vegetables, therefore, potentially a higher exposure.

This type of data, linked to health outcomes could be integrated to benefit/risk analyses, which are currently lacking on this topic. Available literature to date, is leaning more in the direction of numerous benefits of fruit and vegetable consumption compared to dietary pesticide risks [50, 51]. However, scarcity of data does not make it possible to firmly draw conclusion.

Other limitations can be mentioned.

Firstly, it is noteworthy that the descriptive aim of this study limits the possibility to establish associations between different characteristics of the diet and dietary pesticide exposure. Cluster analysis allowed us to explore the exposure of different groups within the population. However, the clusters that we identified are complex making it difficult to describe and characterize them. Only global trends and relative comparison could be commented on.

Secondly, data was not available for animal-based products, which could have led to an underestimation of the exposure levels and some disparities in the coverage of plant food. However, residues of currently authorized pesticides are usually found in plant-based food and less frequently in food of animal origin [28]. In the EAT 2 Study, the clusters with the highest exposure to pesticides were those with elevated intakes of fruit and vegetables or plant-based foods. This is concordant with our findings, namely exposures observed in cluster 3 and 6, which in addition have low organic fruits and vegetables rates.

It is possible that organic producers would use larger quantities of some pesticides authorized in organic production systems to compensate the reduced number of unauthorized pesticides although this phenomenon is not yet documented. This could be the case for mineral-based pesticides such as copper or sulfur (authorized both in organic and conventional system), that we could not include as no data were available. However, no convincing adverse health effects for the general population have been reported until now, while issues on the environmental level have been highlighted in recent years [52].

Pesticide data were from Germany but covered foods of all European Union's countries. It is noticeable that pesticide regulations are the same for France and Germany and should not have modified results. Analyzed products were products marketed in the whole European Union.

Finally, potential concentration or dilution effects during washing or cooking on pesticide residue levels were not taken into account. These aspects would be very interesting to be accounted for given their influences on residue concentration [53]. However, such factors are not available yet for a sufficient number of food/pesticide couples. In addition, this would require precise information on participants' peeling and washing practices.

Conclusion

This study reports the characterization of dietary exposure to pesticides of French adults with variable proportion of organic food in their diet. In our sample, we have observed an inverse correlation between exposure to pesticides from diet and the proportion of organic food in the diet. It should be kept in mind that the less exposed individuals constitute the largest cluster, which is reassuring on a public health perspective.

Our study provides information on dietary pesticide exposure in a sample of the general population, which is not well-documented. It is a necessary first step before studying the specific role, independently of the nutritional quality of diets, of pesticide exposure on health. It would be also interesting to integrate the distinction between organically versus conventionally produced food in national and European pesticide exposure surveillance studies to have more accurate exposure measurement in representative populations.

Acknowledgements We especially thank Cédric Agaesse, Vristi Desan and Cynthia Perlin (dietitians); Thi Hong Van Duong, Younes Esseddik (IT manager), Paul Flanzy, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis and Fabien Szabo de Edelenyi, PhD (supervisor) (data-manager/statisticians) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study and Nathalie Druesne-Pecollo, PhD (operational manager). We also thank the CVUAS for the pesticide residue database and Noémie Soton for her contribution to the data management of the CVUAS database. We warmly thank all of the dedicated and conscientious volunteers involved in the NutriNet-Santé cohort.

Author contributions EK-G, MT, and SH conducted the study. RV, DL, JB and EK-G conducted the research and implemented databases. PR performed statistical analyses and drafted the manuscript. All authors critically helped in the interpretation of results, revised the manuscript and provided relevant intellectual input. They all read and approved the final manuscript. EK-G supervised the study, had primary responsibility for the final content, she is the guarantor.

Funding The NutriNet-Santé study is supported by the following public institutions: French Ministry of Health (DGS), Santé Publique France, the National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the National Institute for Agricultural Research (INRA), the National Conservatory of Arts and Crafts (CNAM) and the Sorbonne Paris Nord University. The BioNutriNet project was supported by the French National Research Agency (ANR) in the context of the 2013 Programme de Recherche Systèmes Alimentaires Durables (ANR-13-ALID-0001). Pauline Rebouillat is supported by a doctoral fellowship from Sorbonne Paris Nord University.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Appendix 1

Detailed explanation for the non-negative matrix factorization procedure

Non-negative Matrix Factorization is a non-supervised data decomposition method, proposed by Lee to deal with non-negative data using non-negativity constraints.

This method is relevant for non-negative data with excess zeros and measurement error such as exposure to pesticides constrained by the detection limits of dosing techniques.

The purpose of NMF is to explain observed data through a limited number of components approximating the original data as accurately as possible.

The matrix representing the basis components and the matrix of mixture coefficients are constrained to have non-negative values, and no orthogonality or independence constraints are imposed on the basis components.

Let X be a matrix $(n \times p)$ containing only non-negative values and without a row or column containing only 0 and r a relatively small integer $< n$ and $< p$.

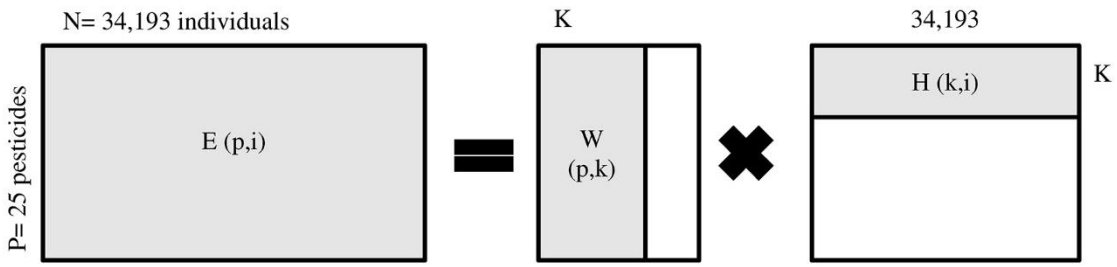
The non-negative factorization of matrix X is the search for two matrices W $(n \times r)$ and H $(r \times p)$ containing only positive or zero values and whose product approaches X so that $X \approx WH$.

The factorization is solved by searching for a local optimum of the optimization problem:

$$\min W, H \geq 0[L(X, WH)].$$

L is a loss function measuring approximation quality. Since the objective is usually to reduce the dimension of the original data, the factorization rank r is in practice often chosen such that $r < \min(n, p)$. This equation is solved by a multiplicative algorithm based on a gradient descent approach.

In this study of dietary pesticide profiles, W would be the total dietary exposure to the 25 selected pesticides (previously obtained after combining contamination values for each food and foods consumed by each participant) and H the number of individuals

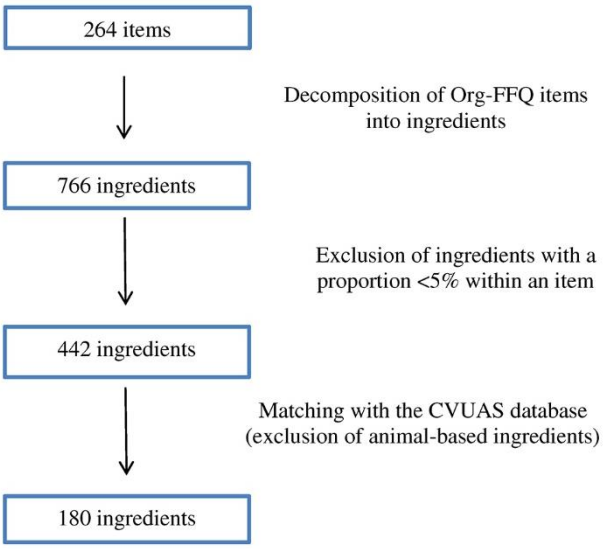


K, the number of NMF Components.
(Adapted from Zetlaoui et al. 2011).

Appendix 2

Flowchart for the decomposition of ingredients and matching

Selected Ingredients included in the pesticides database:



References

1. Popp J, Pető K, Nagy J (2013) Pesticide productivity and food security. A review. Agron Sustain Dev 33:243–255. https://doi.org/10.1007/s13593-012-0105-x
2. Eurostat—Tables, Graphs and Maps Interface (TGM) map. https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/mapToolClosed.do?tab=map&init=1&plugin=1&language=en&pcode=tai02&toolbox=types. Accessed 28 Jun 2019
3. L'utilisation des pesticides en France : état des lieux et perspectives de réduction. https://agriculture.gouv.fr/lutilisation-des-pesticides-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-de-reduction. Accessed 9 Oct 2019
4. Collectif INSERM. Pesticides : Effets sur la santé, une expertise collective de l'Inserm. Salle Presse Inserm. 2013. https://presse.inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-linserm/8463/
5. Garnett T (2013) Food sustainability: problems, perspectives and solutions. Proc Nutr Soc 72:29–39. https://doi.org/10.1017/S0029665112002947
6. Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M et al (2018) Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low-dose pesticide cocktail in mice: sexual dimorphism and role of the constitutive androstane receptor. Environ Health Perspect 126:067007. https://doi.org/10.1289/EHP2877
7. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A et al (2011) Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. Int J Environ Res Public Health 8:2265–2303. https://doi.org/10.3390/ijerph8062265
8. Mostafalou S, Abdollahi M (2013) Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. Toxicol Appl Pharmacol 268:157–177. https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025
9. van der Marianne M, Maartje B, Hans K et al (2012) Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. Environ Health Perspect 120:340–347. https://doi.org/10.1289/ehp.1103881
10. Ntzani EE, CMN G, Evangelou E, Tzoulaki I (2013) Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. EFSA Support Publ 10:497E. https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2013.EN-497
11. Nougadère A, Sirot V, Kadar A et al (2012) Total diet study on pesticide residues in France: levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. Environ Int 45:135–150. https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.02.001
12. EU Pesticides database - European Commission. https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN. Accessed 27 Sep 2019
13. Crépet A, Tressou J, Graillot V et al (2013) Identification of the main pesticide residue mixtures to which the French population is exposed. Environ Res 126:125–133. https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.008
14. Traoré T, Béchaux C, Sirot V, Crépet A (2016) To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study. Food Chem Toxicol 98:179–188. https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.10.028
15. (2017) The 2015 European Union report on pesticide residues in food. In: Eur. Food Saf. Auth. https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4791. Accessed 28 Jun 2019
16. Institut National de l'Origine et de la Qualité (INAO), Institut de l'Agriculture et de l'Alimentation Biologiques (ITAB) (2018). Guide des produits deprotection des cultures utilisables en France en Agriculture Biologique. http://www.itab.asso.fr/divers/Guide_Intrants_Inao_Mai2018.pdf. Accessed 3 Oct2019
17. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S et al (2010) The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. BMC Public Health 10:242. https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-242
18. Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E et al (2010) Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol 25:287–296. https://doi.org/10.1007/s10654-010-9433-9
19. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C et al (2011) Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. Br J Nutr 105:1055–1064. https://doi.org/10.1017/S0007114510004617
20. Vergnaud A-C, Touvier M, Méjean C et al (2011) Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. Int J Public Health 56:407–417. https://doi.org/10.1007/s00038-011-0257-5
21. Kesse-Guyot E, Castetbon K, Touvier M et al (2010) Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. Ann Nutr Metab 57:153–162. https://doi.org/10.1159/000321680
22. Baudry J, Méjean C, Allès B et al (2015) Contribution of Organic Food to the Diet in a Large Sample of French Adults (the NutriNet-Santé Cohort Study). Nutrients 7:8615–8632. https://doi.org/10.3390/nu7105417

23. Nutrinet-Santé E (2013) Table de Composition des Aliments de l'étude Nutrinet-Santé (Nutrinet-Santé Study Food Composition Database). Economica, Paris
24. Verger EO, Mariotti F, Holmes BA et al (2012) Evaluation of a diet quality index based on the probability of adequate nutrient intake (PANDiet) using national French and US dietary surveys. PLoS One. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042155
25. De Gavelle E, Huneau J-F, Mariotti F (2018) Patterns of protein food intake are associated with nutrient adequacy in the general french adult population. Nutrients 10:226. https://doi.org/10.3390/nu10020226
26. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D et al (2014) A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. Am J Clin Nutr 100(Suppl 1):320S–S328. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071431
27. UA-BW | CVUA Stuttgart (Startseite). https://www.cvuas.de/pub/default.asp?subid=1. Accessed 29 May 2019
28. European Food Safety Authority (2015) The 2015 European union report on pesticide residues in food. EFSA J 15:e04791. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4791
29. (2016) The 2014 European union report on pesticide residues in food. EFSA J 14:e04611. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4611
30. Baudry J, Pointereau P, Seconda L et al (2019) Improvement of diet sustainability with increased level of organic food in the diet: findings from the BioNutriNet cohort. Am J Clin Nutr 109:1173–1188. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy361
31. Bognár A (2002) Tables on weight yield of food and retention factors of food constituents for the calculation of nutrient composition of cooked foods (dishes). BFE, Karlsruhe, Germany. http://www.fao.org/uploads/media/bognar_bfe-r-02-03.pdf
32. Bergström L (1994) Nutrient losses and gains in the preparation of foods. Rapport 32/94. Livsmedelsverket (National Food Administration), Uppsala. http://www.fao.org/uploads/media/Bergstroem_1994_32_Livsmedelsverket_nutrient_losses_and_gains.pdf
33. GEMS/Food-EURO (1995) Second workshop on reliable evaluation of low-levelcontamination of food. Report on a workshop in the frame of GEMS/Food-EURO.Kulmbach, Federal Republic of Germany, 26–27 March 1995
34. European Food Safety Authority (2010) Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances: Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. EFSA J 8:1557
35. Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). La macro SAS CALMAR. https://www.insee.fr/fr/information/2021902. Accessed 28 June 2019
36. Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (2009) French national census data. [Internet]. https://www.insee.fr/fr/ppp/bases-dedonnees/recensement/populations-legales/default.asp?annee=2009. Accessed 28 June 2019
37. Seung D, Lee L (2001) Algorithms for non-negative matrix factorization. Adv Neural Inf Process Syst 13:556–562
38. Zetlaoui M, Feinberg M, Verger P, Clémençon S (2011) Extraction of food consumption systems by nonnegative matrix factorization (NMF) for the assessment of food choices. Biometrics 67:1647–1658. https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2011.01588.x
39. Khattree R, Naik DN (2000) Multivariate data reduction and discrimination with SAS software, 1st edn. Wiley-SAS, Cary
40. Gaujoux R, Seoighe C (2010) A flexible R package for nonnegative matrix factorization. BMC Bioinform 11:367. https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-367
41. Willett W, Stampfer MJ (1986) Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. Am J Epidemiol 124:17–27. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114366
42. Dolnicar S (2002) A review of unquestioned standards in using cluster analysis for data-driven market segmentation. https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1286&context=commpapers. Accessed 20 June 2020
43. Béchaux C, Zetlaoui M, Tressou J et al (2013) Identification of pesticide mixtures and connection between combined exposure and diet. Food Chem Toxicol 59:191–198. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.006
44. Curl CL, Beresford SAA, Fenske RA et al (2015) Estimating pesticide exposure from dietary intake and organic food choices: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Environ Health Perspect 123:475–483. https://doi.org/10.1289/ehp.1408197
45. Barański M, Średnicka-Tober D, Volakakis N et al (2014) Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. Br J Nutr 112:794–811. https://doi.org/10.1017/S0007114514001366
46. Baudry J, Debrauwer L, Durand G et al (2018) Urinary pesticide concentrations in French adults with low and high organic food consumption: results from the general population-based NutriNet-Santé. J Expo Sci Environ Epidemiol. https://doi.org/10.1038/s41370-018-0062-9
47. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K et al (2015) Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. J Epidemiol Community Health 69:893–898. https://doi.org/10.1136/jech-2014-205263
48. Boizot-Szantai C, Hamza O, Soler L-G (2017) Organic consumption and diet choice: an analysis based on food purchase data in France. Appetite 117:17–28. https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.06.003
49. Agence Bio (2015) Baromètre de Consommation et de Perception des Produits Biologiques en France. https://www.agencebio.org/sites/default/files/upload/documents/4_Chiffres/BarometreConso/barometre_agence_bio_public.pdf. Accessed 28 June 2019
50. Valcke M, Bourgault M-H, Rochette L et al (2017) Human health risk assessment on the consumption of fruits and vegetables containing residual pesticides: a cancer and non-cancer risk/benefit perspective. Environ Int 108:63–74. https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.023
51. Reiss R, Johnston J, Tucker K et al (2012) Estimation of cancer risks and benefits associated with a potential increased consumption of fruits and vegetables. Food Chem Toxicol 50:4421–4427. https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.055
52. Arena M, Auteri D, Barmaz S et al (2018) Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide. Bordeaux mixture EFSA J 16:e05152. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5152
53. Yigit N, Velioglu YS (2019) Effects of processing and storage on pesticide residues in foods. Crit Rev Food Sci Nutr. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1702501

6) Tableaux supplémentaires

Tableau 14 : [Tableau supplémentaire 1 Article 1] Statistiques descriptives pour l'exposition journalière estimée (en µg/kg de poids/jour) selon les clusters, scénario « Lower-Bound », Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)

	Echantillon total (n=34 193)	**Cluster 1** (50.70%)[1]	**Cluster 2** (27.58%)[1]	**Cluster 3** (2.20%)[1]	**Cluster 4** (8.27%)[1]	**Cluster 5** (11.20%)[1]	**Cluster 6**[2] (0.05%)[1]
Variable	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**
Acetamiprid	0,0446 (0,0605)	0,0244 (0,0284)	0,0432 (0,0413)	0,0890 (0,0973)	0,1315 (0,1068)	0,0657 (0,0683)	*0,1302 (0,0893)*
Anthraquinone	0,0005 (0,0014)	0,0005 (0,0014)	0,0006 (0,0013)	0,0006 (0,0020)	0,0005 (0,0012)	0,0006 (0,0015)	*0,0004 (0,0010)*
Azadirachtin	0,0003 (0,0004)	0,0003 (0,0004)	0,0003 (0,0004)	0,0004 (0,0005)	0,0006 (0,0007)	0,0003 (0,0004)	*0,0005 (0,0008)*
Azoxystrobin	0,0443 (0,0530)	0,0254 (0,0211)	0,0588 (0,0472)	0,1478 (0,1856)	0,0333 (0,0278)	0,0812 (0,0636)	*0,2842 (0,4802)*
Boscalid	0,1128 (0,1095)	0,0726 (0,0567)	0,1454 (0,1314)	0,2849 (0,2113)	0,1005 (0,0749)	0,1877 (0,1252)	*0,4849 (0,2533)*
Carbendazim	0,0439 (0,0463)	0,0274 (0,0237)	0,0436 (0,0332)	0,0838 (0,0727)	0,1095 (0,0762)	0,0628 (0,0518)	*0,1213 (0,0647)*
Chlorpropham	0,0666 (0,0740)	0,0559 (0,0615)	0,0812 (0,0853)	0,1065 (0,1640)	0,0460 (0,0484)	0,0868 (0,0742)	*0,0901 (0,0480)*
Chlorpyrifos	0,0629 (0,0587)	0,0312 (0,0278)	0,0705 (0,0342)	0,2323 (0,0831)	0,0931 (0,0612)	0,1299 (0,0506)	*0,7237 (0,1796)*
Cypermethrin	0,0654 (0,0859)	0,0371 (0,0415)	0,0611 (0,0556)	0,1285 (0,1350)	0,1957 (0,1499)	0,0946 (0,0966)	*0,1919 (0,1166)*
Cyprodinil	0,0699 (0,0803)	0,0433 (0,0375)	0,0917 (0,0987)	0,1830 (0,1709)	0,0600 (0,0507)	0,1208 (0,1019)	*0,2864 (0,1758)*
Difenoconazole	0,0157 (0,0156)	0,0099 (0,0100)	0,0190 (0,0175)	0,0380 (0,0285)	0,0205 (0,0145)	0,0253 (0,0163)	*0,0673 (0,0355)*
Dimethoate Ometoate	0,0080 (0,0113)	0,0043 (0,0050)	0,0084 (0,0122)	0,0195 (0,0212)	0,0200 (0,0156)	0,0126 (0,0126)	*0,0300 (0,0148)*
Fenhexamid	0,0943 (0,1435)	0,0527 (0,0689)	0,1296 (0,1786)	0,2834 (0,3294)	0,0794 (0,0952)	0,1687 (0,1855)	*0,2217 (0,1324)*
Glyphosate	0,0036 (0,0052)	0,0029 (0,0045)	0,0042 (0,0054)	0,0074 (0,0132)	0,0033 (0,0041)	0,0050 (0,0055)	*0,0104 (0,0060)*
Imazalil	0,7531 (0,9396)	0,2427 (0,1775)	0,9272 (0,2856)	4,3220 (1,3986)	0,4090 (0,3212)	2,1222 (0,5169)	*16,6824 (4,6743)*
Imidacloprid	0,0778 (0,0743)	0,0443 (0,0434)	0,0985 (0,0677)	0,1854 (0,1494)	0,1071 (0,0690)	0,1357 (0,0962)	*0,1943 (0,0757)*
Iprodione	0,1317 (0,1657)	0,0744 (0,0758)	0,1770 (0,1936)	0,3807 (0,3628)	0,1118 (0,1061)	0,2412 (0,2084)	*1,0611 (1,0110)*
Malathion	0,0003 (0,0004)	0,0002 (0,0002)	0,0004 (0,0003)	0,0011 (0,0017)	0,0003 (0,0004)	0,0006 (0,0004)	*0,0033 (0,0012)*
Methamidophos	0,0003 (0,0003)	0,0002 (0,0003)	0,0003 (0,0004)	0,0004 (0,0004)	0,0002 (0,0003)	0,0003 (0,0004)	*0,0002 (0,0003)*
Profenofos	0,0000 (0,0000)	0,0000 (0,0000)	0,0001 (0,0000)	0,0002 (0,0001)	0,0000 (0,0000)	0,0001 (0,0000)	*0,0007 (0,0002)*
Pyrethrins	0,0022 (0,0021)	0,0021 (0,0020)	0,0023 (0,0020)	0,0024 (0,0030)	0,0028 (0,0021)	0,0024 (0,0023)	*0,0012 (0,0014)*
Spinosad	0,1265 (0,1659)	0,0927 (0,1020)	0,0928 (0,0950)	0,1569 (0,2421)	0,4442 (0,2579)	0,1208 (0,1559)	*0,2679 (0,2807)*
Tebuconazole	0,0327 (0,0431)	0,0186 (0,0189)	0,0436 (0,0525)	0,0980 (0,0977)	0,0278 (0,0269)	0,0603 (0,0530)	*0,2366 (0,2066)*
Thiabendazole	0,2753 (0,3114)	0,0983 (0,0701)	0,3585 (0,1189)	1,4149 (0,6059)	0,1582 (0,1200)	0,7166 (0,1675)	*4,6185 (1,3723)*
Lambda - Cyhalothrin	0,0098 (0,0101)	0,0060 (0,0054)	0,0124 (0,0112)	0,0274 (0,0194)	0,0093 (0,0077)	0,0172 (0,0121)	*0,0657 (0,0385)*

[1] : Pourcentage pondéré de l'échantillon

[2] : Les résultats pour ce groupe doivent être traités avec prudence car la petite taille de l'échantillon peut conduire à des estimations peu fiables. ET : Ecart-Type

Les **Tableaux supplémentaires 2 et 3 de l'article 1** sont présentés en **Annexe 7** et **Annexe 8**.

7) Résultats additionnels (non-publiés)

Les figures ci-après n'étaient pas présentes dans la publication originale et constituent des visualisations additionnelles des résultats.

La **Figure 25** présente le profil des participants de BioNutriNet en termes de consommation d'aliments biologiques.

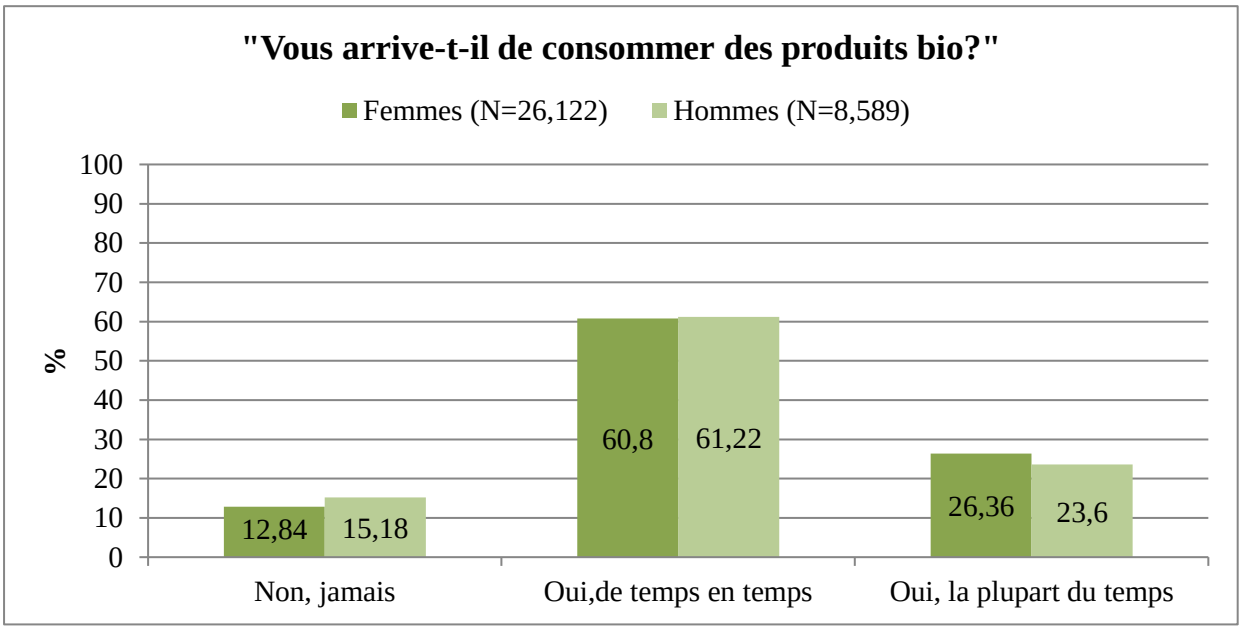
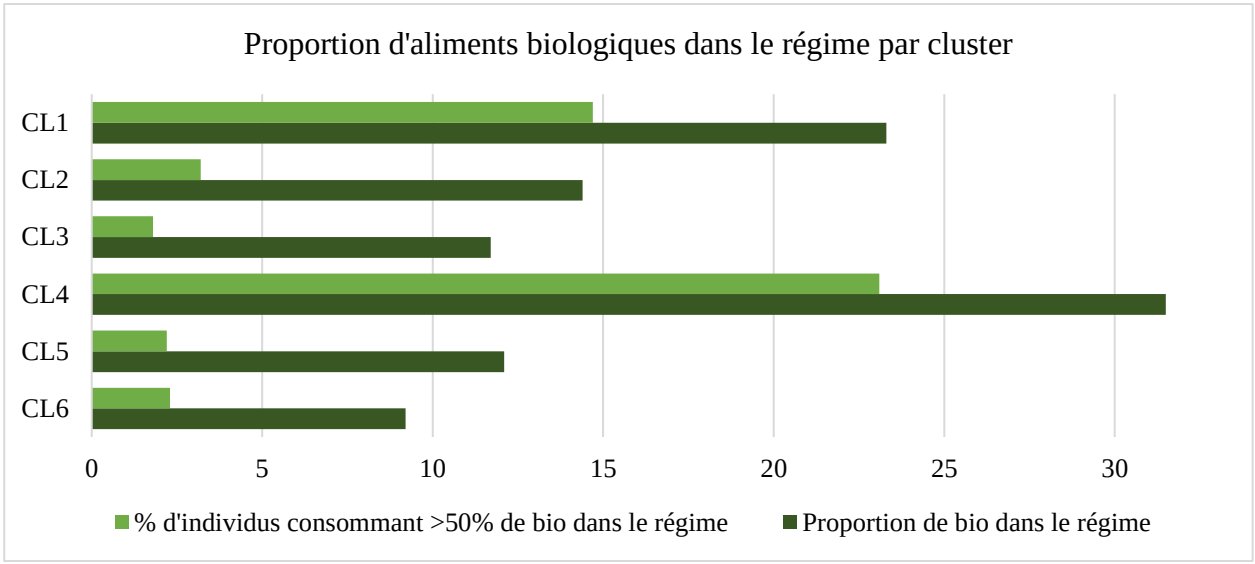


Figure 25: Consommation d'aliments biologiques dans la population BioNutriNet (N=34 711)

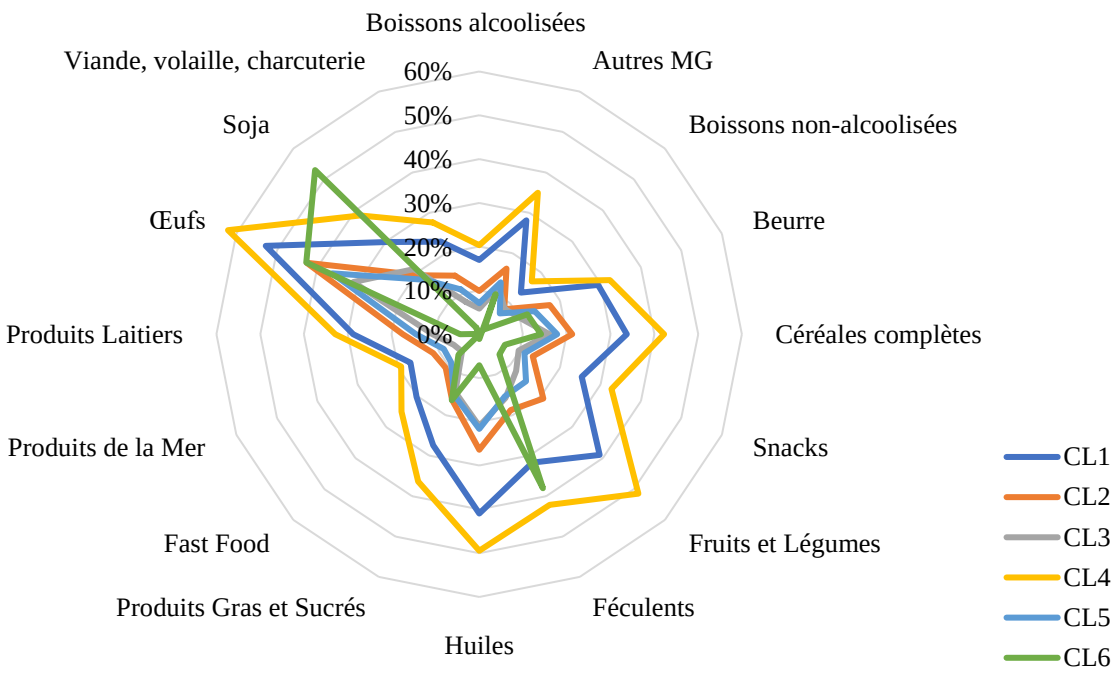
La **Figure 26** présente la proportion moyenne d'aliments biologiques dans le régime et le pourcentage d'individus consommant plus de 50% d'aliments issus de l'agriculture biologique.



Abréviations : CL : Cluster

Figure 26: Proportion d'aliments biologiques dans le régime par clusters, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)

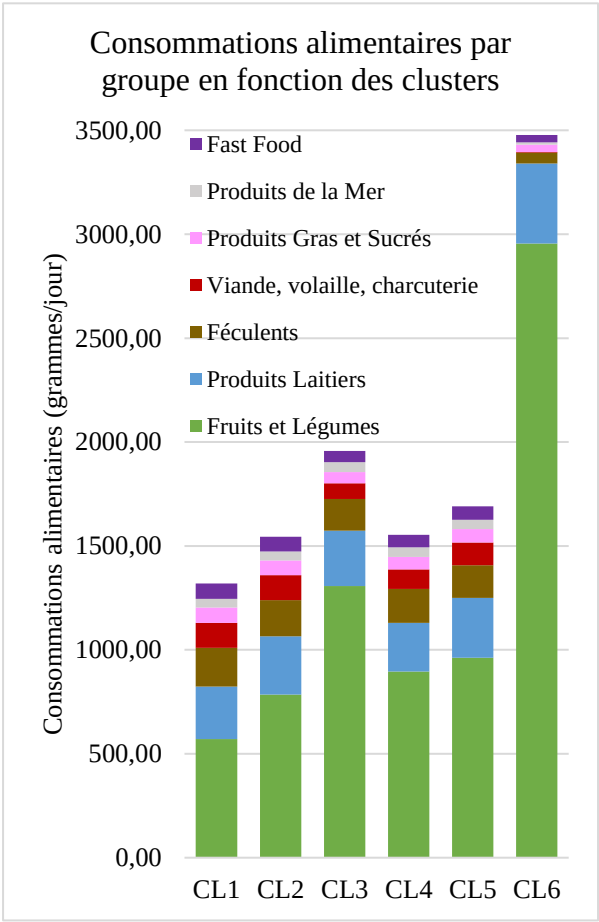
La **Figure 27** présente les proportions d'aliments biologiques dans le régime par groupes alimentaires et par clusters.



Abréviations : CL : Cluster

Figure 27: Proportion d'aliments biologiques dans le régime par groupes alimentaires (N=34 193), Etude NutriNet-

La **Figure 28** présente les consommations alimentaires moyennes ajustées sur l'apport énergétique sans alcool en fonction des clusters.



Abréviations : CL : Cluster

Figure 28: Consommations alimentaires moyennes par groupes alimentaires selon les clusters, (N=34 193), Etude NutriNet-Santé, 2014

II. Article 2 : Association prospective entre des profils d'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de cancer du sein post-ménopause dans la cohorte NutriNet-Santé

Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Touvier M, Deschasaux-Tanguy M, Latino-Martel P, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. **Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and postmenopausal breast-cancer risk in the NutriNet-Sante cohort.** *International Journal of Epidemiology*. 15 mars 2021. Disponible sur : http://doi.org/10.1093/ije/dyab015

1) Résumé

Contexte : Certains pesticides, utilisés en grandes quantités dans les pratiques agricoles actuelles dans toute l'Europe, sont soupçonnés d'avoir des effets néfastes sur la santé reproductive humaine (cancers du sein et de la prostate), par le biais de mécanismes de perturbation endocrinienne et de possibles propriétés cancérigènes, comme cela a été observé dans les milieux agricoles. Cependant, les données sur l'exposition aux pesticides alimentaires en lien avec le risque de cancer du sein font défaut pour la population générale.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées de la cohorte NutriNet-Santé.

Méthodes : En 2014, les participantes ont rempli un fréquentiel alimentaire semi-quantitatif auto-administré (FFQ-Bio), qui permettait de distinguer les aliments conventionnels et biologiques consommés. Les expositions à 25 substances actives, présentes dans des produits phytosanitaires autorisés dans l'Union Européenne, ont été estimées grâce à une base de données de résidus de pesticides tenant compte des pratiques agricoles, provenant du *Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt* Stuttgart, en Allemagne.

La Factorisation par Matrices Non-négatives (NMF), particulièrement adaptée aux données comportant un excès de zéros, a été utilisée pour établir les profils d'exposition. Les quintiles des quatre composantes NMF obtenues ont été introduits dans des modèles de Cox estimant les rapports de risques (Hazard Ratios, HR) et un intervalle de confiance à 95% (IC 95%), ajustés pour les facteurs de confusion connus.

Résultats : Au total, 13 149 femmes ménopausées ont été incluses dans l'analyse (169 cas de cancer du sein, durée de suivi médiane=4,83 ans). Une association négative entre la composante NMF 3, reflétant une faible exposition aux pesticides de synthèse, et le risque de cancer du sein

post-ménopause a été mise en évidence (HR_{Q5}=0,57 ; IC 95% (0,34 ; 0,93), p-tendance=0,006). Une association positive entre la composante NMF 1 (fortement corrélée au chlorpyriphos, à l'imazalil, au malathion, au thiabendazole) et le risque de cancer du sein post-ménopause a été observée spécifiquement chez les femmes en surpoids et obèses (HR_{Q5}=4,13 ; IC 95% (1,50 ; 11,44), p-tendance=0,006). Aucune association n'a été détectée pour les autres composantes.

Conclusions : Ces associations suggèrent un rôle potentiel de l'exposition aux pesticides alimentaires sur le risque de cancer du sein. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier les mécanismes et confirmer ces résultats dans d'autres populations.

2) Résultats

[Les tableaux principaux de l'article sont dans l'article, partie **5)** Article original. Le tableau supplémentaire 1 est présenté dans la partie **6)** Tableaux supplémentaires et les **Tableaux supplémentaires 2 à 12** de l'**Annexe 9** à l'**Annexe 19**.]

Caractéristiques des participants :

Les caractéristiques sociodémographiques des participantes sont présentées dans le **Tableau 1 de l'article** (**Tableau 15**, page 123**)**. Au total, 13 149 femmes ménopausées ont été incluses dans les analyses ; 169 cancers du sein post-ménopause ont été diagnostiqués pendant le suivi (moyenne ± écart-type : 4,35 ±1,06 ans ; médiane : 4,83 ans). L'âge moyen au début du suivi était de 60,5 ans (écart-type=7,39). La majorité des individus avait un diplôme d'études supérieures, était à la retraite, vivait dans des unités urbaines de plus de 200 000 habitants et n'avait jamais fumé pour 49% d'entre eux. Un tiers de l'échantillon était en surpoids ($IMC \geq 25$ kg/m²). Les niveaux d'activité physique les plus fréquents étaient « élevés » et « modérés ». Globalement, aucune différence significative n'a été trouvée entre les cas et les non-cas pour les caractéristiques sociodémographiques. Les caractéristiques nutritionnelles des cas et des non-cas sont présentées dans le **Tableau supplémentaire 1 de l'article** (**Tableau 21** présenté dans la partie **II.6)**). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les cas et les non-cas, excepté pour la proportion d'aliments biologiques dans le régime alimentaire.

Les valeurs absolues pour l'exposition estimée aux pesticides alimentaires pour les cas et les non-cas sont présentées dans le **Tableau 2 de l'article** (**Tableau 16**, page 124). Entre autres, les pesticides présentant les moyennes d'exposition les plus élevées chez les cas et les non-cas étaient le boscalid, l'iprodione, le spinosad, le thiabendazole et l'imazalil.

Les corrélations entre les 4 composantes extraites par NMF et l'exposition aux pesticides sont présentées dans le **Tableau 3 de l'article** (**Tableau 17**, page 125). Les pesticides tels que le chlorpyriphos, l'imazalil, le malathion, le profenofos, le thiabendazole étaient fortement corrélés avec la composante NMF 1. Pour la composante NMF 2, les pesticides fortement corrélés étaient l'azoxystrobine, le boscalid, le cyprodinil, le difénoconazole, le fenhexamid, l'iprodione, le tébuconazole, et la lambda-cyhalothrine. La composante NMF 3 était caractérisée par de faibles corrélations avec les pesticides de synthèse et une forte corrélation avec le spinosad, pesticide autorisé en agriculture biologique. Pour la composante NMF 4, des corrélations élevées avec l'acétamipride, le carbendazime, le chlorpyriphos, la cyperméthrine, le diméthoate/ométhoate ont été observées.

Les quintiles pour chaque composante NMF présentaient des caractéristiques spécifiques. Pour information, les profils socio-démographiques et alimentaires sont présentés pour les quintiles de chaque composante NMF dans les **Tableaux supplémentaires 2 à 9 de l'article** (présentés en **Annexe 9** à **Annexe 16**): **Tableaux supplémentaires S2-S3** (**Annexe 9** et **Annexe 10**) pour la composante NMF 1, **S4-S5** (**Annexe 11** et **Annexe 12**) pour la composante NMF 2, **S6-S7** (**Annexe 13** et **Annexe 14**) pour la composante NMF 3, et **S8-S9** (**Annexe 15** et **Annexe 16**) pour la composante NMF 4. Nous pouvons noter des associations linéaires négatives et positives entre la proportion d'aliments biologiques et les composantes NMF 1-2 et 3 respectivement.

Les valeurs absolues des expositions aux pesticides alimentaires estimées selon les quintiles de chaque composante sont présentées dans les **Tableaux supplémentaires S10 et S11** (**Annexe 17** et **Annexe 18**).

Les corrélations entre les apports alimentaires pour 33 groupes d'aliments et les composantes NMF sont présentées dans le **Tableau supplémentaire S12** (**Annexe 19**).

<u>Associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de cancer du sein :</u>

Le **Tableau 4 de l'article** (**Tableau 18**, page 126) présente les rapports de risque (HR) pour les associations entre les composantes NMF et le risque de cancer du sein post-ménopause, avec plusieurs niveaux d'ajustement. Une association positive significative a été trouvée pour le cinquième quintile de la composante NMF 1, HR=1,73, IC 95% (1,05 ; 2,84). En ce qui concerne la composante NMF 3, les participants du cinquième quintile présentaient des risques significativement plus faibles (HR=0,57, IC 95% (0,34 ; 0,93), p de tendance p=0,006) de cancer du sein post-ménopause par rapport au premier quintile ($p<0,05$). Les HR pour les

cinquièmes quintiles des composantes NMF 2 et 4 étaient HR 0,96, IC 95% (0,59 ; 1,56), p-tendance : 0,30 et HR 0,65, IC 95% (0,38 ; 1,12), p-tendance : 0,13.
Des ajustements supplémentaires sur la qualité de l'alimentation (avec le score sPNNS-GS2, modèle 2), et sur le fait de résider dans une zone agricole (modèle 3) n'ont pas modifié les résultats (**Tableau 4 de l'article** (**Tableau 18**, page 126**)**.

Plusieurs interactions entre les composantes NMF et d'autres variables ont été testées dans les modèles (score provégétarien, sPNNS-GS2, IMC≥25 vs IMC<25). Une interaction significative a été trouvée entre l'IMC et la composante NMF 1 (p d'interaction avec l'IMC en 2 catégories = 0,004) sur le risque de cancer du sein post-ménopause. Des analyses stratifiées ont donc été réalisées, avec un seuil de 25 kg/m², et les résultats sont présentés dans le **Tableau 5 de l'article** (**Tableau 19**, page 127). Les associations entre la composante NMF 1 et le risque de cancer du sein post-ménopause étaient significatives chez les personnes ayant un IMC≥25 kg/m² uniquement, avec un risque plus élevé pour le cinquième quintile et le quatrième quintile par rapport au premier quintile, $HR_{\text{Quintile 5 vs Quintile 1}}$: 4,13 (IC 95% (1,50 ; 11,44)) et $HR_{\text{Quintile 4 vs Quintile 1}}$: 3,02 (IC 95% (1,08 ; 8,47)), p-tendance p=0,006 (**Tableau 5 de l'article** (**Tableau 19**, page 127)).

Analyses de sensibilité :

Après exclusion des cas de cancer survenus moins d'un an après le début du suivi, les HR étaient similaires mais une probable perte de puissance statistique n'a pas permis d'atteindre la significativité (**Tableau 6 de l'article** (**Tableau 20**, page 128)). D'autres ajustements pour le pourcentage d'aliments ultra-transformés, ou le score provégétarien, n'ont pas modifié les résultats de manière significative.

3) Discussion des résultats

Dans cette large population de femmes françaises ménopausées, nous avons trouvé des associations négatives significatives entre la composante NMF 3 (reflétant une faible exposition à plusieurs pesticides de synthèse) et le risque de cancer du sein post-ménopause. Après stratification sur l'IMC (seuil de 25 kg/m^2), une association positive entre la composante NMF 1 (reflétant l'exposition au chlorpyriphos, à l'imazalil, au malathion, au thiabendazole) et le risque de cancer du sein post-ménopause a été trouvée chez les femmes en surpoids et obèses. Aucune association significative n'a été détectée pour les autres composantes.

À notre connaissance, la présente étude est la première à examiner différents profils d'exposition aux pesticides, en tenant compte du mode de production des aliments, en relation avec le risque de cancer du sein dans la population générale. Ainsi, nos résultats ne peuvent pas être directement comparés à la littérature scientifique antérieure.

Cependant, certaines études ont été menées pour examiner les associations entre l'exposition professionnelle, résidentielle ou domestique aux pesticides et les risques de cancer du sein. Les études se sont largement concentrées sur les pesticides organochlorés (OC) et les métabolites associés (par exemple le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), le Dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), le β-Hexachlorocyclohexane (β-HCH), l'Hexachlorobenzène (HCB), le Pentachlorothioanisole (PCTA), à présent interdits dans l'Union Européenne, rapportant un risque de cancer du sein plus élevé pour les utilisateurs (utilisation personnelle ou professionnelle) (Arrebola et al., 2015; Charlier, 2003; Parada et al., 2016).

Les risques de cancer du sein se sont révélés plus élevés en cas d'exposition aux pesticides organochlorés (utilisation vs jamais d'utilisation) dans une étude publiée par Engel et al (2005), menée dans une population de femmes d'agriculteurs (Engel et al., 2005). Dans cette étude, les risques de cancer du sein sont également apparus plus élevés pour la famille des pesticides organophosphorés dans son ensemble. Lorsque l'analyse a été effectuée sur les composés pris séparément, l'association n'était significative que pour le malathion. Une stratification sur le statut ménopausique a été effectuée et a montré des risques plus élevés chez les femmes ménopausées dont les maris utilisaient des OC et également des pesticides organophosphorés tels que le chlorpyrifos, le diazinon et le malathion. Dans notre étude, la composante NMF 1, positivement corrélée au malathion et au chlorpyriphos (coefficients de corrélation respectifs de 0,76 et 0,73), était significativement associée au risque de cancer du sein chez les participantes ayant un IMC ≥ 25 kg/m².

Par ailleurs, dans des analyses menées en 2015 par Lerro et al., dans le cadre de l'*Agricultural Health Study* (Lerro et al., 2015), les femmes d'agriculteurs dont le mari utilisait des pesticides organophosphorés avaient un risque de cancer du sein plus élevé par rapport aux femmes d'agriculteurs dont le mari n'utilisait jamais de pesticides organophosphorés (RR= 1,20, 95%CI (1,01 ; 1,43)). Cependant, dans cette étude, lorsque les pesticides étaient considérés séparément (malathion, chlorpyriphos, terbufos), les associations avec le risque de cancer du sein n'étaient plus significatives, sauf pour le chlorpyriphos, et particulièrement pour le risque de cancer du sein à récepteurs négatifs aux œstrogènes et récepteurs négatifs à la progestérone (ER-/PR-).

Ces observations pourraient être interprétées comme des effets synergiques mis en évidence dans certaines études toxicologiques lors de l'exposition à des mélanges de résidus de pesticides (Hernández et al., 2013; Lukowicz et al., 2018; Rizzati et al., 2016). Dans la même étude de Lerro et al., après stratification sur le statut ménopausique, une association significative entre l'utilisation de tout pesticide organophosphoré et des risques plus élevés de cancer du sein a été observée chez les femmes ménopausées. De nouveau, aucune association significative entre les pesticides organophosphorés pris séparément et le risque de cancer du sein n'ont été trouvées. Une autre étude récente a également constaté des risques plus élevés chez les femmes exposées au chlorpyrifos par rapport à celles qui n'y étaient pas exposées (OR = 3,22 ; IC 95 % (1,38 ; 7,53) (Tayour et al., 2019). Ces résultats sont cohérents avec nos résultats suggérant une association entre la composante NMF 1 (reflétant l'exposition au chlorpyriphos, à l'imazalil, au malathion, au thiabendazole) et le risque de cancer du sein post-ménopause.

Il est intéressant de noter qu'après l'exclusion des cas précoces (survenus moins d'un an après le début du suivi), une baisse importante a été observée pour le $HR_{\text{Quintile 5 vs Quntile 1}}$ pour la composante NMF 1 passant de 1,73 à 1,37. Il est possible que les cas exclus aient présenté des caractéristiques nutritionnelles et de santé très spécifiques liées à un diagnostic proche et à une probable détérioration de leur santé. Nous devons également indiquer que le Quintile 5 a perdu plus de cas que les autres quintiles (42 cas contre 31), ce qui pourrait d'une certaine manière influencer l'analyse.

Dans notre étude, les hypothèses possibles pour expliquer les associations négatives entre la composante NMF 3 et le risque de cancer du sein post-ménopause reposent sur le fait qu'en plus d'être fortement corrélée avec certains pesticides utilisés en agriculture biologique (c'est-à-dire les pyréthrines naturelles, le spinosad), cette composante est également négativement corrélée avec plusieurs pesticides de synthèse (azoxystrobine, chlorpropham, méthamidophos). Les participants ayant un score élevé pour la composante 3, semblent généralement moins exposés aux pesticides de synthèse étudiés mais aussi moins exposés aux pesticides à forte toxicité suspectée tels que le chlorpyriphos, l'imazalil, et le malathion. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude, menée dans la cohorte NutriNet-Santé en 2018, qui a rapporté une association négative entre un score élevé d'aliments biologiques dans le régime et le risque de cancer du sein post-ménopause ($HR_{\text{Quintile4}}$= 0,66 ; IC 95% (0,45 ; 0,96)) (Baudry, Assmann, et al., 2018). L'une des hypothèses formulées pour cette association était que la réglementation sur l'agriculture biologique entraîne une fréquence moindre ou une absence de résidus de pesticides dans les aliments biologiques par rapport aux aliments conventionnels (« The 2015

European Union Report on Pesticide Residues in Food », 2017). Nos résultats actuels sont donc en accord avec cette hypothèse. De plus, les effets étaient d'une ampleur comparable entre les deux études.

Les mécanismes sous-jacents à ces associations pourraient être liés aux propriétés cancérigènes de certains pesticides organophosphorés provoquant des dommages sur l'ADN, une dérégulation de l'apoptose cellulaire, des modifications épigénétiques (C. Ventura et al., 2019), une perturbation de la signalisation cellulaire (Clara Ventura et al., 2015), une liaison aux récepteurs nucléaires (récepteur des hydrocarbures aromatiques, AhR) (Moyano et al., 2020) ou une induction de stress oxydatif (Collectif Inserm, 2013; Sara Mostafalou & Abdollahi, 2013; Vakonaki et al., 2013). On peut noter que le CIRC a classé certains pesticides organophosphorés comme "probablement cancérogènes pour l'homme" (Groupe 2A) et "peut-être cancérogènes pour l'homme" (Groupe 2B) (Guyton et al., 2015). Le potentiel de perturbation endocrinienne des pesticides a également été décrit dans des études toxicologiques et récemment dans une revue de Yang et al. (Mnif et al., 2011; Yang et al., 2020), et pourrait être particulièrement impliqué dans la carcinogenèse mammaire hormono-dépendante, car certains pesticides sont connus pour imiter les fonctions des œstrogènes (C. Ventura et al., 2019; Clara Ventura et al., 2012). En effet, les fongicides azolés, dont fait partie l'imazalil, pour lequel nous avons trouvé des corrélations élevées avec la composante NMF 1, ont été associés à l'inhibition de la biosynthèse des œstrogènes dans certaines études (Egbuta et al., 2014). Ces pesticides sont également connus pour affecter l'activité mitochondriale et le statut d'oxydoréduction (Nakagawa & Moore, 1995).

Suite à une stratification sur l'IMC (seuil de 25 kg/m²), une association positive entre la composante 1 et le risque de cancer du sein post-ménopause a été observée chez les personnes en surpoids et obèses.

Plusieurs études ont trouvé des associations positives entre l'adiposité et les niveaux sanguins de pesticides organochlorés, les sujets en surpoids ayant des niveaux sanguins plus élevés de ces pesticides (Pelletier et al., 2003; Schildkraut et al., 1999). Cependant, il est peu probable que ce soit le cas pour les pesticides organophosphorés, qui ne s'accumulent pas dans le tissu adipeux. Il est possible qu'il existe un effet cumulatif entre l'obésité et l'exposition aux pesticides sur les risques de cancer. L'association spécifique chez les femmes en surpoids pourrait également s'expliquer par des différences d'activité de la paraoxonase 1 (PON1), car cette enzyme est impliquée dans le métabolisme des lipides, mais participe également à l'hydrolyse des composés organophosphorés (Eckerson et al., 1983). En effet, certaines études ont montré

des niveaux plus faibles de l'activité de la PON1 chez les patients en surpoids et obèses (Bajnok et al., 2008; Ferretti et al., 2005). En conséquence, la toxicité de ces pesticides pourrait être plus élevée pour ce sous-groupe.
Des données supplémentaires sont nécessaires sur les pesticides organophosphorés, afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette association et les effets modificateurs potentiels de l'IMC sur le cancer du sein.

Il convient de noter que les associations entre les composantes NMF 2 et 4 et le risque de cancer du sein post-ménopause n'étaient pas statistiquement significatives dans notre étude. Étant donné le manque d'études sur des mélanges spécifiques de pesticides en lien avec la santé humaine, il est difficile de savoir si cela peut être dû à des caractéristiques non cancérigènes spécifiques des pesticides étudiés ou au fait que la population n'est peut-être pas assez exposée pour subir des effets délétères sur sa santé.

4) Conclusion

Nous avons mis en évidence une association négative entre un profil de faible exposition aux pesticides de synthèse (par la composante NMF 3) et le risque de cancer du sein post-ménopause. Une association positive entre la composante 1 (fortement corrélée au chlorpyriphos, à l'imazalil, au malathion, au thiabendazole) et le risque de cancer du sein post-ménopause a également été observée spécifiquement chez les femmes en surpoids et obèses. Si cela est confirmé par d'autres études, certains profils de pesticides autorisés pourraient constituer des facteurs de risque dans des sous-groupes tels que ceux présentant une surcharge pondérale. Les associations observées doivent être étudiées dans d'autres études prospectives, dans des contextes différents, couplées à des études expérimentales pour compléter ces études d'observation afin de valider l'exposition estimée aux pesticides alimentaires. Une meilleure compréhension de l'impact des pesticides alimentaires sur la santé humaine pourrait déboucher sur des stratégies de prévention pour l'ensemble de la population par le biais de la réglementation ou des recommandations nutritionnelles.

5) Article original

International Journal of Epidemiology, 2021, 1–15
doi: 10.1093/ije/dyab015
Original Article

Original Article

Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and postmenopausal breast-cancer risk in the NutriNet-Santé cohort

Pauline Rebouillat [1,*], Rodolphe Vidal [2], Jean-Pierre Cravedi,[3] Bruno Taupier-Letage,[2] Laurent Debrauwer,[3] Laurence Gamet-Payrastre,[3] Mathilde Touvier,[1] Mélanie Deschasaux-Tanguy [1], Paule Latino-Martel,[1] Serge Hercberg,[1,4] Denis Lairon,[5] Julia Baudry[1] and Emmanuelle Kesse-Guyot [1]

[1]Sorbonne Paris Nord University, INSERM, INRAE, CNAM, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center—University of Paris (CRESS), 93017, Bobigny, France, [2]Institut de l'Agriculture et de l'Alimentation Biologiques (ITAB), Paris, France, [3]Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France, [4]Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, 93017 Bobigny, France and [5]Aix Marseille Université, INSERM, INRAE, C2VN, Marseille, France

*Corresponding author. Pauline REBOUILLAT, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), SMBH Université Sorbonne Paris Nord, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France. E-mail: p.rebouillat@eren.smbh.univ-paris13.fr

Editorial decision 21 January 2021; Accepted 27 January 2021

Abstract

Background: Some pesticides, used in large quantities in current agricultural practices all over Europe, are suspected of adverse effects on human reproductive health (breast and prostate cancers), through mechanisms of endocrine disruption and possible carcinogenic properties, as observed in agricultural settings. However, evidence on dietary pesticide exposure and breast cancer (BC) is lacking for the general population. We aimed to assess the associations between dietary exposure to pesticides and BC risk among postmenopausal women of the NutriNet-Santé cohort.

Methods: In 2014, participants completed a self-administered semi-quantitative food-frequency questionnaire distinguishing conventional and organic foods. Exposures to 25 active substances used in EU plant-protection products were estimated using a pesticide-residue database accounting for farming practices, from Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart, Germany. Non-negative matrix factorization (NMF), adapted for data with excess zeros, was used to establish exposure profiles. The four extracted NMF components' quintiles were introduced into Cox models estimating hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI), adjusted for known confounding factors.

© The Author(s) 2021; all rights reserved. Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association

Results: A total of 13 149 postmenopausal women were included in the analysis (169 BC cases, median follow-up = 4.83 years). Negative associations between Component 3, reflecting low exposure to synthetic pesticides, and postmenopausal BC risk were found [$HR_{Q5} = 0.57$; 95% CI (0.34; 0.93), p-trend = 0.006]. Positive association between Component 1 score (highly correlated to chlorpyrifos, imazalil, malathion, thiabendazole) and postmenopausal BC risk was found specifically among overweight and obese women [$HR_{Q5} = 4.13$; 95% CI (1.50; 11.44), p-trend = 0.006]. No associations were detected for the other components.

Conclusion: These associations suggest a potential role of dietary pesticide exposure on BC risk. Further research is needed to investigate the mechanisms and confirm these results in other populations.

Key words: Dietary exposure, pesticides, organic farming, epidemiology, breast cancer, environmental health

Key Messages

- Diet is considered the main exposure route for pesticide exposure in the general population. Dietary pesticide exposure has been rarely studied in relation to cancers.
- Non-negative matrix factorization (NMF), a method adapted for data with excess zeros, was used to characterize dietary pesticide-exposure profiles.
- We observed a reduction in the risk of postmenopausal breast cancer (BC) for NMF Component 3 (reflecting low exposure to several synthetic pesticides).
- A positive association between NMF Component 1 score (highly correlated to chlorpyrifos, imazalil, malathion, thiabendazole) and postmenopausal BC risk was observed specifically among overweight and obese women.
- For NMF Components 2 and 4, hazard ratios (HRs) were $HR_{\text{Quintile 5 vs Quintile 1}}$ 0.96, 95% confidence interval (CI) (0.59; 1.56), p-trend = 0.30 and $HR_{\text{Quintile 5 vs Quintile 1}}$ 0.65, 95% CI (0.38; 1.12), p-trend = 0.13.

Introduction

Large quantities of plant-protection products are used in current European agricultural practices.[1] In particular, France has high usage of pesticides, synthetic or natural, both in global tonnages (80 000 tons in 2018) and by surface area (4.45 kg/ha in 2018).[2–5]

Deleterious impacts of pesticides on human health have been evidenced. Various effects of pesticide-active substances have been documented, including genetic-material alteration, endocrine-disrupting effects, cell-apoptosis and cell-signalling dysregulation, and oxidative-stress induction.[4,6–8] These mechanisms have been shown to be involved in carcinogenesis.[9] Recently, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified many pesticides as 'probably carcinogenic to humans' (Group 2A) and 'possibly carcinogenic to humans' (Group 2B).[10] In addition, many pesticides exhibit endocrine-disruptor properties.[7]

Indeed, cancer is nowadays the first or second leading cause of premature death in many European countries. It is the first cause of mortality in France,[11–13] with breast cancer (BC) being the most common and leading cause of cancer death for women in France. Associations between occupational pesticide exposure in agricultural settings (involving respiratory and cutaneous exposure routes) and the occurrence of some locations of cancers (myeloma, non-Hodgkin lymphoma, prostate) were found in several studies.[14–19] Associations in agricultural settings with other cancer locations have been reported (stomach, oesophagus, liver, colorectal, etc.) and especially reproductive-system cancers (prostate, breast), potentially induced by endocrine-disruption mechanisms.[4,7,20] Notably, associations between BC risk and organophosphorus-pesticide (OP) exposure were found for farmers' wives in some studies.[21,22] However, in the general population, although food is considered to be the first exposure pathway, data are lacking on associations between dietary exposure to pesticides and cancer.[23,24] This may be explained by three main challenges. First, measuring pesticide-residue concentrations in food is expensive and tedious. In addition, it is difficult to measure pesticide mixtures (as opposed to compounds taken separately) but necessary, as it can potentially lead to synergistic

effects. Finally, data existing so far generally lack precision regarding the production system (conventional vs organic), limiting the proper estimation of pesticide exposure.

Recently, a study conducted in the NutriNet-Santé cohort showed protective associations between the high proportion of organic food in the diet and different types of cancers, including postmenopausal BC.[22] A hypothesis advanced to explain this association was the potentially lower concentrations of pesticide residues in plant organic foods.[25]

In that context, the purpose of this work was to study the associations between dietary pesticide-exposure profiles and BC risk among postmenopausal women included in the NutriNet-Santé cohort.

Material and methods

Study population

The NutriNet-Santé study is a web-based prospective cohort of adults launched in France in May 2009.[26] Inclusion criteria were to be aged ≥18 years and to speak French. A set of self-administered validated questionnaires[27–29] was completed online by participants at baseline and repeated every year. Complementary questionnaires were regularly proposed concerning dietary behaviours and specific health issues during follow-up.

Dietary-intake assessment

A 264-item web-based self-administered semi-quantitative food-frequency questionnaire (Org-FFQ) distinguishing organic and conventional foods was sent to the participants between June and December 2014. The Org-FFQ has been extensively described elsewhere.[30] Briefly, it was elaborated on the basis of an existing validated FFQ[31] to which a five-point ordinal scale was added to measure the frequency of organic-food consumption. For each item, participants provided their frequency of consumption and the quantity consumed, helping with photographs showing different portion sizes.[32] For food and beverages with an existing organic version (labelled), participants answered the question 'How often was the product of organic origin?' by selecting one of the five following frequency modalities: never, rarely, half-of-time, often or always. The organic-food consumption was then obtained by attributing the respective percentages, 0, 25, 50, 75 and 100, to the modalities. Weighting and sensitivity analyses for the Org-FFQ have been published elsewhere.[30]

All food and beverage items were aggregated into 33 food groups. Nutritional values were obtained from a published food-composition database.[33] A global proportion (as weight) of organic food in the diet was calculated as well as the proportion of organic food for each food group.

Pesticide-exposure assessment

Dietary pesticide exposure was estimated by combining dietary intakes of each adult with pesticide-residue-concentration values in foods using contamination data from Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) Stuttgart, a EU reference laboratory for pesticides.[34] The database comprised contamination data for conventional- and organic-food products. Twenty-five commonly used pesticides were selected among components available in this database, given both their frequency of detection above the maximum residue levels when sufficient data were available and their frequency above the acceptable daily intake otherwise, as detailed in the Baudry et al. (2019) study.[35] Pesticides commonly used in organic agricultural systems (e.g. natural pyrethrins, spinosad) were also selected. These criteria made it possible to take into account a broad spectrum of classes of pesticides. The 264 Org-FFQ items were decomposed into 442 ingredients (comprising ≥5% of at least one food item). Animal-based ingredients were excluded, as CVUA encompassed plant-based ingredients only. Indeed, plant-based foods have markedly more frequent and higher pesticide-residue levels than foods of animal origin.[36] The resulting 180 plant ingredients were matched to the CVUA database and then were attributed a contamination value in organic and conventional farming modes (as the mean of the corresponding data point). A flowchart of the different steps for the decomposition and matching is shown in Supplementary Material 1, available as Supplementary data at *IJE* online.

For each ingredient/pesticide pair in conventional and organic farming, a frequency of detection and a frequency of quantification were determined using the formula as follows:

$$Frequency\ of detection = 100 \times \frac{Number\ of\ analyses - Number\ of\ undetected}{Number\ of\ analyses}$$

$$Frequency\ of\ quantification = 100 \times \frac{Number\ of\ analyses - Number\ of\ unquantified}{Number\ of\ analyses}$$

Treatment of data below the detection limit has been extensively described elsewhere.[35]

Food-consumption data from NutriNet-Santé referred to edible foods (bone-free, peeled or cooked products); edibility and cooking factors were allocated to each ingredient when necessary. The same conversion factors were used

for both conventional and organic products. Cooking or peeling effects on pesticide-residue levels were not accounted for, as dilution factors are not available for all food/pesticide couples.[37] For each pesticide, the estimated daily intake (in µg/kg of weight/day) under both lower- and upper-bound scenarios was calculated using methods recommended by the European Food and Safety Authority and the World Health Organization.[38,39] The lower-bound (optimistic) scenario was used for this work, as it was more in line with the available literature comparing both production systems.[35,40]

Covariates

Baseline and yearly questionnaires collected socio-demographic and lifestyle characteristics such as sex, date of birth, occupation, educational level, smoking status and number of children. Monthly income by household unit was obtained using both the household income and composition. Anthropometric measures (height, weight), physical activity (using the validated Physical Activity Questionnaire [41]) and health status (menopausal status, family history of cancer, treatments) were also collected.

A specific questionnaire on environmental exposure collected the type of environment in which participants lived: agricultural or urban area.

The simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 (sPNNS-GS2), based on the level of adherence to 2017 French dietary guidelines proposed by the High Council of Public Health,[42,43] the provegetarian score[44] and the percentage of ultra-processed foods in the diet[45] were computed to be used as adjustment factors. Briefly, the sPNNS-GS2 includes 13 components. One point was allocated for following the guideline (and 0 otherwise) and conversely for moderation components. Components with several subcomponents were standardized and a penalty for overconsumption was applied. The score ranged from $-\infty$ to 14.25. Component, cut-off, scoring system and ponderation are presented in Supplementary Material 2, available as Supplementary data at *IJE* online.

The provegetarian score was computed as follows[44]: seven vegetable food groups and five animal food groups were defined and sex-specific quintiles adjusted for total energy intake were calculated. For each plant component, 1 to 5 points were allocated to Quintiles 1–5 and, for animal food groups, the scoring was reversed. The provegetarian score was obtained by summing each quintile value of the vegetable food group and each reverse quintile value of the animal food group, thus ranging from 12 (low plant food consumption) to 60 (high plant food consumption).

The percentage of ultra-processed foods consumed was computed after classification of foods using NOVA categories[45] by a committee of dieticians and researchers.[46] NOVA classification is described in detail in Supplementary Material 3, available as Supplementary data at *IJE* online. Data used to calculate the proportion of ultra-processed foods in the diet were the closest to the Org-FFQ completion date.

Cancer cases

Health events were declared by participants through a yearly health-status questionnaire and a dedicated web-interface at any time of the study. All medical records were collected and analysed by dedicated physicians. Physicians of participants declaring major health events were contacted to collect additional information if necessary. Validation of these major health events was carried out by a medical expert committee.

Overall, medical records were obtained for >90% of self-reported cancer cases. Moreover, we performed a linkage between our declared health data to medico-administrative registers of the national health insurance system [Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) databases]. Mortality data were also used from the French Centre for Epidemiology Medical Causes of Death database (CépiDC). Cancer cases were classified using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Clinical Modification.[47] In this study, we considered all first primary BCs (ICD-10 C50) diagnosed between baseline (i.e. the date of completion of the Org-FFQ in 2014 or the menopause date, whichever occurred last) and 18 July 2019 to be cases.

Statistical analyses

A flowchart for the study-sample selection is presented in Figure 1.

For the present study, postmenopausal female participants who completed the Org-FFQ between June and December 2014 ($N = 28\,445$), with no missing covariates for basal metabolic rate computation ($N = 28\,137$), who were not detected as under- or over-reporters ($N = 27\,158$) and who were postmenopausal and free of BC when they completed the Org-FFQ were selected ($N = 13\,149$).

Regarding under- or over-reporters, only participants with a plausible energy intake were included in the analyses. The detection method for under- and over-reporters was based on the comparison between energy intake and energy requirement, and is extensively described in a previous article by Baudry et al.[30]

Dietary pesticide-exposure profiles were analysed using non-negative matrix factorization (NMF) (detailed in

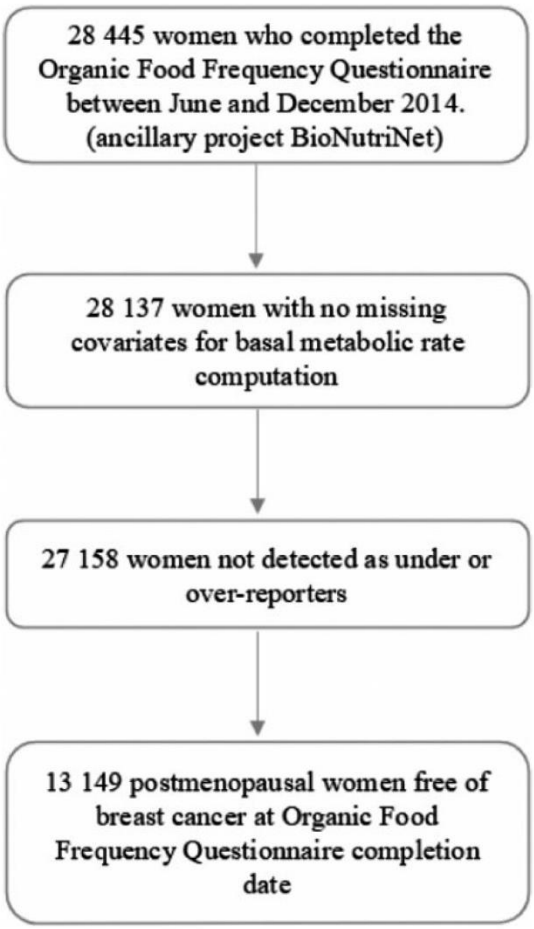


Figure 1 Flowchart for the sample selection, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\,149$)

Supplementary Material 4, available as Supplementary data at *IJE* online), specially adapted for non-negative data with excess zeros, developed by Lee et al.[48] In total, four components were computed for the NMF procedure using 25 selected pesticide-exposure values, reflecting various pesticide-exposure patterns.

Socio-demographic and lifestyle characteristics were compared between cases and non-cases, and also across NMF-extracted component quintiles using Chi^2, Mantel-Haenzel, Wilcoxon and Kruskal–Wallis tests, as appropriate.

Associations between dietary pesticide exposure, using NMF components divided into quintiles (first quintile used as reference) and BC were assessed using Cox proportional-hazards regression models. Participants contributed person time until the date of diagnosis of cancer, the date of last completed questionnaire, the date of death or 18 July 2019, whichever occurred first.

NMF component scores were divided into quintiles and introduced into separate models, with age as the timescale and the first quintile as the reference.

Cox models were adjusted for known confounders such as smoking status, alcohol intake, educational level, physical activity (measured using the International Physical Activity Questionnaire), body mass index (BMI), height, family history of cancer, menopausal treatment and parity, and overall quality of the diet (measured using the PNNS-GS2 score[43]). Interactions between potential modulating factors and components were tested by introducing the multiplicative interaction term into the models, namely the BMI, sPNNS-GS2 (overall nutritional quality of the diet) and the level of plant-based consumption (using the provegetarian score). Interactions with $P < 0.10$ were further investigated.

Schoenfeld residuals were used to test the proportional-hazard assumption of the Cox model.

Potential nonlinear effects of continuous-exposure variables were evaluated using martingale residuals.

Tests for linear trend were performed using quintiles of the NMF components as ordinal variables.

Sensitivity analyses were carried out. A model was performed excluding early cases (1 year after baseline) and two other models were computed with additional adjustments for the level of ultra-processed foods in the diet, and the provegetarian score. Two-sided tests were used. Data management and statistical analyses were performed using SAS (version 9.4; SAS Institute, Inc.). NMF was performed using R's NMF package.[49]

Results

Characteristics of the participants

Socio-demographic characteristics of the studied participants are presented in Table 1. A total of 13 149 postmenopausal women were included in the analyses; 169 postmenopausal BC were diagnosed during the follow-up (mean + SD: 4.35 + 1.06 years; median: 4.83 years). Mean age at baseline was 60.5 years (SD = 7.39). The majority of individuals had a graduate educational attainment, were retired and lived in more than 200 000 inhabitant urban units and were never-smokers for 49% of them. One-third of the sample was overweight (BMI > 25 kg/m^2). Most frequent physical-activity levels were 'high' and 'moderate'. Overall, no significant differences on socio-demographic characteristics were found between cases and non-cases. The nutritional characteristics of the cases and non-cases are presented in Supplementary Table 1, available as Supplementary data at *IJE* online. Overall, no differences

Tableau 15 : [Tableau 1 Article 2] Caractéristiques sociodémographiques des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, 2014

Table 1 Characteristics of the participants, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\,149$)

	All participants	Non-cases	Cases	P^a
N	13 149	12 980	169	
Age, mean (SD)	60.49 (7.39)	60.48 (7.40)	61.15 (6.43)	0.24
Monthly income per household unit, %				0.27
<€1200	9.29	9.30	8.88	
€1200–1800	21.63	21.69	16.57	
€1800–2700	28.09	28.11	26.04	
>€2700	33.61	33.54	38.46	
Unwilling to answer	7.38	7.35	10.06	
Educational level, %				0.17
Less than high-school diploma	26.73	26.81	20.71	
High-school diploma	17.58	17.53	20.71	
Postgraduate	55.69	55.65	58.58	
Occupational status, %				0.26
Employee, manual worker	12.29	12.36	7.10	
Intermediate profession	12.91	12.90	13.61	
Managerial staff, intellectual	14.15	14.18	11.83	
Retired	48.92	48.82	56.21	
Self-employed, farmer	1.59	1.59	1.18	
Unemployed or never employed	10.14	10.14	10.06	
Place of residence, %				0.85
Rural community	22.98	23.00	21.30	
Urban unit with a population <20 000 inhabitants	15.77	15.76	16.57	
Urban unit with a population between 20 000 and 200 000	19.45	19.48	17.75	
Urban unit with a population >200 000 inhabitants	41.80	41.76	44.38	
Smoking habits, %				0.20
Current smoker	9.00	9.04	5.92	
Former smoker	42.29	42.33	39.64	
Never-smoker	48.71	48.64	54.44	
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	24.22 (4.64)	24.22 (4.64)	24.57 (4.45)	0.16
Body mass index >25 kg/m^2, %	34.19	34.17	35.50	0.72
Physical activity, %				0.12
High	35.49	35.57	29.59	
Moderate	36.06	36.05	37.28	
Low	17.07	17.08	16.57	
Missing data	11.37	11.30	16.57	
Use of hormonal treatment for menopause, %				0.04
Yes	10.92	10.87	14.20	
No	83.30	83.29	84.02	
Missing data	5.78	5.83	1.78	
Parity, %				0.33
No children	14.47	14.43	17.75	
One child	17.56	17.59	15.38	
Two children	40.12	40.18	35.50	
More than two children	27.84	27.80	31.36	
Family history of cancer, %	52.25	52.19	57.40	0.18

[a]*P*-values for comparisons between cases and non-cases using Chi-square tests or Wilcoxon tests, as appropriate.

were observed between cases and non-cases except for organic-food proportion in the diet.

The absolute estimated dietary pesticide exposure for cases and non-cases is presented in Table 2. Among others, the pesticide exhibiting the highest means for exposures in cases and non-cases were boscalid, iprodione, spinosad, thiabendazole and imazalil.

The correlations between the four NMF-extracted components and pesticide exposure are shown in Table 3. Pesticides such as chlorpyriphos, imazalil, malathion,

Tableau 16 : [Tableau 2 Article 2] Exposition alimentaire aux pesticides estimée pour les cas et non-cas de cancer du sein, Etude NutriNet-Santé, 2014, (N=13 149)

Table 2 Estimated pesticide exposure for cases and non-cases, lower-bound scenario, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\,149$)

	Non-cases		Cases	
	$N = 12\,980$		$N = 169$	
Variable	Mean	SD	Mean	SD
Acetamiprid	0.0598	0.0778	0.0548	0.0966
Anthraquinone	0.0005	0.0015	0.0005	0.0010
Azadirachtin	0.0004	0.0005	0.0003	0.0004
Azoxystrobin	0.0451	0.0453	0.0457	0.0520
Boscalid	0.1312	0.1114	0.1218	0.1096
Carbendazim	0.0564	0.0581	0.0535	0.0708
Chlorpropham	0.0607	0.0616	0.0674	0.0632
Chlorpyrifos	0.0753	0.0663	0.0758	0.0751
Cypermethrin	0.0881	0.1107	0.0815	0.1370
Cyprodinil	0.0821	0.0892	0.0782	0.0790
Difenoconazole	0.0190	0.0177	0.0175	0.0157
Dimethoate Ometoate	0.0106	0.0134	0.0090	0.0138
Fenhexamid	0.1067	0.1455	0.0897	0.1060
Glyphosate	0.0035	0.0048	0.0040	0.0057
Lambda-Cyhalothrin	0.0116	0.0112	0.0117	0.0122
Imazalil	0.8459	1.0395	0.9367	1.1376
Imidacloprid	0.0791	0.0750	0.0831	0.0750
Iprodione	0.1591	0.1833	0.1552	0.1706
Malathion	0.0003	0.0004	0.0003	0.0003
Methamidophos	0.0002	0.0003	0.0003	0.0005
Profenofos	0.0000	0.0001	0.0000	0.0001
Pyrethrins	0.0020	0.0017	0.0018	0.0015
Spinosad	0.1717	0.1870	0.1447	0.1660
Tebuconazole	0.0385	0.0471	0.0373	0.0399
Thiabendazole	0.2882	0.3247	0.3239	0.3322

profenofos and thiabendazole were highly correlated with NMF Component 1. For NMF Component 2, highly correlated pesticides were azoxystrobin, boscalid, cyprodinil, difenoconazole, fenhexamid, iprodione, tebuconazole and lambda-cyhalothrin.

NMF Component 3 was characterized by low correlations with synthetic pesticides and high correlation with organic pesticide spinosad. For NMF Component 4, high correlations with acetamiprid, carbendazim, chlorpyrifos, cypermethrin and dimethoate/omethoate were observed.

Each NMF component exhibited specific correlates. For information, profiles and dietary patterns are presented in Supplementary Tables 2–9: Supplementary Tables 2 and 3 for NMF Component 1; 4 and 5 for NMF Component 2; 6 and 7 for NMF Component 3; and 8 and 9 for NMF Component 4, available as Supplementary data at *IJE* online. The main findings are the negative and positive linear associations between the proportion of organic food and NMF Components 1–2 and 3, respectively.

The absolute estimated dietary pesticide exposures compared across component quintiles are presented in Supplementary Tables 10 and 11, available as Supplementary data at *IJE* online.

Correlations between dietary intakes for 33 food groups and NMF components are shown in Supplementary Table 12, available as Supplementary data at *IJE* online.

Associations between pesticide dietary exposure and BC risk

Table 4 presents hazard ratios (HRs) for the associations between NMF components and the risk of postmenopausal BC, with several levels of adjustments. Positive and significant association was found for the fifth quintile of NMF Component 1 [HR = 1.73, 95% confidence interval (CI) (1.05; 2.84)]. With regard to NMF Component 3, participants in the fifth quintile had significantly lower risks [HR = 0.57, 95% CI (0.34; 0.93), p-trend = 0.006] of postmenopausal BC than the first quintile ($P < 0.05$). HR for the fifth quintiles of NMF Components 2 and 4 were HR 0.96, 95% CI (0.59; 1.56), p-trend = 0.30 and HR 0.65, 95% CI (0.38; 1.12), p-trend = 0.13.

Further adjustments for the quality of the diet (with the sPNNS-GS2 score, Model 2) and residing in an agricultural area (Model 3) did not modify the findings (Table 4).

Several interactions between NMF components and other variables were tested in the models (provegetarian score, sPNNS-GS2, overweight vs non-overweight). A significant interaction was found between BMI and NMF Component 1 (p for interaction with BMI in two categories = 0.004) on the risk of postmenopausal BC. Therefore, stratified analyses were performed with a threshold of 25 kg/m^2 and results are shown in Table 5. Associations between NMF Component 1 and postmenopausal BC risk were significant among individuals with a BMI >25 kg/m^2 only, with higher risk for the fifth quintile and fourth quintile compared with the first quintile, $HR_{\text{Quintile 5 vs Quintile 1}}$: 4.13 [95% CI (1.50; 11.44)] and $HR_{\text{Quintile 4 vs Quintile 1}}$: 3.02 [95% CI (1.08; 8.47)], p-trend = 0.006 (Table 5).

Sensitivity analyses

After exclusion of cancer cases occurring <1 year after baseline, HRs were similar but the loss of statistical power did not allow significance to be reached (Table 6).

Further adjustments for the percentage of ultra-processed foods, or provegetarian score, did not modify the results substantially.

Downloaded from https://academic.oup.com/ije/advance-article/doi/10.1093/ije/dyab015/6169299 by guest on 15 March 2021

Tableau 17 : [Tableau 3 Article 2] Corrélations de Spearman entre les 25 pesticides sélectionnés et les composantes NMF, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Table 3 Spearman correlations between 25 selected pesticides and NMF components, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\ 149$)

Compounds	NMF Component 1	NMF Component 2	NMF Component 3	NMF Component 4
Acetamiprid	0.34	0.41	0.26	**0.87**
Anthraquinone	0.17	0.19	–0.06	0.18
Azadirachtin	–0.09	–0.01*	0.53	–0.01*
Azoxystrobin	0.59	**0.71**	–0.18	0.16
Boscalid	0.51	**0.90**	–0.13	0.19
Carbendazim	0.31	0.38	0.31	**0.89**
Chlorpropham	0.35	0.53	–0.30	0.12
Chlorpyrifos	**0.73**	0.44	0.11	**0.60**
Cypermethrin	0.29	0.27	0.36	**0.93**
Cyprodinil	0.50	**0.91**	–0.12	0.16
Difenoconazole	0.52	**0.68**	0.02*	0.47
Dimethoate Ometoate	0.36	0.42	0.26	**0.79**
Fenhexamid	0.46	**0.79**	–0.11	0.12
Glyphosate	0.38	0.45	–0.12	0.17
Imazalil	**1.00**	0.37	–0.11	0.14
Imidacloprid	0.51	0.24	0.20	0.56
Iprodione	0.52	**0.91**	–0.10	0.15
Lambda-Cyhalothrin	0.56	**0.84**	–0.08	0.24
Malathion	**0.76**	0.49	–0.10	0.17
Methamidophos	0.32	0.35	–0.19	0.17
Profenofos	**0.95**	0.38	–0.12	0.17
Pyrethrins	0.04	0.02	0.30	0.03
Spinosad	–0.07	–0.09	**0.99**	0.35
Tebuconazole	0.55	**0.84**	–0.10	0.19
Thiabendazole	**0.98**	0.36	–0.11	0.16

*P-value for Spearman correlation >0.05.
NMF, non-negative matrix factorization.
Bold values denote correlation coefficients >0.60.

Discussion

In this large population of French postmenopausal women, we found significant negative associations between NMF Component 3 (reflecting low exposure to several synthetic pesticides) and postmenopausal BC risk. When analyses were stratified on BMI (threshold 25 kg/m^2), positive association between NMF Component 1 (reflecting exposure to chlorpyrifos, imazalil, malathion, thiabendazole) and postmenopausal BC risk was found among overweight women. No significant associations were detected for the other components.

To our knowledge, the present study is the first to investigate various pesticide-exposure patterns accounting for farming practices in relation to BC risk in the general population. Thus, our findings cannot be directly compared to previous scientific literature.

However, some studies have been conducted to investigate associations between occupational, residential or domestic pesticide exposure and BC risks. Studies largely focused on organochlorine (OC) pesticides and related metabolites [e.g. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), β-Hexachlorocyclohexane (β-HCH), Hexachlorobenzene (HCB) and Pentachlorothioanisole (PCTA), now banned in the EU, reporting higher BC risk for users (personal or occupational)].[50–52]

BC risks were found to be higher with exposure to OC (use vs never-use) in a study published by Engel *et al.* (2005) conducted in the farmers' wives population.[21] In this study, BC risks also appeared elevated regarding the OP family as a whole. When analysis was performed on compounds taken separately, the association was significant only for malathion. Stratification on menopausal status was performed and showed higher risks among postmenopausal women whose husbands used OC and also OP such as chlorpyrifos, diazinon and malathion. In our study, NMF Component 1, positively correlated with malathion and chlorpyrifos (respective correlation coefficients 0.76 and 0.73), was significantly associated with BC risk for participants with a BMI >25 kg/m^2.

Moreover, in analyses conducted in 2015 by Lerro *et al.* in the Agricultural Health Study,[22] spouses whose husband used OPs had higher BC risk compared with spouses whose husbands never used OPs [relative risk (RR) = 1.20,

Table 4 Cox models for associations between dietary pesticide exposure and postmenopausal breast-cancer risk, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\ 149$)

	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Total	*P*-value for trend
NMF Component 1							
Number of participants	2629	2630	2630	2630	2630	13 149	
Incident cases	27	36	34	30	42	169	
Person-years	11 385.52	11 507.50	11 566.09	11 477.81	11 266.78	57 203.70	
Model 1[a], HR (95% CI)	1	1.34 (0.81; 2.21)	1.24 (0.75; 2.06)	1.14 (0.68; 1.93)	1.73 (1.05; 2.84)		0.09
Model 2[b], HR (95% CI)	1	1.33 (0.80; 2.19)	1.25 (0.75; 2.07)	1.15 (0.68; 1.95)	1.78 (1.08; 2.93)		0.07
Model 3[c], HR (95% CI)	1	1.32 (0.80; 2.18)	1.24 (0.75; 2.06)	1.15 (0.68; 1.94)	1.77 (1.07; 2.91)		0.08
NMF Component 2							
Number of participants	2629	2630	2630	2630	2630	13 149	
Incident cases	38	43	28	26	34	169	
Person-years	11 504.90	11 453.11	11 459.27	11 499.86	11 286.57	57 203.70	
Model 1[a], HR (95% CI)	1	1.11 (0.72; 1.72)	0.72 (0.44; 1.17)	0.69 (0.42; 1.15)	0.96 (0.59; 1.56)		0.30
Model 2[b], HR (95% CI)	1	1.09 (0.70; 1.69)	0.71 (0.44; 1.16)	0.70 (0.42; 1.16)	1.00 (0.61; 1.63)		0.38
Model 3[c], HR (95% CI)	1	1.08 (0.70; 1.68)	0.71 (0.43; 1.16)	0.69 (0.42; 1.15)	0.99 (0.61; 1.62)		0.37
NMF Component 3							
Number of participants	2629	2630	2630	2630	2630	13 149	
Incident cases	47	42	23	31	26	169	
Person-years	11 304.65	11 374.78	11 437.14	11 558.22	11 528.91	57 203.70	
Model 1[a], HR (95% CI)	1	0.88 (0.58; 1.34)	0.47 (0.29; 0.78)	0.64 (0.40; 1.01)	0.57 (0.34; 0.93)		**0.006**
Model 2[b], HR (95% CI)	1	0.89 (0.59; 1.35)	0.48 (0.29; 0.80)	0.66 (0.41; 1.04)	0.59 (0.36; 0.97)		**0.01**
Model 3[c], HR (95% CI)	1	0.89 (0.59; 1.35)	0.48 (0.29; 0.80)	0.66 (0.41; 1.04)	0.59 (0.36; 0.98)		**0.01**
NMF Component 4							
Number of participants	2629	2630	2630	2630	2630	13 149	
Incident cases	36	41	33	36	23	169	
Person-years	11 294.95	11 425.20	11 459.16	11 442.46	11 581.94	57 203.70	
Model 1[a], HR (95% CI)	1	1.14 (0.72; 1.78)	0.93 (0.58; 1.50)	1.01 (0.64; 1.62)	0.65 (0.38; 1.12)		0.13
Model 2[b], HR (95% CI)	1	1.15 (0.73; 1.80)	0.95 (0.59; 1.53)	1.02 (0.64; 1.63)	0.66 (0.39; 1.12)		0.13
Model 3[c], HR (95% CI)	1	1.15 (0.73; 1.80)	0.95 (0.59; 1.53)	1.02 (0.64; 1.62)	0.66 (0.39; 1.12)		0.13

NMF, non-negative matrix factorization; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; sPNNS-GS2, Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2.

[a]Adjusted for smoking practices, educational level, physical activity, alcohol intake, alcohol-free energy intake, body mass index, height, family history of cancer, menopausal treatment and parity.

[b]Adjusted for Model 1 + sPNNS-GS2 score.

[c]Adjusted for Model 1 + sPNNS-GS2 score + residing currently in an agricultural area.

Tableau 19 : [Tableau 5 Article 2] Modèles de Cox pour les associations entre exposition alimentaire aux pesticides et risque de cancer du sein post-ménopause, analyses stratifiées sur l'IMC, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Table 5 Cox models for associations between dietary pesticide exposure and postmenopausal breast-cancer risk, stratified analyses on BMI, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\,149$)[a]

		BMI <25 kg/m^2 $N = 8654$, 109 cases						BMI >25 kg/m^2 $N = 4495$, 60 cases					
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5		Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	
N	1731	1732	1732	1732	1732		901	901	901	901	901	
	HR	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	*P*-value for trend	HR	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	*P*-value for trend
NMF Component 1	1	1.05 (0.60; 1.85)	0.65 (0.34; 1.23)	1.02 (0.57; 1.81)	0.98 (0.53; 1.81)	0.88	1	2.83 (0.83; 6.87)	2.58 (0.90; 7.38)	3.02 (1.08; 8.47)	4.13 (1.50; 11.44)	**0.006**

NMF, non-negative matrix factorization; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; sPNNS-GS2, Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2.
[a]All models adjusted for sPNNS-GS2 score, smoking practices, educational level, physical activity, alcohol intake, alcohol-free energy intake, BMI, height, family history of cancer, menopausal treatment and parity.

95% CI (1.01; 1.43)]. However, in that study, when considering pesticide molecules separately (malathion, chlorpyrifos, terbufos), associations with BC risk were no longer significant, except for chlorpyrifos, and especially for Estrogen Receptor Negative/Progesterone Receptor Negative (ER–/PR–) BC risk. These observations could be interpreted in light of some kind of synergistic effect evidenced in toxicological studies when exposed to pesticide-residue mixtures.[6,53,54] In the same study by Lerro *et al.*, after stratification on menopausal status, significant association between higher BC risks and use of any OPs was observed among the postmenopausal women. Again, no significant associations between OP pesticides taken separately and BC risk were found. Another recent study also found elevated risks in women exposed to chlorpyrifos compared with those not exposed [OR = 3.22; 95% CI (1.38,7.53)].[55] These results are consistent with our results suggesting an association between NMF Component 1 (reflecting exposure to chlorpyrifos, imazalil, malathion, thiabendazole) and postmenopausal BC risk.

It is important to note that, after exclusion of 'early cases' (<1 year after baseline), an important drop was observed in the $HR_{Quintile\ 5\ vs\ Quintile\ 1}$ for Component 1 from 1.73 to 1.37. It is possible that excluded cases exhibited very specific nutritional and health characteristics linked to their imminent diagnosis and probable health deterioration linked to it. We should also note that Quintile 5 lost more cases than other quintiles did (42 cases to 31) and this could somehow influence the analysis.

In our study, possible hypotheses to explain the negative associations between NMF Component 3 and postmenopausal BC risk rely on the fact that, besides being highly correlated with some pesticides used in organic farming (i.e. natural pyrethrins, spinosad), this component is also negatively correlated with several synthetic pesticides (azoxystrobin, chlorpropham, methamidophos). Participants with a high Component 3 score seemed generally less exposed to the synthetic studied pesticides, but also less exposed to pesticides with high suspected toxicity, such as chlorpyrifos, imazalil and malathion. These results are consistent with those of another study, conducted in the NutriNet-Santé cohort in 2018, that reported a negative association between a high organic-food score and postmenopausal BC risk [$HR_{Quintile4} = 0.66$; 95% CI (0.45–0.96)].[56] One formulated hypothesis for this association was that organic-farming regulations lead to a lower frequency or an absence of pesticide residues in organic foods compared with conventional foods.[25] Thus, our present results are consistent with this hypothesis. Moreover, effects had comparable magnitude.

Mechanisms underlying these associations could be related to the carcinogenic properties of some

Table 6 Sensitivity analyses for associations between dietary pesticide exposure and postmenopausal cancer risk, NutriNet-Santé Study, 2014 ($N = 13\ 149$)

Model excluding early cases (1 year)	Quintile 1	Quintile 2		Quintile 3		Quintile 4		Quintile 5		
$N = 13\ 120$; 140 cases	HR	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	*P*-value for trend
NMF Component 1	1	1.11	(0.65; 1.90)	1.19	(0.70; 2.03)	1.02	(0.58; 1.78)	1.37	(0.80; 2.36)	0.38
NMF Component 2	1	0.96	(0.60; 1.55)	0.65	(0.38; 1.11)	0.66	(0.38; 1.14)	0.86	(0.50; 1.47)	0.23
NMF Component 3	1	0.96	(0.61; 1.50)	0.46	(0.26; 0.81)	0.62	(0.37; 1.04)	0.62	(0.36; 1.07)	**0.016**
NMF Component 4	1	1.22	(0.75; 2.01)	1.15	(0.69; 1.91)	1.00	(0.59; 1.69)	0.59	(0.32; 1.10)	0.10
Model with additional adjustment for ultra-processed foods[b]	Quintile 1 $N = 2629$	Quintile 2 $N = 2630$		Quintile 3 $N = 2630$		Quintile 4 $N = 2630$		Quintile 5 $N = 2630$		
$N = 13\ 149$; 169 cases	HR	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	*P*-value for trend
NMF Component 1	1	1.33	(0.80; 2.19)	1.24	(0.75; 2.07)	1.15	(0.68; 1.94)	1.77	(1.08; 2.92)	0.08
NMF Component 2	1	1.09	(0.70; 1.69)	0.71	(0.43; 1.16)	0.70	(0.42; 1.16)	0.99	(0.61; 1.62)	0.37
NMF Component 3	1	0.88	(0.58; 1.34)	0.47	(0.29; 0.79)	0.64	(0.40; 1.03)	0.58	(0.35; 0.96)	**0.009**
NMF Component 4	1	1.15	(0.73; 1.80)	0.94	(0.59; 1.52)	1.01	(0.64; 1.62)	0.65	(0.38; 1.11)	0.12
Model with additional adjustment for provegetarian score[c]	Quintile 1 $N = 2629$	Quintile 2 $N = 2630$		Quintile 3 $N = 2630$		Quintile 4 $N = 2630$		Quintile 5 $N = 2630$		
$N = 13\ 149$; 169 cases	HR	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	*P*-value for trend
NMF Component 1	1	1.33	(0.80; 2.19)	1.23	(0.74; 2.04)	1.13	(0.67; 1.91)	1.72	(1.04; 2.82)	**0.009**
NMF Component 2	1	1.09	(0.70; 1.70)	0.71	(0.43; 1.16)	0.69	(0.41; 1.14)	0.96	(0.59; 1.56)	0.30
NMF Component 3	1	0.88	(0.58; 1.34)	0.47	(0.29; 0.78)	0.64	(0.40; 1.02)	0.57	(0.34; 0.95)	**0.008**
NMF Component 4	1	1.14	(0.73; 1.79)	0.94	(0.58; 1.51)	1.01	(0.64; 1.62)	0.65	(0.38; 1.12)	0.12

NMF, non-negative matrix factorization; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; sPNNS-GS2, Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2.

[a]Adjusted for sPNNS-GS2 score, smoking practices, educational level, physical activity, alcohol intake, alcohol-free energy intake, BMI, height, family history of cancer, menopausal treatment and parity.

[b]Adjusted for sPNNS-GS2 score, smoking practices, educational level, physical activity, alcohol intake, alcohol-free energy intake, BMI, height, family history of cancer, menopausal treatment, parity and percentage of ultra-processed foods in the diet.

[c]Adjusted for provegetarian score, smoking practices, educational level, physical activity, alcohol intake, alcohol-free energy intake, BMI, height, family history of cancer, menopausal treatment and parity.

organophosphate pesticides provoking DNA damage, cell-apoptosis dysregulation, epigenetic changes,[57] cell-signalling disruption,[58] nuclear receptor binding (Aromatic hydrocarbon Receptor, AhR)[59] or oxidative-stress induction.[4,8,9] It can be noted that IARC classified some organophosphate pesticides as 'probably carcinogenic to humans' (Group 2A) and 'possibly carcinogenic to humans' (Group 2B).[10] The endocrine-disruption potential of pesticides has also been described in toxicological studies and recently in a review by Yang *et al.*,[7,60] and could be particularly involved in hormone-dependent breast carcinogenesis, as some pesticides are known to mimic oestrogen functions.[57,61] Indeed, azole fungicides, including imazalil, for which we found high correlations with NMF Component 1, have been related to inhibition of oestrogen biosynthesis in some studies.[62] These pesticides are also known to affect mitochondrial activity and oxidoreduction status.[63]

When considering stratified analyses on BMI (threshold 25 kg/m^2), a positive association between Component 1 and postmenopausal BC risk was observed in overweight individuals.

Several studies have found positive associations between body fat and OC pesticide blood levels, with overweight subjects having higher blood levels of these pesticides.[64,65] However, it is unlikely that this would be the case for OPs, which are not accumulated in adipose tissue. It is possible that there is a cumulative effect between obesity and pesticide exposure on cancer risks. The specific association in overweight women could also be explained by differences in paraoxonase 1 (PON1) activity, as this enzyme is involved in lipid metabolism, but also participates in hydrolysis of organophosphate compounds.[66] Indeed, some studies have shown lower levels of PON1 activity in overweight and obese patients.[67,68] As a consequence, toxicity of these pesticides could be higher for this subgroup.

More data are needed on OP pesticides in order to fully understand the underlying mechanisms of this association and potential modifying effects of BMI on BC.

It should be noted that associations between NMF Components 2 and 4 and postmenopausal BC risk were not statistically significant in our study. Given the lack of evidence on specific pesticide mixtures in relation to human health, it is difficult to know whether this could be due to specific non-carcinogenic patterns of the studied pesticides or to the fact that the population may not have been exposed enough to experience deleterious health effects.

Limitations and strengths

Some limitations of this study should be mentioned. First, the NutriNet-Santé cohort is composed of volunteers, mostly highly educated, who can be more interested in their health and dietary intakes than the general French population.[69] This implies caution when generalizing our results to other populations.

It is important to mention that dietary intakes were self-reported through a FFQ and this may have caused overestimation of organic-food consumption.

Other limitations come from the database used to estimate dietary pesticide exposures, since data were not available for animal products and the database did not contain measures for copper- or sulphur-based products, widely used in organic farming, but not known as carcinogenic compounds. Measures were performed in Germany, but products from all over the EU were tested.

Another limitation that should be mentioned is that the dietary pesticide exposure was estimated and is therefore not as accurate as measuring biomarkers. It should be noted that biomarkers can rarely be measured on very large samples given the feasibility and cost constraints. Another disadvantage of using biomarkers is that it would not give precision on the active substances to which individuals are exposed, since biomarkers are not specific to one molecule.

We should acknowledge that pesticide exposure has probably been overestimated, as potential concentration or dilution effects during washing, cooking or peeling on pesticide-residue levels were not accounted for.[37] Finally, for this study, the follow-up duration was short and the number of cases limited given the high estimated latency period for this type of disease. This can be a limitation for causal inference and the statistical power of the analyses. However, we hypothesize that dietary habits change marginally over time, so dietary habits 4 years before diagnosis were probably very similar to those 10 years before. In the same way, patterns of pesticide use in France were similar during this period, as there were changes in authorizations only for three selected pesticides (anthraquinone, methamidophos and profenofos).[70] Nevertheless, it will be interesting to reassess cancer risks after several years, in order estimate long-term effects.

Some strengths of this study can also be put forward.

Cox-regression models were adjusted for a wide range of covariates, including major confounders such as diet-quality indicators. Despite a limited number of cases, the sample size still allowed us to perform some stratification and sensitivity analyses in order to deepen the understanding of these results and reduce confounding bias.

Conclusion

We observed a negative association between a low synthetic-pesticide-exposure profile (through NMF

Component 3) and postmenopausal BC risk. A positive association between Component 1 (highly correlated to chlorpyrifos, imazalil, malathion and thiabendazole) and postmenopausal BC risk was also found specifically among overweight and obese women. If confirmed by other studies, some pesticide profiles may constitute risk factors among subgroups such as those who are overweight. Observed associations should be investigated in other prospective studies, in different settings, coupled with experimental studies to complement these observational studies in order to validate the estimated dietary pesticide exposure. A better understanding of the impact of dietary pesticides on human health could unlock prevention strategies for the whole population through regulation.

Supplementary data

Supplementary data are available at *IJE* online.

Author contributions

R.V., D.L., J.B., S.H. and E.K.-G. conducted the research. P.R. performed statistical analyses and drafted the manuscript. All authors critically helped in the interpretation of results, revised the manuscript and provided relevant intellectual input. They all read and approved the final manuscript. E.K.-G. supervised the study and had primary responsibility for the final content; she is the guarantor.

Funding

The NutriNet-Santé study is supported by the following public institutions: the French Ministry of Health (DGS), Santé Publique France, the National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the French National Research Institute for Agriculture, Food and Environment (INRAE), the National Conservatory of Arts and Crafts (CNAM) and the Sorbonne Paris Nord University. The BioNutriNet project was supported by the French National Research Agency (ANR) in the context of the 2013 Programme de Recherche Systèmes Alimentaires Durables (ANR-13-ALID-0001). P.R. is supported by a doctoral fellowship from Sorbonne Paris Nord University.

Acknowledgements

We especially thank Cédric Agaesse, Vristi Desan and Cynthia Perlin (dieticians); Thi Hong Van Duong, Younes Esseddik (IT manager); Paul Flanzy, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis and Fabien Szabo de Edelenyi, PhD (supervisor) (data-manager/statisticians) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study and Nathalie Druesne-Pecollo, PhD (operational manager). We also thank the CVUAS for the pesticide-residue database and Noémie Soton for her contribution to the data management of the CVUA database. We warmly thank all of the dedicated and conscientious volunteers involved in the NutriNet-Santé cohort. The NutriNet-Santé study is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all procedures were approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm 0000388FWA00005831) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL 908 450 and 909 216). All participants provided their informed consent using an electronic signature and this study is registered in ClinicalTrials.gov (NCT03335644). Data of the study are protected under the protection of health data regulation set by the French National Commission for Information Technology and Liberties (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL). The data are available upon reasonable request to the study's operational manager, Nathalie Pecollo (n.pecollo@eren.smbh.univ-paris13.fr), for review by the steering committee of the NutriNet-Santé study.

Conflict of interest

None declared.

References

1. Popp J, Pető K, Nagy J. Pesticide productivity and food security. *Agron Sustain Dev* 2013;**33**:243–55.
2. Eurostat—Tables, Graphs and Maps Interface (TGM) map. https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/mapToolClosed.do?tab=map&init=1&plugin=1&language=en&pcode=tai02&toolbox=types. (28 June 2020, date last accessed).
3. L'utilisation des pesticides en France: état des lieux et perspectives de réduction. https://agriculture.gouv.fr/lutilisation-des-pesticides-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-de-reduction. (9 October 2019, date last accessed).
4. Collectif INSERM. Pesticides: Effets sur la santé, une expertise collective de l'Inserm. Salle Presse Inserm. 2013. http://presse.inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-linserm/8463/. (2 February 2021, date last accessed).
5. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Agri-environmental indicator on the Use of pesticides per area of cropland at national level for the period 1990 to 2016. 2020. http://www.fao.org/faostat/en/#data/EP. (17 November 2020, date last accessed).
6. Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M *et al.* Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low-dose pesticide cocktail in mice: sexual dimorphism and role of the constitutive androstane receptor. *Environ Health Perspect* 2018;**126**:067007.
7. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Ijerph* 2011;**8**:2265–303.
8. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;**268**:157–77.
9. Vakonaki E, Androutsopoulos VP, Liesivuori J, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Pesticides and oncogenic modulation. *Toxicology* 2013;**307**:42–45.
10. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y *et al.* Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015;**16**:490–91.

11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;**136**:E359–86.
12. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention.: International Agency for Research on Cancer*. Lyon, 2020. http://publications.iarc.fr/586. (27 March 2020, date last accessed).
13. Cancers: les chiffres clés—Qu'est-ce qu'un cancer? https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles. (27 March 2020, date last accessed).
14. Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M *et al.* Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol Oxford Academic* 2003;**157**:800–14.
15. Alavanja MCR, Dosemeci M, Samanic C *et al.* Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol. Oxford Academic* 2004;**160**:876–85.
16. De Roos Anneclaire J, Aaron B, Rusiecki JA *et al.* Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005;**113**:49–54.
17. Boulanger M, Tual S, Lemarchand C *et al.* Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRIculture and CANcer (AGRICAN) cohort. *Occup Environ Med* 2018;**75**:776–85.
18. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M *et al.* Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health* 2016;**42**:144–52.
19. Piel C, Pouchieu C, Tual S; the AGRICAN group *et al.* Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer* 2017;**141**:1771–82.
20. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017;**91**:549–99.
21. Engel LS, Hill DA, Hoppin JA *et al.* Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2005;**161**:121–35.
22. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G *et al.* Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2015;**72**:736–44.
23. Lu C, Toepel K, Irish R, Fenske RA, Barr DB, Bravo R. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect* 2006;**114**:260–63.
24. Luo Y, Zhang M. Multimedia transport and risk assessment of organophosphate pesticides and a case study in the northern San Joaquin Valley of California. *Chemosphere* 2009;**75**:969–78.
25. European Food Safety Authority. The 2015 European Union report on pesticide residues in food. *Efsa J* 2017;**15**:e04791.
26. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S *et al.* The NutriNet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;**10**:242.
27. Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E *et al.* Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2010;**25**:287–96.
28. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C *et al.* Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011;**105**:1055–64.
29. Vergnaud A-C, Touvier M, Méjean C *et al.* Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *Int J Public Health* 2011;**56**:407–17.
30. Baudry J, Méjean C, Allès B *et al.* Contribution of organic food to the diet in a large sample of French adults (the NutriNet-Santé cohort study). *Nutrients* 2015;**7**:8615–32.
31. Kesse-Guyot E, Castetbon K, Touvier M, Hercberg S, Galan P. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. *Ann Nutr Metab* 2010;**57**:153–62.
32. Le Moullec N, Deheeger M, Hercberg S *et al.* Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cah Nutr Diét* 1996;**31**:158–64.
33. Etude N-S. *Table de Composition Des Aliments de L'étude NutriNet-Santé (NutriNet-Santé Study Food Composition Database)*. Paris: Economica, 2013.
34. UA-BW | CVUA Stuttgart (Startseite). http://www.cvuas.de/pub/default.asp?subid=1. (27 May 2019, date last accessed)
35. Baudry J, Pointereau P, Seconda L *et al.* Improvement of diet sustainability with increased level of organic food in the diet: findings from the BioNutriNet cohort. *Am J Clin Nutr* 2019;**109**:1173–88.
36. The 2014 European Union report on pesticide residues in food. *Efsa J* 2016;**14**:e04611.
37. Yigit N, Velioglu YS. Effects of processing and storage on pesticide residues in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;**60**:3622–41.
38. GEMS/Food Euro. *Second Workshop on Reliable Evaluation of Low-level Contamination of Food: Report on a Workshop in the Frame of GEMS/Food-Euro, EUR/HFA Target 22. 1995*. Kulmbach, German. Geneva: WHO, 1995 May.
39. European Food Safety Authority. Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances: Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. *Efsa J* 2010;**8**:1557.
40. Barański M, Średnicka-Tober D, Volakakis N *et al.* Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. *Br J Nutr* 2014;**112**:794–18.
41. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006;**9**:755–62.
42. High Council for Public Health. French Nutrition and Health Programme's dietary guidelines for adults for the period 2017–2021. 2017; 7.
43. Chaltiel D, Adjibade M, Deschamps V *et al.* Programme National Nutrition Santé—guidelines score 2 (PNNS-GS2): development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. *Br J Nutr* 2019;**122**:331–42.
44. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D; Ramon Estruch for the PREDIMED Group *et al.* A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:320S–8S.

45. Monteiro CA, Cannon G, Levy R *et al.* NOVA: the star shines bright. *World Nutr* 2016;**7**:28–38.
46. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E *et al.* Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med* 2020; **180**:283–91.
47. ICD—ICD-10-CM—International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification 2020. https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm. (9 March 2020, date last accessed).
48. Seung D, Lee L. Algorithms for non-negative matrix factorization. *Adv Neural Inf Process Syst* 2001;**13**:556–62.
49. Gaujoux R, Seoighe C. A flexible R package for nonnegative matrix factorization. *BMC Bioinformatics* 2010;**11**:367.
50. Arrebola JP, Belhassen H, Artacho-Cordón F *et al.* Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: a case–control study in Tunisia. *Sci Total Environ* 2015;**520**:106–13.
51. Parada H, Wolff MS, Engel LS *et al.* Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. *Int J Cancer* 2016;**138**:565–75.
52. Charlier C. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003;**60**:348–51.
53. Rizzati V, Briand O, Guillou H, Gamet-Payrastre L. Effects of pesticide mixtures in human and animal models: an update of the recent literature. *Chem Biol Interact* 2016;**254**:231–46.
54. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology* 2013;**307**:136–45.
55. Tayour C, Ritz B, Langholz B *et al.* A case–control study of breast cancer risk and ambient exposure to pesticides. *Environ Epidemiol* 2019;**3**:e070.
56. Baudry J, Assmann KE, Touvier M *et al.* Association of frequency of organic food consumption with cancer risk. *JAMA Intern Med* 2018;**178**:1597–606.
57. Ventura C, Zappia CD, Lasagna M *et al.* Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease: implication of epigenetic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;**186**:96–104.
58. Ventura C, Venturino A, Miret N *et al.* Chlorpyrifos inhibits cell proliferation through ERK1/2 phosphorylation in breast cancer cell lines. *Chemosphere* 2015;**120**:343–50.
59. Moyano P, García J, García JM *et al.* Chlorpyrifos-induced cell proliferation in human breast cancer cell lines differentially mediated by estrogen and aryl hydrocarbon receptors and KIAA1363 enzyme after 24 h and 14 days exposure. *Chemosphere* 2020;**251**:126426.
60. Yang KJ, Lee J, Park HL. Organophosphate pesticide exposure and breast cancer risk: a rapid review of human, animal, and cell-based studies. *Ijerph* 2020;**17**:5030.
61. Ventura C, Núñez M, Miret N *et al.* Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicol Lett* 2012;**213**: 184–93.
62. Egbuta C, Lo J, Ghosh D. Mechanism of inhibition of estrogen biosynthesis by azole fungicides. *Endocrinology* 2014;**155**: 4622–28.
63. Nakagawa Y, Moore GA. Cytotoxic effects of postharvest fungicides, ortho-Phenylphenol, thiabendazole and imazalil, on isolated rat hepatocytes. *Life Sci* 1995;**57**:1433–40.
64. Schildkraut JM, Demark-Wahnefried W, DeVoto E, Hughes C, Laseter JL, Newman B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 1999;**8**: 179–83.
65. Pelletier C, Imbeault P, Tremblay A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes Rev* 2003;**4**:17–24.
66. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983;**35**: 1126–38.
67. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C *et al.* Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:1728–33.
68. Bajnok L, Seres I, Varga Z *et al.* Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;**116**:592–99.
69. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K *et al.* Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health* 2015;**69**: 893–98.
70. EU Pesticides database—European Commission. https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN. (27 September 2019, date last accessed).

6) Tableaux supplémentaires

Tableau 21 : [Tableau supplémentaire 1 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

	Echantillon total	**Non-cas**	**Cas**	P[1]
N	13 149	12 980	169	
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1900,40 (577,18)	1901,07 (577,40)	1848,64 (559,36)	0,24
Ethanol, grammes/jour	7,09 (9,60)	7,09 (9,60)	7,05 (9,34)	0,95
score sPNNS-GS2	3,38 (3,19)	3,38 (3,19)	3,28 (3,41)	0,68
Score provégétarien	35,92 (5,70)	35,92 (5,69)	35,63 (6,13)	0,50
Régime particulier, %				
Omnivore	96,50	96,50	96,45	0,80
Pesco-Végétarien	1,86	1,86	1,18	
Végétarien	1,29	1,28	1,78	
Végan	0,36	0,35	0,59	
score PANDiet (/100)	65,84 (7,78)	65,84 (7,79)	65,62 (7,55)	0,75
Glucides (en % de l'AESA)	38,81 (7,35)	38,81 (7,36)	38,95 (6,55)	0,80
Lipides (en % de l'AESA)	41,91 (7,20)	41,91 (7,20)	41,72 (7,28)	0,73
Protéines (en % de l'AESA)	18,87 (3,69)	18,87 (3,69)	18,90 (3,71)	0,92
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,33 (0,13)	0,33 (0,13)	0,32 (0,13)	0,12
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	13,89	13,95	9,47	0,09
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,24 (0,21)	0,24 (0,21)	0,21 (0,21)	0,04
Proportion d'AUT dans le régime	0,15 (0,07)	0,15 (0,07)	0,14 (0,07)	0, 35
Proportion d'aliments transformés dans le régime	0,09 (0,05)	0,09 (0,05)	0,10 (0,06)	0,21
Proportion d'aliments bruts dans le régime	0,74 (0,08)	0,74 (0,08)	0,74 (0,09)	0,69

AESA: Apport Energétique Sans Alcool; AUT: Aliments Ultra-Transformés ; PANDiet score: Probability of Adequate Nutrient Intake score ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

[1]P-valeurs pour les comparaisons entre cas et non-cas par tests du Chi[2] (variables catégorielles) ou de Wilcoxon (variables continues)

Les **Tableaux supplémentaires 2 à 9** sont présentés de l'**Annexe 9** à l'**Annexe 19**, pages 199 à 209.

7) Résultats additionnels (non publiés)

Etant donné que les mécanismes suspectés sont en lien avec la perturbation endocrinienne, il paraissait intéressant d'étudier plus en détail les récepteurs hormonaux avec l'hypothèse que le mécanisme de perturbation endocrinienne lié aux pesticides induirait plutôt des cancers hormono-dépendants que non hormonaux dépendants. Au moment de la publication, nous ne disposions pas des données relatives aux récepteurs hormonaux. Depuis, les informations ont pu être traitées. Cependant, les données n'ont pas pu être récupérées pour tous les cas de cancers du sein du fait de comptes-rendus manquants ou inaccessibles.
Lorsque des récepteurs hormonaux aux œstrogènes ou à la progestérone (ER+ ou PR+) sont retrouvés, le cancer est qualifié d'hormono-dépendant. La présence ou l'absence de ces récepteurs influence le traitement du cancer du sein.

Ainsi, sur les 169 cas de cancers du sein de notre échantillon, 57,4 % des cas ont été classés ER+, et 50,3 % classés PR+ (**Tableau 22**). Le statut le plus largement représenté était PR+ER+ avec 49,7 % des cas. Les données étaient manquantes pour environ un tiers des cas.

Tableau 22 : Statut des récepteurs hormonaux pour les 169 cas de cancer du sein, Etude NutriNet-Santé, 2014

Classifications	Effectifs	Pourcentage
Récepteurs hormonaux aux œstrogènes		
données manquantes	56	33,14
négatif	16	9,47
positif	97	57,40
Récepteurs hormonaux à la progestérone		
données manquantes	57	33,73
négatif	27	15,98
positif	85	50,30
Statut PR/ER		
données manquantes	57	33,73
PR+ER+	84	49,70
PR+ER-	1	0,59
PR-ER+	13	7,69
PR-ER-	14	8,28

Un modèle comprenant uniquement les cas de cancer du sein classés ER+PR+ a été conduit afin de tester si les associations observées étaient confirmées pour cet échantillon restreint (les autres statuts n'ont pas été explorés à cause d'effectifs trop réduits). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 23**.

Tableau 23 : Modèles de Cox pour l'association entre profils d'exposition aux pesticides et risque de cancer du sein hormono-dépendant (ER+PR+), chez les femmes ménopausées, Etude NutriNet-Santé, 2014

Modèle avec cas PR+ER+	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	
N=13 064; 84 cas	**HR**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**	**P de tendance**
Nombre de participants	2612	2613	2613	2613	2613	
Composante NMF 1						
Nombre de cas par quintiles	17	18	17	16	16	
HR (IC 95%)	1	1,07 (0,55 ; 2,09)	1,04 (0,53 ; 2,04)	1,01 (0,50 ; 2,02)	1,09 (0,54 ; 2,21)	0,89
Composante NMF 2						
Nombre de cas par quintiles	17	19	16	12	20	
HR (IC 95%)	1	1,07 (0,56 ; 2,07)	0,90 (0,45 ; 1,80)	0,76 (0,36 ; 1,63)	1,48 (0,74 ; 2,95)	0,58
Composante NMF 3						
Nombre de cas par quintiles	24	24	11	20	5	
HR (IC 95%)	1	1,00 (0,57 ; 1,77)	0,45 (0,22 ; 0,93)	0,84 (0,46 ; 1,53)	0,23 (0,08 ; 0,61)	**0,004**
Composante NMF 4						
Nombre de cas par quintiles	21	21	19	13	10	
HR (IC 95%)	1	1,02 (0,56 ; 1,88)	0,96 (0,52 ; 1,81)	0,64 (0,32 ; 1,30)	0,47 (0,22 ; 1,02)	**0,026**

HR : Hazard Ratio ; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95% ; NMF : Factorisation par Matrices Non-négatives ; PR+ER+ : Récepteurs à la progestérone et récepteurs aux oestrogènes positifs.
Modèles ajustés sur l'âge (échelle de temps), le statut tabagique, le niveau de diplôme, l'activité physique, l'apport énergétique sans alcool, l'Indice de Masse Corporelle, la taille, les antécédents familiaux de cancer, le traitement pour la ménopause, la parité et le score sPNNS-GS2.

L'association protectrice entre la composante NMF 3 et le risque de cancer du sein était observée pour le dernier quintile uniquement.

L'association positive entre la composante NMF 1 et le risque de cancer du sein n'était plus significative. Il faut noter que le nombre de cas était fortement réduit et de manière inégale selon les quintiles des composantes NMF.

III. Article 3 : Association prospective entre des profils d'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de diabète de type 2 dans la cohorte NutriNet-Santé

[En cours de soumission] **Rebouillat P**, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, Guillou H, Touvier M, Fezeu LK, Hercberg S, Lairon D, Baudry J, Kesse-Guyot E. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and Type 2 diabetes risk in the NutriNet-Santé cohort.

1) Résumé

Contexte : Le diabète est devenu en 2019 la huitième cause d'années de vie corrigées de l'incapacité (*Disability-Adjusted Life Years*, DALYs). De nombreux facteurs de risque modifiables ont été identifiés, mais les études chez l'Homme portant sur les contaminants alimentaires tels que les pesticides dans de vastes échantillons de population sont rares et les effets de mélanges potentiels sont peu étudiés. Nous avons évalué les associations prospectives entre les profils d'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de diabète de type 2 (DT2) dans un échantillon de la cohorte NutriNet-Santé.

Méthodes : Les participants ont rempli au début de l'étude un fréquentiel alimentaire semi-quantitatif auto-administré, évaluant séparément la consommation d'aliments conventionnels et biologiques. L'exposition à 25 substances actives, utilisées dans l'Union Européenne dans les produits phytosanitaires, a été estimée à l'aide d'une base de données de résidus de pesticides tenant compte des pratiques agricoles du *Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt* Stuttgart (Allemagne). Une approche multi-sources a été utilisée pour l'identification des cas de DT2. Les profils d'exposition ont été établis par Factorisation par Matrices Non-négatives (NMF), adaptée aux données contenant de nombreux zéros. Des modèles de Cox ajustés sur les facteurs de confusion connus ont été utilisés pour estimer les hazard ratios (HR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%), pour l'association entre les quatre composantes NMF obtenues, divisées en quintiles (Q) et le risque de DT2.

Résultats : L'échantillon comprenait 33 013 participants âgés en moyenne de 53 ans au début du suivi, parmi lesquels 76% étaient des femmes. Au cours du suivi (médiane : 5,95 années), 340 cas incidents de DT2 ont été diagnostiqués. Des associations linéaires positives ont été détectées entre la composante NMF 1 (reflétant l'exposition à l'azoxystrobine, au chlorpyriphos, à l'imazalil, au malathion, au profenofos, au thiabendazole) et le risque de DT2 sur l'ensemble de l'échantillon : $HR_{Q5\ vs\ Q1}$= 1,47, IC 95% (1,00 ; 2,18). La composante NMF 3 (reflétant une faible exposition à plusieurs pesticides de synthèse) était associée à une diminution du risque

de DT2, uniquement chez les personnes ayant une qualité alimentaire élevée (forte adhésion aux recommandations alimentaires françaises, y compris une consommation élevée d'aliments végétaux) : HR_{Q5vsQ1}=0,31, IC 95% (0,10 ; 0,94). Aucune association n'a été trouvée pour la composante NMF 2, HR_{Q5vsQ1}=1,11, IC 95% (0,76 ; 1,62), ni pour la composante NMF 4, HR_{Q5vsQ1}=0,80, IC 95% (0,54 ; 1,18).

Conclusions : Les données obtenues mettent en évidence les impacts potentiels de l'exposition à certains mélanges de pesticides sur la diminution ou l'augmentation du risque de DT2 chez les adultes. Ces associations doivent être confirmées dans d'autres types d'études et dans d'autres contextes. Ces résultats pourraient avoir des implications importantes pour le développement de stratégies de prévention, par le biais de réglementations ou de recommandations nutritionnelles.

2) Résultats

Caractéristiques des participants au début du suivi

Les caractéristiques sociodémographiques des participantes sont présentées dans le **Tableau 24**. Les participants de l'échantillon, âgés en moyenne de 53 ans (écart-type 14) au début du suivi, étaient à 76% des femmes. Un revenu mensuel entre 1 800€ et 2 700€ était la catégorie la plus représentée. Soixante-cinq pour cent des participants avaient obtenu un diplôme d'études supérieures, et plus de 50% d'entre eux étaient mariés. Le lieu de résidence le plus représenté était les unités urbaines de plus de 200 000 habitants.

Les participants ayant développé un DT2 au cours du suivi (340 cas) étaient plus souvent des hommes et des sujets plus âgés. Des différences entre les cas et les non-cas ont été observées pour le niveau d'éducation, avec moins de participants ayant un diplôme supérieur parmi les cas ; ainsi que pour la profession, avec plus de cas retraités que de non-cas. Les cas étaient plus souvent mariés et plus susceptibles d'être d'anciens fumeurs.

Les participants ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² représentaient 82 % des cas, contre 33 % des non-cas. Les antécédents familiaux de diabète étaient plus fréquents chez les cas.

Concernant les caractéristiques nutritionnelles (**Tableau 25**), les cas avaient des apports énergétiques et en boissons alcoolisées plus élevés. La part d'aliments biologiques dans le régime était de 16 % (écart-type 0,18) chez les cas, contre 22 % (écart-type 0,21) chez les non-cas (chiffres descriptifs non ajustés). Les non-cas suivaient plus souvent un régime végétarien ou végétalien. Plus d'informations sur les caractéristiques sociodémographiques et nutritionnelles selon les quintiles de chaque composante NMF sont données dans les **Tableaux supplémentaires 1 à 8**, présentés de l'**Annexe 20** à l'**Annexe 27**, pages 196-217.

Tableau 24 : Caractéristiques sociodémographiques des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013)

	Echantillon total	Non-cas	Cas de DT2	P-value[a]
N	33 013	32 673	340	
Femmes, %	76,36	76,57	56,76	<0,0001
Age, années, moyenne (ET)	52,93 (13,99)	52,85 (14,01)	60,02 (9,39)	<0,0001[b]
Revenu mensuel par unité de consommation, %				0,92
<€1200	11,58	11,58	12,35	
€1200-1800	22,99	22,98	24,41	
€1800-2700	27,22	27,24	25,29	
>€2700	31,94	31,95	31,76	
Ne souhaite pas répondre	6,26	6,27	6,18	
Niveau de diplôme, %				<0,0001
< Baccalauréat	20,37	20,22	34,41	
Baccalauréat	14,6	14,56	18,53	
>Baccalauréat	65,03	65,22	47,06	
Profession, %				<0,0001
Employé, ouvrier	14,74	14,77	11,76	
Profession intermédiaire	15,32	15,36	10,59	
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	21,62	21,69	15,59	
Retraité	35,08	34,92	50,88	
Auto-entrepreneur, agriculteur	1,90	1,90	1,47	
Sans activité professionnelle	11,34	11,35	9,71	
Statut marital, %				<0,0001
Célibataire	12,78	12,81	9,71	
Divorcé ou séparé	9,65	9,64	10,29	
Concubinage	18,28	18,35	11,76	
Marié	56,06	56,00	61,76	
Veuf	3,23	3,20	6,47	
Niveau d'Activité Physique, %				0,03
Elevé	33,27	33,29	30,88	
Modéré	36,79	36,82	34,12	
Faible	19,19	19,12	25,59	
Manquant	10,75	10,77	9,41	
Lieu de résidence %				0,78
Commune rurale	22,36	22,36	22,65	
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	15,35	15,33	17,06	
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	18,51	18,51	18,82	
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	43,78	43,81	41,47	
Statut Tabagique, %				<,0001
Fumeur	11,07	11,07	11,47	
Ancien fumeur	39,70	39,55	54,41	
N'ayant jamais fumé	49,22	49,38	34,12	
Indice de Masse Corporelle, %				<,0001
<25 kg/m²	67,31	67,82	18,23	
≥25 kg/m² et <30 kg/m²	24,06	23,90	39,71	
≥30 kg/m²	8,63	8,28	42,06	
Antécédents familiaux de diabète, %	20,87	20,64	43,24	<,0001
Maladies cardiovasculaires au début ou au cours du suivi, %	0,73	0,72	1,47	0,10
Hypertriglycéridémie au début du suivi, %	2,71	2,58	15,29	<,0001
Hypercholestérolémie au début du suivi, %	16,73	16,47	41,76	<,0001
Hypertension au début du suivi, %	10,88	10,62	36,47	<,0001

DT2 : Diabète de Type 2 ; ET : Ecart-Type

[a] : p-valeur pour les comparaisons entre cas et non-cas par tests du Chi 2 sauf indication contraire. [b] : p-valeur pour les comparaisons entre cas et non-cas par le test de Wilcoxon.

Tableau 25 : Caractéristiques nutritionnelles des participants au début du suivi, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

	Echantillon total	Non-cas	Cas de DT2	P-valeur[a]
N	33 013	32 673	340	
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1936 (612)	1934 (611)	2119 (690)	<0,0001
Ethanol, grammes/jour	8,36 (12,24)	8,33 (12,20)	11,33 (15,41)	0,001
score sPNNS-GS2	2,78 (3,41)	2,79 (3,41)	1,25 (3,59)	<0,0001
Score provégétarien	36,06 (5,85)	36,08 (5,85)	34,05 (5,58)	<0,0001
Régime particulier, %				0,02[b]
Omnivore	95,37	95,34	98,82	
Pesco-Végétarien	1,83	1,84	0,59	
Végétarien	1,88	1,89	0,29	
Végan	0,93	0,93	0,29	
score PANDiet (/100)	65,02 (7,90)	65,04 (7,90)	62,95 (7,21)	<0,0001
Glucides (en % de l'AESA)	39,72 (7,52)	39,73 (7,52)	38,36 (7,19)	0,0005
Lipides (en % de l'AESA)	41,18 (7,12)	41,17 (7,12)	41,38 (6,57)	0,60
Protéines (en % de l'AESA)	18,71 (3,69)	18,70 (3,68)	19,88 (3,72)	<0,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,34 (0,15)	0,34 (0,15)	0,29 (0,11)	<0,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%	0,13 (0,33)	0,13 (0,33)	0,07 (0,26)	0,0039
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,22 (0,21)	0,22 (0,21)	0,16 (0,18)	<0,0001

AESA: Apport Energétique Sans Alcool; DT2 : diabète de type 2 ; PANDiet score: Probability of Adequate Nutrient Intake score ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2
[a]p-valeurs pour les comparaisons entre cas et non-cas par tests de Student ou de Wilcoxon (variables continues)
[b] : p-valeurs pour les comparaisons entre cas et non-cas par tests du Chi^2 (variables catégorielles)

Exposition aux pesticides

Les corrélations entre les pesticides sélectionnés et les composantes NMF sont présentées dans le **Tableau 26**, page 140. La composante NMF 1 était fortement corrélée (coefficients > 0,60) avec l'azoxystrobine, le chlorpyriphos, l'imazalil, le malathion, le profenofos et le thiabendazole. Des corrélations positives élevées avec la composante NMF 2 ont été observées pour l'azoxystrobine, le boscalid, le cyprodinil, le difénoconazole, le fenhexamid, l'iprodione, la lambda-cyhalothrine et le tébuconazole. La composante NMF 3 était caractérisée par des corrélations élevées avec le spinosad. Des corrélations élevées pour la composante NMF 4 ont été trouvées pour l'acétamipride, le carbendazim, le chlorpyrifos, la cyperméthrine et le diméthoate/ométhoate. Parmi les substances actives étudiées, certaines ne sont plus autorisées dans l'Union Européenne dans les produits phytopharmaceutiques comme indiqué dans le **Tableau 26**.

Le **Tableau 27** présente les corrélations de Spearman entre la consommation alimentaire et les composantes NMF : la composante NMF 1 était positivement corrélée avec les consommations

de fruits et de jus de fruits conventionnels. La composante NMF 2 était positivement corrélée avec les fruits conventionnels et négativement avec plusieurs groupes d'aliments biologiques (pommes de terre, légumes ou légumineuses). La composante NMF 3 était positivement corrélée aux groupes d'aliments biologiques d'origine végétale (soupes, légumes, fruits, pommes de terre), tandis que la composante NMF 4 présentait des corrélations positives avec les boissons non alcoolisées et de faibles corrélations avec les groupes d'aliments biologiques.

Tableau 26 : Corrélations de Spearman entre les 25 pesticides sélectionnés et les composantes NMF, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

	Coefficients de Corrélation de Spearman			
	Composante NMF 1	**Composante NMF 2**	**Composante NMF 3**	**Composante NMF 4**
Acetamiprid	0,35	0,42	0,30	**0,85**
Anthraquinone[a]	0,16	0,16	-0,05	0,19
Azadirachtin	-0,07	0,03	0,55	0,04
Azoxystrobin	**0,61**	**0,70**	-0,14	0,15
Boscalid	0,51	**0,90**	-0,06	0,19
Carbendazim[a]	0,32	0,38	0,36	**0,88**
Chlorpropham[a]	0,33	0,52	-0,30	0,07
Chlorpyrifos[a]	**0,72**	0,43	0,17	**0,61**
Cypermethrin	0,31	0,28	0,41	**0,92**
Cyprodinil	0,50	**0,90**	-0,06	0,17
Difenoconazole	0,53	**0,68**	0,07	0,47
Dimethoate/Omethoate[a]	0,37	0,43	0,31	**0,78**
Fenhexamid	0,47	**0,79**	-0,07	0,12
Glyphosate	0,37	0,45	-0,10	0,15
Imazalil	**1,00**	0,36	-0,09	0,16
Imidacloprid[a]	0,53	0,16	0,18	0,53
Iprodione[a]	0,52	**0,90**	-0,04	0,16
Lambda Cyhalothrin	0,56	**0,83**	-0,01	0,26
Malathion[a]	**0,73**	0,49	-0,07	0,18
Methamidophos[a]	0,29	0,31	-0,21	0,15
Profenofos[a]	**0,94**	0,36	-0,11	0,19
Pyrethrins	0,06	0,02	0,19	0,04
Spinosad	-0,06	-0,02	**0,99**	0,38
Tebuconazole	0,56	**0,83**	-0,05	0,20
Thiabendazole	**0,99**	0,34	-0,10	0,17

NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives / Les valeurs en gras correspondent aux coefficients de corrélation >0.60.

[a]: Ces substances actives ne sont plus autorisées dans l'Union Européenne

Tableau 27 : Corrélations de Spearman entre les apports de 33 groupes alimentaires et les composantes NMF (en continu), Etude NutriNet-Santé, 2014, N=33 013

	Groupes alimentaires conventionnels				Groupes alimentaires biologiques			
Composantes NMF	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**
boissons alcoolisées	0,01	0,08	0,02	-0,04	-0,19	**-0,22**	**0,33**	-0,02
pain	0,10	0,08	-0,16	-0,03	-0,11	-0,13	0,18	-0,01
beurre	0,07	0,09	-0,05	-0,02	-0,19	**-0,20**	**0,30**	-0,04
céréales	0,03	0,03	-0,03	0,04	**-0,23**	**-0,24**	**0,37**	0,01
fromage	0,05	0,09			**-0,21**	**-0,24**	**0,35**	-0,03
biscuits sucrés	0,05	-0,01	-0,10	0,01	**-0,20**	**-0,23**	**0,28**	-0,02
produits laitiers	0,19	0,19	-0,02	0,08	-0,13	-0,14	**0,29**	0,01
sauces	0,09	0,10	-0,03		**-0,23**	**-0,27**	**0,37**	-0,05
œufs	0,05	0,10	0,09		-0,13	-0,13	**0,34**	
fast-food	0,04		-0,08	0,03	**-0,23**	**-0,29**	**0,36**	-0,04
matières grasses	0,03	0,03	0,04	0,04	**-0,23**	**-0,23**	**0,36**	-0,02
poissons et produits de la mer	0,12	**0,20**	0,10	0,06	-0,14	-0,17	0,30	-0,01
jus de fruits	**0,36**	-0,10	0,02	0,15	-0,01	**-0,23**	**0,28**	0,07
fruits	**0,35**	**0,44**	**0,23**	0,04	-0,19	**-0,21**	**0,53**	-0,03
graines	-0,09	-0,07	0,25	0,06	-0,14	-0,12	0,29	0,05
légumineuses	-0,02	0,02	0,15	0,01	**-0,23**	**-0,25**	0,40	-0,03
viande	0,13	0,18	-0,13	-0,07	-0,14	-0,19	**0,32**	-0,05
lait	0,06		-0,11	-0,05	-0,03	-0,08	0,05	-0,02
lait de soja	-0,11	-0,10	0,16	0,04	-0,15	-0,14	0,20	0,02
desserts lactés	0,07	0,02	-0,09	0,01	-0,13	-0,16	0,22	-0,02
boissons chaudes	0,03	0,07	**0,28**	**0,36**	**-0,23**	**-0,23**	**0,41**	0,10
noix	0,03	0,06	**0,23**	0,12	-0,18	-0,17	**0,37**	0,03
huiles		0,11	**0,26**	0,04	-0,24	**-0,22**	**0,43**	-0,03
pommes de terre	0,04	0,14	-0,04	-0,11	-0,25	**-0,34**	**0,46**	-0,08
volaille	0,10	0,13	-0,09	0,02	-0,13	-0,16	**0,29**	-0,03
viande transformée	0,09	0,10	-0,13	-0,03	-0,18	**-0,21**	**0,31**	-0,04
viande	0,12	0,17	-0,12	-0,07	-0,15	-0,19	**0,31**	-0,06
snacks		0,02	0,07	0,03	**-0,21**	**-0,23**	**0,35**	
sodas	0,08	-0,01	-0,14	0,02	-0,11	-0,16	0,15	
soupes	0,10	0,16	**0,21**	0,08	-0,19	**-0,26**	**0,50**	-0,01
soja	-0,16	-0,14	**0,20**	0,04	-0,18	-0,16	**0,22**	0,03
produits sucrés	0,09	0,09	0,02	0,01	**-0,22**	**-0,27**	**0,44**	-0,03
légumes	0,08	0,32	0,40	0,03	**-0,27**	**-0,31**	**0,68**	-0,06
produits complets	-0,07	-0,05	**0,21**	0,06	**-0,21**	**-0,21**	**0,35**	
eau	0,05	0,05						

NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives / Les valeurs en gras mettent en évidence les coefficients de corrélation ≥ 0.20 ou ≤-0.20 / Les corrélations non-significatives sont indiquées par les cases grisées.
Les données de concentration en résidus de pesticides n'étaient disponibles que pour les aliments d'origine végétale.

Associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de DT2

La durée médiane du suivi était de 5,95 années. Les résultats des modèles de Cox pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de DT2 sont présentés dans le **Tableau 28**, page 143. Dans le modèle le plus complet (modèle 3), un risque augmenté de DT2 a été trouvé pour les quintiles 3, 4 et 5 de la composante NMF 1 : $HR_{Q5\ vs\ Q1}$= 1,47 (IC 95%= 1,00 ; 2,18), p-tendance 0,048. Aucune association significative n'a été trouvée pour la composante NMF 2 avec HR_{Q5vsQ1}=1,11, IC 95% (0,76 ; 1,62), ni pour la composante

NMF 4, HR_{Q5vsQ1}=0,80, IC 95% (0,54 ; 1,18), ni pour la composante NMF 3, HR_{Q5vsQ1}=0,88, IC 95% (0,60 ; 1,29).

Des stratifications ont été effectuées lorsque le p pour l'interaction était inférieur à 0,20 : p=0,03 pour l'interaction entre la composante NMF 1 et le sexe, p=0,08 pour les tertiles sPNNS-GS2 et la composante NMF 2, p=0,15 pour les tertiles sPNNS-GS2 et la composante NMF 3.

Après stratification sur le sexe (**Tableau 29**, page 144), l'association persistait seulement chez les femmes : HR_{Q5vsQ1} = 1,28 (IC 95 %= 1,00 ; 2,84), p-tendance 0,003.

Après stratification sur le score sPNNS-GS2, des associations positives ont été observées pour les quintiles 3-4 de la composante NMF 2, dans le troisième tertile du sPNNS-GS2 (adhésion la plus élevée aux recommandations nutritionnelles françaises). Une association négative a été mise en évidence dans le même tertile pour le quintile 5 de la composante NMF 3, HR_{Q5vsQ1}= 0,31 (IC 95 % = 0,10 ; 0,94).

Analyses de sensibilité

Des ajustements supplémentaires pour le score provégétarien, le pDQI, le cDQI ou l'aDQI n'ont pas modifié les résultats (**Tableau 31**, partie **III.6).** Résultats additionnels (non-publiés)).

Après exclusion des cas de DT2 survenus dans la première année de suivi (**Tableau** 30, page 145), des tendances similaires ont été observées, mais l'association n'était plus significative pour la composante NMF 1, HR_{Q5vsQ1}=1,50 (IC 95 %= 0,99 ; 2,27). Une taille d'effet similaire a été trouvée en excluant les cas de maladies cardio-vasculaires avant ou pendant le suivi, pour la composante NMF 1, HR_{Q5vsQ1}= 1,47, IC 95 % (0,99 ; 2,18), p de tendance de 0,04.

Enfin, l'exclusion des anomalies métaboliques (hypertension ou dyslipidémies) au début du suivi n'a pas modifié de façon substantielle les résultats de la composante NMF 1, mais la puissance statistique était réduite : HR_{Q5vsQ1}= 1,81, IC 95 % (0,93 ; 3,52), p de tendance 0,05.

Tableau 28 : Modèles de Cox pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013)

	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Total	P de tendance
Nombre de participants	6602	6603	6603	6603	6602	33 013	
Composante NMF 1							
Cas incidents	52	83	77	72	56	340	
Personnes-années	33 331,09	34 305,64	34 129,91	34 229,60	33 908,04	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	1,59 (1,13 ; 2,25)	1,48 (1,04 ; 2,10)	1,32 (0,92 ; 1,88)	1,05 (0,72 ; 1,54)		0,74
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	1,37 (0,96 ; 1,94)	1,51 (1,06 ; 2,15)	1,44 (1,00 ; 2,07)	1,40 (0,95 ; 2,06)		0,10
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	1,36 (0,96 ; 1,93)	1,53 (1,07 ; 2,18)	1,48 (1,03 ; 2,12)	1,47 (1,00 ; 2,18)		0,048
Composante NMF 2							
Cas incidents	59	70	73	73	65	340	
Personnes-années	33 476,37	33 815,55	34 159,62	34 349,49	34 103,25	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	1,13 (0,80 ; 1,60)	1,07 (0,76 ; 1,51)	1,00 (0,71 ; 1,41)	0,88 (0,62 ; 1,26)		0,33
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	1,07 (0,75 ; 1,51)	1,10 (0,78 ; 1,57)	1,14 (0,80 ; 1,63)	1,06 (0,73 ; 1,56)		0,66
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	1,01 (0,71 ; 1,43)	1,07 (0,75 ; 1,52)	1,12 (0,79 ; 1,61)	1,11 (0,76 ; 1,62)		0,46
Composante NMF 3							
Cas incidents	95	76	67	59	43	340	
Personnes-années	33 492,56	33 875,27	34 051,61	34 183,11	34 301,73	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	0,90 (0,61 ; 1,33)	0,83 (0,61 ; 1,12)	0,66 (0,49 ; 0,88)	0,45 (0,31 ; 0,64)		<,0001
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	0,89 (0,60 ; 1,31)	1,01 (0,75 ; 1,37)	0,94 (0,69 ; 1,27)	0,79 (0,54 ; 1,16)		0,36
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	0,95 (0,70 ; 1,29)	1,06 (0,77 ; 1,46)	1,00 (0,71 ; 1,41)	0,88 (0,60 ; 1,29)		0,73
Composante NMF 4							
Cas incidents	103	76	70	53	38	340	
Personnes-années	33 655,47	33 739,32	33 877,51	34 142,43	34 489,55	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	0,89 (0,60 ; 1,31)	0,83 (0,62 ; 1,12)	0,79 (0,58 ; 1,08)	0,52 (0,38 ; 0,73)		<,0001
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	1,02 (0,69 ; 1,51)	0,99 (0,73 ; 1,34)	1,01 (0,73 ; 1,38)	0,79 (0,57 ; 1,11)		0,16
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	1,02 (0,76 ; 1,38)	1,13 (0,83 ; 1,54)	0,86 (0,61 ; 1,21)	0,80 (0,54 ; 1,18)		0,24

NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives; HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95% // Durée de suivi médiane = 5,95 années // Modèle 1 ajusté sur âge (en échelle de temps), sexe / Modèle 2 ajusté sur Modèle 1 + activité physique (IPAQ), statut tabagique, niveau de diplôme, profession, revenu mensuel par unité de consommation, statut marital, apport énergétique sans alcool, antécédents familiaux de diabète, poids, taille / Modèle 3 ajusté sur modèle 2 + score sPNNS-GS2 (*simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2*)

Tableau 29 : Analyses stratifiées pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides (composantes NMF) et le risque de diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013)

	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Nombre d'individus	P de tendance	P pour l'interaction
Sexe[a]								
Composante NMF 1, Femmes	1	1,09 (0,66 ; 1,80)	1,54 (0,95 ; 2,50)	1,98 (1,24 ; 3,16)	1,69 (1,00 ; 2,84)	25 210	0,003	0,03
Composante NMF 1, Hommes	1	1,79 (1,07 ; 3,00)	1,45 (0,83 ; 2,52)	1,12 (0,62 ; 2,01)	1,28 (0,70 ; 2,33)	7803	0,87	
Score sPNNS-GS2[b]								
Composante NMF 2, Tertile 1	1	0,83 (0,52 ; 1,33)	0,91 (0,57 ; 1,46)	0,94 (0,58 ; 1,52)	0,86 (0,51 ; 1,44)	11 004	0,75	0,08
Composante NMF 2, Tertile 2	1	0,97 (0,50 ; 1,86)	0,85 (0,43 ; 1,67)	0,95 (0,49 ; 1,86)	1,28 (0,65 ; 2,52)	11 098	0,56	
Composante NMF 2, Tertile 3	1	1,70 (0,67 ; 4,30)	2,76 (1,14 ; 6,70)	3,40 (1,36 ; 8,46)	2,38 (0,90 ; 6,27)	10 911	0,03	
Composante NMF 3, Tertile 1	1	1,00 (0,63 ; 1,57)	1,18 (0,76 ; 1,82)	0,99 (0,60 ; 1,62)	0,99 (0,60 ; 1,66)	11 004	0,95	0,15
Composante NMF 3, Tertile 2	1	1,40 (0,79 ; 2,49)	0,92 (0,47 ; 1,81)	1,19 (0,63 ; 2,27)	0,93 (0,44 ; 1,93)	11 098	0,74	
Composante NMF 3, Tertile 3	1	0,79 (0,41 ; 1,51)	0,84 (0,42 ; 1,69)	0,83 (0,41 ; 1,71)	0,31 (0,10 ; 0,94)	10 911	0,10	

NMF : Factorisation par Matrices Non-Négatives ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

[a] : Modèles ajustés sur âge (en échelle de temps), + activité physique (IPAQ), statut tabagique, niveau de diplôme, profession, revenu mensuel par unité de consommation, statut marital, Apport énergétique sans alcool, antécédents familiaux de diabète, poids, taille, score sPNNS-GS2

[b] : Modèles ajustés sur âge (en échelle de temps), sexe, + activité physique (IPAQ), statut tabagique, niveau de diplôme, profession, revenu mensuel par unité de consommation, statut marital, Apport énergétique sans alcool, antécédents familiaux de diabète, poids, taille, score sPNNS-GS2

Tableau 30 : Analyses de sensibilité pour les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides (composantes NMF) et le risque de diabète de type 2, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013)

	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	P de tendance
Exclusion des cas de DT2 survenant pendant la 1ère année de suivi, N=32 967, 294 cas de DT2						
Composante NMF 1	1	1,35 (0,93 ; 1,97)	1,35 (0,92 ; 1,99)	1,44 (0,98 ; 2,12)	1,50 (0,99 ; 2,27)	0,06
Composante NMF 2	1	1,05 (0,72 ; 1,52)	0,99 (0,68 ; 1,45)	1,03 (0,70 ; 1,52)	1,19 (0,79 ; 1,77)	0,49
Composante NMF 3	1	1,06 (0,70 ; 1,60)	1,18 (0,85 ; 1,64)	1,01 (0,73 ; 1,41)	0,90 (0,59 ; 1,37)	0,78
Composante NMF 4	1	1,09 (0,71 ; 1,66)	1,10 (0,79 ; 1,53)	1,16 (0,83 ; 1,63)	0,83 (0,58 ; 1,20)	0,51
Exclusion des cas de MCV[a] avant ou pendant le suivi, N=32 773, 235 cas de DT2						
Composante NMF 1	1	1,34 (0,94 ; 1,91)	1,55 (1,09 ; 2,22)	1,50 (1,04 ; 2,16)	1,47 (0,99 ; 2,18)	0,04
Composante NMF 2	1	0,97 (0,68 ; 1,39)	1,06 (0,75 ; 1,51)	1,15 (0,80 ; 1,65)	1,11 (0,76 ; 1,63)	0,39
Composante NMF 3	1	0,91 (0,61 ; 1,35)	1,07 (0,79 ; 1,46)	1,02 (0,75 ; 1,38)	0,87 (0,59 ; 1,29)	0,79
Composante NMF 4	1	1,04 (0,70 ; 1,54)	0,99 (0,73 ; 1,35)	1,06 (0,77 ; 1,45)	0,83 (0,59 ; 1,16)	0,27
Exclusion des cas d'anomalies métaboliques[b] au début du suivi, N=24 962, 129 cas de DT2						
Composante NMF 1	1	1,41 (0,75 ; 2,64)	2,17 (1,19 ; 3,95)	1,82 (0,98 ; 3,39)	1,81 (0,93 ; 3,52)	0,05
Composante NMF 2	1	0,65 (0,36 ; 1,18)	0,87 (0,50 ; 1,54)	1,12 (0,65 ; 1,94)	1,17 (0,66 ; 2,07)	0,22
Composante NMF 3	1	1,18 (0,65 ; 2,14)	0,95 (0,56 ; 1,61)	0,97 (0,58 ; 1,63)	1,11 (0,61 ; 2,01)	0,86
Composante NMF 4	1	1,23 (0,66 ; 2,30)	1,57 (0,95 ; 2,59)	1,14 (0,66 ; 1,98)	1,20 (0,69 ; 2,07)	0,74

DT2: Diabète de Type 2; MCV : Maladies Cardio-Vasculaires ; NMF : Factorisation par Matrices Non-négatives ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

Modèles ajustés sur âge (en échelle de temps), sexe, activité physique (IPAQ), statut tabagique, niveau de diplôme, profession, revenu mensuel par unité de consommation, statut marital, Apport énergétique sans alcool, antécédents familiaux de diabète, poids, taille, score sPNNS-GS2

[a] : les cas de maladies cardio-vasculaires avant ou pendant le suivi ont été exclus.

[b] : les participants présentant de l'hypertension ou des dyslipidémies au début du suivi ont été exclus

3) Tableaux supplémentaires

L'article est accompagné des **Tableaux supplémentaires 1 à 8**, présentés de l'**Annexe 20** à l'**Annexe 27**, pages 196-217.

4) Discussion des résultats

Dans cet échantillon d'adultes français, nous avons observé des associations positives entre la composante NMF 1 (reflétant l'exposition à un mélange de pesticides de synthèse composé d'azoxystrobine, de chlorpyriphos, d'imazalil, de malathion, de profenofos et de thiabendazole) et le risque de DT2. Après stratification sur le sexe, ces associations ne subsistaient que chez les femmes. Une analyse plus poussée a révélé d'autres associations entre les composantes NMF 2 et 3 (reflétant une faible exposition à plusieurs pesticides de synthèse) : une diminution du risque de DT2 a été retrouvée associée à la composante NMF 3, uniquement dans le troisième tertile du score sPNNS-GS2 (forte adhésion aux recommandations nutritionnelles françaises) et une augmentation du risque de DT2 a été retrouvée associée à la composante NMF 2 (quintiles 3 et 4) dans le troisième tertile du score sPNNS-GS2.

À notre connaissance, ce travail est le premier à évaluer les associations entre les profils d'exposition aux pesticides alimentaires et le risque de DT2 dans un grand échantillon d'adultes vivant en France. Par conséquent, nos résultats ne peuvent pas être directement comparés à la littérature scientifique antérieure.

Cependant, certaines études ont été menées pour étudier les associations entre l'exposition professionnelle, résidentielle ou domestique aux pesticides et les risques de DT2 (Evangelou et al., 2016).

Alors que des recherches ont été menées sur les pesticides organochlorés (D.-H. Lee et al., 2011; Tang et al., 2014), désormais interdits dans l'Union Européenne, il existe encore peu de données sur les pesticides organophosphorés, les pyréthrinoïdes et les néonicotinoïdes.

Une étude parmi les femmes d'applicateurs de pesticides de l'*Agricultural Health Study*, menée en Iowa et en Caroline du Nord (États-Unis), a observé des associations entre certains OP et un risque augmenté de diabète. Cependant, ces pesticides organophosphorés (fonofos, phorate et parathion) n'étaient pas inclus dans notre sélection (Starling et al., 2014). Il est intéressant de noter qu'une autre étude menée parmi les applicateurs de pesticides dans le cadre de

l'*Agricultural Health Study* a révélé une association dose-réponse positive entre l'utilisation cumulée du chlorpyrifos et le diabète incident (Montgomery et al., 2008b). En outre, une étude menée chez des agriculteurs masculins a mis en évidence une corrélation positive entre la concentration sanguine de malathion, le tour de taille et la résistance à l'insuline (Raafat et al., 2012). Malgré des tailles d'effets différentes dues aux différences de voies d'exposition, ces résultats sont cohérents avec notre étude où nous avons trouvé une association entre la composante NMF 1, positivement corrélée avec le malathion et le chlorpyriphos, et le DT2 incident. Le fait que cette association ne subsiste que chez les femmes, après stratification en fonction du sexe, pourrait être lié à des processus de détoxification différents chez les hommes et les femmes (Liang et al., 2018) ou à une puissance limitée en raison de la faible proportion d'hommes dans la cohorte.

Les associations négatives entre la composante NMF 3 et le risque de DT2 retrouvées dans notre étude peuvent s'expliquer en partie par le fait que cette composante est également corrélée négativement avec plusieurs pesticides de synthèse (azoxystrobine, chlorpropham, méthamidophos) tout en étant fortement corrélée avec certains pesticides utilisés en agriculture biologique (pyréthrines naturelles, spinosad). En plus d'être moins exposés aux pesticides de synthèse étudiés, les participants ayant un score élevé pour la composante NMF 3 semblaient aussi particulièrement moins exposés aux pesticides dont la toxicité est fortement suspectée, comme le chlorpyriphos, l'imazalil et le malathion. L'association n'a été détectée que dans le troisième tertile du score sPNNS-GS2 (adhésion la plus élevée aux recommandations alimentaires françaises), c'est-à-dire chez les participants ayant les plus fortes consommations de fruits et légumes (et produits végétaux d'une manière générale) et également les plus fortes proportions d'aliments biologiques dans leur alimentation. Ces résultats reflètent ceux d'une étude réalisée par Kesse-Guyot et al. en 2020, dans la même cohorte, qui a également rapporté une association négative entre un score élevé d'aliments biologiques et le risque de DT2 (HR_{Q5vsQ1}= 0,65 ; IC 95% (0,43 ; 0,97)) (Kesse-Guyot et al., 2020). Il est possible, comme l'indique cette étude, que les restrictions sur les intrants en agriculture biologique entraînent une fréquence moindre ou une absence de résidus de pesticides de synthèse dans les aliments biologiques par rapport aux aliments conventionnels, ce qui confère un risque moindre de DT2. En outre, les effets observés avaient des ordres de grandeur similaire dans les deux études.

Les pesticides sont des composés biologiquement actifs et leurs mécanismes d'action et leurs cibles cellulaires sont similaires à ceux impliqués dans le développement du syndrome métabolique et des complications hépatiques chez les mammifères (Rives et al., 2020). Par conséquent, ils peuvent être considérés comme des contaminants perturbateurs du métabolisme

capables d'influencer le développement du DT2. Les mécanismes à l'origine de ces associations pourraient être liés à l'impact du pesticide seul ou en mélange sur les métabolismes du glucose et des lipides (Xiao et al., 2017b). En effet, certains insecticides comme l'imidaclopride, peuvent stimuler les récepteurs cholinergiques, ce qui peut entraîner des troubles des sécrétions d'insuline et de glucagon (Kim et al., 2013). Les pesticides pourraient également affecter d'autres tissus sensibles à l'insuline comme le foie (Rives et al., 2020). De plus, les pesticides peuvent perturber les mécanismes intracellulaires du tissu adipeux, entraînant une adipogenèse excessive et un surpoids ou une obésité, qui est un facteur de risque important pour le diabète (Egusquiza & Blumberg, 2020; Y. Park et al., 2013). Enfin, de nombreux pesticides sont aujourd'hui considérés comme des perturbateurs endocriniens certains ou possibles, capables de modifier les actions des œstrogènes ou des androgènes. Ces effets peuvent alors conduire à l'obésité et au diabète (Alonso-Magdalena et al., 2011; Gore et al., 2015).

5) Conclusion

Nous avons observé une association positive entre la composante NMF 1, fortement corrélée à un mélange de pesticides de synthèse tels que l'azoxystrobine, le chlorpyriphos, l'imazalil, le malathion, le profenofos, le thiabendazole et le risque de DT2, en particulier chez les femmes. Un autre résultat important est l'association négative entre le profil de faible exposition aux pesticides de synthèse (par le biais de la composante NMF 3) et le risque de diabète, en particulier chez les personnes ayant un régime alimentaire sain. Une association positive pour la composante NMF 2 a également été trouvée après stratification sur le score sPNNS-GS2, uniquement pour ceux qui avaient un régime alimentaire sain, riche en végétaux (plus grande adhésion aux recommandations nutritionnelles françaises). Certaines études expérimentales publiées fournissent des connaissances de base expliquant, au moins en partie, ces observations.

Ces associations devraient être examinées dans d'autres études prospectives, dans des contextes divers, pour compléter ces études d'observation afin de valider l'exposition alimentaire estimée aux pesticides. S’ils sont confirmés par d'autres études, ces résultats peuvent aider à comprendre le rôle de l'exposition aux pesticides alimentaires dans l'incidence des principales maladies chroniques. Ces résultats auraient des implications importantes pour le développement de stratégies de prévention pour l'ensemble de la population, par le biais de la réglementation ou de recommandations nutritionnelles.

6) Résultats additionnels (non-publiés)

Tableau 31 : Modèles de Cox pour les associations entre exposition alimentaire aux pesticides et risque de diabète de type 2 avec ajustements supplémentaires, Etude NutriNet-Santé, France, 2014 (N=33 013)

	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Total	P de tendance
Nombre de participants	6602	6603	6603	6603	6602	33 013	
Composante NMF 1							
Cas incidents	52	83	77	72	56	340	
Personnes-années	33 331,09	34 305,64	34 129,91	34 229,60	33 908,04	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	1,33 (0,93 ; 1,88)	1,48 (1,04 ; 2,11)	1,43 (1,00 ; 2,06)	1,40 (0,95 ; 2,06)		0,09
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	1,36 (0,96 ; 1,94)	1,51 (1,06 ; 2,15)	1,44 (1,00 ; 2,07)	1,40 (0,95 ; 2,07)		0,09
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	1,36 (0,96 ; 1,93)	1,50 (1,05 ; 2,14)	1,43 (0,99 ; 2,06)	1,39 (0,94 ; 2,05)		0,10
Modèle 4, HR (IC 95%)	1	1,36 (0,96 ; 1,93)	1,50 (1,05 ; 2,14)	1,42 (0,99 ; 2,05)	1,38 (0,94 ; 2,05)		0,11
Composante NMF 2							
Cas incidents	59	70	73	73	65	340	
Personnes-années	33 476,37	33 815,55	34 159,62	34 349,49	34 103,25	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	1,04 (0,73 ; 1,47)	1,08 (0,76 ; 1,53)	1,13 (0,79 ; 1,62)	1,09 (0,74 ; 1,59)		0,56
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	1,06 (0,75 ; 1,51)	1,10 (0,78 ; 1,57)	1,14 (0,80 ; 1,63)	1,07 (0,73 ; 1,56)		0,65
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	1,06 (0,75 ; 1,50)	1,10 (0,78 ; 1,56)	1,14 (0,80 ; 1,63)	1,07 (0,73 ; 1,57)		0,61
Modèle 4, HR (IC 95%)	1	1,06 (0,75 ; 1,50)	1,10 (0,78 ; 1,56)	1,14 (0,80 ; 1,63)	1,07 (0,73 ; 1,57)		0,61
Composante NMF 3							
Cas incidents	95	76	67	59	43	340	
Personnes-années	33 492,56	33 875,27	34 051,61	34 183,11	34 301,73	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	0,91 (0,61 ; 1,34)	1,03 (0,76 ; 1,39)	0,98 (0,72 ; 1,33)	0,87 (0,59 ; 1,28)		0,70
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	0,89 (0,60 ; 1,32)	1,01 (0,75 ; 1,37)	0,94 (0,69 ; 1,27)	0,79 (0,54 ; 1,16)		0,37
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	0,89 (0,60 ; 1,32)	1,02 (0,75 ; 1,38)	0,95 (0,70 ; 1,29)	0,81 (0,55 ; 1,19)		0,45
Modèle 4, HR (IC 95%)	1	0,89 (0,60 ; 1,32)	1,02 (0,75 ; 1,38)	0,95 (0,70 ; 1,30)	0,81 (0,55 ; 1,20)		0,47
Composante NMF 4							
Cas incidents	103	76	70	53	38	340	
Personnes-années	33 655,47	33 739,32	33 877,51	34 142,43	34 489,55	169 904,28	
Modèle 1, HR (IC 95%)	1	1,04 (0,70 ; 1,54)	1,01 (0,75 ; 1,37)	1,03 (0,75 ; 1,41)	0,81 (0,58 ; 1,13)		0,20
Modèle 2, HR (IC 95%)	1	1,02 (0,69 ; 1,51)	0,99 (0,73 ; 1,34)	1,01 (0,74 ; 1,38)	0,80 (0,57 ; 1,11)		0,17
Modèle 3, HR (IC 95%)	1	1,02 (0,69 ; 1,52)	0,99 (0,73 ; 1,34)	1,01 (0,74 ; 1,39)	0,80 (0,57 ; 1,12)		0,19
Modèle 4, HR (IC 95%)	1	1,02 (0,69 ; 1,51)	0,99 (0,73 ; 1,34)	1,01 (0,74 ; 1,39)	0,80 (0,57 ; 1,12)		0,18

NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives; HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95% // Durée de suivi médiane = 5,95 années

Ajustements de base pour tous les modèles de ce tableau : âge (en échelle de temps), sexe, activité physique (IPAQ), statut tabagique, niveau de diplôme, profession, revenu mensuel par unité de consommation, statut marital, Apport énergétique sans alcool, antécédents familiaux de diabète, poids, taille.

Modèle 1 : ajustements de base + **score provégétarien** / Modèle 2 ajustements de base + score animal-based Diet Quality Index **(aDQI)** / Modèle 3 ajustements de base + score Comprehensive Diet Quality Index (**cDQI)** / Modèle 4 ajustements de base + score plant-based Diet Quality Index (**pDQI**).

DISCUSSION GENERALE

Les résultats ont été discutés à la suite de chacun des travaux dans la partie **RESULTATS**. La présente discussion abordera des points transversaux.

I. Résumé des principaux résultats

Ce travail de thèse avait pour objectif d'identifier des **profils d'exposition alimentaire** aux **pesticides**, en prenant en compte le mode de production des aliments, puis d'étudier les relations entre ces profils d'exposition et la santé.

Ainsi, dans une première étude descriptive, nous avons pu identifier différents profils d'exposition alimentaire à 25 pesticides sélectionnés, dans un large échantillon de la web-cohorte française NutriNet-Santé. Au travers des 6 clusters obtenus nous avons pu observer un gradient d'exposition à certaines molécules (chlorpyrifos, imazalil, malathion, thiabendazole). Le cluster 1 était le moins exposé et celui qui comptait le plus d'individus (51% de l'échantillon total). Le cluster 3 (2% de l'échantillon total) était le plus exposé et présentait une forte consommation de fruits et légumes conventionnels et une faible proportion d'aliments végétaux issus de l'agriculture biologique. La proportion globale d'aliments biologiques dans l'alimentation semblait inversement corrélée aux niveaux estimés d'exposition aux pesticides.

Dans la première analyse prospective, chez les femmes ménopausées, nous avons pu observer que la composante NMF 3, reflétant une faible exposition aux pesticides de synthèse, était prospectivement associée à une réduction du risque de cancer du sein post-ménopause. D'autre part, une augmentation du risque de cancer du sein post-ménopause était associée à la composante NMF 1 (fortement corrélée au chlorpyriphos, à l'imazalil, au malathion, au thiabendazole) spécifiquement chez les femmes en surpoids et obèses.

Notre seconde analyse prospective portait sur le risque de diabète de type 2. Nous avons observé une augmentation du risque de diabète de type 2 associée à la composante NMF 1, reflétant une exposition à un mélange d'azoxystrobine, de chlorpyriphos, d'imazalil, de malathion, de profenofos, et de thiabendazole. Après une stratification sur le sexe, ces associations persistaient uniquement chez les femmes. Des analyses plus détaillées ont révélé des associations entre le risque de diabète de type 2 et les composantes NMF 2 et 3, seulement dans le dernier tertile du score sPNNS-GS2, chez les plus grands consommateurs de végétaux.

II. Considérations méthodologiques

1) Sélection de la population

La cohorte NutriNet-Santé comprend un grand nombre d'individus, ayant des comportements et habitudes alimentaires divers. Cela rend possible de nombreuses analyses sur des questions de recherches très variées, prenant en compte de nombreux facteurs de confusion potentiels. Ces analyses sont rarement limitées par la puissance statistique.

Néanmoins, le mode de recrutement est basé sur le volontariat et cela génère un biais de sélection important. Comme dans la plupart des cohortes de volontaires, les participants sont souvent plus intéressés par leur santé et donc plus susceptibles d'avoir des comportements favorables à celle-ci (Kesse-Guyot et al., 2016). La cohorte NutriNet-Santé portant sur l'étude des liens entre la nutrition et la santé, il est très probable que les Nutrinautes soient plus intéressés par la nutrition en général et aient plus de connaissances sur ce sujet que la population générale. Dans une étude comparative menée en 2015, il a été montré que les participants de la cohorte étaient plus fréquemment des femmes, avec un plus haut niveau de diplôme, plus jeunes avec des comportements plus favorables à la santé que la population française générale (Andreeva et al., 2015).

Concernant l'étude BioNutriNet, à partir de laquelle sont issus nos échantillons, la population est plus restreinte que celle de l'étude NutriNet-Santé avec environ 35 000 participants qui ont rempli le FFQ-Bio. Dans de précédents travaux portant sur BioNutriNet, il a été mis en évidence que les individus ayant rempli le FFQ-bio présentaient des caractéristiques spécifiques en comparaison des autres individus de la cohorte. Ils étaient par exemple plus souvent des hommes (26% vs. 21%) et plus souvent retraités (36% vs. 14%) (Baudry et al., 2016). Il est possible également que les consommateurs plus réguliers d'aliments biologiques ou déjà intéressés par le sujet aient été plus enclins à répondre à ce questionnaire. Toutefois, le pourcentage de non-consommateurs de bio était similaire à celui de la population générale à la même époque (Baudry et al., 2015).

Un redressement a été effectué dans l'étude descriptive (Article 1) afin de limiter ce biais de sélection, mais il ne peut être complètement écarté dans la mesure où le processus de redressement n'est effectué que sur quelques caractéristiques socio-démographiques.

De fait, les échantillons utilisés pour ces travaux de thèse ne peuvent pas être considérés comme représentatifs de la population générale française. Il en découle que les résultats obtenus ne peuvent pas être extrapolés à la population générale française.

2) Exposition aux pesticides

Un certain nombre de limites doivent être mentionnées concernant l'estimation de l'exposition alimentaire aux pesticides.
Premièrement, notre exposition a été estimée à partir de la base du CVUA. Les valeurs obtenues ne peuvent donc pas être comparées à des données obtenues par mesure de biomarqueurs par exemple. Des mesures de biomarqueurs urinaires ou dans les cheveux auraient été précieux mais le coût et la faisabilité liés aux méthodes utilisées sur un très grand échantillon sont des freins majeurs. Une autre limite de cette méthode repose sur le manque de précision lié aux substances actives auxquelles les individus sont exposés puisque les métabolites ne sont en général pas spécifiques à une seule molécule.

Certains biais de mesure découlent de la base de données choisie.
Il nous parait tout d'abord important de préciser que les données sur les pesticides de la base du CVUA proviennent d'Allemagne mais couvrent des produits commercialisés dans l'ensemble de l'Union Européenne. Il est à noter que les réglementations sur les pesticides sont les mêmes en France et en Allemagne et il semble peu probable que cela ait eu un rôle sur les données collectées.

De plus, la base du CVUA ne contenait pas de données pour les aliments d'origine animale, ce qui a pu conduire à une sous-estimation des niveaux d'exposition et à certaines disparités dans la couverture des aliments d'origine végétale. Cependant, les résidus de pesticides actuellement autorisés sont généralement détectés et quantifiés dans les aliments d'origine végétale et moins fréquemment dans les aliments d'origine animale, comme cela a été mis en évidence dans les rapports annuels de l'EFSA (European Food Safety Authority, 2016, 2017, 2018, 2019; European Food Safety Authority et al., 2020). Les contaminants présents dans les aliments d'origine animale font référence à d'autres problématiques non traitées ici (Mie et al., 2017). De plus, dans l'étude EAT 2, les groupes les plus exposés aux pesticides étaient ceux qui consommaient beaucoup de fruits et légumes ou d'aliments d'origine végétale ce qui confirme cette hypothèse.

Aussi, les données pour les pesticides à base de minéraux comme le cuivre ou le soufre (autorisés à la fois dans les systèmes de production biologiques et conventionnels, entrant dans la composition de la « bouillie bordelaise » par exemple), n'étaient pas disponibles dans cette base. Cependant, les préoccupations autour de ces produits concernent plutôt leurs potentielles conséquences environnementales que d'éventuels effets sur la santé humaine (Arena et al., 2018). En effet, le cuivre et plusieurs de ses composés sont inscrits depuis 2015 sur la liste des substances candidates à la substitution. En 2018, l'interdiction de ceux-ci a été vivement débattue au sein de l'Union Européenne, plusieurs pays souhaitant leur interdiction totale. Cette interdiction pose problème notamment pour les agriculteurs en production biologique qui ne disposent pas d'alternatives. Finalement, une réduction de la dose maximale de cuivre autorisée a été décidée en 2018 avec un renouvellement de l'autorisation pour 7 ans (Règlement d'exécution (UE) 2018/1981 de la Commission du 13 décembre 2018 renouvelant l'approbation des substances actives «composés de cuivre» comme substances dont on envisage la substitution, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la Commission, 2018). De plus, dans une autre étude Bionutrinet, des dosages de cuivre avaient été réalisés chez les consommateurs et non-consommateurs de bio : aucune différence n'avait été retrouvée pour ce composé (Baudry, Ducros, et al., 2019).

Etant données les différences d'autorisations de pesticides entre les systèmes conventionnels et biologiques, il semble possible que des phénomènes de compensation se produisent, c'est-à-dire que des producteurs en agriculture biologique utilisent de plus grandes quantités de certains pesticides autorisés (produits à base de cuivre et de soufre par exemple) afin de compenser le nombre réduit de pesticides autorisés en agriculture biologique. Cependant, cela serait difficile à quantifier et il n'existe pas de données sur ce point pour le moment.

L'estimation de l'exposition a probablement également été surestimée par l'absence de données sur l'épluchage et le lavage des fruits et légumes. Ces pratiques pourraient potentiellement permettre de réduire la concentration des résidus mais les données ne sont pas encore disponibles pour un nombre suffisant de couples aliment/pesticide (Yigit & Velioglu, 2019). Cela nécessiterait des informations précises sur les pratiques d'épluchage et de lavage des participants dont nous ne disposions pas.

Enfin, le choix du scénario peut également être discuté. Nous avons choisi de considérer principalement le scénario « Lower-Bound », car le scénario « Upper-Bound » impute des valeurs même lorsque les valeurs sont nulles ou presque nulles. Comme les aliments biologiques contiennent des quantités moindres et moins fréquemment des résidus de pesticides (« The 2015 European Union Report on Pesticide Residues in Food », 2017), l'utilisation du scénario « Upper-Bound » aurait artificiellement surestimé l'exposition, en particulier en agriculture biologique. Il faut cependant noter que des tendances similaires ont été trouvées pour les deux scénarios en termes d'exposition et de gradient, dans l'étude descriptive (Article 1) et dans des analyses de sensibilité réalisées précédemment (Baudry, Pointereau, et al., 2019).

Comme cela a été développé dans la partie précédente (**II.1)**), nos résultats ne peuvent pas être extrapolés à la population générale française. Etant donné que les individus de nos échantillons ont des consommations en fruits et légumes et une part d'aliments biologiques dans le régime plus élevées que la population française (aspect développé dans la partie suivante **II.3)**, il parait probable que la population générale soit exposée différemment aux pesticides que nos échantillons (consommations moins élevées de fruits et légumes et plus souvent conventionnels), mais aussi que les profils d'exposition en termes de molécules soient différents.

3) Biais liés aux variables alimentaires

Le recueil de données alimentaires est nécessairement soumis à un certain nombre de biais, qui sont retrouvés dans de nombreuses études en épidémiologie nutritionnelle.

Les consommations alimentaires auto-déclarées ont pu être sur- ou sous-estimées par les participants même si ces erreurs sont a priori limitées par l'utilisation des photographies de portions et par la correction *a posteriori* des sous- ou sur-déclarants (Baudry et al., 2015). Les déclarations ont également pu être soumises à un biais de désirabilité sociale, c'est-à-dire que les participants peuvent parfois sur-déclarer les consommations de groupes alimentaires « valorisés socialement » ou jugés « sains » (fruits et légumes par exemple), et sous-déclarer la consommation d'aliments moins valorisés ou jugés « moins sains » (fast-food ou alcool par exemple) (Worsley et al., 1984). Toutefois, il semble que ce biais de désirabilité sociale soit moins important dans le cas de questionnaires remplis en ligne, par rapport à des questionnaires qui se dérouleraient en face-à-face avec un enquêteur (Kesse-Guyot et al., 2016).

Le FFQ-Bio comportait de nombreux items, ce qui le rendait long et difficile à remplir. Il est possible que certains participants aient abandonné le remplissage ou moins bien répondu aux items se situant vers la fin du questionnaire. Toutefois des corrections et exclusions de questionnaires ont été réalisées.

L'utilisation d'une échelle de fréquence de la consommation « en version biologique » des aliments et l'attribution de pourcentages arbitraires a pu conduire à une surestimation de la part d'aliments biologiques dans l'alimentation. En particulier, l'attribution du pourcentage de 25% pour la modalité « rarement », n'était peut-être pas adaptée pour des consommations très occasionnelles. Toutefois cette modalité était plus rarement utilisée, des études de sensibilité ont documenté le fait que l'estimation n'était pas grandement perturbée par la modification du pourcentage (valeur fixe ou tirée au sort par des simulations de Monte-Carlo) (Baudry et al., 2015).

En effet, la proportion d'aliments biologiques dans l'alimentation dans notre étude descriptive s'est avérée plus élevée que celle retrouvée dans les données d'achat Kantar publiées en 2017 (Boizot-Szantai et al., 2017). Cela pourrait être dû à cette population spécifique, ou à une potentielle surestimation liée au FFQ mais l'étude Kantar n'incluait pas certains lieux d'achat comme les marchés de produits frais et ne tenait pas compte de l'alimentation hors domicile. Si l'on regarde le pourcentage de non-consommateurs d'aliments biologiques, les statistiques de notre étude (10% de non-consommateurs) sont cohérentes avec l'enquête menée par l'Agence française de l'agriculture biologique et la question de l'enquête « Avez-vous consommé des produits biologiques au cours de l'année écoulée ? » où 12 % des 506 répondants ont déclaré n'avoir jamais consommé d'aliments biologiques en 2015 (Agence Bio, 2015). L'exposition alimentaire dans la population générale française pourrait alors être plus élevée pour les pesticides de synthèse, car la consommation de produits biologiques est plus faible, mais cela peut être compensé par le fait que la population NutriNet a des apports plus élevés en fruits et légumes donc potentiellement une exposition plus élevée.

4) Biais liés à la santé

Les biais de sélection mentionnés au paragraphe **II.1)** se répercutent également sur les données de santé. Les volontaires étant probablement plus intéressés et attentifs à leur santé, il est possible qu'ils développent d'une part moins de pathologies que la population générale et d'autre part que leurs pratiques de dépistage soient plus précoces. Ceci peut être illustré par des

incidences plus faibles de pathologies dans la cohorte retrouvées dans de précédentes études (en particulier de diabète et de maladies cardiovasculaires) par rapport à la population générale : la prévalence du diabète de type 2 était de 1,6% dans la cohorte *vs* 6% dans la population générale en 2010 et le taux d'incidence standardisé annuel pour les maladies cardio-vasculaires de 495/100 000 en 2018 *vs* 500 en France (Santé Publique France, 2017, 2019; Srour et al., 2019).

Les déclarations de pathologies peuvent être parfois erronées (mauvaise compréhension du patient, biais de mémoire par rapport au nom des pathologies…), mais la validation des événements de santé par le pôle médical permet de limiter ces erreurs, en particulier les faux positifs. Des erreurs d'estimation peuvent toutefois persister pour les facteurs d'ajustement (contraception, ménopause) qui ne sont pas validés.

Concernant la durée de suivi des participants avant la survenue des évènements, elle était courte (durée de suivi médiane 4,83 années) pour l'étude sur le cancer du sein, pathologie pour laquelle la période de latence entre l'exposition et la survenue de l'évènement est habituellement assez longue (Rodgers et al., 2018). Ceci peut être une limite pour l'inférence causale et la puissance statistique des analyses. Cependant, nous avons émis l'hypothèse que les habitudes alimentaires changent marginalement avec le temps, donc que les habitudes alimentaires quatre ans avant le diagnostic étaient probablement similaires à celles 10 ans auparavant.

Pour l'étude sur le diabète, l'impact de la durée de suivi (durée médiane du suivi 5,95 années) a probablement été moindre car la latence pour cette pathologie est moins importante.
Néanmoins, il sera intéressant de réévaluer les risques de cancers et de diabète dans plusieurs années, afin d'estimer les potentiels effets à long terme de l'exposition alimentaire aux pesticides.
On peut ajouter que l'exposition aux pesticides pendant le suivi a probablement peu varié, les usages des pesticides en France étant similaires au cours de cette période, car il n'y a eu de changements dans les autorisations que pour trois pesticides (anthraquinone, méthamidophos et profenofos) (Commission Européenne, s. d.).

Puissance statistique

De manière générale, la cohorte NutriNet-Santé permet de considérer des échantillons de taille conséquente et les analyses sont rarement limitées par la puissance statistique. Cependant, dans le cas du projet Bionutrinet, sur lequel est basé notre échantillon, les effectifs sont plus faibles qu'habituellement mais tout de même supérieurs à 30 000 participants. Dans les analyses de

sensibilité de l'étude sur le cancer du sein, les associations retrouvées dans tout l'échantillon n'étaient plus significatives après exclusion des cas précoces et cela est probablement dû à une perte de puissance statistique.

De même, dans l'étude sur le diabète, aucune association n'était retrouvée chez les hommes après la stratification sur le sexe. Comme nous l'avons évoqué dans la discussion de l'article, certaines différences hormonales peuvent être mises en cause mais une perte de puissance pourrait également avoir influencé ces résultats, étant donné que notre échantillon ne comprend que 23,6% d'hommes.

5) Biais de confusion

Nous avons pris en compte un large nombre de facteurs de confusion connus dans nos analyses. Même si les facteurs de confusion considérés sont nombreux, un biais de confusion résiduel ne peut être exclu, notamment concernant des facteurs de confusion qui ne seraient pas connus ou ne peuvent être pris en compte. Par exemple, le passé oestrogénique dans le cas de l'étude du risque de cancer du sein est primordial. Il serait intéressant d'avoir accès à des données très fines sur les contraceptifs, les traitements hormonaux et le passé gynécologique des femmes. Concernant les facteurs de confusion, la plupart des outils utilisés dans l'étude NutriNet-Santé sont validés (données sociodémographiques, données anthropométriques) et les données de santé sont mises en regard des données issues des bases médico-administratives, afin de vérifier des informations auto rapportées. Ainsi, les mesures d'exposition sont de bonne qualité.

6) Schéma des études

Dans le cas de l'article 1 (étude descriptive), l'objectif descriptif ne permet pas d'établir des associations entre différentes caractéristiques du régime alimentaire et l'exposition aux pesticides alimentaires. L'analyse par cluster nous a permis simplement d'explorer l'exposition de différents groupes au sein de la population de NutriNet-Santé et ses corrélats. Les clusters que nous avons identifiés sont complexes et il est difficile de les décrire et de les caractériser de manière exhaustive. Seules des tendances globales et des comparaisons relatives ont pu être commentées.

Concernant les études étiologiques, elles ont été réalisées dans un schéma prospectif ce qui limite la causalité inverse et améliore l'inférence causale.

Finalement, les études présentées dans ce travail de thèse demeurent observationnelles. Ainsi, le lien de causalité ne peut être établi de manière certaine. Il est à noter que les essais d'intervention à long terme dans le champ de la nutrition sont complexes voire impossibles à mettre en œuvre et que dans le cas de l'exposition aux pesticides des problématiques d'éthique évidentes se poseraient.

III. Implications en termes de santé publique

Ces travaux de thèse apportent de nouvelles connaissances sur l'exposition aux pesticides via l'alimentation de la population générale française et soutiennent l'hypothèse d'un impact sanitaire de l'exposition alimentaire à certains profils de pesticides même à faibles doses.

Caractérisation de l'exposition

Notre premier travail descriptif a permis de fournir des informations sur l'exposition à divers pesticides par voie alimentaire, voie encore peu documentée, dans un échantillon de la population générale. Ces données permettent aussi de mettre en évidence les interrelations entre exposition aux pesticides et consommations alimentaires. La caractérisation de profils d'exposition est une première étape nécessaire avant d'étudier le rôle spécifique, indépendamment de la qualité nutritionnelle des régimes alimentaires, de l'exposition aux pesticides sur la santé. Les données obtenues sur l'exposition en fonction de la part d'aliments biologiques dans le régime ou la part d'aliments végétaux sont précieuses car elles permettent d'estimer l'exposition « en vie réelle » des individus, contrairement aux mesures réalisées dans les aliments par les agences de sécurité alimentaire. Par ailleurs, cette étude est innovante dans la mesure où il s'agit d'une des premières à permettre une telle approche par mélanges, grâce à la NMF. Ces données peuvent permettre d'améliorer les recommandations nutritionnelles pour certains sous-groupes spécifiques (végétariens, végétaliens) ou pour l'ensemble de la population générale. Plus d'études de ce type doivent être menées en Europe afin de recueillir un maximum de données sur l'exposition dans différentes populations, notamment dans certaines populations à risque (femmes enceintes, nourrissons par exemple). Plusieurs Etudes de l'Alimentation Totale (EAT, *Total Diet Studies*) avaient été menées en France auparavant mais celles-ci ne prenaient pas en compte le mode de production des aliments qui est un facteur de variation important de la concentration en résidus des aliments.

Lien avec la santé

Les associations entre l'exposition alimentaire à certains profils de pesticides et deux pathologies chroniques ont été étudiées dans cette thèse, en raison des hypothèses sous-tendant ces associations. Ce type d'études peut potentiellement permettre d'identifier des facteurs de risques, comme le fait d'être en situation de surpoids ou d'obésité, comme cela a été mis en évidence dans notre étude sur le cancer du sein.

De la même façon, les associations observées doivent être étudiées dans d'autres études prospectives, dans des contextes différents, couplées à des études expérimentales pour compléter les études d'observation afin de confirmer ces résultats.
Ce type de données pourrait être alors intégré dans des analyses bénéfices/risque qui font actuellement défaut sur ce sujet.

Recommandations nutritionnelles

En 2016, la FAO considérait que seulement 4 pays (sur 83 ayant publié des recommandations nutritionnelles) intégraient des aspects de durabilité (Brésil, Suède, Qatar, Allemagne) dans leurs recommandations mais qui ne faisaient pas référence directement à l'exposition aux pesticides (Fischer et al., 2016).

Nos données pourraient être intégrées lors de l'élaboration de recommandations nutritionnelles nationales. En France, une recommandation sur les produits biologiques a déjà été intégrée dans les nouvelles recommandations de 2017 : « Privilégier des fruits et légumes cultivés selon des modes de production diminuant l'exposition aux pesticides (selon un principe de précaution) ». Celle-ci a été introduite selon un principe de précaution avec peu de données au moment de l'élaboration mais plusieurs études allant dans le sens de cette recommandation ont été publiées depuis (Baudry, Assmann, et al., 2018; Kesse-Guyot et al., 2020; Sun et al., 2018).

En 2020, une analyse multicritère du score PNNS-GS2, reflétant l'adhésion aux dernières recommandations nutritionnelles françaises, a mis en évidence que celles-ci étaient conformes aux multiples dimensions de la durabilité de l'alimentation, y compris la santé, bien qu'elles entraînent une légère augmentation des coûts du régime alimentaire. Cela peut nous amener à nous questionner sur l'accessibilité (prix des aliments bio) d'un régime conforme à des recommandations portant sur les produits biologiques pour des populations défavorisées. Des politiques publiques pourraient être mises en place pour pallier ces difficultés d'accès.

De plus en plus de pays intègrent à présent des aspects environnementaux dans leurs recommandations, mais la composante liée aux pesticides n'est pas toujours considérée. Ainsi, plusieurs analyses ont été effectuées pour mesurer la durabilité des régimes ou proposer des recommandations nutritionnelles, sans prendre en compte cet aspect comme lors de l'élaboration du score EAT-Lancet (W. Willett et al., 2019), le score pRECIPE (Goedkoop et al., 2009; Kramer et al., 2017), le Sustainable Diet Index (Seconda et al., 2019) ou l'analyse

environnementale des recommandations nutritionnelles à travers le monde, publiée en 2020 dans le British Medical Journal (Springmann et al., 2020).

Législation

Les données publiées peuvent également permettre de faire évoluer la législation. En effet, lors des renouvellements d'autorisation, une revue de la littérature existante est effectuée par l'EFSA. Ce système a tout de même des limites, particulièrement pour les nouvelles molécules pour lesquelles la littérature est encore peu fournie au moment de la première autorisation ou du renouvellement. Plusieurs années sont souvent nécessaires pour qu'un nombre suffisant d'études soient effectuées et que des décisions de limitation ou d'interdiction soient prises.

IV. Perspectives de recherche

Ces travaux nécessitent d'être reproduits dans d'autres contextes et populations pour être confirmés.

1) Caractérisation de l'exposition

Concernant la caractérisation de l'exposition, une étude de Baudry et al. publiée récemment s'est attachée à caractériser spécifiquement l'exposition aux pesticides chez les pesco-végétariens, végétariens, végétaliens, selon une méthode différente, sans utiliser la NMF, c'est-à-dire basé sur les expositions aux molécules individuelles. Malgré leur forte consommation de produits d'origine végétale, les végétariens étaient moins exposés aux pesticides de synthèse que les omnivores, en raison de leur plus grande propension à consommer des produits biologiques (Baudry et al., 2021). Ces travaux peuvent compléter les nôtres.

Un travail de caractérisation de mélanges de contaminants (intégrant d'autres éléments que les pesticides), utilisant une méthode similaire a également été effectué récemment dans un échantillon de femmes de la cohorte E3N (publié en juillet 2021) (Mancini et al., 2021).

Au niveau institutionnel, une troisième EAT est en cours de développement avec cette fois-ci, l'intégration de données sur les modes de production pour l'évaluation des contaminants.

L'approche par mélanges est relativement récente dans les études épidémiologiques, ce qui est probablement en lien avec la complexité de sa mise en œuvre. Elle nécessite d'être développée car elle permet une estimation plus réaliste de l'exposition en prenant en compte les effets « cocktail ».

De plus, étant donnés les changements réguliers d'autorisations (nouveaux produits, expirations d'autorisations) pour les produits phytopharmaceutiques, cette exposition nécessite d'être réévaluée très régulièrement.

2) Associations avec d'autres pathologies

Autres pathologies

Dans cette thèse, nous avons étudié les associations entre l'exposition alimentaire aux pesticides et deux pathologies chroniques.

Il existe des hypothèses pour de nombreuses potentielles associations entre les pesticides et d'autres pathologies que celles étudiées dans cette thèse qui pourraient également être

explorées : autres localisations de cancers, maladies de Parkinson et d'Alzheimer, troubles cognitifs, troubles anxiodépressifs, maladies métaboliques, etc. (Collectif Inserm, 2013).
Une nouvelle expertise collective de l'Inserm est par ailleurs en cours de réalisation à ce sujet.

Co-expositions

Il pourrait être également intéressant d'étudier la co-exposition de plusieurs éléments en lien avec certaines pathologies. Par exemple, certains travaux se sont intéressés aux effets de la co-exposition au Boscalid et à deux additifs (TiO2 et SiO2) dans des modèles cellulaires (Cao et al., 2019, 2021). Les résidus de médicaments vétérinaires ou les métaux lourds pourraient également être intégrés. Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer ces co-expositions (Goumenou & Tsatsakis, 2019). Des hypothèses ont également été proposées sur de potentielles interactions entre facteurs nutritionnels et exposition aux pesticides : les flavonoïdes pourraient par exemple réduire les effets toxiques des pesticides (Zeng et al., 2021).

Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal pourrait potentiellement jouer un rôle dans les relations entre pesticides et santé. Les recherches sur le sujet en sont encore à leurs prémices mais pourraient apporter des éléments pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux associations entre pesticides et santé (Utembe & Kamng'ona, 2021; Yuan et al., 2019).

3) Exposome

L'exposition alimentaire a jusqu'à récemment rarement été considérée comme relevant du champ de l'épidémiologie environnementale. Avec l'émergence du concept d'exposome, ce champ semble s'élargir et considérer tous les facteurs non-génétiques impliqués dans l'apparition des maladies (Christopher Paul Wild, 2005). L'alimentation peut alors tout à fait être considérée comme une partie de l'exposome. Ce concept est illustré dans la **Figure 29**.

Cette thèse s'est concentrée sur l'exposition alimentaire aux pesticides. Cependant, il existe d'autres voies d'exposition à ceux-ci (cutanée, respiratoire) qu'il faudrait idéalement prendre en compte de manière concomitante pour obtenir une estimation de l'exposition la plus fidèle à la réalité des modes de vie. Une prise en compte de toutes ces voies nécessite cependant de nombreux outils et capteurs et complexifie largement le recueil de données et l'analyse de celles-ci. Les travaux s'intéressant à cette exposition cumulée (*cumulative exposure*) se développent aux niveaux national et européen (Autorité européenne de sécurité des aliments, 2020; Vanacker et al., 2020).

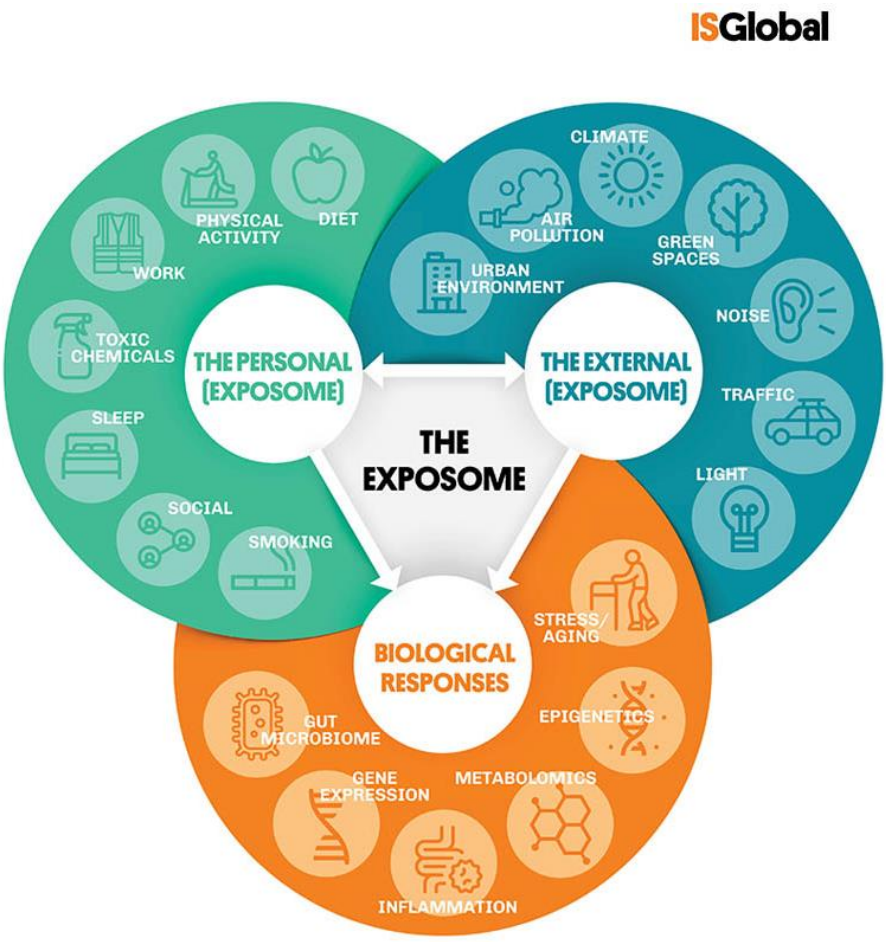


Figure 29: Représentation schématique du concept d'exposome, Source: ISGlobal

4) Approche One Health

L'approche « *One Health*» qui a émergé ces dernières années, invite à considérer les interactions entre santé humaine, santé animale et santé des végétaux et des sols (Organisation Mondiale de la Santé, 2017; Zinsstag et al., 2011). Le sujet des pesticides est un exemple illustrant ce concept, étant donné que l'utilisation de ceux-ci affecte ces trois « acteurs ». Dans cette perspective, la sécurité alimentaire (au sens large) parait essentielle pour réduire la malnutrition et aboutit à une amélioration de la santé humaine et du bien-être, ainsi qu'à des populations humaines moins fragiles face aux pathogènes (obésité, maladies chroniques) (Fresco et al., 2018).

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse s'inscrit dans un contexte où l'usage des pesticides et leur impact sur la santé humaine et sur les écosystèmes interrogent aussi bien les pouvoirs publics que les citoyens, et où il devient nécessaire de prendre des mesures, dans un contexte d'augmentation de maladies chroniques et de dégradation des écosystèmes.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis d'identifier et de caractériser des profils d'exposition alimentaire aux pesticides dans un grand échantillon de la cohorte NutriNet-Santé puis de les mettre en lien avec la survenue du cancer du sein et du diabète de type 2.

Nos résultats suggèrent un potentiel rôle des pesticides alimentaires dans la survenue de ces pathologies. Ce travail pourra servir de base à de futures recherches sur d'autres pathologies ou dans d'autres populations. Ces données, si confirmées, pourraient permettre d'améliorer la réglementation et les recommandations nutritionnelles pour certains sous-groupes spécifiques ou pour l'ensemble de la population générale. Il parait important suite à ces analyses que soit pris en compte le mode de production des aliments, facteur de variation non-négligeable de l'exposition.

Nous espérons que ce type de travaux, intégrant plusieurs dimensions de l'alimentation durable, pourra se développer dans les années à venir, et qu'en découleront des stratégies de prévention nutritionnelle de plus en plus adaptées à la situation environnementale.

REFERENCES

Abdollahi, M., Mostafalou, S., Pournourmohammadi, S., & Shadnia, S. (2004). Oxidative stress and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *137*(1), 29-34.

Agence Bio. (2015). *Baromètre de Consommation et de Perception des Produits Biologiques en France.*

Agence Bio. (2020). *Les chiffres clés 2019 du secteur bio*.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. (2009). *Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA2), 2006-2007*. https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-INCA2.pdf

Agreenium, VetAgroSup, & INRAE. (s. d.). *MOOC BIO : comprendre et questionner l'agriculture biologique*. Consulté 16 mars 2021, à l'adresse https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:vetagrosup+132001+session04/courseware/e836820e17c04b2ea64225a1237070c7/

Alavanja, M. C. R., Dosemeci, M., Samanic, C., Lubin, J., Lynch, C. F., Knott, C., Barker, J., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Coble, J., Thomas, K., & Blair, A. (2004). Pesticides and Lung Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. *American Journal of Epidemiology*, *160*(9), 876-885. https://doi.org/10.1093/aje/kwh290

Alavanja, M. C. R., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C. F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J. A., Barker, J., Coble, J., Sandler, D. P., & Blair, A. (2003). Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. *American Journal of Epidemiology*, *157*(9), 800-814. https://doi.org/10.1093/aje/kwg040

Alavanja M C, Sandler D P, McMaster S B, Zahm S H, McDonnell C J, Lynch C F, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond A E, & Blair A. (1996). The Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, *104*(4), 362-369. https://doi.org/10.1289/ehp.96104362

Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *7*(6), 346-353.

Andreeva, V. A., Salanave, B., Castetbon, K., Deschamps, V., Vernay, M., Kesse-Guyot, E., & Hercberg, S. (2015). Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data : The issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*, *69*(9), 893-898. https://doi.org/10.1136/jech-2014-205263

ANSES. (2010). *Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides*. https://www.anses.fr/fr/system/files/ORP-Ra-2010AirPesticide.pdf

ANSES. (2014, janvier 17). *Etude de l'alimentation totale (EAT 2) : L'Anses met à disposition les données de son analyse interrégionale de l'exposition aux substances*. https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-l%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse

ANSES. (2017, octobre 19). *Recommandations de l'ANSES pour la mise en œuvre d'une surveillance nationale des pesticides dans l'air ambiant*. https://www.anses.fr/fr/content/recommandations-de-l%E2%80%99anses-pour-la-mise-en-%C5%93uvre-d%E2%80%99une-surveillance-nationale-des-pesticides

ANSES. (2018, septembre 25). *Exposition de la population générale aux pesticides*. https://www.anses.fr/fr/content/exposition-de-la-population-g%C3%A9n%C3%A9rale-aux-pesticides

Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Bellisai, G., Brancato, A., Brocca, D., Bura, L., Byers, H., Chiusolo, A., Marques, D. C., Crivellente, F., Lentdecker, C. D., Egsmose, M., Erdos, Z., Fait, G., Ferreira, L., Goumenou, M., Greco, L., Ippolito, A., … Villamar-Bouza, L. (2018). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide, Bordeaux mixture. *EFSA Journal*, *16*(1), e05152. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5152

Arrebola, J. P., Belhassen, H., Artacho-Cordón, F., Ghali, R., Ghorbel, H., Boussen, H., Perez-Carrascosa, F. M., Expósito, J., Hedhili, A., & Olea, N. (2015). Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls : A case–control study in Tunisia. *Science of The Total Environment*, *520*, 106-113. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.045

Arrêté du 5 février 2021 autorisant provisoirement l'emploi de semences de betteraves sucrières traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant les substances actives imidaclopride ou thiamethoxam. (2021). https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043099904

Assemblée Générale IFOAM. (2008, juin). *Définition de l'Agriculture Biologique*.

Autorité européenne de sécurité des aliments. (s. d.). *Pesticides*. Autorité européenne de sécurité des aliments. Consulté 30 mars 2021, à l'adresse https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/pesticides

Autorité européenne de sécurité des aliments. (2020, avril 29). *Pesticides : Publication des premiers rapports pilotes sur les risques cumulés*. Autorité européenne de sécurité des aliments. https://www.efsa.europa.eu/fr/news/pesticides-first-cumulative-risk-reports-published

Bajnok, L., Seres, I., Varga, Z., Jeges, S., Peti, A., Karanyi, Z., Juhasz, A., Csongradi, E., Mezosi, E., Nagy, E. V., & Paragh, G. (2008). Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, *116*(10), 592-599. https://doi.org/10.1055/s-2008-1065350

Barański, M., Średnicka-Tober, D., Volakakis, N., Seal, C., Sanderson, R., Stewart, G. B., Benbrook, C., Biavati, B., Markellou, E., Giotis, C., Gromadzka-Ostrowska, J., Rembiałkowska, E., Skwarło-Sońta, K., Tahvonen, R., Janovská, D., Niggli, U., Nicot, P., & Leifert, C. (2014). Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops : A systematic literature review and meta-analyses. *British Journal of Nutrition*, *112*(5), 794-811. https://doi.org/10.1017/S0007114514001366

Baudry, J., Assmann, K. E., Touvier, M., Allès, B., Seconda, L., Latino-Martel, P., Ezzedine, K., Galan, P., Hercberg, S., Lairon, D., & Kesse-Guyot, E. (2018). Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk. *JAMA Internal Medicine*, *178*(12), 1597-1606. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4357

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 & Environmental Epidemiology*. https://doi.org/10.1038/s41370-018-0062-9

Baudry, J., Ducros, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Debrauwer, L., Amiot, M. J., Lairon, D., & Kesse-Guyot, E. (2019). Some Differences in Nutritional Biomarkers are Detected Between Consumers and Nonconsumers of Organic Foods :

Findings from the BioNutriNet Project. *Current Developments in Nutrition*, *3*(3), nzy090. https://doi.org/10.1093/cdn/nzy090

Baudry, J., Méjean, C., Allès, B., Péneau, S., Touvier, M., Hercberg, S., Lairon, D., Galan, P., & Kesse-Guyot, E. (2015). Contribution of Organic Food to the Diet in a Large Sample of French Adults (the NutriNet-Santé Cohort Study). *Nutrients*, *7*(10), 8615-8632. https://doi.org/10.3390/nu7105417

Baudry, J., Pointereau, P., Seconda, L., Vidal, R., Taupier-Letage, B., Langevin, B., Allès, B., Galan, P., Hercberg, S., Amiot, M.-J., Boizot-Szantai, C., Hamza, O., Cravedi, J.-P., Debrauwer, L., Soler, L.-G., Lairon, D., & Kesse-Guyot, E. (2019). Improvement of diet sustainability with increased level of organic food in the diet : Findings from the BioNutriNet cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *109*(4), 1173-1188. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy361

Baudry, J., Rebouillat, P., Allès, B., Cravedi, J.-P., Touvier, M., Hercberg, S., Lairon, D., Vidal, R., & Kesse-Guyot, E. (2021). Estimated dietary exposure to pesticide residues based on organic and conventional data in omnivores, pesco-vegetarians, vegetarians and vegans. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 112179. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112179

Baudry, J., Touvier, M., Allès, B., Péneau, S., Méjean, C., Galan, P., Hercberg, S., Lairon, D., & Kesse-Guyot, E. (2016). Typology of eaters based on conventional and organic food consumption : Results from the NutriNet-Santé cohort study. *British Journal of Nutrition*, *116*(04), 700-709. https://doi.org/10.1017/S0007114516002427

Béchaux, C., Zetlaoui, M., Tressou, J., Leblanc, J.-C., Héraud, F., & Crépet, A. (2013). Identification of pesticide mixtures and connection between combined exposure and diet. *Food and Chemical Toxicology*, *59*, 191-198. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.006

Bergman, Å., United Nations Environment Programme, & World Health Organization. (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals—2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors*. WHO : UNEP. http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html

Bergström, L. (1994). Nutrient losses and gains in the preparation of foods. *Rapport-Livsmedelsverket (Sweden)*.

Bognár, A. (2002). *Tables on weight yield of food and retention factors of food constituents for the calculation of nutrient composition of cooked foods (dishes)*. BFE Karlsruhe.

Boizot-Szantai, C., Hamza, O., & Soler, L.-G. (2017). Organic consumption and diet choice : An analysis based on food purchase data in France. *Appetite*, *117*, 17-28. https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.06.003

Boulanger, M., Tual, S., Lemarchand, C., Guizard, A.-V., Delafosse, P., Marcotullio, E., Pons, R., Piel, C., Pouchieu, C., Baldi, I., Clin, B., & Lebailly, P. (2018). Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming : Results from the AGRIculture and CANcer (AGRICAN) cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, *75*(11), 776-785. https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104976

Braconi, D., Bernardini, G., Fiorani, M., Azzolini, C., Marzocchi, B., Proietti, F., Collodel, G., & Santucci, A. (2010). Oxidative damage induced by herbicides is mediated by thiol oxidation and hydroperoxides production. *Free radical research*, *44*(8), 891-906.

Bradbury, K. E., Balkwill, A., Spencer, E. A., Roddam, A. W., Reeves, G. K., Green, J., Key, T. J., Beral, V., Pirie, K., & Million Women Study Collaborators. (2014). Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *British Journal of Cancer*, *110*(9), 2321-2326. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.148

Bradman, A., Quirós-Alcalá, L., Castorina, R., Aguilar Schall, R., Camacho, J., Holland, N. T., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2015). Effect of Organic Diet Intervention on Pesticide Exposures in Young Children Living in Low-Income Urban and Agricultural Communities. *Environmental Health Perspectives*, *123*(10), 1086-1093. https://doi.org/10.1289/ehp.1408660

Burlingame, B. (2012). *Sustainable diets and biodiversity—Directions and solutions for policy research and action Proceedings of the International Scientific Symposium Biodiversity and Sustainable Diets United Against Hunger*. FAO.

Calvet, R. (2005). *Les pesticides dans le sol : Conséquences agronomiques et environnementales*. France agricole éditions.

Cao, X., DeLoid, G. M., Bitounis, D., De La Torre-Roche, R., White, J. C., Zhang, Z., Ho, C. G., Ng, K. W., Eitzer, B. D., & Demokritou, P. (2019). Co-exposure to the food additives SiO2 (E551) or TiO2 (E171) and the pesticide boscalid increases cytotoxicity and bioavailability of the pesticide in a tri-culture small intestinal epithelium model : Potential health implications. *Environmental Science. Nano*, *6*(9), 2786-2800. https://doi.org/10.1039/c9en00676a

Cao, X., Khare, S., DeLoid, G. M., Gokulan, K., & Demokritou, P. (2021). Co-exposure to boscalid and TiO2 (E171) or SiO2 (E551) downregulates cell junction gene expression in small intestinal epithelium cellular model and increases pesticide translocation. *NanoImpact*, *22*, 100306. https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100306

Casals-Casas, C., & Desvergne, B. (2011). Endocrine Disruptors : From Endocrine to Metabolic Disruption. *Annual Review of Physiology*, *73*(1), 135-162. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200

Centers for Disease Control and Prevention. (2009). *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals*. Atlanta, GA.

Chaltiel, D., Adjibade, M., Deschamps, V., Touvier, M., Hercberg, S., Julia, C., & Kesse-Guyot, E. (2019). Programme National Nutrition Santé – guidelines score 2 (PNNS-GS2) : Development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. *British Journal of Nutrition*, *122*(3), 331-342. https://doi.org/10.1017/S0007114519001181

Charlier, C. (2003). Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occupational and Environmental Medicine*, *60*(5), 348-351. https://doi.org/10.1136/oem.60.5.348

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., Fernandes, J. D. da R., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas : Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *138*, 271-281. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023

CNRTL. (s. d.). *PESTICIDE : Etymologie de PESTICIDE*. Consulté 3 mars 2021, à l'adresse https://www.cnrtl.fr/etymologie/pesticide

Collectif Inserm. (2013). *Pesticides : Effets sur la santé, une expertise collective de l'Inserm.* http://presse. inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective- de-linserm/8463/

Commission Brundtland. (1987). Our common future, Chapter 2 : Towards sustainable development. *World Commission on Environment and Development (WCED). Geneva: United Nation*.

Commission Européenne. (s. d.). *EU Pesticides database*. Consulté 27 septembre 2019, à l'adresse https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN

Règlement (CE) n°834/2007 du Conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n°2092/91, Pub. L. No. 32007R0834, 189 OJ L (2007). http://data.europa.eu/eli/reg/2007/834/oj/fra

Commission Européenne. (2016, octobre 17). *Approval of active substances* [Text]. Food Safety - European Commission. https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances_en

Règlement (UE) 2018/848 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2018 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques, et abrogeant le règlement (CE) n°834/2007 du Conseil, Pub. L. No. 32018R0848, 150 OJ L (2018). http://data.europa.eu/eli/reg/2018/848/oj/fra

Cox, D. R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, *34*(2), 187-202.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U. L. F., Yngve, A., & Sallis, J. F. (2003). International physical activity questionnaire : 12-country reliability and validity. *Medicine & science in sports & exercise*, *35*(8), 1381-1395.

Crépet, A., Héraud, F., Béchaux, C., Gouze, M. E., Pierlot, S., Fastier, A., Leblanc, J. Ch., Le Hégarat, L., Takakura, N., Fessard, V., Tressou, J., Maximilien, R., de Sousa, G., Nawaz, A., Zucchini-Pascal, N., Rahmani, R., Audebert, M., Graillot, V., & Cravedi, J. P. (2013). The PERICLES research program : An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. *Toxicology*, *313*(2), 83-93. https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.04.005

Crépet, A., Tressou, J., Graillot, V., Béchaux, C., Pierlot, S., Héraud, F., & Leblanc, J. C. (2013). Identification of the main pesticide residue mixtures to which the French population is exposed. *Environmental Research*, *126*, 125-133. https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.008

Crisp, T. M., Clegg, E. D., Cooper, R. L., Wood, W. P., Anderson, D. G., Baetcke, K. P., Hoffmann, J. L., Morrow, M. S., Rodier, D. J., & Schaeffer, J. E. (1998). Environmental endocrine disruption : An effects assessment and analysis. *Environmental health perspectives*, *106*(suppl 1), 11-56.

Curl, C. L., Beresford, S. A. A., Fenske, R. A., Fitzpatrick, A. L., Lu, C., Nettleton, J. A., & Kaufman, J. D. (2015). Estimating Pesticide Exposure from Dietary Intake and Organic Food Choices : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environmental Health Perspectives*, *123*(5), 475-483. https://doi.org/10.1289/ehp.1408197

Curl, C. L., Fenske, R. A., & Elgethun, K. (2003). Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environmental health perspectives*, *111*(3), 377-382.

Curl, C. L., Porter, J., Penwell, I., Phinney, R., Ospina, M., & Calafat, A. M. (2019). Effect of a 24-week randomized trial of an organic produce intervention on pyrethroid and organophosphate pesticide exposure among pregnant women. *Environment International*, *132*, 104957. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104957

De Gavelle, E., Huneau, J.-F., & Mariotti, F. (2018). Patterns of Protein Food Intake Are Associated with Nutrient Adequacy in the General French Adult Population. *Nutrients*, *10*(2), 226. https://doi.org/10.3390/nu10020226

De Roos Anneclaire J., Blair Aaron, Rusiecki Jennifer A., Hoppin Jane A., Svec Megan, Dosemeci Mustafa, Sandler Dale P., & Alavanja Michael C. (2005). Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, *113*(1), 49-54. https://doi.org/10.1289/ehp.7340

Décret n° 2013-175 du 26 février 2013 portant création d'un traitement automatisé de données à caractère personnel dénommé « NutriNet-Santé », 2013-175 (2013).

Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à

usage humain, Pub. L. No. 32004L0027, 136 136 (2004). http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra

Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, Pub. L. No. 32004L0028, 136 136 (2004). http://data.europa.eu/eli/dir/2004/28/oj/fra

Dolnicar, S. (2002). *A review of unquestioned standards in using cluster analysis for data-driven market segmentation*.

Dourson, M. L., Felter, S. P., & Robinson, D. (1996). Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *24*(2), 108-120.

Duell, E. J., Millikan, R. C., Savitz, D. A., Newman, B., Smith, J. C., Schell, M. J., & Sandler, D. P. (2000). A Population-Based Case-Control Study of Farming and Breast Cancer in North Carolina. *Epidemiology*, *11*(5), 523-531.

Dwivedi, R. S., Herman, J. G., McCaffrey, T. A., & Raj, D. S. C. (2011). Beyond genetics : Epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney International*, *79*(1), 23-32. https://doi.org/10.1038/ki.2010.335

Eckerson, H. W., Wyte, C. M., & La Du, B. N. (1983). The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *American Journal of Human Genetics*, *35*(6), 1126-1138.

Egbuta, C., Lo, J., & Ghosh, D. (2014). Mechanism of Inhibition of Estrogen Biosynthesis by Azole Fungicides. *Endocrinology*, *155*(12), 4622-4628. https://doi.org/10.1210/en.2014-1561

Egusquiza, R. J., & Blumberg, B. (2020). Environmental Obesogens and Their Impact on Susceptibility to Obesity : New Mechanisms and Chemicals. *Endocrinology*, *161*(bqaa024). https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa024

Engel, L. S., Hill, D. A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Pierce, J., Samanic, C., Sandler, D. P., Blair, A., & Alavanja, M. C. (2005). Pesticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, *161*(2), 121-135. https://doi.org/10.1093/aje/kwi022

Etude NutriNet-Santé. (2013). *Table de Composition des Aliments de l'étude NutriNet-Santé (Nutrinet-Santé Study Food Composition Database)*.

European Food Safety Authority. (2016). The 2014 European Union Report on Pesticide Residues in Food. *EFSA Journal*, *14*(10). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4611

European Food Safety Authority. (2017). The 2015 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, *15*(4). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4791

European Food Safety Authority. (2018). The 2016 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, *16*(7). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5348

European Food Safety Authority. (2019). The 2017 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, *17*(6). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5743

European Food Safety Authority, Medina-Pastor, P., & Triacchini, G. (2020). The 2018 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, *18*(4). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6057

Evangelou, E., Ntritsos, G., Chondrogiorgi, M., Kavvoura, F. K., Hernández, A. F., Ntzani, E. E., & Tzoulaki, I. (2016). Exposure to pesticides and diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Environment International*, *91*, 60-68. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.013

Fagan, J., Bohlen, L., Patton, S., & Klein, K. (2020). Organic diet intervention significantly reduces urinary glyphosate levels in U.S. children and adults. *Environmental Research*, *189*, 109898. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109898

FAO. (2003). *Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides (version révisée):(Version adoptée lors de la cent vingt-troisième session du Conseil de la FAO en novembre 2002)*. Food & Agriculture Org.

FAOSTAT. (s. d.). *Pesticides use*. Consulté 6 avril 2021, à l'adresse http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP

Fenske, R. A., Kedan, G., Lu, C., Fisker-Andersen, J. A., & Curl, C. L. (2002). Assessment of organophosphorous pesticide exposures in the diets of preschool children in Washington State. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, *12*(1), 21-28. https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500197

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide : Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, *136*(5), E359-E386. https://doi.org/10.1002/ijc.29210

Ferretti, G., Bacchetti, T., Moroni, C., Savino, S., Liuzzi, A., Balzola, F., & Bicchiega, V. (2005). Paraoxonase activity in high-density lipoproteins : A comparison between healthy and obese females. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(3), 1728-1733. https://doi.org/10.1210/jc.2004-0486

Fischer, C. G., Garnett, T., University of Oxford, Food Climate Research Network, & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2016). *Plates, pyramids, and planets : Developments in national healthy and sustainable dietary guidelines : a state of play assessment*. http://www.fao.org/3/a-i5640e.pdf

Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Falq, G., & Guldner, L. (2010). Exposition de la population française aux polluants de l'environnement–Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé–Premiers résultats. *Institut de veille sanitaire. 12p*. https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/exposition-de-la-population-francaise-aux-polluants-de-l-environnement.-volet-environnemental-de-l-etude-nationale-nutrition-sante.-premiers-resultats

Fresco, L. O., Bouwstra, R. J., de Jong, M. C. M., van der Poel, W. H. M., Scholten, M. C. T., & Takken, W. (2018). *The Global One Health task force of Wageningen University and Research Centre : Global One Health–a new integrated approach*.

Garnett, T. (2013). Food sustainability : Problems, perspectives and solutions. *Proceedings of the Nutrition Society*, *72*(1), 29-39. https://doi.org/10.1017/S0029665112002947

Gaujoux, R., & Seoighe, C. (2010). A flexible R package for nonnegative matrix factorization. *BMC Bioinformatics*, *11*(1), 367. https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-367

Gaylor, D. W. (1983). The use of safety factors for controlling risk. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, *11*(3), 329-336.

GEMS/Food Euro. (1995). *Second workshop on reliable evaluation of low-level contamination of food. Report on a workshop in the frame of GEMS/Food-Euro, EUR/HFA target 22. . 1995.*

Goedkoop, M., Heijungs, R., Huijbregts, M., De Schryver, A., Struijs, J., & Van Zelm, R. (2009). *ReCiPe 2008 : A life cycle impact assessment method which comprises harmonised category indicators at the midpoint and the endpoint level* (p. 1-126).

Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2 : The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, *36*(6), E1-E150. https://doi.org/10.1210/er.2015-1010

Goumenou, M., & Tsatsakis, A. (2019). Proposing new approaches for the risk characterisation of single chemicals and chemical mixtures : The source related Hazard Quotient (HQS)

and Hazard Index (HIS) and the adversity specific Hazard Index (HIA). *Toxicology Reports*, *6*, 632-636. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.010

Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Scoccianti, C., Mattock, H., & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, *16*(5), 490-491. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8

Habibi, E., Masoudi-Nejad, A., Abdolmaleky, H. M., & Haggarty, S. J. (2011). Emerging roles of epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *Functional & integrative genomics*, *11*(4), 523-537.

Han, X., Zhang, F., Meng, L., Xu, Y., Li, Y., Li, A., Turyk, M. E., Yang, R., Wang, P., Zhang, J., Zhang, Q., & Jiang, G. (2020). Exposure to organochlorine pesticides and the risk of type 2 diabetes in the population of East China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *190*, 110125. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.110125

Hansen, M. R., Jørs, E., Lander, F., Condarco, G., & Schlünssen, V. (2014). Is Cumulated Pyrethroid Exposure Associated With Prediabetes? A Cross-sectional Study. *Journal of Agromedicine*, *19*(4), 417-426. https://doi.org/10.1080/1059924X.2014.945708

Haut Conseil de Santé Publique. (2017). *Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les adultes du futur Programme national nutrition santé 2017-2021* (p. 7).

Hercberg, S., Castetbon, K., Czernichow, S., Malon, A., Mejean, C., Kesse, E., Touvier, M., & Galan, P. (2010). The Nutrinet-Santé Study : A web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health*, *10*, 242. https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-242

Hernández, A. F., Parrón, T., Tsatsakis, A. M., Requena, M., Alarcón, R., & López-Guarnido, O. (2013). Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level : Their relevance to human health. *Toxicology*, *307*, 136-145. https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009

Heudorf, U., Butte, W., Schulz, C., & Angerer, J. (2006). Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International journal of hygiene and environmental health*, *209*(3), 293-299.

Hyland, C., Bradman, A., Gerona, R., Patton, S., Zakharevich, I., Gunier, R. B., & Klein, K. (2019). Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. *Environmental Research*, *171*, 568-575. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.024

INSEE. (s. d.). *Définition—Unité de consommation*. Consulté 15 avril 2021, à l'adresse https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1802

INSEE. (2016). *La macro SAS CALMAR*. https://www.insee.fr/fr/information/2021902

Institut National de l'Origine et de la Qualité (INAO), & Institut de l'Agriculture et de l'Alimentation Biologiques (ITAB). (2018, mai). *Guide des produits de protection des cultures utilisables en France en Agriculture Biologique*. http://www.itab.asso.fr/divers/Guide_Intrants_Inao_Mai2018.pdf

Institut National du Cancer. (s. d.). *Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ?* Consulté 7 avril 2021, à l'adresse https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers

Institut National du Cancer. (2021, février 16). *Cancers : Les chiffres clés—Qu'est-ce qu'un cancer ?* https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles

International Workshop on Total Diet Studies, F., & WHO Food Safety Programme. (2004). *GEMS/Food total diet studies : Report of the 3rd International Workshop on Total Diet Studies*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/43139

International Workshop on Total Diet Studies, & WHO Food Safety Programme. (2002). *GEMS/Food total diet studies : Report of the 2nd International Workshop on Total Diet Studies*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/42562

International Workshop on Total Diet Studies, WHO Food Safety Programme, Pan American Health Organization, & Administration, U. S. F. and D. (1999). *GEMS/Food total diet studies : Report of a Joint USFDA/WHO International Workshop on Total Diet Studies in cooperation with the Pan American Health Organization* (WHO/SDE/PHE/FOS/99.9). World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/66102

Jaacks, L. M., & Staimez, L. R. (2015). Association of persistent organic pollutants and non-persistent pesticides with diabetes and diabetes-related health outcomes in Asia : A systematic review. *Environment International*, *76*, 57-70. https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.12.001

Johnston, J. L., Fanzo, J. C., & Cogill, B. (2014). Understanding Sustainable Diets : A Descriptive Analysis of the Determinants and Processes That Influence Diets and Their Impact on Health, Food Security, and Environmental Sustainability. *Advances in Nutrition*, *5*(4), 418-429. https://doi.org/10.3945/an.113.005553

Jones, K. C., & de Voogt, P. (1999). Persistent organic pollutants (POPs) : State of the science. *Environmental Pollution*, *100*(1), 209-221. https://doi.org/10.1016/S0269-7491(99)00098-6

Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews Genetics*, *3*(6), 415-428. https://doi.org/10.1038/nrg816

Juntarawijit, C., & Juntarawijit, Y. (2018). Association between diabetes and pesticides : A case-control study among Thai farmers. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *23*(1), 3. https://doi.org/10.1186/s12199-018-0692-5

Karami-Mohajeri, S., & Abdollahi, M. (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates : A systematic review. *Human & Experimental Toxicology*, *30*(9), 1119-1140. https://doi.org/10.1177/0960327110388959

Keaver, L., Ruan, M., Chen, F., Du, M., Ding, C., Wang, J., Shan, Z., Liu, J., & Zhang, F. F. (2020). Plant- and animal-based diet quality and mortality among US adults : A cohort study. *British Journal of Nutrition*, 1-11. https://doi.org/10.1017/S0007114520003670

Kesse, E., Boutron-Ruault, M.-C., Norat, T., Riboli, E., Clavel-Chapelon, F., & Group, E. (2005). Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. *International journal of cancer*, *117*(1), 137-144.

Kesse-Guyot, E., Assmann, K., Andreeva, V., Castetbon, K., Méjean, C., Touvier, M., Salanave, B., Deschamps, V., Péneau, S., Fezeu, L., Julia, C., Allès, B., Galan, P., & Hercberg, S. (2016). Lessons Learned From Methodological Validation Research in E-Epidemiology. *JMIR Public Health and Surveillance*, *2*(2), e5880. https://doi.org/10.2196/publichealth.5880

Kesse-Guyot, E., Castetbon, K., Touvier, M., Hercberg, S., & Galan, P. (2010). Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for French adults. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *57*(3-4), 153-162. https://doi.org/10.1159/000321680

Kesse-Guyot, E., Rebouillat, P., Payrastre, L., Allès, B., Fezeu, L. K., Druesne-Pecollo, N., Srour, B., Bao, W., Touvier, M., Galan, P., Hercberg, S., Lairon, D., & Baudry, J. (2020). Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes : Findings from the NutriNet-Santé cohort study. *International Journal of*

Behavioral Nutrition and Physical Activity, *17*(1), 136. https://doi.org/10.1186/s12966-020-01038-y

Khattree, R., & Naik, D. N. (2000). *Multivariate Data Reduction and Discrimination with SAS Software* (1 edition). Wiley-SAS.

Kim, J., Park, Y., Yoon, K. S., Clark, J. M., & Park, Y. (2013). Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, induces insulin resistance. *The Journal of Toxicological Sciences*, *38*(5), 655-660. https://doi.org/10.2131/jts.38.655

Kom, E. L., Graubard, B. I., & Midthune, D. (1997). Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey : Choice of the time-scale. *American journal of epidemiology*, *145*(1), 72-80.

Kramer, G. F., Tyszler, M., van't Veer, P., & Blonk, H. (2017). Decreasing the overall environmental impact of the Dutch diet : How to find healthy and sustainable diets with limited changes. *Public health nutrition*, *20*(9), 1699-1709.

Kwok, J. B. (2010). Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Epigenomics*, *2*(5), 671-682.

Lang, T. I. M. (2014). Sustainable Diets : Hairshirts or a better food future? *Development*, *57*(2), 240-256.

Lassale, C., Castetbon, K., Laporte, F., Camilleri, G. M., Deschamps, V., Vernay, M., Faure, P., Hercberg, S., Galan, P., & Kesse-Guyot, E. (2015). Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *British Journal of Nutrition*, *113*(6), 953-962. https://doi.org/10.1017/S0007114515000057

Lassale, C., Péneau, S., Touvier, M., Julia, C., Galan, P., Hercberg, S., & Kesse-Guyot, E. (2013). Validity of web-based self-reported weight and height : Results of the Nutrinet-Santé study. *Journal of Medical Internet Research*, *15*(8), e152. https://doi.org/10.2196/jmir.2575

Lau, C., Abbott, B. D., Corton, J. C., & Cunningham, M. L. (2011). PPARs and Xenobiotic-Induced Adverse Effects : Relevance to Human Health. *PPAR Research*, *2010*, e954639. https://doi.org/10.1155/2010/954639

Le dispositif DEPHY EXPE. (2020, décembre 17). https://ecophytopic.fr/dephy/le-dispositif-dephy-expe

Le Monde. (2017, décembre 13). L'Union européenne adopte une définition des perturbateurs endocriniens. *Le Monde.fr*. https://www.lemonde.fr/planete/article/2017/12/13/la-definition-des-perturbateurs-endocriniens-adoptee-a-bruxelles_5229234_3244.html

Le Moullec, N., Deheeger, M., Hercberg, S., Preziosi, P., Monteiro, P., Valeix, P., Rolland-Cachera, M.-F., Potier de Courcy, G., Christides, J.-P., Cherouvrier, F., & Galan, P. (1996). *Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX*. *31*(3), 158-164.

Le plan Ecophyto 2018. (s. d.). Consulté 22 avril 2021, à l'adresse https://agriculture.gouv.fr/ministere/le-plan-ecophyto-2018

Lebailly, P., Niez, E., Baldi, I., Grillet, J. P., & Agrican, C. (2006). Cohort Study "Agrican" on the Causes of Death and Cancer Incidence Among French Farmers and Agricultural Workers : Enrolment Step. *Epidemiology*, *17*(6), S311.

Leblanc, J.-C., Guérin, T., Noël, L., Calamassi-Tran, G., volatier, J.-L., & Verger, P. (2005). Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*, *22*(7), 624-641. https://doi.org/10.1080/02652030500135367

Lee, D. D., & Seung, H. S. (1999). Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature*, *401*(6755), 788-791. https://doi.org/10.1038/44565

Lee, D.-H., Steffes, M. W., Sjödin, A., Jones, R. S., Needham, L. L., & Jacobs, D. R. (2011). Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PloS One*, *6*(1), e15977. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015977

Lemarchand, C., Tual, S., Boulanger, M., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Clin, B., Guizard, A.-V., Velten, M., Rigaud, E., Baldi, I., & Lebailly, P. (2016). Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *42*(2), 144-152. JSTOR.

Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Ma, X., Zhang, Y., & Beane Freeman, L. E. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*, *72*(10), 736-744. https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102798

Liang, X., Feswick, A., Simmons, D., & Martyniuk, C. J. (2018). Environmental toxicology and omics : A question of sex. *Journal of Proteomics*, *172*, 152-164. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.09.010

Lind, P. M., & Lind, L. (2018). Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes : An evidence-based review. *Diabetologia*, *61*(7), 1495-1502. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4621-3

Longnecker, M., & Daniels, J. (2001). Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environmental Health Perspectives*, *109*(suppl 6), 871-876. https://doi.org/10.1289/ehp.01109s6871

Lu Chensheng, Barr Dana B., Pearson Melanie A., & Waller Lance A. (2008). Dietary Intake and Its Contribution to Longitudinal Organophosphorus Pesticide Exposure in Urban/Suburban Children. *Environmental Health Perspectives*, *116*(4), 537-542. https://doi.org/10.1289/ehp.10912

Lu Chensheng, Toepel Kathryn, Irish Rene, Fenske Richard A., Barr Dana B., & Bravo Roberto. (2006). Organic Diets Significantly Lower Children's Dietary Exposure to Organophosphorus Pesticides. *Environmental Health Perspectives*, *114*(2), 260-263. https://doi.org/10.1289/ehp.8418

Lukowicz, C., Ellero-Simatos, S., Régnier, M., Polizzi, A., Lasserre, F., Montagner, A., Lippi, Y., Jamin, E. L., Martin, J.-F., Naylies, C., Canlet, C., Debrauwer, L., Bertrand-Michel, J., Al Saati, T., Théodorou, V., Loiseau, N., Mselli-Lakhal, L., Guillou, H., & Gamet-Payrastre, L. (2018). Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice : Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. *Environmental Health Perspectives*, *126*(6), 067007. https://doi.org/10.1289/EHP2877

Lund, G., & Zaina, S. (2011). Atherosclerosis : An Epigenetic Balancing Act that Goes Wrong. *Current Atherosclerosis Reports*, *13*(3), 208-214. https://doi.org/10.1007/s11883-011-0174-3

Makris, K. C., Konstantinou, C., Andrianou, X. D., Charisiadis, P., Kyriacou, A., Gribble, M. O., & Christophi, C. A. (2019). A cluster-randomized crossover trial of organic diet impact on biomarkers of exposure to pesticides and biomarkers of oxidative stress/inflammation in primary school children. *PloS One*, *14*(9), e0219420. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219420

Mancini, F. R., Frenoy, P., Fiolet, T., Fagherazzi, G., & Crépet, A. (2021). Identification of chemical mixtures to which women are exposed through the diet : Results from the French E3N cohort. *Environment International*, *152*, 106467. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106467

Martin, A. (2001). The" apports nutritionnels conseilles (ANC)" for the French population. *Reproduction Nutrition Development*, *41*(2), 119-128.

Martínez-González, M. A., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ros, E., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Lamuela-Raventós, R. M., Schröder, H., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Pinto, X., Ruiz-Gutierrez, V., Estruch, R., & PREDIMED Group. (2014). A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *100 Suppl 1*, 320S-8S. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071431

McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J. N. B., & Voulvoulis, N. (2008). Endocrine disrupting pesticides : Implications for risk assessment. *Environment International*, *34*(2), 168-183. https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.07.013

Mie, A., Andersen, H. R., Gunnarsson, S., Kahl, J., Kesse-Guyot, E., Rembiałkowska, E., Quaglio, G., & Grandjean, P. (2017). Human health implications of organic food and organic agriculture : A comprehensive review. *Environmental Health*, *16*(1), 111. https://doi.org/10.1186/s12940-017-0315-4

Millenium Summit. (2000). *United Nations Millennium Declaration*.

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. (2016). *Note de suivi 2015 du plan Ecophyto*.

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, & Ministère de l'Ecologie, du Developpement Durable et de l'Energie. (2015). *Plan Ecophyto II*. https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/151022_ecophyto.pdf

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. (2021). *Le plan Écophyto, qu'est-ce que c'est ?* https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecophyto-quest-ce-que-cest

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of Endocrine Disruptor Pesticides : A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(6), 2265-2303. https://doi.org/10.3390/ijerph8062265

Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R., Moubarac, J.-C., Jaime, P., Martins, A. P., Canella, D., Louzada, M., & Parra, D. (2016). NOVA. The star shines bright. *World Nutrition*, *7*(1-3), 28-38.

Montgomery, M. P., Kamel, F., Saldana, T. M., Alavanja, M. C. R., & Sandler, D. P. (2008a). Incident Diabetes and Pesticide Exposure among Licensed Pesticide Applicators : Agricultural Health Study, 1993–2003. *American Journal of Epidemiology*, *167*(10), 1235-1246. https://doi.org/10.1093/aje/kwn028

Montgomery, M. P., Kamel, F., Saldana, T. M., Alavanja, M. C. R., & Sandler, D. P. (2008b). Incident Diabetes and Pesticide Exposure among Licensed Pesticide Applicators : Agricultural Health Study, 1993–2003. *American Journal of Epidemiology*, *167*(10), 1235-1246. https://doi.org/10.1093/aje/kwn028

Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2012). *Concerns of environmental persistence of pesticides and human chronic diseases. Clin Exp Pharmacol S5 : E002*.

Mostafalou, Sara, & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases : Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *268*(2), 157-177. https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025

Mostafalou, Sara, & Abdollahi, M. (2017). Pesticides : An update of human exposure and toxicity. *Archives of Toxicology*, *91*(2), 549-599. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1849-x

Moyano, P., García, J., García, J. M., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Anadon, M. J., Lobo, M., & Del Pino, J. (2020). Chlorpyrifos-induced cell proliferation in human breast cancer cell lines differentially mediated by estrogen and aryl hydrocarbon receptors and KIAA1363 enzyme after 24 h and 14 days exposure. *Chemosphere*, *251*, 126426. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126426

Nakagawa, Y., & Moore, G. A. (1995). Cytotoxic effects of postharvest fungicides, ortho-Phenylphenol, thiabendazole and imazalil, on isolated rat hepatocytes. *Life Sciences*, *57*(15), 1433-1440. https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02106-S

Nations Unies. (1992). Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement. *United Nations*. https://www.un.org/fr/conferences/environment/rio1992

Nations Unies. (2016). *Transforming our world : The 2030 agenda for sustainable development*.

Nougadère, A. (2015). Surveillance des expositions alimentaires aux résidus de pesticides : Développement d'une méthode globale d'appréciation quantitative du risque pour optimiser l'évaluation et la gestion du risque sanitaire [Thesis, Toulouse, INPT]. In *Http://www.theses.fr*. http://www.theses.fr/2015INPT0031

Nougadère, A., Reninger, J.-C., Volatier, J.-L., & Leblanc, J.-C. (2011). Chronic dietary risk characterization for pesticide residues : A ranking and scoring method integrating agricultural uses and food contamination data. *Food and Chemical Toxicology*, *49*(7), 1484-1510. https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.03.024

Nougadère, A., Sirot, V., Kadar, A., Fastier, A., Truchot, E., Vergnet, C., Hommet, F., Baylé, J., Gros, P., & Leblanc, J.-C. (2012). Total diet study on pesticide residues in France : Levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environment International*, *45*, 135-150. https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.02.001

Oates, L., Cohen, M., Braun, L., Schembri, A., & Taskova, R. (2014). Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environmental Research*, *132*, 105-111. https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.021

Organisation for Economic Co-operation and Development. (2002). *Guidance Document for the Conduct of Studies of Occupational Exposure to Pesticides During Agricultural Application*. OECD Publishing.

Organisation Mondiale de la Santé. (s. d.). *Diabète*. WHO; World Health Organization. Consulté 8 avril 2021, à l'adresse http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/

Organisation Mondiale de la Santé. (2017). *L'approche multisectorielle de l'OMS «Un monde, une santé»*. WHO; World Health Organization. http://www.who.int/features/qa/one-health/fr/

Organisation Mondiale de la Santé. (2020a, juin 8). *Diabète*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

Organisation Mondiale de la Santé. (2020b, décembre 9). *WHO reveals leading causes of death and disability worldwide : 2000-2019*. https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2016). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*. https://icd.who.int/browse10/2016/en

Parada, H., Wolff, M. S., Engel, L. S., White, A. J., Eng, S. M., Cleveland, R. J., Khankari, N. K., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I., & Gammon, M. D. (2016). Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. *International Journal of Cancer*, *138*(3), 565-575. https://doi.org/10.1002/ijc.29806

Park, J., Park, S. K., & Choi, Y.-H. (2019). Environmental pyrethroid exposure and diabetes in U.S. adults. *Environmental Research*, *172*, 399-407. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.043

Park, Y., Kim, Y., Kim, J., Yoon, K. S., Clark, J., Lee, J., & Park, Y. (2013). Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, potentiates adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of agricultural and food chemistry*, *61*(1), 255-259.

Pelletier, C., Imbeault, P., & Tremblay, A. (2003). Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obesity Reviews*, *4*(1), 17-24. https://doi.org/10.1046/j.1467-789X.2003.00085.x

Piel, C., Pouchieu, C., Tual, S., Migault, L., Lemarchand, C., Carles, C., Boulanger, M., Gruber, A., Rondeau, V., Marcotullio, E., Lebailly, P., & Baldi, I. (2017). Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *International Journal of Cancer*, *141*(9), 1771-1782. https://doi.org/10.1002/ijc.30879

Programme des Nations-Unies pour l'Environnement. (2001). *Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (POP)*. http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx

Protocole à la Convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance, de 1979, relatif aux polluants organiques persistants. (1998).

Raafat, N., Abass, M. A., & Salem, H. M. (2012). Malathion exposure and insulin resistance among a group of farmers in Al-Sharkia governorate. *Clinical Biochemistry*, *45*(18), 1591-1595. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.07.108

Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2007). A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, *88*(2), 115-121. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.10.003

Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil, (2005). https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32005R0396

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil, Pub. L. No. 32009R1107, 309 OJ L (2009). http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj/fra

Règlement d'exécution (UE) 2018/1981 de la Commission du 13 décembre 2018 renouvelant l'approbation des substances actives «composés de cuivre» comme substances dont on envisage la substitution, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la Commission, Pub. L. No. 32018R1981, 317 OJ L (2018). http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2018/1981/oj/eng

Règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées, Pub. L. No. 32011R0540, 153 OJ L (2011). http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2011/540/oj/eng

Règlement (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n°1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, Pub. L. No. 32018R0605, 101 OJ L (2018). http://data.europa.eu/eli/reg/2018/605/oj/fra

Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides, Pub. L. No. 32012R0528, 167 OJ L (2012). http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj/fra

Rezg, R., Mornagui, B., El-Fazaa, S., & Gharbi, N. (2010). Organophosphorus pesticides as food chain contaminants and type 2 diabetes : A review. *Trends in Food Science & Technology*, *21*(7), 345-357. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.04.006

Rives, C., Fougerat, A., Ellero-Simatos, S., Loiseau, N., Guillou, H., Gamet-Payrastre, L., & Wahli, W. (2020). Oxidative Stress in NAFLD : Role of Nutrients and Food Contaminants. *Biomolecules*, *10*(12), 1702. https://doi.org/10.3390/biom10121702

Rizzati, V., Briand, O., Guillou, H., & Gamet-Payrastre, L. (2016). Effects of pesticide mixtures in human and animal models : An update of the recent literature. *Chemico-Biological Interactions*, *254*, 231-246. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.06.003

Rodgers, K. M., Udesky, J. O., Rudel, R. A., & Brody, J. G. (2018). Environmental chemicals and breast cancer : An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental Research*, *160*, 152-182. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045

Sandoval-Insausti, H., Chiu, Y.-H., Lee, D. H., Korat, A. A., Birmann, B., & Chavarro, J. E. (2020). Association Between Intake of Fruits and Vegetables by Pesticide Residue Status and Total Cancer Risk. *Current Developments in Nutrition*, *4*(Supplement_2), 349-349. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa044_048

Santé Publique France. (2017). *L'état de santé de la population en France. Rapport 2017*. /notices/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france.-rapport-2017

Santé Publique France. (2019). *Prévalence et incidence du diabète*. /maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete

Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Chiuve, S. E., Borgi, L., Willett, W. C., Manson, J. E., Sun, Q., & Hu, F. B. (2016). Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women : Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLOS Medicine*, *13*(6), e1002039. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039

Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Spiegelman, D., Chiuve, S. E., Manson, J. E., Willett, W., Rexrode, K. M., Rimm, E. B., & Hu, F. B. (2017). Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(4), 411-422. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.047

Schildkraut, J. M., Demark-Wahnefried, W., DeVoto, E., Hughes, C., Laseter, J. L., & Newman, B. (1999). Environmental Contaminants and Body Fat Distribution. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *8*(2), 179-183.

Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A.-M., Knüppel, S., Iqbal, K., Schwedhelm, C., Bechthold, A., Schlesinger, S., & Boeing, H. (2017). Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus : A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*, *32*(5), 363-375.

Seconda, L., Baudry, J., Pointereau, P., Lacour, C., Langevin, B., Hercberg, S., Lairon, D., Allès, B., & Kesse-Guyot, E. (2019). Development and validation of an individual sustainable diet index in the NutriNet-Santé study cohort. *British Journal of Nutrition*, *121*(10), 1166-1177.

Seung, D., & Lee, L. (2001). Algorithms for non-negative matrix factorization. *Advances in neural information processing systems*, *13*, 556-562.

Simmons, R. A. (2007). Developmental origins of diabetes : The role of epigenetic mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, *14*(1), 13-16. https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328013da5b

Springmann, M., Spajic, L., Clark, M. A., Poore, J., Herforth, A., Webb, P., Rayner, M., & Scarborough, P. (2020). The healthiness and sustainability of national and global food based dietary guidelines : Modelling study. *BMJ*, *370*, m2322. https://doi.org/10.1136/bmj.m2322

Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Debras, C., Druesne-Pecollo, N., Chazelas, E., Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M.

(2020). Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Internal Medicine*, *180*(2), 283-291. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5942

Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Andrianasolo, R. M., Chazelas, E., Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2019). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease : Prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *365*, l1451. https://doi.org/10.1136/bmj.l1451

Starling, A. P., Umbach, D. M., Kamel, F., Long, S., Sandler, D. P., & Hoppin, J. A. (2014). Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*, *71*(9), 629-635. https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101659

Sun, Y., Liu, B., Du, Y., Snetselaar, L. G., Sun, Q., Hu, F. B., & Bao, W. (2018). Inverse association between organic food purchase and diabetes mellitus in US adults. *Nutrients*, *10*(12), 1877.

Tang, M., Chen, K., Yang, F., & Liu, W. (2014). Exposure to Organochlorine Pollutants and Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *9*(10), e85556. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085556

Tayour, C., Ritz, B., Langholz, B., Mills, P. K., Wu, A., Wilson, J. P., Shahabi, K., & Cockburn, M. (2019). A case–control study of breast cancer risk and ambient exposure to pesticides. *Environmental Epidemiology*, *3*(5), e070. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000070

The 2015 European Union report on pesticide residues in food. (2017). *EFSA Journal*, *15*(4), e04791. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4791

Tilman, D., & Clark, M. (2014). Global diets link environmental sustainability and human health. *Nature*, *515*(7528), 518-522. https://doi.org/10.1038/nature13959

Touvier, M., Kesse-Guyot, E., Méjean, C., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., & Hercberg, S. (2011). Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *British Journal of Nutrition*, *105*(7), 1055-1064. https://doi.org/10.1017/S0007114510004617

Touvier, M., Méjean, C., Kesse-Guyot, E., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., & Hercberg, S. (2010). Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *European Journal of Epidemiology*, *25*(5), 287-296. https://doi.org/10.1007/s10654-010-9433-9

Traoré, T., Béchaux, C., Sirot, V., & Crépet, A. (2016). To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology*, *98*, 179-188. https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.10.028

Tudi, M., Daniel Ruan, H., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C., & Phung, D. T. (2021). Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(3). https://doi.org/10.3390/ijerph18031112

Tukey, J. W. (1953). The problem of multiple comparisons. *Multiple comparisons*.

Utembe, W., & Kamng'ona, A. W. (2021). Gut microbiota-mediated pesticide toxicity in humans : Methodological issues and challenges in risk assessment of pesticides. *Chemosphere*, 129817.

Vakonaki, E., Androutsopoulos, V. P., Liesivuori, J., Tsatsakis, A. M., & Spandidos, D. A. (2013). Pesticides and oncogenic modulation. *Toxicology*, *307*, 42-45. https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.008

Vanacker, M., Quindroit, P., Angeli, K., Mandin, C., Glorennec, P., Brochot, C., & Crépet, A. (2020). Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population. *Food and Chemical Toxicology*, *143*, 111519. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111519

Ventura, C., Zappia, C. D., Lasagna, M., Pavicic, W., Richard, S., Bolzan, A. D., Monczor, F., Núñez, M., & Cocca, C. (2019). Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *186*, 96-104. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.021

Ventura, Clara, Núñez, M., Miret, N., Martinel Lamas, D., Randi, A., Venturino, A., Rivera, E., & Cocca, C. (2012). Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicology Letters*, *213*(2), 184-193. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.06.017

Ventura, Clara, Venturino, A., Miret, N., Randi, A., Rivera, E., Núñez, M., & Cocca, C. (2015). Chlorpyrifos inhibits cell proliferation through ERK1/2 phosphorylation in breast cancer cell lines. *Chemosphere*, *120*, 343-350. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.088

Verger, E. O., Mariotti, F., Holmes, B. A., Paineau, D., & Huneau, J.-F. (2012). Evaluation of a Diet Quality Index Based on the Probability of Adequate Nutrient Intake (PANDiet) Using National French and US Dietary Surveys. *PLoS ONE*, *7*(8). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042155

Vergnaud, A.-C., Touvier, M., Méjean, C., Kesse-Guyot, E., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., & Hercberg, S. (2011). Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *International Journal of Public Health*, *56*(4), 407-417. https://doi.org/10.1007/s00038-011-0257-5

Vermeire, T., Stevenson, H., Pieters, M. N., Rennen, M., Slob, W., & Hakkert, B. C. (1999). Assessment factors for human health risk assessment : A discussion paper. *Critical reviews in Toxicology*, *29*(5), 439-490.

Vermeulen, S. J., Campbell, B. M., & Ingram, J. S. (2012). Climate change and food systems. *Annual review of environment and resources*, *37*, 195-222.

Vincent, J. H., & Mark, D. (1987). Comparison of criteria for defining inspirable aerosol and the development of appropriate samplers. *American Industrial Hygiene Association Journal*, *48*(5), 454-457.

Wang, J., Zhu, Y., Cai, X., Yu, J., Yang, X., & Cheng, J. (2011). Abnormal glucose regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere*, *82*(7), 1080-1082. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.10.065

Weinhold. (2006). Epigenetics : The Science of Change. *Environmental Health Perspectives*, *114*(3), A160-A167. https://doi.org/10.1289/ehp.114-a160

Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (2020). *World Cancer Report : Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*. WHO Press.

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

Willett, W. C., Howe, G. R., & Kushi, L. H. (1997). Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *65*(4), 1220S-1228S. https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1220S

Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., Garnett, T., Tilman, D., DeClerck, F., Wood, A., Jonell, M., Clark, M., Gordon, L. J., Fanzo, J., Hawkes, C., Zurayk, R., Rivera, J. A., Vries, W. D., Sibanda, L. M., … Murray, C. J.

L. (2019). Food in the Anthropocene : The EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The Lancet*, *393*(10170), 447-492. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4

Worsley, A., Baghurst, K., & Leitch. (1984). Social desirability response bias and dietary inventory responses. *Human Nutrition. Applied Nutrition*, *38*(1), 29-35.

Xiao, X., Clark, J. M., & Park, Y. (2017a). Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, *105*, 456-474. https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.003

Xiao, X., Clark, J. M., & Park, Y. (2017b). Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, *105*, 456-474. https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.003

Yang, K. J., Lee, J., & Park, H. L. (2020). Organophosphate Pesticide Exposure and Breast Cancer Risk : A Rapid Review of Human, Animal, and Cell-Based Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(14), 5030. https://doi.org/10.3390/ijerph17145030

Yigit, N., & Velioglu, Y. S. (2019). Effects of processing and storage on pesticide residues in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1702501

Yuan, X., Pan, Z., Jin, C., Ni, Y., Fu, Z., & Jin, Y. (2019). Gut microbiota : An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. *Chemosphere*, *227*, 425-434.

Zeng, X., Du, Z., Ding, X., & Jiang, W. (2021). Protective effects of dietary flavonoids against pesticide-induced toxicity : A review. *Trends in Food Science & Technology*, *109*, 271-279. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.01.046

Zetlaoui, M., Feinberg, M., Verger, P., & Clémençon, S. (2011). Extraction of Food Consumption Systems by Nonnegative Matrix Factorization (NMF) for the Assessment of Food Choices. *Biometrics*, *67*(4), 1647-1658. https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2011.01588.x

Ziech, D., Franco, R., Pappa, A., Malamou-Mitsi, V., Georgakila, S., Georgakilas, A. G., & Panayiotidis, M. I. (2010). The role of epigenetics in environmental and occupational carcinogenesis. *Chemico-Biological Interactions*, *188*(2), 340-349. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.012

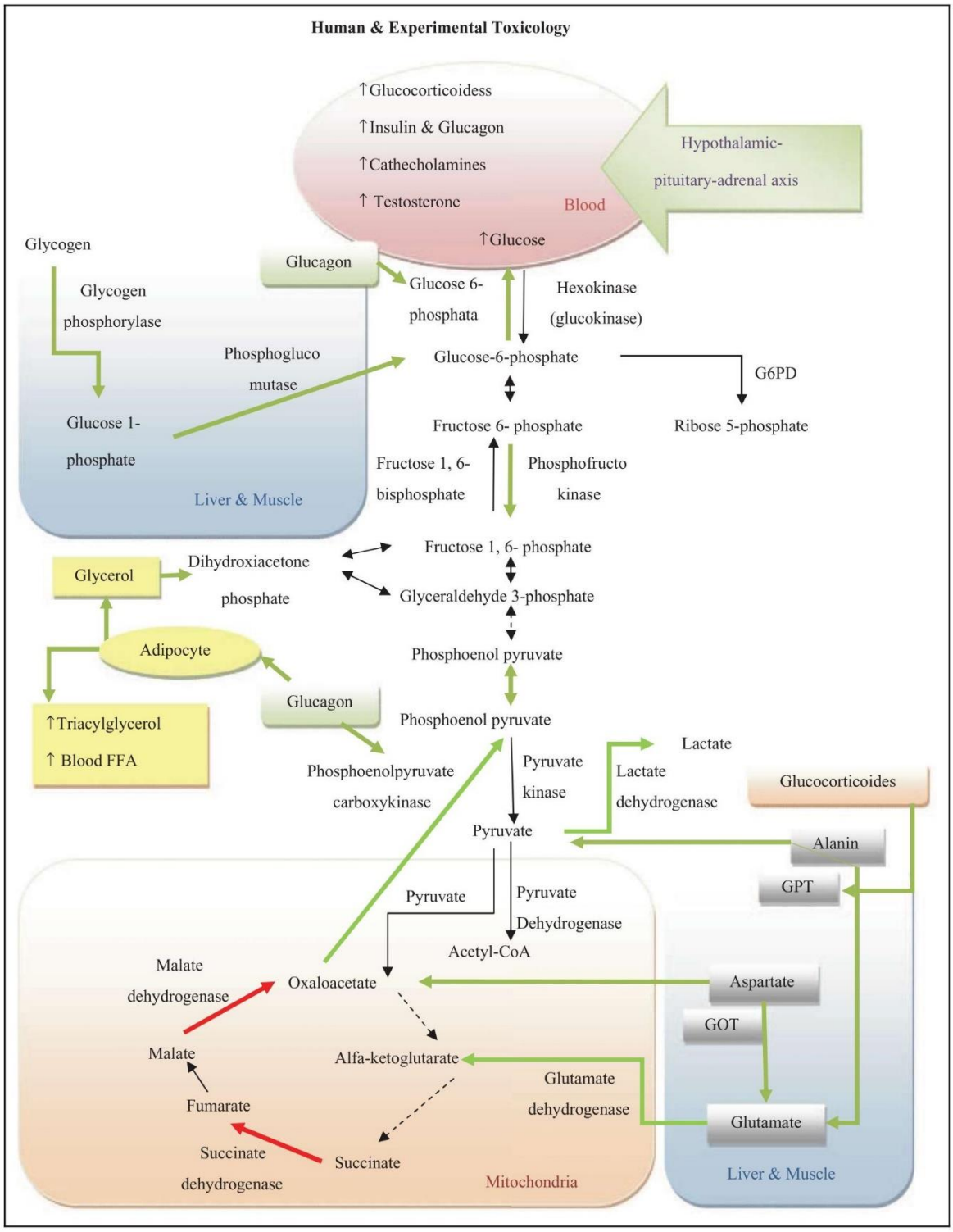
Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., & Tanner, M. (2011). From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine*, *101*(3), 148-156. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003

ANNEXES

Annexe 1 : Altérations génétiques identifiées dans des populations exposées professionnellement selon différents types de pesticides (d'après Mostafalou & Abdollahi 2013).

Altérations génétiques	Pesticides	Référence
Ruptures de brins d'ADN	Acephate, chlorpyrifos, dimethoate, monocrotophos, phorate, cypermethrin, fenvalerate, carbendazim	Grover et al. (2003)
	Dimethoate, ethephon, omethoate, oxydemeton-methyl, thiometon, befenthrin, B-cyfluthrin, deltamethrin, mancozeb, carbendazim, endosulfan, chlorothalanil, iprodione, diflufenicanil, L-cyhalothrin, pyrimethanil, fluroxypyr, cyproconazole, epoxyconazole, flutriafol, tebucanazole, atrazine	Lebailly et al. (1998)
Adduits d'ADN	Glyphosate, methamidophos, monocrotophos, parathion methyl, methomyl, metam-sodium, dazomet, zineb, benomyl, carbendazim, paraquat, captan, folpet, endosulfan	Peluso et al. (1996)
Aberrations chromosomiques	Acephate, chlorpyrifos, dimethoate, fenitrothion, fenthion, fosetyl, isofenphos, methamidophos, naled, pyrazophos, cypermethrin, deltamethrin, fenpropathrin, fenvalerate, methiocarb, methomyl, oxamyl, mancozeb, propineb, zineb, benomyl, diquat, paraquat, captan, folpet, procymidone, endosulfan, abamectin, kasugamycin, iprodione, oxadixyl, buripimate, metribuzin, linuron, methabenzthiazuron, triforine, vinclozolin, bitertanol, fenbutatin oxide, amitraz, propargite, dithiocarbamate	Carbonell et al. (1993)
	Diazinon, dichlorvos, dimethoate, malathion, ethylazinophos, monocrotophos, parathion, parathion methyl, phorate, prothoate, terbufos, trichlorofon, cypermethrin, fenpropathrin, permethrin, maneb, thiram, dazomet, mancozeb, zineb, ziram, thiabendazole, paraquat, captan, folpet, endosulfan, dodemorph, chlorothalonil, iprodione, acetic metaldehyde, barium polysulfide, copper oxychloride, copper sulfate, sulfur, white oil, dinocap, DNOC, alachlor, simazine, MCPA, linuron, vinclozolin, phenmedifam, methalaxyl, ethofumesate, 2,4-D, dicofol	De Ferrari et al. (1991)
	Dimethoate, mevinphos, monocrotofos, parathion, parathion methyl, aldicarb, maneb, dazomet, propineb, zineb, captan, endosulfan, aldrin, aramite, chlordimeform, heptachlor, tetradifon	Dulout et al. (1985)
	2,4-D	Garry et al. (2001)
	Chlorpyriphos, cypermethrin, deltamethrin, fenpropathrin, methomyl, thiram, pirimicarb, benomyl, carbendazim, endosulfan, chlorothalonil, iprodione, buprofezin, atrazine, triforine, vinclozolin, cyhexatin, fetin acetate, carboxin, 2,4-D, chloridazon, defenamide, oxadiazon, propargyl	Lander et al. (2000)
Formation de micronucleus	Metham sodium, dodemorph, zineb, antracol, captan, dazomet, dichloropropane, dichloropropene	Bolognesi et al. (1993)
	Diazinon, dichlorvos, fosetyl-aluminum, malathion, ethamidophos, parathion methyl, cypermethin, carbaryl, methomyl, mancozeb, pirimicarb, benomyl, captan, endosulfan, lindane, diuron, 2,4-D, aldrin, ametrina, BHC, DDT, dacomil, dieldrin, di-syxtox, endrin, furadan, gusathion, javelin, metalaxyl, nuvacron, oxidemeton methyl, talstar, tordon	Gomez-Arroyo et al. (2000)
	Deltamethrin, carbaryl, mancozeb, propineb, benomyl	Pasquini et al. (1996)
Echanges de chromatides-sœurs	Azynphos methyl, dimethoate, malathion, methyl parathion, 2,4,5-T, 2,4-D	Laurent et al. (1996)
	Fongicide à base de mancozèbe	Jablonicka et al. (1989)
	Mélange de pesticides (atrazine, alachlor, cyanazine, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and malathion)	Zeljezic and Garaj-Vrhovac (2002)
	DDT, BHC, endosulfan, malathion, methyl parathion, phosphamidon, dimethoate, monocrotophos, quinalphos fenvelrate, and cypermethrin	Rupa et al. (1991)
	DDT, BHC malathion, parathion, dimethoate, fenitrothion, urea and gromor	Rupa et al. (1988)

Annexe 2 : Modèle des altérations des métabolismes des glucides, des lipides et des protéines induits par les pesticides organophosphorés, organochlorés et carbamates, issu de Karami-Mohajeri & Abdollahi 2011



Les effets positifs sont matérialisés par des flèches vertes et les effets négatifs par des flèches rouges.

Annexe 3 : Classification des 264 items du FFQ-Bio en 16 et 33 groupes, Etude NutriNet-Santé, 2014

Classification en 33 groupes	Items du FFQ-Bio	Classification en 16 groupes
Légumes	Avocat, artichaut, oignon, ail, champignon, salade verte, carottes, céleri, tomate, betterave, chou rouge, chou blanc, chou vert, choux de Bruxelles, chou-fleur, brocolis, haricots verts, endive, épinards, concombre, poivron, poireau, fenouil, potiron, navet, petits pois, maïs, algue	Fruits et légumes
Soupes	Soupe de légumes	Fruits et légumes
Fruits	Compote, compote sans sucre, fruits au sirop, pomme, poire, agrume, banane, pêche, abricot, melon, cerise, fraise, prune, kiwi, raisin, ananas, mangue, litchi, fruit exotique	Fruits et légumes
Jus de fruits	Jus de fruit, jus pur jus	Fruits et légumes
Noix	Fruits secs	Fruits et légumes
Poissons et produits de la mer	Coquillage, crustacé, poisson pané, poisson gras, poisson mi-gras, poisson maigre	Poissons et produits de la mer
Viande*	Lapin, steak haché, bœuf rôti, côte de bœuf, bœuf braisé, pot-au-feu, escalope de veau, veau rôti, côte de veau, veau sauté, côte d'agneau, épaule d'agneau, agneau sauté, côte de porc, porc rôti, échine de porc, filet de porc, foie, tripes, viande panée	Viande
Viandes transformées*	jambon blanc, jambon cru, saucisson, cervelas, mortadelle, pâté, rillettes, lardons, saucisses	Viande
Volaille*	Dinde, dinde avec peau	Viande
Œufs	Œuf à la coque, œuf au plat	Œufs
Lait	lait entier, lait demi-écrémé, lait écrémé, lait fermenté	Produits laitiers
Produits laitiers	yaourt entier, yaourt entier aux fruits, yaourt demi-écrémé, yaourt demi-écrémé aux fruits, yaourt zéro %, yaourt zéro % aux fruits, yaourt zéro % aspartame, yaourt bifidus, yaourt bifidus aux fruits, fromage blanc zéro %, fromage blanc zéro % aspartame, fromage blanc 20%, fromage blanc 20% aux fruits, fromage blanc 40%, fromage blanc 40% brebis, fromage blanc 40% chèvre, fromage blanc 40% aux fruits, petit suisse	Produits laitiers
Fromages	fromage fondu, fromage bleu, fromage brie, fromage de chèvre, fromage gouda, fromage edam, fromage mozzarella, fromage allégé, fromage frais	Produits laitiers
Desserts lactés	Entremets, crème caramel	Produits Gras et Sucrés
Pommes de terre	salade de pomme de terre, pomme de terre à l'eau, pomme de terre sautées, pomme de terre purée, pomme de terre frites, topinambour	Féculents
Pain	Pain blanc, biscotte	Féculents
Céréales	céréales natures, céréales muesli, muesli nature, céréales son, galette de céréales, semoule, quinoa, riz blanc, pâtes	Féculents

Céréales complètes	pâtes complètes, riz complet, riz sauvage, pain complet	Produits complets
Huiles	huile de tournesol, huile d'olive, huile d'arachide, huile de colza, huile de maïs, huile de soja, huile mélangée, huile de noix, huile de noisette, huile de pépins, huile de sésame, huile de coco, huile de lin, huile de carthame	Huiles
Beurre	Beurre pour cuisson, Beurre pour tartine	Beurre
Biscuits sucrés	Viennoiserie, brioche, biscuit sec chocolat, biscuit sec, petit gâteau	Produits Gras et Sucrés
Boissons chaudes	Café au lait, café au lait végétal, café noir, chicorée au lait, chicorée au lait végétal, chicorée nature, chocolat chaud, chocolat chaud au lait végétal, thé, infusion, thé au lait, thé au lait végétal, bière sans alcool, kombucha	Boissons Non-Alcoolisées
Soda	Jus nectar, sirop, soda, soda light	Boissons Non-Alcoolisées
Produits sucrés	Miel, confiture, purée d'oléagineux, nutella, sucre, édulcorant, Chantilly, chocolat, bonbon, tarte aux fruits, flan, cake, brownie, gâteau à la crème, barre au chocolat, crêpe sucrée, sorbet, glace, cône, céréales aromatisées	Produits Gras et Sucrés
Fast-food	crêpe salée, quiche, croque-monsieur, pizza, raviolis, sandwich grec, plats asiatiques, hamburger, panini, choucroute, cassoulet	Plats composés
Soja	jambon végétal, chorizo végétal, pâté végétal, steak de soja, galettes végétales, tofu, seitan, substitut de viande	Soja
Sauces	Moutarde, ketchup, sauce tartare, sauce béchamel, sauce pâtes, sauce viande, sauce jus, vinaigrette	Extra-food
Alcool	Cidre, bière, vin blanc, vin rouge, alcool anisé, apéritif, alcool fort, liqueur, digestif, cocktail	Alcool
Snacks	gâteau apéritif, chips, popcorn, oléagineux salés, oléagineux non salés	Extra-food
Graines	Levure de bière, graines, son, germe de blé, graines germées	Féculents
Matières Grasses	Mayonnaise, crème fraiche, crème fraiche allégée, crème végétale	Autres Matières Grasses
Lait de soja	yaourt au soja, fromage frais végétal, fromage végétal au soja, fromage végétal sans soja, entremet végétal au soja, entremet végétal sans soja, lait de soja	Soja
Légumineuses	Légumes secs	Féculents

Les items yaourt zéro aspartame, fromage blanc zéro aspartame, eau de source, eau minérale, eau du robinet, soda light et substitut de viande n'existent qu'en conventionnel.
*Dans ces groupes le porc et le lapin sont compris dans la viande.

Annexe 4 : Informations détaillées pour le calcul du simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 (score sPNNS-GS2)

	Recommandation	Seuils [a]	Score
Fruits et légumes (poids=3)	**Au moins 5 portions par jour, avec maximum 1 portion en jus et 1 portion en fruits séchés**	[0 - 3,5[	0
		[3,5 - 5[	0,5
		[5 - 7,5[	1
		≥7,5	2
	Favoriser les fruits bios	La plupart du temps	0,5
		Occasionnellement	0,25
		Jamais	0
	Favoriser les légumes bios	La plupart du temps	0,5
		Occasionnellement	0,25
		Jamais	0
Noix (poids=1)	**Une poignée par jour**	0	0
		]0 – 0,5[	0,5
		[0,5- 1,5[	1
		≥1,5	0
Légumineuses (poids=1)	**Au moins 2 portions / semaine**	0 /semaine	0
		]0-2[/semaine	0,5
		≥2 /semaine	1
	Favoriser les légumineuses bios	La plupart du temps	0,5
		Occasionnellement	0,25
		Jamais	0
Aliments complets (poids=2)	**Tous les jours**	0	0
		]0 - 1[	0,5
		[1 - 2[	1
		≥2	1,5
	Favoriser le pain bio	La plupart du temps	0,5
		Occasionnellement	0,25
		Jamais	0
	Favoriser les céréales bios	La plupart du temps	0,5
		Occasionnellement	0,25
		Jamais	0
Produits laitiers (poids=1)	**2 portions par jour**	[0 - 0,5[	0
		[0,5 - 1,5[	0,5
		[1,5 - 2,5[	1
		≥2,5	0
Viande rouge (poids=2)	**Limiter la consommation**	[0 - 500[g/semaine	0
		[500 - 750[g/semaine	-1
		≥750 g/semaine	-2
Charcuterie (poids=3)	**Limiter la consommation**	[0 - 150[g/semaine	0
		[150 - 300[g/semaine	-1
		≥300 g/semaine	-2
	Préférer le jambon aux autres charcuteries [b]	Ratio <50%	0
		Ratio ≥50%	0,5
Poisson et fruits de mer (poids=2)	**2 portions par semaine**	[0 - 1,5[portions/semaine	0
		[1,5 - 2,5[portions/semaine	1
		[2,5 - 3,5[portions/semaine	0,5
		≥3,5 portions/semaine	0
	Une portion de poisson gras par semaine	[0 - 0,5[portions/semaine	0
		[0,5 - 1,5[portions/semaine	1
		≥1,5 portions/semaine	0

Annexe 4 (suite) : Informations détaillées pour le calcul du simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 (score sPNNS-GS2)

	Recommandation	Seuils [a]	Score
Matières grasses ajoutées (poids=2)	**Eviter les consommations excessives**	>16% de l'AESA	0
		≤16% de l'AESA	1,5
	Préférer les huiles d'olive ou riches en ALA aux autres huiles	Ratio <50%	0
		Ratio ≥50%	1
	Préférer les matières grasses végétales aux matières grasses animales	Ratio >50%	1
		Ratio ≤50%	0
Produits sucrés (poids=3)	**Limiter la consommation**	<10 % de l'AESA	0
		[10-15[% de l'AESA	-1
		≥15% de l'AESA	-2
Boissons sucrées [d] (poids=3)	**Limiter la consommation**	0 mL/j	0
		]0 - 250[mL/j	-0,5
		[250 - 750[mL/j	-1
		≥ 750mL mL/j	-2
Boissons alcoolisées (poids=3)	**Limiter la consommation**	>200 g/j	-2
		]150-200] g/j	-1.5
		]100-150] g/j	-1
		]0-100] g/j	0
		0 g/j	0.5
Sel (poids=3)	**Limiter la consommation**	≥12 g/j	-2
		[10-12[g/j	-1
		[8-10[g/j	-0.5
		[6-8[g/j	0
		<6 g/j	1

Abréviations : AESA: Apport Energétique Sans Alcool ; ALA: acide α-linolénique ; PNNS-GS2: Programme National Nutrition Santé – Guideline Score 2.

[a] Portions par jour, sauf indication contraire

[b] Conditionnel : le bonus de 0,5 point n'est accordé que si la consommation totale de viande transformée est supérieure à 150 g/semaine.

[c] Les boissons sucrées comprennent les boissons sucrées, les boissons édulcorées et les jus de fruits.

Annexe 5 : Informations détaillées pour le calcul du comprehensive Diet Quality Index (cDQI), d'après Brunin et al.[1]

	Score Minimal (0)	Score Maximal (5)
Aliments d'origine végétale		
Groupes alimentaires favorables		
Céréales complètes	Consommation nulle	≥ 45g pour 1000 kcal
Légumes (pommes de terre exclues)	Consommation nulle	≥ 125g pour 1000 kcal
Fruits	Consommation nulle	≥ 125g pour 1000 kcal
Noix, graines et légumineuses	Consommation nulle	≥ 14,175g pour 1000 kcal
Huiles végétales	Quintile le plus faible	Quintile le plus élevé
Café, thé	Quintile le plus faible	Quintile le plus élevé
Groupes alimentaires délétères		
Jus de fruits	≥79,38g pour 1000 kcal	Consommation nulle
Céréales raffinées	≥129g pour 1000 kcal	<54g pour 1000 kcal
Pommes de terre	≥ 35g pour 1000 kcal	Consommation nulle
Boissons sucrées	≥ 226,8 pour 1000 kcal	Consommation nulle
Produits sucrés et desserts	Quintile le plus élevé	Quintile le plus faible
Etendue pDQI (Plant-based diet quality index)	0 à 55 (basé sur la consommation des quintiles)	
Aliments d'origine animale		
Groupes alimentaires favorables		
Poisson et produits de la mer	Consommation nulle	≥ 14,175g pour 1000 kcal
Produits laitiers	Consommation nulle	≥ 312g pour 1000 kcal
Volaille	Quintile le plus faible	Quintile le plus élevé
Groupes alimentaires délétères		
Viandes transformées	≥ 28,35g pour 1000 kcal	Consommation nulle
Viande rouge	≥ 45,36g pour 1000 kcal	Consommation nulle
Oeufs	Quintile le plus élevé	Quintile le plus faible
Etendue aDQI (Animal-based diet quality index)	0 à 30 (basé sur la consommation des quintiles)	
Etendue cDQI	**0 à 85**	

[1] Brunin J, Pointereau P, Allès B, Touvier M, Hercberg, S, Lairon, D, Baudry, J, & Kesse-Guyot E *Are recent dietary changes observed in the NutriNet-Santé participants healthier and more sustainable? [Révision soumise à European Journal of Nutrition]*

Annexe 6 : Liste des 180 ingrédients obtenus après décomposition, Etude NutriNet-Santé, 2014

abricot
abricot cuit
abricot sec
abricot-pays
ail frais
amandes grillées non salées
amandes non salées
ananas
ananas cuit
artichaut
artichaut cru
aubergine
avocat
banane
batavia
betterave
blé (type Ebly)
blette
boulghour
brocoli
brugnon
cacahuètes grillées non salées
café
café décaféiné
café expresso
carotte
carotte crue
céleri branche
céleri branche cru
céleri-rave cru
céleri-rave cuit
cerise
champignon cru
champignon de Paris
champignons noirs déshydratés
chou blanc cru
chou blanc cuit
chou de Bruxelles
chou rouge cru
chou rouge cuit
chou vert cuit
choucroute
chou-fleur
chou-fleur cru
citron jaune
clémentine / mandarine
compote de pommes sans sucre ajouté
concombre
courgette
datte sèche
échalote
endive (chicon) crue
endive (chicon) cuite
épinard
épinards crus
farine blanche
farine complète
farine de maïs
farine de riz
farine de sarrasin
farine de seigle
fécule de maïs (Maïzena)
fécule de pomme de terre
fenouil
feuille de chêne
fève
figue sèche
flageolet
flocons d'avoine
fond d'artichaut, coeur d'artichaut
fraise
fraise cuite
framboise
fruit de la passion (maracudja)
germe de blé
graine germée
graines de coriandre
graines de courge/citrouille
graines de lin
graines de sésame
graines de tournesol
grenade
haricot blanc, coco, mogette
haricot rouge
haricot vert
huile d'arachide
huile de colza
huile de lin
huile de maïs
huile de noix
huile de sésame
huile de soja
huile de tournesol
huile d'olive
huile sans précision
jus d'ananas pur jus
jus de citron pressé
jus de cranberry (canneberge)
jus de pamplemousse pressé
jus de pamplemousse pur jus
jus de pomme pur jus
jus de raisin pur jus
jus d'orange pressé
jus d'orange pur jus
jus d'orange pur jus avec pulpe
kiwi
laitue
lécithine de soja
lentilles
litchi frais
mâche
maïs doux
maïs en épi
mangue
melon
mirabelle
nectarine
noisettes non salées
noix
noix de cajou non salées
noix de coco fraîche
oignon (jaune, rouge, blanc) cru
oignon (jaune, rouge, blanc) cuit
olive noire
orange
pamplemousse
papaye
pâte de sésame (tahin)
pâtes
pâtes complètes
pêche
pêche cuite
petits pois
pistaches non salées
poire
poire cuite
poireau
poivron jaune cru
poivron rouge cru
poivron vert cru
pomme
pomme de terre au four
pomme de terre cuite à la vapeur
pomme de terre cuite à l'eau
potiron
protéines de soja
prune
pruneau
pulpe de tomates en dés
purée d'amande
radis
radis noir
raisin blanc
raisin noir
raisins secs
rhubarbe cuite
riz blanc (poli)
riz complet
riz sauvage
salsifis
scarole
semoule (graine de couscous)
semoule de mais (polenta)
soja, grain cuit
son d'avoine
son de blé
thé
tisane, infusion
tomate
topinambour
vin blanc
vin rosé
vin rouge
popcorn non salé
bière blonde

bière blonde sans alcool
bière brune
bière sans alcool
champagne
cidre brut
cidre doux
cidre fermier
cognac / armagnac
apéritif à base de gentiane, type Suze
apéritif à base de vin ou vermouth, type Martini
gin
liqueur
rhum
vin blanc liquoreux, moelleux
vin blanc mousseux
vin blanc sans alcool
vin doux (porto, sherry, vin cuit...)
vodka
whisky / bourbon
pastis (pur)
aile de poulet rôtie
blanc de poulet rôti
blanc d'oeuf cuit
blanc d'oeuf en poudre
boeuf à bourguignon ou carbonnade
boeuf à pot-au-feu
boeuf braisé
boudin noir
brie
bulot
cabillaud
camembert 40% MG (19% sur produit fini)
camembert 45% MG (22% sur produit fini)
camembert 50% MG (25% sur produit fini)
canard rôti
cantal
caprice des dieux
carré frais
cervelas
cheddar
chipolata (saucisse de porc) nature ou aux herbes
chorizo sec
colin / merlu
comté
confit de canard / oie
coquille Saint-Jacques, noix
coquille Saint-Jacques, noix et corail
côte d'agneau / mouton
côte de boeuf grillée
côte de porc grillée
côte de veau
côte de veau maigre braisée
côte de veau rôtie
côtelette d'agneau / mouton grillée
coulommiers
crabe
crème fraîche épaisse
crème fraîche épaisse allégée
crème fraîche liquide
crème fraîche liquide allégée
crevette grise
crevette rose
crottin de chèvre
cuisse de poulet rôtie (haut de cuisse)
cuisse de poulet rôtie (pilon)
cuisse de poulet rôtie avec peau
daurade (dorade)
dinde rôtie
féta 45% MG
filet de bacon
filet de porc maigre
filet de veau rôti
flétan
foie d'agneau / mouton
foie de boeuf
foie de génisse
foie de porc braisé
foie de veau
foie de veau sauté
foie de volaille
fourme d'Ambert
fromage à raclette
fromage blanc 0% MG nature
fromage blanc 20% MG nature (3% sur produit fini)
fromage pâte molle 25% MG
fromage type camembert 25% MG
gambas
gigot d'agneau / mouton rôti
gruyère rapé
hareng fumé (maatje)
huître
jambon blanc (cuit)
jambon blanc (cuit) supérieur
jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé
jambon blanc (cuit), découenné et dégraissé
jambon de volaille
jambon sec (cru) fumé type Ardenne
jambon sec (cru) type Bayonne, Parme
jarret d'agneau / mouton braisé
jarret de veau rôti
jaune d'oeuf cru
jaune d'oeuf cuit
Kiri
La vache qui rit
lait demi-écrémé fermenté
lait demi-écrémé frais ou pasteurisé
lait demi-écrémé UHT
lait écrémé UHT
lait entier cru
lait entier frais
lait entier pasteurisé
lait entier UHT
langoustine
langue de bœuf
lapin
lard gras
lardons fumés, cuits
lardons natures, cuits
magret de canard rôti
maquereau
mascarpone
merguez
miel
mimolette
mini-Bresse bleu
morbier
mortadelle
moule
mozzarella
oeuf à la coque
oeuf au plat
oeuf brouillé
oeuf dur
oeuf poché
palette de veau braisée
parmesan en poudre
petit suisse 0% MG
petit suisse 20% MG
petit suisse 40% MG (9% sur produit fini)
pintade
poitrine de porc fumée
porc haché cuit
pyrénées au lait de brebis
reblochon
ricotta
roquefort
rosbif de boeuf
rôti de porc
rôti de porc, filet maigre
rôti de veau
saindoux
saint-Môret
sardine
saucisse cocktail
saucisse de Morteau
saucisse de Strasbourg (type Knacki)
saucisse de Toulouse
saucisse sèche
saucisson à l'ail
saucisson sec
saumon
saumon cru / sashimi

steak haché de boeuf 10% MG cuit
steak haché de boeuf 15% MG cru
steak haché de boeuf 15% MG cuit
steak haché de boeuf 20% MG cuit
steak haché de boeuf 5% MG cru
steak haché de boeuf 5% MG cuit
steak haché de veau grillé
steak/bifteck de boeuf grillé
thon au naturel
thon cru / sashimi
thon germon ou thon blanc
thon rouge
tomme
travers de porc braisé
truite
yaourt 0% MG brassé
yaourt 0% MG ordinaire
yaourt au bifidus nature
yaourt au lait de brebis
yaourt au lait de chèvre nature
yaourt au lait entier nature
yaourt au soja nature
yaourt brassé nature
yaourt nature
bacon fumé
bar / loup
beurre demi-sel
beurre doux
bleu
fromage blanc 40% MG nature (6% sur produit fini)
fromage blanc de brebis
fromage blanc de chèvre
fromage de brebis (pâte molle)
fromage de chèvre frais
fromage de chèvre mi-sec
fromage de chèvre sec
fromage de chèvre type bûche
fromage fondu 25% MG (12% sur produit fini)
fromage fondu 45% MG (22% sur produit fini)
fromage frais demi-sel nature (type Carré frais)
fromage frais nature (type Carré frais)
fromage pâte ferme 25% MG
gorgonzola
gouda
graisse d'oie
andouille
andouillette
edam
emmental
emmental allegé
entrecôte de boeuf grillée
épaule d'agneau / mouton maigre braisée
épaule d'agneau / mouton maigre rôtie
épaule d'agneau / mouton rôtie
épaule de veau
escalope de dinde rôtie
escalope de poulet
escalope de veau
faisselle 0% MG
faisselle 40% MG nature (6% sur produit fini)
lieu noir
échine de porc rôti
graisse de canard
saint-nectaire
saumon fumé
eau de source
eau de vie / schnaps
eau de ville (du robinet)
eau gazeuse
eau minérale
eau osmosée/filtrée
fenouil cuit
tomate cerise
tomate cuite
algue, nori, crue
algue, varech, crue
beurre de cacao
bonbon
bonbon gélifié (type crocodile)
bouillon cube reconstitué
cacao en poudre non sucré
édulcorant à l'aspartam
gluten
graines de cumin
guimauve (type Chamallows)
huile de pépins de raisin
levure de bière
levure de bière en paillettes
levure de boulanger fraîche
levure de boulanger sèche
margarine ordinaire
navet
pois chiches
pomme cannelle
quinoa
quinoa soufflé
salade verte
salade verte mélangée
sel de préparation
substitut de viande mycoprotéiné (type Quorn)
sucre blanc
sucre blond, pure canne (type saint louis)
sucre glace
sucre roux, cassonade
vinaigre (de vin, de cidre, de xérès...)

Annexe 7 : [Tableau supplémentaire 2 Article 1] Statistiques descriptives pour l'exposition alimentaire journalière aux pesticides (in ug/kg de poids/jour) selon les clusters, Scenario Upper-Bound, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=34 193)

	Echantillon total (n=34 193)	**Cluster 1** (50,70%)[1]	**Cluster 2** (27,58%)[1]	**Cluster 3** (2,20%)[1]	**Cluster 4** (8,27%)[1]	**Cluster 5** (11,20%)[1]	**Cluster 6**[2] (0,05%)[1]
Variable	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**	**Moyenne (ET)**
Acetamiprid	0,071 (0,068)	0,048 (0,034)	0,069 (0,047)	0,129 (0,107)	0,175 (0,112)	0,096 (0,076)	*0,190 (0,102)*
Anthraquinone	0,064 (0,034)	0,051 (0,025)	0,069 (0,029)	0,122 (0,051)	0,082 (0,038)	0,086 (0,033)	*0,235 (0,101)*
Azadirachtin	0,070 (0,046)	0,059 (0,039)	0,067 (0,037)	0,106 (0,057)	0,126 (0,056)	0,081 (0,045)	*0,156 (0,052)*
Azoxystrobin	0,110 (0,072)	0,081 (0,043)	0,121 (0,062)	0,243 (0,193)	0,154 (0,066)	0,155 (0,080)	*0,417 (0,472)*
Boscalid	0,142 (0,114)	0,097 (0,059)	0,174 (0,135)	0,329 (0,215)	0,153 (0,081)	0,221 (0,131)	*0,551 (0,269)*
Carbendazim	0,071 (0,056)	0,050 (0,032)	0,069 (0,041)	0,124 (0,084)	0,153 (0,083)	0,093 (0,061)	*0,181 (0,077)*
Chlorpropham	0,098 (0,076)	0,082 (0,062)	0,112 (0,087)	0,155 (0,164)	0,101 (0,054)	0,123 (0,076)	*0,163 (0,053)*
Chlorpyrifos	0,077 (0,062)	0,043 (0,030)	0,084 (0,037)	0,252 (0,088)	0,118 (0,066)	0,146 (0,055)	*0,749 (0,181)*
Cypermethrin	0,095 (0,094)	0,064 (0,052)	0,090 (0,063)	0,171(0,140)	0,241 (0,150)	0,126 (0,102)	*0,253 (0,123)*
Cyprodinil	0,100 (0,086)	0,069 (0,042)	0,121 (0,103)	0,229 (0,174)	0,114 (0,059)	0,156 (0,107)	*0,356 (0,192)*
Difenoconazole	0,046 (0,030)	0,035 (0,020)	0,048 (0,027)	0,084 (0,045)	0,080 (0,035)	0,061 (0,032)	*0,133 (0,051)*
Dimethoate Ometoate	0,023 (0,017)	0,017 (0,010)	0,023 (0,017)	0,044 (0,028)	0,044 (0,020)	0,030 (0,018)	*0,068 (0,024)*
Fenhexamid	0,172 (0,158)	0,118 (0,082)	0,205 (0,188)	0,403 (0,341)	0,215 (0,116)	0,259 (0,198)	*0,401 (0,176)*
Glyphosate	0,157 (0,084)	0,123 (0,064)	0,162 (0,070)	0,286 (0,117)	0,245 (0,086)	0,203 (0,082)	*0,516 (0,206)*
Imazalil	0,821 (0,946)	0,301 (0,178)	0,992 (0,287)	4,419 (1,404)	0,534 (0,332)	2,198 (0,522)	*16,809 (4,666)*
Imidacloprid	0,143 (0,091)	0,101 (0,060)	0,161 (0,076)	0,280 (0,157)	0,213 (0,091)	0,208 (0,105)	*0,336 (0,094)*
Iprodione	0,202 (0,180)	0,134 (0,087)	0,244 (0,205)	0,486 (0,372)	0,238 (0,126)	0,322 (0,223)	*1,211 (1,042)*
Malathion	0,080 (0,048)	0,066 (0,041)	0,078 (0,038)	0,123 (0,060)	0,137 (0,057)	0,093 (0,046)	*0,185 (0,059)*
Methamidophos	0,080 (0,048)	0,066 (0,041)	0,077 (0,038)	0,123 (0,060)	0,137 (0,057)	0,093 (0,046)	*0,183 (0,058)*
Profenofos	0,029 (0,019)	0,025 (0,016)	0,028 (0,015)	0,045 (0,023)	0,052 (0,023)	0,034 (0,018)	*0,067 (0,022)*
Pyrethrins	0,627 (0,420)	0,527 (0,361)	0,597 (0,333)	0,930 (0,522)	1,139 (0,523)	0,714 (0,404)	*1,295 (0,428)*
Spinosad	0,195 (0,189)	0,150 (0,121)	0,158 (0,114)	0,258 (0,265)	0,565 (0,267)	0,198 (0,181)	*0,413(0,307)*
Tebuconazole	0,085 (0,065)	0,061 (0,041)	0,092 (0,066)	0,180 (0,115)	0,138 (0,063)	0,120 (0,072)	*0,355 (0,232)*
Thiabendazole	0,330 (0,319)	0,142 (0,075)	0,409 (0,120)	1,499 (0,608)	0,271 (0,137)	0,779 (0,171)	*4,739 (1,378)*
Lambda Cyhalothrin	0,088 (0,051)	0,071 (0,042)	0,088 (0,043)	0,147 (0,067)	0,145 (0,059)	0,108 (0,051)	*0,241 (0,086)*

[1] : Pourcentage pondéré de l'échantillon

[2] : Les résultats pour ce groupe doivent être traités avec prudence car la petite taille de l'échantillon peut conduire à des estimations peu fiables. ET : Ecart-Type

Annexe 8 : [Tableau supplémentaire 3 Article 1] : Statistiques descriptives pour 16 groupes alimentaires, Etude NutriNet-Santé, 2014 (n=34 193)

Variable	**Cluster 1** (50,70%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 2** (27,58%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 3** (2,20%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 4** (8,27%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 5** (11,20%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 6**[2] (0,05%)[1] **Moyenne (ET)**
Boissons alcoolisées	92,18 (148,83)	93,28 (138,86)	72,24 (172,22)	83,00 (104,76)	81,08 (181,10)	*31,57 (58,79)*
Autres matières grasses (dont mayonnaise, crème fraîche, crème végétale)	3,56 (5,10)	3,69 (6,16)	3,66 (5,47)	3,68 (4,58)	3,38 (4,74)	*2,01 (3,75)*
Boissons non-alcoolisées	1654,96 (777,87)	1732,08 (774,72)	1918,62 (892,23)	2090,30 (849,45)	1800,41 (856,69)	*1994,79 (660,77)*
Beurre	6,58 (7,28)	6,88 (7,15)	5,81 (6,91)	5,81 (5,94)	6,65 (6,61)	*4,31 (3,24)*
Produits complets	52,08 (70,84)	48,02 (63,88)	51,77 (75,17)	69,14 (70,95)	50,10 (68,76)	*85,43 (6,01)*
Extras (dont snacks, chips, biscuits apéritifs, sauces)	16,96 (17,79)	17,23 (16,87)	21,84 (23,76)	18,13 (15,08)	17,74 (17,13)	*16,11 (15,63)*
Fruits et légumes (dont jus et soupes)	549,37 (334,46)	812,18 (408,29)	1392,57 (645,48)	904,01 (477,07)	1006,53 (452,89)	*3167,38 (1561,14)*
Féculents	177,83 (116,12)	184,93 (114,70)	185,59 (132,42)	166,96 (100,54)	175,29 (110,11)	*134,95 (65,93)*
Huiles	17,96 (15,47)	19,12 (15,84)	23,17 (21,24)	24,67 (16,68)	20,22 (17,16)	*18,50 (11,35)*
Produits sucrés	70,45 (57,89)	75,74 (62,16)	69,55 (71,74)	62,40 (54,08)	73,47 (55,44)	*74,50 (76,70)*
Fast-food	34,97 (47,09)	35,16 (34,58)	27,98 (32,14)	27,81 (24,61)	33,22 (34,15)	*17,38 (27,31)*
Poissons et produits de la mer	39,37 (44,26)	45,94 (43,43)	53,43 (56,93)	45,85 (36,72)	47,15 (45,32)	*25,75 (20,63)*
Produits laitiers	241,88 (215,65)	292,38 (229,93)	303,22 (271,26)	237,17 (199,71)	307,26 (231,87)	*479,46 (382,97)*
Œufs	10,62 (12,43)	11,95 (13,65)	13,19 (13,69)	11,66 (11,44)	12,65(14,37)	*15,27 (17,25)*
Produits à base de soja	34,63 (104,72)	23,66 (78,86)	37,64 (102,57)	54,20 (134,07)	33,75 (105,81)	*59,64 (174,30)*
Viande, volaille et viandes transformées	114,43 (91,57)	127,98 (93,05)	101,37 (87,61)	95,89 (67,06)	121,44 (86,59)	*65,48 (91,02)*

[1] : Pourcentage pondéré de l'échantillon

[2] : Les résultats pour ce groupe doivent être traités avec prudence car la petite taille de l'échantillon peut conduire à des estimations peu fiables. ET : Ecart-Type

Annexe 8 (suite) : [Tableau supplémentaire 3 Article 1] Statistiques descriptives pour 16 groupes alimentaires, Etude NutriNet-Santé, 2014 (n=34 193)

Part d'aliments biologiques dans le régime pour 16 groupes alimentaires biologiques (%)	**Cluster 1** (50.70%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 2** (27.58%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 3** (2.20%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 4** (8.27%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 5** (11.20%)[1] **Moyenne (ET)**	**Cluster 6**[2] (0.05%)[1] **Moyenne (ET)**
Boissons alcoolisées	16,76 (24,25)	10,11 (17,22)	6,58 (16,42)	20,37 (23,29)	7,50 (15,68)	*0,62 (4,12)*
Autres matières grasses (dont mayonnaise, crème fraîche, crème végétale)	27,96 (36,18)	16,47 (27,09)	12,38 (27,34)	35,04 (34,89)	13,22 (26,16)	*11,68 (31,56)*
Boissons non-alcoolisées	13,37 (18,26)	8,18 (13,41)	8,50 (15,52)	17,07 (17,46)	6,84 (12,22)	*2,27 (4,73)*
Beurre	29,12 (37,48)	17,74 (28,51)	10,89 (25,96)	32,42 (34,72)	14,21 (27,19)	*14,45 (14,85)*
Produits complets	33,43 (38,03)	21,62 (30,06)	17,20 (30,08)	42,34 (35,80)	18,41 (29,32)	*16,95 (31,51)*
Extras (dont snacks, chips, biscuits apéritifs, sauces)	25,09 (31,45)	13,58 (21,48)	10,87 (23,25)	32,81 (30,76)	11,76 (21,15)	*9,15 (21,30)*
Fruits et légumes (dont jus et soupes)	38,62 (33,11)	21,17 (21,85)	13,20 (17,92)	51,59 (29,34)	15,85 (19,59)	*9,75 (16,92)*
Féculents	31,48 (33,01)	19,08 (23,23)	16,67 (24,61)	42,27 (31,13)	15,83 (22,33)	*40,32 (33,88)*
Huiles	40,74 (39,61)	26,64 (32,93)	21,80 (33,93)	49,52 (35,75)	22,04 (32,26)	*9,13 (25,58)*
Produits sucrés	27,23 (28,84)	16,49 (20,54)	15,07 (21,67)	36,43 (27,80)	15,37 (21,81)	*18,19 (16,68)*
Fast-food	20,05 (28,02)	11,11 (19,26)	6,36 (16,70)	25,11 (27,89)	9,49 (18,63)	*8,56 (21,91)*
Poissons et produits de la mer	16,83 (25,49)	11,51 (19,94)	6,82 (17,13)	19,33 (23,55)	9,00 (18,23)	*1,08 (4,88)*
Produits laitiers	28,56 (33,19)	17,75 (24,75)	11,57 (23,69)	32,96 (30,90)	14,95 (23,89)	*6,67 (13,02)*
Œufs	52,51 (41,46)	42,95 (39,65)	32,10 (39,73)	62,18 (36,17)	36,85 (39,31)	*45,17 (50,02)*
Produits à base de soja	29,64 (43,11)	19,23 (35,55)	21,61 (38,23)	38,42 (40,96)	17,84 (35,23)	*54,44 (46,51)*
Viande, volaille et viandes transformées	22,69 (27,19)	14,76 (19,60)	8,76 (16,61)	27,68 (26,13)	11,49 (18,20)	*3,57 (9,02)*

[1] : Pourcentage pondéré de l'échantillon

[2] : Les résultats pour ce groupe doivent être traités avec prudence car la petite taille de l'échantillon peut conduire à des estimations peu fiables. ET : Ecart-Type

Annexe 9 : [Tableau Supplémentaire 2 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 1	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Age, années, moyenne (ET)	60,23 (7,40)	59,98 (7,30)	60,26 (7,24)	60,59 (7,36)	61,37 (7,59)	<0,0001	<0,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						0,20	0,002
<€1200	10,80	9,73	8,86	8,71	8,37		
€1200-1800	22,59	22,24	21,10	20,99	21,22		
€1800-2700	27,42	27,95	27,57	29,09	28,40		
>€2700	31,04	33,16	35,25	35,10	33,50		
Ne souhaite pas répondre	8,14	6,92	7,22	6,12	8,52		
Statut Tabagique, %						0,0003	0,01
Fumeur	10,38	9,62	8,37	8,40	8,21		
Ancien fumeur	43,59	42,55	41,14	41,83	42,36		
N'ayant jamais fumé	46,03	47,83	50,49	49,77	49,43		
Niveau de diplôme, %						0,90	0,15
< Baccalauréat	26,89	26,84	25,55	26,50	27,87		
Baccalauréat	18,18	16,08	19,05	17,19	17,38		
>Baccalauréat	54,93	57,07	55,40	56,31	54,75		
Profession, %						0,63	<0,0001
Employé, ouvrier	13,05	11,60	12,47	12,13	12,21		
Profession intermédiaire	11,72	13,16	13,73	13,65	12,32		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	15,14	15,55	14,18	14,07	11,83		
Retraité	46,86	47,03	48,14	49,58	52,97		
Auto-entrepreneur, agriculteur	1,90	1,98	1,63	1,25	1,18		
Sans activité professionnelle	11,34	10,69	9,85	9,32	9,51		
Lieu de résidence %						<0,0001	<0,0001
Commune rurale	24,04	24,22	24,14	22,43	20,04		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	16,93	16,77	15,32	15,86	13,99		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	20,62	19,73	18,17	19,13	19,62		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	38,42	39,28	42,36	42,59	46,35		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	34,27	38,78	35,97	35,67	26,24	<0,0001	<0,0001
Niveau d'Activité Physique, %						0,30	0,015
Elevé	35,60	34,03	35,55	35,48	36,81		
Modéré	34,54	37,91	35,78	36,92	35,17		
Faible	18,94	17,30	17,22	16,62	15,29		
Manquant	10,92	10,76	11,44	10,99	12,74		
Traitement de la ménopause, %						0,14	<0,0001
Oui	9,08	9,61	12,27	11,09	12,53		
Non	84,65	83,59	82,72	83,55	82,00		
Manquant	6,27	6,80	5,01	5,36	5,47		
Parité, %						0,008	<0,0001
Sans enfant	17,63	12,95	13,06	14,51	14,20		
Un enfant	19,03	16,64	17,51	16,75	17,89		
Deux enfants	37,69	42,23	39,84	40,30	40,56		
Plus de deux enfants	25,65	28,18	29,59	28,45	27,35		
Antécédents familiaux de cancers, %	51,43	52,85	51,25	52,51	53,23	0,29	0,52

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 10 : Tableau supplémentaire 3 Article 2 : Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 1	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1747,04 (573,34)	1803,04 (535,53)	1896,91 (554,73)	1977,80 (570,57)	2077,14 (589,17)	<0,0001	<0,0001
Ethanol, grammes/jour	7,14 (10,81)	7,17 (9,59)	6,72 (9,10)	7,40 (9,23)	7,04 (9,15)	<0,0001	0,14
score sPNNS-GS2	3,73 (3,20)	3,23 (3,22)	3,36 (3,12)	3,16 (3,25)	3,40 (3,14)	<0,0001	<0,0001
Score provégétarien	37,16 (5,95)	35,43 (5,64)	35,47 (5,59)	35,64 (5,59)	35,90 (5,52)	<0,0001	<0,0001
Régime particulier, %							
Omnivore	92,93	96,88	97,53	97,79	97,38	<0,0001	<0,0001
Pesco-Végétarien	3,27	1,41	1,56	1,41	1,63		
Végétarien	2,89	1,52	0,65	0,65	0,72		
Végan	0,91	0,19	0,27	0,15	0,27		
score PANDiet (/100)	66,03 (7,98)	65,45 (7,39)	65,82 (7,61)	65,94 (7,76)	65,94 (8,16)	0,04	0,06
Glucides (en % de l'AESA)	37,54 (7,91)	37,89 (7,16)	38,36 (6,93)	39,30 (7,00)	40,95 (7,22)	<0,0001	<0,0001
Lipides (en % de l'AESA)	43,68 (7,81)	42,62 (6,86)	42,13 (6,83)	41,17 (6,82)	39,95 (7,10)	<0,0001	<0,0001
Protéines (en % de l'AESA)	18,47 (4,09)	19,15 (3,77)	19,11 (3,60)	19,06 (3,46)	18,55 (3,46)	<0,0001	<0,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,38 (0,17)	0,32 (0,13)	0,32 (0,12)	32 (0,12)	0,33 (0,12)	<0,0001	<0,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,39 (0,26)	0,25 (0,20)	0,22 (0,18)	0,19 (0,17)	0,15 (0,15)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	38,30	13,76	8,78	5,59	3,04	<0,0001	<0,0001
Proportion d'AUT dans le régime	0,15 (0,08)	0,15 (0,08)	0,15 (0,07)	0,14 (0,07)	0,14 (0,07)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments transformés dans le régime	0,09 (0,05)	0,09 (0,05)	0,09 (0,04)	0,09 (0,05)	0,09 (0,05)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments bruts dans le régime	0,74 (0,09)	0,73 (0,09)	0,74 (0,08)	0,74 (0,08)	0,75 (0,08)	<0,0001	<0,0001

AESA: Apport Energétique Sans Alcool; AUT: Aliments Ultra-Transformés ; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives; score PANDiet: Probability of Adequate Nutrient Intake score ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 11 : [Tableau supplémentaire 4 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 2	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Age, années, moyenne (ET)	59,50 (7,37)	59,48 (7,19)	60,34 (7,27)	60,81 (7,24)	62,29 (7,52)	<0,0001	<0,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						0,42	0,0002
<€1200	10,57	9,20	8,44	8,90	9,35		
€1200-1800	22,56	22,28	20,34	21,10	21,86		
€1800-2700	27,01	28,10	28,90	28,33	28,10		
>€2700	33,02	34,60	35,06	34,07	31,29		
Ne souhaite pas répondre	6,85	5,82	7,26	7,60	9,39		
Statut Tabagique, %						0,008	0,018
Fumeur	9,43	10,19	9,43	8,29	7,64		
Ancien fumeur	41,35	43,16	42,40	42,93	41,63		
N'ayant jamais fumé	49,22	46,65	48,17	48,78	50,72		
Niveau de diplôme, %						0,0003	<0,0001
< Baccalauréat	24,34	24,18	24,41	28,67	32,05		
Baccalauréat	17,76	18,59	16,58	17,26	17,68		
>Baccalauréat	57,89	57,22	59,01	54,07	50,27		
Profession, %						<0,0001	<0,0001
Employé, ouvrier	13,69	12,36	12,17	11,56	11,67		
Profession intermédiaire	13,08	14,52	14,11	13,23	9,62		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	16,36	17,22	14,37	12,85	9,96		
Retraité	44,20	44,49	48,06	49,92	57,91		
Auto-entrepreneur, agriculteur	2,09	1,75	1,41	1,44	1,25		
Sans activité professionnelle	10,58	9,65	9,89	10,99	9,58		
Lieu de résidence %						<0,0001	<0,0001
Commune rurale	28,30	24,26	22,40	21,60	18,33		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	17,50	16,01	15,32	15,10	14,94		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	18,75	19,09	19,20	20,08	20,15		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	35,45	40,65	43,08	43,23	46,58		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	34,65	39,32	37,07	32,70	27,19	<0,0001	<0,0001
Niveau d'Activité Physique, %						0,10	<0,0001
Elevé	37,62	31,71	33,92	35,48	38,75		
Modéré	34,20	37,91	36,50	38,78	32,93		
Faible	17,57	19,43	18,56	15,17	14,64		
Manquant	10,61	10,95	11,03	10,57	13,69		
Traitement de la ménopause, %						<0,0001	<0,0001
Oui	8,81	10,18	11,70	11,36	12,53		
Non	84,19	82,34	82,95	83,78	83,25		
Manquant	6,99	7,48	5,36	4,86	4,22		
Parité, %						0,10	0,005
Sans enfant	16,15	13,82	14,24	13,82	14,32		
Un enfant	18,88	16,07	17,93	17,39	17,55		
Deux enfants	38,87	41,89	38,40	39,73	41,74		
Plus de deux enfants	26,10	28,22	29,43	29,05	26,40		
Antécédents familiaux de cancers, %	50,40	52,55	52,51	53,80	52,02	0,15	0,17

ET: Ecart-type ; NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 12: [Tableau supplémentaire 5 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 2	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1734,32 (558,76)	1778,15 (547,38)	1847,42 (531,51)	1978,06 (551,13)	2163,98 (589,24)	<0,0001	<0,0001
Ethanol, grammes/jour	5,61 (7,77)	7,15 (9,42)	7,21 (9,43)	7,82 (10,51)	7,68 (10,45)	<0,0001	<0,0001
score sPNNS-GS2	3,92 (2,93)	3,10 (3,13)	3,21 (3,30)	3,23 (3,25)	3,42 (3,27)	<0,0001	<0,0001
Score provégétarien	36,95 (6,09)	35,28 (5,63)	35,45 (5,54)	35,57 (5,52)	36,35 (5,51)	<0,0001	<0,0001
Régime particulier, %							
Omnivore	93,53	97,30	97,11	97,15	97,41	<0,0001	<0,0001
Pesco-Végétarien	2,55	1,33	1,44	2,09	1,86		
Végétarien	3,12	1,06	1,14	0,53	0,57		
Végan	0,80	0,30	0,30	0,23	0,15		
score PANDiet (/100)	66,23 (7,78)	65,28 (7,45)	65,81 (7,46)	66,08 (7,93)	65,78 (8,24)	<0,0001	0,0001
Glucides (en % de l'AESA)	38,68 (7,60)	37,66 (7,02)	38,07 (7,23)	38,68 (6,95)	40,95 (7,51)	<0,0001	<0,0001
Lipides (en % de l'AESA)	42,69 (7,47)	42,76 (6,90)	42,35 (7,17)	41,74 (6,87)	40,02 (7,25)	<0,0001	<0,0001
Protéines (en % de l'AESA)	18,22 (3,81)	19,19 (3,69)	19,20 (3,64)	19,16 (3,59)	18,57 (3,63)	<0,0001	<0,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,37 (0,16)	0,32 (0,13)	0,32 (0,12)	0,32 (0,12)	0,34 (0,12)	<0,0001	<0,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,41 (0,24)	0,26 (0,20)	0,21 (0,18)	0,18 (0,17)	0,14 (0,15)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	38,99	13,84	7,83	5,78	3,04	<0,0001	<0,0001
Proportion d'AUT dans le régime	0,15 (0,08)	0,15 (0,07)	0,15 (0,07)	0,15 (0,07)	0,14 (0,07)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments transformés dans le régime	0,09 (0,05)	0,10 (0,05)	0,09 (0,05)	0,09 (0,05)	0,09 (0,05)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments bruts dans le régime	0,74 (0,09)	0,73 (0,09)	0,74 (0,08)	0,74 (0,08)	0,76 (0,08)	<0,0001	<0,0001

AESA: Apport Energétique Sans Alcool; AUT: Aliments Ultra-Transformés ; NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives ; PANDiet score: Probability of Adequate Nutrient Intake score ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 13: [Tableau supplémentaire 6 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 3, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 3	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Age, années, moyenne (ET)	60,35 (7,76)	60,46 (7,51)	60,48 (7,42)	60,36 (7,17)	60,76 (7,08)	0,14	0,26
Revenu mensuel par unité de consommation, %						0,27	<0,0001
<€1200	10,88	10,15	8,75	8,37	8,33		
€1200-1800	23,32	21,98	21,06	19,62	22,17		
€1800-2700	26,40	27,60	28,40	29,05	28,97		
>€2700	30,96	32,43	35,44	36,50	32,70		
Ne souhaite pas répondre	8,44	7,83	6,35	6,46	7,83		
Statut Tabagique, %						0,05	<0,0001
Fumeur	11,91	9,16	8,06	8,29	7,57		
Ancien fumeur	37,73	44,03	42,59	43,38	43,73		
N'ayant jamais fumé	50,36	46,81	49,35	48,33	48,71		
Niveau de diplôme, %						<0,0001	<0,0001
< Baccalauréat	31,99	28,44	24,75	23,95	24,52		
Baccalauréat	19,32	16,92	17,57	17,87	16,20		
>Baccalauréat	48,69	54,64	57,68	58,17	59,28		
Profession, %						0,06	<0,0001
Employé, ouvrier	15,37	12,55	10,61	10,95	11,98		
Profession intermédiaire	11,60	13,46	14,07	13,35	12,09		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	11,87	14,07	15,67	15,36	13,80		
Retraité	48,80	48,52	48,29	48,63	50,34		
Auto-entrepreneur, agriculteur	1,22	1,83	1,56	1,63	1,71		
Sans activité professionnelle	11,15	9,59	9,81	10,08	10,08		
Lieu de résidence %						<0,0001	<0,0001
Commune rurale	19,89	20,27	21,29	24,18	29,24		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	19,21	19,51	19,66	19,77	19,13		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	14,23	13,61	16,65	16,12	18,25		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	46,67	46,62	42,40	39,92	33,38		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	42,60	41,37	35,32	30,27	21,37	<0,0001	<0,0001
Niveau d'Activité Physique, %						<0,0001	<0,0001
Elevé	30,77	31,86	34,30	38,02	42,51		
Modéré	34,84	37,30	37,26	37,11	33,80		
Faible	21,91	18,52	17,72	15,17	12,05		
Manquant	12,48	12,32	10,72	9,70	11,63		
Traitement de la ménopause, %						0,02	0,01
Oui	10,22	10,14	11,58	12,27	10,37		
Non	82,71	84,28	83,02	82,07	84,43		
Manquant	7,07	5,58	5,39	5,66	5,20		
Parité, %						<0,0001	0,004
Sans enfant	16,41	15,23	14,28	13,60	12,84		
Un enfant	18,09	18,53	17,74	16,14	17,32		
Deux enfants	39,02	39,65	39,54	40,60	41,82		
Plus de deux enfants	26,48	26,59	28,45	29,66	28,03		
Antécédents familiaux de cancers, %	52,64	50,57	54,14	53,31	50,61	0,67	0,03

ET: Ecart-type ; NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 14: [Tableau supplémentaire 7 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 3	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1824,46 (577,97)	1856,00 (582,40)	1888,53 (568,44)	1906,08 (559,76)	2026,90 (576,70)	<0,0001	<0,0001
Ethanol, grammes/jour	7,06 (10,55)	6,86 (9,69)	7,15 (9,15)	7,15 (9,24)	7,25 (9,30)	<0,0001	0,64
score sPNNS-GS2	2,83 (3,22)	3,24 (3,13)	3,34 (3,20)	3,59 (3,20)	3,89 (3,12)	<0,0001	<0,0001
Score provégétarien	34,16 (5,38)	34,87 (5,36)	35,64 (5,38)	36,49 (5,52)	38,45 (5,86)	<0,0001	<0,0001
Régime particulier, %						<0,0001	<0,0001
Omnivore	97,53	97,45	97,30	96,96	93,27		
Pesco-Végétarien	1,41	1,33	1,37	1,63	3,54		
Végétarien	0,91	0,91	1,03	1,10	2,47		
Végan	0,15	0,30	0,30	0,30	0,72		
score PANDiet (/100)	64,66 (7,91)	65,35 (7,61)	65,48 (7,56)	66,49 (7,69)	67,19 (7,89)	<0,0001	<0,0001
Glucides (en % de l'AESA)	38,66 (7,66)	38,91 (7,23)	38,59 (7,33)	38,97 (7,21)	38,91 (7,33)	0,48	0,23
Lipides (en % de l'AESA)	41,37 (7,33)	41,43 (7,06)	42,03 (7,11)	41,99 (7,06)	42,73 (7,38)	<0,0001	<0,0001
Protéines (en % de l'AESA)	19,56 (3,88)	19,24 (3,69)	18,97 (3,57)	18,62 (3,56)	17,95 (3,56)	<0,0001	<0,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,30 (0,12)	0,31 (0,12)	0,32 (0,12)	0,34 (0,13)	0,39 (0,16)	<0,0001	<0,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,10 (0,14)	0,18 (0,18)	0,24 (0,19)	0,28 (0,19)	0,40 (0,22)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	2,62	7,07	11,06	15,25	33,46	<0,0001	<0,0001
Proportion d'AUT dans le régime	0,16 (0,09)	0,15 (0,07)	0,15 (0,07)	0,14 (0,07)	0,13 (0,06)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments transformés dans le régime	0,10 (0,05)	0,09 (0,05)	0,09 (0,05)	0,09 (0,04)	0,09 (0,05)	0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments bruts dans le régime	0,72 (0,10)	0,74 (0,08)	0,74 (0,08)	0,75 (0,08)	0,76 (0,08)	<0,0001	<0,0001

AESA: Apport Energétique Sans Alcool; AUT: Aliments Ultra-Transformés ; NMF: Factorisation par Matrices Non-négatives; PANDiet score: Probability of Adequate Nutrient Intake score ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 15: [Tableau supplémentaire 8 Article 2] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 4	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Age, années, moyenne (ET)	61,06 (7,09)	60,26 (7,34)	60,49 (7,41)	60,46 (7,54)	60,16 (7,54)	<0,0001	0,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						<0,0001	<0,0001
<€1200	11,60	8,86	9,51	8,82	7,68		
€1200-1800	23,70	23,84	20,76	20,53	19,32		
€1800-2700	27,77	27,26	28,78	29,16	27,45		
>€2700	28,79	33,38	33,31	34,64	37,91		
Ne souhaite pas répondre	8,14	6,65	7,64	6,84	7,64		
Statut Tabagique, %						0,65	<0,0001
Fumeur	10,76	9,85	8,56	8,06	7,76		
Ancien fumeur	39,33	41,10	42,47	43,57	44,98		
N'ayant jamais fumé	49,90	49,05	48,97	48,37	47,26		
Niveau de diplôme, %						<0,0001	<0,0001
< Baccalauréat	34,46	25,74	25,67	26,88	20,91		
Baccalauréat	18,03	18,78	17,68	17,68	15,70		
>Baccalauréat	47,51	55,48	56,65	55,44	63,38		
Profession, %						0,002	<0,0001
Employé, ouvrier	13,43	12,40	12,28	12,62	10,72		
Profession intermédiaire	9,97	12,36	13,38	14,03	14,83		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	10,46	14,56	14,56	14,07	17,11		
Retraité	53,63	48,59	48,40	48,17	45,78		
Auto-entrepreneur, agriculteur	1,52	1,29	1,90	1,67	1,56		
Sans activité professionnelle	10,99	10,80	9,47	9,43	10,0		
Lieu de résidence %						<0,0001	<0,0001
Commune rurale	25,33	23,76	23,84	21,60	20,34		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	16,58	16,62	15,67	14,98	15,02		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	19,21	18,71	20,19	20,19	18,97		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	38,87	40,91	40,30	43,23	45,67		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	42,15	37,57	33,54	33,31	24,37	<0,0001	<0,0001
Niveau d'Activité Physique, %						0,23	0,0004
Elevé	36,40	34,18	37,03	33,88	35,97		
Modéré	32,41	36,88	35,89	37,53	37,60		
Faible	18,94	17,91	16,43	16,73	15,36		
Manquant	12,25	11,03	10,65	11,86	11,06		
Traitement de la ménopause, %						0,004	<0,0001
Oui	8,78	10,18	10,82	11,13	13,67		
Non	86,28	83,67	83,71	83,21	79,64		
Manquant	4,94	6,15	5,47	5,66	6,68		
Parité, %						0,02	0,037
Sans enfant	15,46	14,70	14,01	13,06	15,12		
Un enfant	19,00	17,81	18,00	17,47	15,53		
Deux enfants	38,68	39,19	39,92	41,82	41,02		
Plus de deux enfants	26,86	28,29	28,07	27,65	28,33		
Antécédents familiaux de cancers, %	53,52	52,81	52,59	51,33	51,03	0,04	0,33

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 16: [Tableau supplémentaire 9 Article 2] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 4	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	2629	2630	2630	2630	2630		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1838,97 (575,89)	1891,76 (573,98)	1945,00 (592,50)	1916,54 (575,73)	1909,70 (562,48)	<0,0001	<0,0001
Ethanol, grammes/jour	7,45 (10,76)	7,08 (9,43)	6,86 (9,34)	7,15 (9,53)	6,94 (8,82)	0,24	0,20
score sPNNS-GS2	3,22 (3,24)	3,37 (3,21)	3,46 (3,18)	3,34 (3,14)	3,48 (3,18)	0,04	0,02
Score provégétarien	35,35 (5,79)	36,21 (5,91)	36,33 (5,84)	35,74 (5,51)	35,98 (5,36)	<0,0001	<0,0001
Régime particulier, %	96,61	96,46	95,48	97,07	96,88	0,12	0,20
Omnivore	1,64	1,86	2,32	1,52	1,94		
Pesco-Végétarien	1,41	1,29	1,71	1,06	0,95		
Végétarien	0,34	0,38	0,49	0,34	0,23		
score PANDiet (/100)	65,57 (7,85)	66,01 (7,67)	65,87 (7,79)	65,75 (7,83)	65,97 (7,79)	0,17	0,25
Glucides (en % de l'AESA)	38,43 (7,72)	38,51 (7,07)	38,98 (7,21)	38,89 (7,34)	39,23 (7,39)	0,0004	0,0002
Lipides (en % de l'AESA)	41,90 (7,52)	42,44 (7,12)	41,99 (7,06)	41,72 (7,11)	41,50 (7,18)	0,0001	<0,0001
Protéines (en % de l'AESA)	19,29 (3,87)	18,65 (3,73)	18,60 (3,73)	18,97 (3,54)	18,84 (3,55)	<0,0001	<0,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,32 (0,14)	0,34 (0,14)	0,35 (0,14)	0,33 (0,12)	0,33 (0,12)	<0,0001	<0,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,23 (0,22)	0,28 (0,23)	0,29 (0,23)	0,22 (0,19)	0,18 (0,16)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	15,44	20,46	19,43	9,70	4,45	<0,0001	<0,0001
Proportion d'AUT dans le régime	0,16 (0,08)	0,15 (0,07)	0,15 (0,07)	0,14 (0,07)	0,13 (0,06)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments transformés dans le régime	0,10 (0,05)	0,09 (0,05)	0,09 (0,04)	0,09 (0,05)	0,08 (0,04)	<0,0001	<0,0001
Proportion d'aliments bruts dans le régime	0,73 (0,09)	0,73 (0,09)	0,74 (0,08)	0,75 (0,08)	0,76 (0,07)	<0,0001	<0,0001

AESA: Apport Energétique Sans Alcool; AUT: Aliments Ultra-Transformés ; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives; score PANDiet: Probability of Adequate Nutrient Intake score ; sPNNS-GS2: Simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2

[1]P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi[2] (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 17: [Tableau supplémentaire 10 Article 2] Exposition alimentaire aux pesticides estimée (en µg/kg de poids/jour) selon les quintiles des composantes NMF 1 et 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 1	**Q1**	**N=2629**	**Q2**	**N=2630**	**Q3**	**N=2630**	**Q4**	**N=2630**	**Q5**	**N=2630**
Variable	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**
Acetamiprid	0,0378	0,0642	0,0513	0,0671	0,0575	0,0733	0,0670	0,0783	0,0851	0,0956
Anthraquinone	0,0004	0,0009	0,0005	0,0011	0,0005	0,0011	0,0006	0,0020	0,0006	0,0020
Azadirachtin	0,0005	0,0007	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
Azoxystrobin	0,0169	0,0180	0,0306	0,0204	0,0435	0,0328	0,0551	0,0400	0,0793	0,0679
Boscalid	0,0695	0,0751	0,1010	0,0780	0,1263	0,0931	0,1501	0,0966	0,2083	0,1457
Carbendazim	0,0393	0,0479	0,0486	0,0502	0,0541	0,0542	0,0623	0,0577	0,0775	0,0710
Chlorpropham	0,0360	0,0520	0,0543	0,0526	0,0614	0,0571	0,0695	0,0567	0,0831	0,0762
Chlorpyrifos	0,0319	0,0380	0,0477	0,0414	0,0635	0,0427	0,0847	0,0456	0,1488	0,0818
Cypermethrin	0,0618	0,0919	0,0758	0,0966	0,0834	0,1046	0,0971	0,1118	0,1222	0,1357
Cyprodinil	0,0439	0,0606	0,0614	0,0596	0,0785	0,0994	0,0926	0,0724	0,1341	0,1122
Difenoconazole	0,0102	0,0124	0,0149	0,0125	0,0184	0,0155	0,0221	0,0171	0,0294	0,0224
Dimethoate Ometoate	0,0065	0,0103	0,0086	0,0108	0,0100	0,0124	0,0118	0,0129	0,0162	0,0174
Fenhexamid	0,0494	0,0932	0,0802	0,1075	0,0988	0,1326	0,1241	0,1420	0,1797	0,1939
Glyphosate	0,0021	0,0042	0,0030	0,0043	0,0035	0,0039	0,0041	0,0047	0,0049	0,0060
Imazalil	0,0671	0,0490	0,2727	0,0740	0,5523	0,1135	0,9877	0,1862	2,3555	1,4285
Imidacloprid	0,0394	0,0458	0,0526	0,0482	0,0688	0,0569	0,1009	0,0709	0,1343	0,0975
Iprodione	0,0751	0,1369	0,1148	0,1482	0,1485	0,1505	0,1814	0,1544	0,2754	0,2394
Lambda-Cyhalothrin	0,0058	0,0082	0,0086	0,0087	0,0109	0,0092	0,0130	0,0089	0,0196	0,0144
Malathion	0,0001	0,0002	0,0002	0,0005	0,0003	0,0003	0,0004	0,0004	0,0006	0,0004
Methamidophos	0,0001	0,0002	0,0002	0,0003	0,0002	0,0003	0,0003	0,0004	0,0003	0,0003
Profenofos	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0000	0,0001	0,0001
Pyrethrins	0,0020	0,0019	0,0019	0,0017	0,0019	0,0015	0,0020	0,0016	0,0021	0,0019
Spinosad	0,2176	0,2415	0,1628	0,1736	0,1609	0,1682	0,1583	0,1595	0,1574	0,1718
Tebuconazole	0,0182	0,0333	0,0271	0,0368	0,0356	0,0399	0,0435	0,0389	0,0681	0,0637
Thiabendazole	0,0322	0,0240	0,1039	0,0339	0,1978	0,0532	0,3552	0,0878	0,7540	0,4314

Composante NMF 2	**Q1**	**N=2629**	**Q2**	**N=2630**	**Q3**	**N=2630**	**Q4**	**N=2630**	**Q5**	**N=2630**
Variable	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**
Acetamiprid	0,0356	0,0614	0,0476	0,0722	0,0571	0,0740	0,0677	0,0814	0,0907	0,0875
Anthraquinone	0,0004	0,0009	0,0005	0,0011	0,0006	0,0012	0,0006	0,0020	0,0006	0,0020
Azadirachtin	0,0005	0,0006	0,0003	0,0004	0,0003	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0005
Azoxystrobin	0,0174	0,0305	0,0285	0,0251	0,0405	0,0315	0,0542	0,0353	0,0848	0,0614
Boscalid	0,0367	0,0298	0,0713	0,0263	0,1078	0,0333	0,1546	0,0472	0,2848	0,1410
Carbendazim	0,0370	0,0454	0,0459	0,0531	0,0544	0,0554	0,0635	0,0602	0,0811	0,0651
Chlorpropham	0,0209	0,0270	0,0430	0,0340	0,0611	0,0457	0,0812	0,0631	0,0980	0,0855
Chlorpyrifos	0,0492	0,0648	0,0577	0,0494	0,0701	0,0542	0,0829	0,0588	0,1167	0,0787
Cypermethrin	0,0629	0,0891	0,0742	0,1048	0,0848	0,1079	0,0976	0,1181	0,1208	0,1236
Cyprodinil	0,0213	0,0161	0,0399	0,0146	0,0615	0,0200	0,0911	0,0302	0,1965	0,1370
Difenoconazole	0,0075	0,0077	0,0126	0,0088	0,0175	0,0115	0,0228	0,0141	0,0346	0,0257
Dimethoate Ometoate	0,0060	0,0089	0,0077	0,0103	0,0093	0,0107	0,0113	0,0120	0,0188	0,0189
Fenhexamid	0,0218	0,0228	0,0455	0,0325	0,0727	0,0513	0,1178	0,0897	0,2744	0,2295
Glyphosate	0,0017	0,0026	0,0028	0,0044	0,0036	0,0042	0,0043	0,0047	0,0053	0,0064
Imazalil	0,6330	1,3367	0,6091	0,6643	0,7472	0,7274	0,8998	0,8185	1,3462	1,2753
Imidacloprid	0,0686	0,0787	0,0671	0,0671	0,0742	0,0700	0,0818	0,0709	0,1043	0,0810
Iprodione	0,0305	0,0318	0,0691	0,0305	0,1134	0,0428	0,1767	0,0672	0,4054	0,2678
Lambda- Cyhalothrin	0,0035	0,0035	0,0063	0,0032	0,0093	0,0040	0,0132	0,0052	0,0257	0,0161
Malathion	0,0002	0,0003	0,0002	0,0002	0,0003	0,0005	0,0004	0,0004	0,0005	0,0006
Methamidophos	0,0001	0,0003	0,0002	0,0002	0,0002	0,0003	0,0003	0,0004	0,0003	0,0004
Profenofos	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0001
Pyrethrins	0,0020	0,0017	0,0018	0,0014	0,0019	0,0016	0,0021	0,0020	0,0021	0,0019
Spinosad	0,2259	0,2289	0,1665	0,1786	0,1511	0,1575	0,1509	0,1660	0,1624	0,1839
Tebuconazole	0,0095	0,0085	0,0181	0,0088	0,0273	0,0124	0,0407	0,0194	0,0968	0,0749
Thiabendazole	0,2161	0,4113	0,2139	0,2130	0,2605	0,2423	0,3092	0,2562	0,4436	0,3908

ET : Ecart-type ; Moy : moyenne ; Q : Quintile ; NMF : Factorisation par Matrices Non-négatives.

Annexe 18: [Tableau supplémentaire 11 Article 2] Exposition alimentaire aux pesticides estimée (en µg/kg de poids/jour) selon les quintiles des composantes NMF 3 et 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=13 149)

Composante NMF 3	**Q1**	**N=2629**	**Q2**	**N=2630**	**Q3**	**N=2630**	**Q4**	**N=2630**	**Q5**	**N=2630**
Variable	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**
Acetamiprid	0,0197	0,0163	0,0419	0,0305	0,0609	0,0480	0,0811	0,0768	0,0951	0,1322
Anthraquinone	0,0005	0,0019	0,0005	0,0012	0,0006	0,0012	0,0006	0,0019	0,0005	0,0012
Azadirachtin	0,0002	0,0002	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0004	0,0004	0,0008	0,0007
Azoxystrobin	0,0535	0,0495	0,0481	0,0484	0,0445	0,0435	0,0433	0,0413	0,0360	0,0418
Boscalid	0,1472	0,1184	0,1339	0,1106	0,1304	0,1033	0,1295	0,1124	0,1143	0,1092
Carbendazim	0,0261	0,0180	0,0427	0,0248	0,0573	0,0375	0,0725	0,0570	0,0834	0,0963
Chlorpropham	0,0806	0,0764	0,0683	0,0599	0,0620	0,0563	0,0537	0,0536	0,0396	0,0506
Chlorpyrifos	0,0600	0,0587	0,0700	0,0548	0,0768	0,0571	0,0844	0,0674	0,0855	0,0856
Cypermethrin	0,0252	0,0171	0,0600	0,0389	0,0897	0,0664	0,1202	0,1067	0,1451	0,1874
Cyprodinil	0,0925	0,1137	0,0863	0,0885	0,0820	0,0806	0,0789	0,0789	0,0708	0,0769
Difenoconazole	0,0180	0,0187	0,0182	0,0175	0,0191	0,0148	0,0202	0,0159	0,0195	0,0206
Dimethoate Ometoate	0,0049	0,0080	0,0082	0,0093	0,0107	0,0097	0,0137	0,0138	0,0157	0,0198
Fenhexamid	0,1215	0,1720	0,1159	0,1556	0,1039	0,1321	0,1022	0,1347	0,0887	0,1234
Glyphosate	0,0039	0,0058	0,0036	0,0043	0,0037	0,0046	0,0035	0,0050	0,0030	0,0038
Imazalil	0,9341	1,1924	0,9155	1,0615	0,8451	0,9700	0,8259	1,0113	0,7149	0,9357
Imidacloprid	0,0598	0,0686	0,0690	0,0632	0,0793	0,0691	0,0909	0,0755	0,0970	0,0895
Iprodione	0,1638	0,1520	0,1703	0,1887	0,1623	0,1790	0,1579	0,1965	0,1409	0,1946
Lambda-Cyhalothrin	0,0117	0,0093	0,0121	0,0111	0,0118	0,0107	0,0117	0,0118	0,0106	0,0126
Malathion	0,0004	0,0004	0,0003	0,0004	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0006
Methamidophos	0,0003	0,0003	0,0003	0,0004	0,0002	0,0003	0,0002	0,0003	0,0002	0,0003
Profenofos	0,0001	0,0001	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Pyrethrins	0,0016	0,0017	0,0016	0,0013	0,0018	0,0016	0,0020	0,0015	0,0028	0,0022
Spinosad	0,0182	0,0117	0,0604	0,0177	0,1171	0,0222	0,2039	0,0363	0,4571	0,2250
Tebuconazole	0,0388	0,0402	0,0417	0,0490	0,0395	0,0462	0,0383	0,0515	0,0342	0,0473
Thiabendazole	0,3220	0,3558	0,3083	0,3255	0,2874	0,2980	0,2845	0,3487	0,2411	0,2845

Composante NMF 4	**Q1**	**N=2629**	**Q2**	**N=2630**	**Q3**	**N=2630**	**Q4**	**N=2630**	**Q5**	**N=2630**
Variable	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**	**Moy**	**ET**
Acetamiprid	0,0127	0,0127	0,0152	0,0101	0,0295	0,0171	0,0661	0,0228	0,1753	0,1045
Anthraquinone	0,0003	0,0006	0,0005	0,0010	0,0006	0,0013	0,0006	0,0012	0,0008	0,0026
Azadirachtin	0,0004	0,0005	0,0004	0,0005	0,0004	0,0005	0,0004	0,0005	0,0004	0,0004
Azoxystrobin	0,0438	0,0528	0,0372	0,0364	0,0432	0,0420	0,0475	0,0417	0,0538	0,0504
Boscalid	0,1185	0,1231	0,1081	0,0816	0,1281	0,1032	0,1375	0,1102	0,1629	0,1251
Carbendazim	0,0169	0,0131	0,0231	0,0111	0,0374	0,0151	0,0623	0,0174	0,1424	0,0753
Chlorpropham	0,0577	0,0650	0,0541	0,0541	0,0587	0,0681	0,0642	0,0579	0,0695	0,0607
Chlorpyrifos	0,0454	0,0562	0,0449	0,0359	0,0615	0,0448	0,0831	0,0524	0,1417	0,0797
Cypermethrin	0,0161	0,0135	0,0245	0,0116	0,0474	0,0189	0,0978	0,0261	0,2544	0,1475
Cyprodinil	0,0823	0,1269	0,0655	0,0565	0,0782	0,0714	0,0847	0,0776	0,0996	0,0928
Difenoconazole	0,0135	0,0191	0,0134	0,0117	0,0175	0,0169	0,0200	0,0150	0,0307	0,0186
Dimethoate Ometoate	0,0035	0,0054	0,0038	0,0044	0,0066	0,0072	0,0119	0,0098	0,0273	0,0176
Fenhexamid	0,1199	0,1878	0,0755	0,0942	0,0952	0,1226	0,1156	0,1459	0,1261	0,1519
Glyphosate	0,0030	0,0044	0,0032	0,0042	0,0035	0,0050	0,0039	0,0054	0,0042	0,0045
Imazalil	0,8251	1,3056	0,6978	0,7691	0,7886	0,8718	0,8893	0,9883	1,0347	1,1498
Imidacloprid	0,0357	0,0423	0,0590	0,0586	0,0779	0,0720	0,0868	0,0728	0,1365	0,0822
Iprodione	0,1558	0,2232	0,1223	0,1188	0,1506	0,1581	0,1669	0,1721	0,1996	0,2144
Lambda-Cyhalothrin	0,0101	0,0124	0,0089	0,0074	0,0112	0,0096	0,0124	0,0106	0,0154	0,0137
Malathion	0,0003	0,0004	0,0003	0,0005	0,0003	0,0004	0,0003	0,0004	0,0004	0,0004
Methamidophos	0,0002	0,0003	0,0002	0,0003	0,0002	0,0003	0,0003	0,0004	0,0003	0,0004
Profenofos	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0001	0,0001
Pyrethrins	0,0019	0,0018	0,0020	0,0017	0,0019	0,0016	0,0020	0,0016	0,0020	0,0018
Spinosad	0,1630	0,2428	0,1343	0,1672	0,1393	0,1509	0,1626	0,1488	0,2577	0,1803
Tebuconazole	0,0346	0,0503	0,0294	0,0289	0,0377	0,0416	0,0412	0,0492	0,0495	0,0576
Thiabendazole	0,2577	0,3656	0,2478	0,2952	0,2799	0,2853	0,3047	0,3047	0,3532	0,3542

ET : Ecart-type ; Moy : moyenne ; Q : Quintile ; NMF : Factorisation par Matrices Non-négatives.

Annexe 19 : [Tableau supplémentaire 12 Article 2] Corrélations de Spearman entre les apports de 33 groupes alimentaires et les composantes NMF (en continu), Etude NutriNet-Santé, 2014(N=13 149)

	Groupes alimentaires conventionnels				Groupes alimentaires biologiques			
Composantes NMF	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**
Aliments d'origine végétale								
légumes	0,06	**0,23**	**0,44**	*0,01	-0,19	**-0,22**	**0,69**	-0,10
soupes	0,07	0,11	0,14	0,02	-0,11	-0,17	**0,35**	-0,07
fruits	**0,38**	**0,60**	0,15	0,02	-0,10	-0,06	**0,37**	-0,08
jus de fruits	**0,28**	*-0,01	0,03	0,06	*0,00	-0,10	0,18	-0,01
noix	0,05	0,07	0,13	0,05	-0,09	-0,09	**0,21**	-0,04
pommes de terre	*0,02	0,08	*0,02	-0,05	-0,13	-0,18	**0,29**	-0,10
pain	0,05	0,04	-0,09	*0,00	-0,07	-0,07	0,08	-0,03
céréales	0,02	0,03	0,02	0,04	-0,14	-0,14	**0,21**	-0,06
produits complets	-0,03	-0,02	0,14	0,02	-0,13	-0,14	**0,25**	-0,05
huiles	*0,01	0,07	0,19	*0,00	-0,15	-0,13	**0,32**	-0,09
graines	*-0,02	*0,00	0,16	-0,02	-0,03	-0,02	0,18	-0,04
lait de soja	-0,03	-0,04	0,09	*-0,01	-0,06	-0,06	0,10	-0,02
légumineuses	-0,02	*0,00	0,10	*-0,01	-0,09	-0,08	0,16	-0,04
soja	-0,05	-0,03	0,11	*-0,01	-0,06	-0,04	0,12	-0,02
Aliments d'origine animale								
poissons et produits de la mer	0,05	0,10	0,04	0,03	-0,09	-0,11	0,16	-0,05
viande	0,05	0,09	-0,09	-0,02	-0,10	-0,13	0,16	-0,08
viande transformée	0,02	0,04	-0,07	*0,00	-0,13	-0,14	0,15	-0,08
volaille	*0,02	0,05	-0,06	*0,01	-0,11	-0,10	0,14	-0,05
œufs	*0,01	*0,02	0,04	*-0,01	-0,09	-0,10	0,17	-0,05
lait	0,05	0,02	-0,08	-0,06	-0,03	-0,03	*-0,01	-0,05
produits laitiers	0,12	0,12	-0,05	0,03	-0,08	-0,10	0,15	-0,06
fromages	0,03	0,05	*0,00	0,02	-0,13	-0,15	0,20	-0,07
desserts lactés	0,02	*0,00	-0,06	*-0,01	-0,05	-0,07	0,06	-0,04
beurre	0,02	0,04	-0,06	*-0,02	-0,13	-0,12	0,12	-0,07
Autres								
biscuits sucrés	*0,01	*0,01	-0,05	*0,00	-0,07	-0,08	0,08	-0,04
boisson chaudes	0,03	0,02	**0,23**	**0,49**	-0,17	-0,18	**0,28**	*-0,02
sodas	0,02	0,03	-0,06	-0,02	-0,02	-0,03	0,04	-0,02
produits sucrés	0,05	0,07	0,02	0,02	-0,14	-0,19	**0,29**	-0,09
fast food	0,03	*0,02	-0,02	0,02	-0,13	-0,16	0,21	-0,08
sauces	0,04	0,06	*-0,02	*0,00	-0,11	-0,14	0,19	-0,08
alcool	*-0,01	0,05	*0,00	*-0,01	-0,11	-0,11	0,15	-0,06
snacks	0,02	0,03	0,06	*0,01	-0,10	-0,11	0,18	-0,05
matières grasses	*0,00	*0,02	0,03	*-0,01	-0,11	-0,11	0,18	-0,06
eau	0,04	0,06	*0,01	-0,03				

*P-valeur de la corrélation >0.05 / NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives / Les valeurs en gras mettent en évidence les coefficients de corrélation > 0.20.

Les données de concentration en résidus de pesticides n'étaient disponibles que pour les aliments d'origine végétale.

Annexe 20: [Tableau supplémentaire 1 Article 3] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 1	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Femmes, %	74,70	75,07	75,59	75,60	80,85	<,0001	<,0001
Age, années, moyenne (ET)	52,71 (13,65)	51,68 (14,03)	52,15 (14,00)	53,56 (13,89)	54,54 (14,18)	<,0001	<,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						0,001	<,0001
<€1200	13,94	11,62	10,98	10,48	10,91		
€1200-1800	23,90	23,44	23,26	22,19	22,16		
€1800-2700	26,34	27,46	27,88	27,93	26,48		
>€2700	29,26	31,59	32,26	33,79	32,82		
Ne souhaite pas répondre	6,56	5,89	5,62	5,62	7,63		
Niveau de diplôme, %						0,03	0,0002
< Baccalauréat	21,07	19,70	18,99	20,40	21,68		
Baccalauréat	14,65	13,66	14,51	15,27	14,93		
>Baccalauréat	64,28	66,64	66,50	64,33	63,39		
Profession, %						0,04	<,0001
Employé, ouvrier	15,24	15,31	14,84	14,04	14,28		
Profession intermédiaire	14,31	15,51	16,51	15,90	14,34		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	21,87	23,67	23,02	21,64	17,92		
Retraité	33,25	32,14	33,42	36,70	39,91		
Auto-entrepreneur, agriculteur	2,74	2,18	1,56	1,58	1,42		
Sans activité professionnelle	12,59	11,2	10,64	10,14	12,11		
Statut marital, %							
Célibataire	13,83	12,72	12,37	11,93	13,06	0,0002	<,0001
Divorcé ou séparé	9,91	9,13	8,75	10,07	10,39		
Concubinage	19,31	19,96	19,40	17,25	15,48		
Marié	53,97	55,40	56,32	57,40	57,19		
Veuf	2,98	2,79	3,15	3,35	3,88		
Lieu de résidence %							
Commune rurale	24,19	23,96	22,57	21,40	19,69	<,0001	<,0001
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	15,92	15,67	15,39	15,43	14,31		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	18,81	17,93	18,25	18,58	18,98		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	41,08	42,44	43,80	44,59	47,02		
Statut Tabagique, %							
Fumeur	12,31	12,06	11,24	10,33	9,44	<,0001	<,0001
Ancien fumeur	41,59	38,66	37,85	40,71	39,70		
N'ayant jamais fumé	46,09	49,28	50,92	48,96	50,86		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	33,01	37,03	33,83	34,48	25,10	<,0001	<,0001
Niveau d'Activité Physique, %							
Elevé	33,60	30,90	31,74	33,97	36,14	0,48	<,0001
Modéré	35,07	38,86	37,71	36,32	35,99		
Faible	21,04	20,13	20,11	18,28	16,39		
Manquant	10,30	10,12	10,43	11,43	11,48		
Antécédents familiaux de diabète, %	20,71	20,51	21,73	20,64	20,78	0,43	0,86

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 21: [Tableau supplémentaire 2 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 1, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 1	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	P de tendance	P[a]
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1791 (600)	1844 (578)	1936 (598)	2012 (606)	2098 (626)	<,0001	<,0001
Ethanol, grammes/jour	8,57 (13,37)	8,40 (12,03)	8,21 (11,43)	8,69 (12,14)	7,91 (12,15)	<,0001	0,002
score sPNNS-GS2	3,21 (3,45)	2,55 (3,40)	2,58 (3,38)	2,59 (3,40)	2,94 (3,39)	<,0001	<,0001
Score provégétarien	37,41 (6,39)	35,48 (5,66)	35,49 (5,66)	35,75 (5,67)	36,16 (5,62)	<,0001	<,0001
Régime particulier, %						<,0001	<,0001
Omnivore	90,81	96,32	96,35	97,06	96,32		
Pesco-Végétarien	3,32	1,42	1,58	1,33	1,48		
Végétarien	3,89	1,67	1,39	1,08	1,35		
Végan	1,98	0,59	0,68	0,53	0,85		
score PANDiet (/100)	65,26 (8,26)	64,31 (7,56)	64,90 (7,61)	65,11 (7,81)	65,54 (8,18)	<,0001	<,0001
Glucides (en % de l'AESA)	38,45 (8,19)	38,81 (7,31)	39,37 (7,04)	40,28 (7,12)	41,70 (7,42)	<,0001	<,0001
Lipides (en % de l'AESA)	42,92 (7,78)	41,91 (6,87)	41,29 (6,63)	40,43 (6,68)	39,33 (7,03)	<,0001	<,0001
Protéines (en % de l'AESA)	18,35 (4,20)	18,96 (3,72)	18,97 (3,48)	18,85 (3,47)	18,43 (3,47)	<,0001	<,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,39 (0,19)	0,33 (0,14)	0,32 (0,13)	0,32 (0,13)	0,33 (0,13)	<,0001	<,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	0,36 (0,48)	0,11 (0,32)	0,07 (0,26)	0,05 (0,22)	0,03 (0,16)	<,0001	<,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,38 (0,26)	0,23 (0,20)	0,20 (0,18)	0,18 (0,16)	0,14 (0,14)	<,0001	<,0001

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives ; sPNNS GS2: simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 ; PANdiet: Diet Quality Index Based on the Probability of Adequate Nutrient Intake

Les données présentées pour toutes les variables quantitatives sont : moyenne (écart-type)

[a] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 22: [Tableau supplémentaire 3 Article 3] Caractéristiques sociodémographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 2	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Femmes, %	76,42	75,19	73,71	75,13	81,37	<,0001	<,0001
Age, années, moyenne (ET)	49,58 (14,11)	50,00 (14,01)	52,40 (13,91)	54,83 (13,47)	57,82 (12,67)	<,0001	<,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						<,0001	<,0001
<€1200	13,95	11,96	10,93	10,40	10,66		
€1200-1800	24,34	24,81	22,32	21,72	21,77		
€1800-2700	26,67	26,96	27,78	27,38	27,29		
>€2700	29,07	31,20	33,03	34,30	32,13		
Ne souhaite pas répondre	5,97	5,07	5,94	6,19	8,15		
Niveau de diplôme, %						<,0001	<,0001
< Baccalauréat	16,57	17,36	18,49	22,19	27,23		
Baccalauréat	14,13	14,46	14,13	14,45	15,84		
>Baccalauréat	69,30	68,18	67,38	63,37	56,92		
Profession, %						<,0001	<,0001
Employé, ouvrier	16,39	15,70	14,18	13,54	13,90		
Profession intermédiaire	15,87	17,39	16,43	14,87	12,01		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	24,96	26,19	22,91	19,93	14,13		
Retraité	26,45	27,50	33,95	39,24	48,27		
Auto-entrepreneur, agriculteur	2,80	2,15	1,59	1,73	1,21		
Sans activité professionnelle	13,53	11,07	10,93	10,69	10,47		
Statut marital, %						<,0001	<,0001
Célibataire	15,78	13,77	12,51	11,10	10,75		
Divorcé ou séparé	9,30	8,95	9,42	9,62	10,97		
Concubinage	21,90	22,02	18,49	16,02	12,97		
Marié	50,23	52,61	56,44	60,11	60,89		
Veuf	2,79	2,65	3,13	3,15	4,42		
Lieu de résidence %						<,0001	<,0001
Commune rurale	25,80	23,37	22,16	21,46	19,02		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	16,15	15,63	15,14	14,95	14,86		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	17,89	17,81	17,89	19,43	19,54		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	40,17	43,19	44,81	44,16	46,58		
Statut Tabagique, %						0,21	<,0001
Fumeur	11,74	12,93	11,46	10,40	8,83		
Ancien fumeur	36,73	38,24	40,21	41,54	41,79		
N'ayant jamais fumé	51,53	48,83	48,33	48,05	49,38		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	32,23	36,09	34,64	32,36	28,13	<,0001	<,0001
Niveau d'Activité Physique, %						0,47	<,0001
Elevé	33,14	29,74	30,33	34,11	39,02		
Modéré	36,00	38,82	38,03	37,01	34,08		
Faible	20,98	21,46	20,75	18,08	14,68		
Manquant	9,88	9,98	10,89	10,80	12,22		
Antécédents familiaux de diabète, %	20,25	19,84	21,38	20,82	22,07	0,01	0,004

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 23: [Tableau supplémentaire 4 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 2, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 2	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[a]**
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1762 (574)	1797 (560)	1906 (582)	2019 (605)	2196 (632)	<,0001	<,0001
Ethanol, grammes/jour	6,09 (8,89)	7,87 (10,91)	8,72 (12,28)	9,91 (3,99)	9,19 (14,01)	<,0001	<,0001
score sPNNS-GS2	3,40 (3,18)	2,51 (3,28)	2,44 (3,42)	2,52 (3,56)	3,01 (3,50)	<,0001	<,0001
Score provégétarien	37,30 (6,37)	35,48 (5,76)	35,35 (5,59)	35,74 (5,60)	36,42 (5,67)	<,0001	<,0001
Régime particulier, %							
Omnivore	91,15	96,06	96,56	96,82	96,26	<,0001	<,0001
Pesco-Végétarien	2,86	1,36	1,47	1,48	1,95		
Végétarien	3,89	1,83	1,42	1,08	1,15		
Végan	2,09	0,74	0,55	0,62	0,64		
score PANDiet (/100)	65,30 (8,05)	64,21 (7,56)	64,68 (7,51)	65,41 (7,88)	65,51 (8,39)	<,0001	<,0001
Glucides (en % de l'AESA)	40,15 (7,94)	39,07 (7,30)	38,98 (7,24)	39,28 (7,24)	41,11 (7,63)	<,0001	<,0001
Lipides (en % de l'AESA)	41,59 (7,55)	41,73 (6,73)	41,54 (6,85)	41,25 (6,96)	39,77 (7,29)	<,0001	<,0001
Protéines (en % de l'AESA)	17,86 (3,86)	18,84 (3,61)	19,11 (3,61)	19,09 (3,52)	18,67 (3,68)	<,0001	<,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,39 (0,19)	0,33 (0,14)	0,32 (0,13)	0,32 (0,13)	0,34 (0,13)	<,0001	<,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%, %	0,36 (0,48)	0,12 (0,33)	0,07 (0,25)	0,04 (0,21)	0,03 (0,17)	<,0001	<,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,39 (0,25)	0,24 (0,20)	0,19 (0,18)	0,16 (0,16)	0,14 (0,15)	<,0001	<,0001

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives ; sPNNS GS2: simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 ; PANdiet: Diet Quality Index Based on the Probability of Adequate Nutrient Intake

Les données présentées pour toutes les variables quantitatives sont : moyenne (écart-type)

[a] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 24: [Tableau supplémentaire 5 Article 3] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 3, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 3	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Femmes, %	65,15	72,66	78,48	81,81	83,72	<,0001	<,0001
Age, années, moyenne (ET)	51,94 (15,03)	51,00 (14,66)	52,26 (14,09)	53,67 (13,24)	55,76 (12,24)	<,0001	<,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						0,01	<,0001
<€1200	13,51	12,37	10,84	10,40	10,78		
€1200-1800	24,46	23,14	22,75	22,22	22,39		
€1800-2700	26,20	27,20	27,87	27,28	27,54		
>€2700	29,79	31,00	32,39	34,26	32,28		
Ne souhaite pas répondre	6,03	6,29	6,15	5,85	7,01		
Niveau de diplôme, %						<,0001	<,0001
< Baccalauréat	23,83	19,29	19,05	18,45	21,22		
Baccalauréat	16,33	14,69	13,08	14,80	14,12		
>Baccalauréat	59,85	66,02	67,86	66,76	64,66		
Profession, %						<,0001	<,0001
Employé, ouvrier	17,56	16,45	14,07	13,13	12,51		
Profession intermédiaire	14,13	16,31	16,52	15,75	13,86		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	19,62	22,81	23,73	22,88	19,09		
Retraité	34,81	31,32	32,94	35,82	40,53		
Auto-entrepreneur, agriculteur	1,58	1,86	1,88	1,68	2,48		
Sans activité professionnelle	12,31	11,25	10,86	10,74	11,53		
Statut marital, %						<,0001	<,0001
Célibataire	15,21	15,33	12,68	11,10	9,60		
Divorcé ou séparé	9,41	9,42	9,56	10,01	9,86		
Concubinage	18,81	19,84	19,35	17,61	15,78		
Marié	53,44	52,32	55,02	57,81	61,69		
Veuf	3,14	3,09	3,39	3,47	3,06		
Lieu de résidence %						<,0001	<,0001
Commune rurale	20,19	20,58	20,91	22,28	27,84		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	15,13	13,68	14,69	15,99	17,24		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	18,24	18,37	18,54	18,07	19,34		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	46,44	47,37	45,86	43,66	35,58		
Statut Tabagique, %						0,0001	<,0001
Fumeur	12,83	12,31	11,06	10,16	9,01		
Ancien fumeur	38,20	38,50	39,38	40,59	41,85		
N'ayant jamais fumé	48,97	49,19	49,57	49,25	49,14		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	41,06	38,68	32,92	28,53	22,25	<,0001	<,0001
Niveau d'Activité Physique, %							
Elevé	29,48	29,73	31,18	34,51	41,44	<,0001	<,0001
Modéré	34,53	37,86	38,89	37,54	35,11		
Faible	24,55	20,93	19,28	17,76	13,42		
Manquant	11,44	11,48	10,65	10,18	10,03		
Antécédents familiaux de diabète, %	21,31	21,10	20,26	20,43	21,27	0,43	0,63

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 25: [Tableau supplémentaire 6 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 3, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 3	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	P de tendance	P[a]
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1911 (640)	1889 (612)	1895 (588)	1935 (594)	2052 (611)	<,0001	<,0001
Ethanol, grammes/jour	9,53 (5,72)	8,07 (11,83)	7,97 (11,00)	8,19 (11,23)	8,04 (10,66)	<,0001	<,0001
score sPNNS-GS2	1,74 (3,55)	2,51 (3,34)	2,87 (3,28)	3,13 (3,30)	3,62 (3,29)	<,0001	<,0001
Score provégétarien	34,21 (5,38)	35,08 (5,53)	35,81 (5,51)	36,59 (5,70)	38,62 (6,12)	<,0001	<,0001
Régime particulier, %						<,0001	<,0001
Omnivore	97,26	96,24	96,08	95,27	92,00		
Pesco-Végétarien	0,77	1,45	1,61	1,91	3,39		
Végétarien	1,35	1,59	1,70	1,85	2,89		
Végan	0,62	0,71	0,62	0,97	1,71		
score PANDiet (/100)	63,31 (7,91)	64,30 (7,69)	64,99 (7,67)	65,56 (7,68)	66,95 (8,05)	<,0001	<,0001
Glucides (en % de l'AESA)	39,79 (7,82)	39,96 (7,38)	39,68 (7,39)	39,60 (7,26)	39,57 (7,72)	<,0001	0,02
Lipides (en % de l'AESA)	40,43 (7,11)	40,60 (6,90)	41,15 (6,97)	41,51 (6,91)	42,19 (7,54)	<,0001	<,0001
Protéines (en % de l'AESA)	19,42 (3,81)	19,05 (3,67)	18,77 (3,52)	18,49 (3,58)	17,84 (3,65)	<,0001	<,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,30 (0,12)	0,32 (0,14)	0,33 (0,13)	0,35 (0,14)	0,40 (0,17)	<,0001	<,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%	0,02 (0,14)	0,06 (0,24)	0,09 (0,29)	0,14 (0,35)	0,31 (0,46)	<,0001	<,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,08 (0,13)	0,17 (0,17)	0,21 (0,19)	0,27 (0,20)	0,38 (0,22)	<,0001	<,0001

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives ; sPNNS GS2: simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 ; PANdiet: Diet Quality Index Based on the Probability of Adequate Nutrient Intake

Les données présentées pour toutes les variables quantitatives sont : moyenne (écart-type)

[a] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 26: [Tableau supplémentaire 7 Article 3] Caractéristiques socio-démographiques des participants selon les quintiles de la composante NMF 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 4	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[1]**
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Femmes, %	62,78	71,60	78,15	80,87	88,41	<,0001	<,0001
Age, années, moyenne (ET)	55,86 (13,18)	52,23 (14,14)	51,29 (14,46)	52,58 (14,15)	52,67 (13,55)	<,0001	<,0001
Revenu mensuel par unité de consommation, %						<,0001	<,0001
<€1200	12,60	11,80	12,16	10,93	10,42		
€1200-1800	24,51	24,78	22,19	22,31	21,18		
€1800-2700	27,13	26,88	27,38	27,67	27,02		
>€2700	29,20	30,88	32,15	32,92	34,57		
Ne souhaite pas répondre	6,56	5,66	6,12	6,16	6,82		
Niveau de diplôme, %						<,0001	<,0001
< Baccalauréat	29,22	20,35	17,61	18,73	15,92		
Baccalauréat	15,90	14,86	14,52	14,28	13,45		
>Baccalauréat	54,88	64,79	67,86	66,98	70,63		
Profession, %						<,0001	<,0001
Employé, ouvrier	14,86	15,40	15,02	14,58	13,84		
Profession intermédiaire	11,74	15,83	15,60	16,83	16,59		
Cadres ou professions intellectuelles supérieures	16,24	21,75	23,76	22,20	24,17		
Retraité	44,20	33,67	31,46	34,09	32,01		
Auto-entrepreneur, agriculteur	2,15	1,56	2,01	1,86	1,89		
Sans activité professionnelle	10,81	11,80	12,15	10,43	11,50		
Statut marital, %						<,0001	<,0001
Célibataire	10,78	13,48	14,30	12,63	12,72		
Divorcé ou séparé	9,50	9,33	8,98	9,62	10,83		
Concubinage	14,69	19,17	21,14	18,90	17,49		
Marié	61,71	54,81	52,43	55,70	55,63		
Veuf	3,32	3,21	3,15	3,15	3,32		
Lieu de résidence %						<,0001	<,0001
Commune rurale	25,42	23,22	21,90	21,11	20,16		
Unité urbaine de plus de 20 000 habitants	17,21	15,45	14,58	15,13	14,36		
Unité urbaine de 20 000 à 200 000 habitants	18,49	18,46	18,87	18,23	18,49		
Unité urbaine de plus de 200 000 habitants	38,88	42,87	44,65	45,52	46,99		
Statut Tabagique, %						<,0001	<,0001
Fumeur	12,12	12,19	11,34	9,72	10,00		
Ancien fumeur	42,23	38,79	38,15	39,83	39,52		
N'ayant jamais fumé	45,65	49,02	50,51	50,45	50,48		
Indice de Masse Corporelle >25 kg/m^2, %	42,67	36,07	29,46	32,71	22,54	<,0001	<,0001
Niveau d'Activité Physique, %						0,24	<,0001
Elevé	35,28	32,79	33,00	32,18	33,10		
Modéré	33,13	35,98	38,01	38,33	38,49		
Faible	20,07	20,69	18,69	19,04	17,46		
Manquant	11,53	10,54	10,30	10,45	10,95		
Antécédents familiaux de diabète, %	22,13	20,76	20,55	20,78	20,15	0,06	0,01

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives

[1] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

Annexe 27: [Tableau supplémentaire 8 Article 3] Caractéristiques nutritionnelles des participants selon les quintiles de la composante NMF 4, Etude NutriNet-Santé, 2014 (N=33 013)

Composante NMF 4	**Quintile 1**	**Quintile 2**	**Quintile 3**	**Quintile 4**	**Quintile 5**	**P de tendance**	**P[a]**
N	6602	6603	6603	6603	6602		
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	1922 (629)	1938 (617)	1973 (621)	1935 (607)	1913 (584)	<,0001	<,0001
Ethanol, grammes/jour	10,60 (16,27)	8,58 (12,33)	7,57 (10,60)	7,77 (10,57)	7,27 (10,06)	<,0001	<,0001
score sPNNS-GS2	2,27 (3,60)	2,62 (3,50)	2,97 (3,34)	2,91 (3,32)	3,11 (3,23)	<,0001	<,0001
Score provégétarien	35,37 (5,93)	36,13 (5,96)	36,66 (6,12)	36,06 (5,64)	36,08 (5,51)	<,0001	<,0001
Régime particulier, %						0,39	<,0001
Omnivore	96,18	95,23	93,65	96,03	95,76		
Pesco-Végétarien	1,38	1,68	2,35	1,65	2,08		
Végétarien	1,54	1,97	2,70	1,54	1,62		
Végan	0,89	1,12	1,30	0,77	0,55		
score PANDiet (/100)	64,43 (8,06)	64,93 (7,83)	65,47 (7,86)	64,97 (7,91)	65,30 (7,78)	<,0001	<,0001
Glucides (en % de l'AESA)	39,20 (7,81)	39,55 (7,34)	40,22 (7,50)	39,74 (7,40)	39,90 (7,49)	<,0001	<,0001
Lipides (en % de l'AESA)	41,25 (7,31)	41,44 (7,04)	41,03 (7,08)	41,16 (7,05)	41,01 (7,11)	<,0001	0,003
Protéines (en % de l'AESA)	19,22 (3,79)	18,64 (3,79)	18,34 (3,68)	18,70 (3,54)	18,67 (3,57)	<,0001	<,0001
Ratio protéines végétales/ protéines totales	0,32 (0,15)	0,34 (0,16)	0,36 (0,16)	0,33 (0,14)	0,34 (0,13)	<,0001	<,0001
Proportion d'individus ayant une part d'aliments biologiques dans le régime ≥ 50%	0,13 (0,34)	0,17 (0,37)	0,19 (0,39)	0,09 (0,29)	0,04 (0,21)	<,0001	<,0001
Part d'aliments biologiques dans le régime	0,21 (0,22)	0,24 (0,23)	0,27 (0,23)	0,22 (0,19)	0,17 (0,16)	<,0001	<,0001

ET: Ecart-type; NMF: Factorisation par Matrices Non-Négatives ; sPNNS GS2: simplified Programme National Nutrition Santé Guideline Score 2 ; PANdiet: Diet Quality Index Based on the Probability of Adequate Nutrient Intake

Les données présentées pour toutes les variables quantitatives sont : moyenne (écart-type)

[a] P-valeurs pour les comparaisons entre quintiles par tests du Chi^2 (variables catégorielles) ou régression linéaire (variables continues).

ABSTRACT

Some pesticides, used in large quantities in current European agricultural practices, are suspected of having harmful effects on human health (cancers, metabolic diseases, neurodegenerative diseases). While occupational exposure is now well documented, data on the exposure of the general population to these molecules, mainly through dietary route are lacking. The aim of this work was to identify dietary pesticide exposure profiles, taking into account the production system ("conventional" or organic agriculture), and then to study the associations between these exposure profiles and various chronic diseases (breast cancer, type 2 diabetes). In 2014, participants of the NutriNet-Santé cohort completed a self-administered semi-quantitative food frequency questionnaire, assessing conventional and organic food consumption separately. Exposures to 25 active substances used in plant protection products in the European Union were estimated using a pesticide residue database considering agricultural practices from the Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart, Germany. Non-negative Matrix Factorisation (NMF), especially relevant for data with excess zeros, was used to establish exposure profiles. For the characterisation step, the resulting NMF components were then introduced into a hierarchical clustering process resulting into 6 clusters. For the study of associations with breast cancer and diabetes, the four NMF components obtained were divided into quintiles and then introduced into Cox models adjusted for known confounders. Cancer and diabetes cases were identified through a multi-source strategy including linkage with medico-administrative databases. The characterisation of the clusters revealed a similar exposure in terms of molecules, with a gradient throughout the clusters, linked to the proportion of organic food in the diet. Associations between chronic diseases and NMF components were found: on one hand, associations between NMF component 3, reflecting low exposure to synthetic pesticides, and decreased risks of post-menopausal breast cancer and type 2 diabetes; on the other hand, associations between NMF component 1 (strongly correlated to several synthetic pesticides) and increased risks of post-menopausal breast cancer and type 2 diabetes. These findings suggest a potential role of dietary pesticide exposure on chronic diseases risk. Further research is needed to investigate the mechanisms and confirm these findings in other populations. Ultimately, these results could have important implications for the development of prevention strategies, through regulations or dietary guidelines.

Key-words: pesticides, diet, organic food, cancers, diabetes, epidemiology.

RESUME

Certains pesticides, actuellement utilisés en grandes quantités dans les pratiques agricoles en Europe, sont soupçonnés d'avoir des effets néfastes sur la santé humaine (cancers, maladies métaboliques, maladies neurodégénératives). Alors que les risques associés à l'exposition professionnelle sont à présent bien documentés, les données sur l'exposition de la population générale à ces molécules, par voie alimentaire principalement, font défaut. Ce travail de thèse avait pour objectif d'identifier et de caractériser des profils d'exposition alimentaire aux pesticides, en prenant en compte le mode de production des aliments (agriculture « conventionnelle » ou biologique), puis d'étudier les associations entre ces profils d'exposition et différentes maladies chroniques (cancer du sein, diabète de type 2). En 2014, les participants de la cohorte NutriNet-Santé ont rempli un fréquentiel alimentaire semi-quantitatif auto-administré, permettant d'évaluer les consommations d'aliments conventionnels et biologiques séparément. Les expositions à 25 substances actives, présentes dans des produits phytopharmaceutiques de l'Union Européenne, ont été estimées à l'aide d'une base de données de résidus de pesticides tenant compte des pratiques agricoles, provenant du *Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt* Stuttgart, en Allemagne. La Factorisation par Matrice Non-négative (NMF), particulièrement adaptée aux données avec excès de zéros, a été utilisée pour établir des profils d'exposition. Pour l'étape de caractérisation de l'exposition, les composantes NMF obtenues ont été ensuite introduites dans un processus de classification hiérarchique pour aboutir à 6 clusters. Pour l'étude des associations avec le cancer du sein et le diabète, les quatre composantes NMF obtenues ont été divisées en quintiles puis introduites dans des modèles de Cox ajustés pour les facteurs de confusion connus. Les cas de cancer et de diabète ont été identifiés grâce à une stratégie multi-source incluant un couplage avec les bases de données médico-administratives. L'étape de caractérisation de l'exposition a permis de mettre en évidence une exposition similaire en termes de molécules, avec un gradient selon les clusters, en lien avec la proportion d'aliments biologiques dans l'alimentation. Des associations entre les pathologies chroniques et les composantes NMF ont été retrouvées : d'une part des associations entre la composante NMF 3, reflétant une faible exposition aux pesticides de synthèse, et des risques de cancer du sein post-ménopause et de diabète de type 2 diminués ; d'autre part, des associations entre la composante NMF 1 (fortement corrélée à plusieurs pesticides de synthèse) et des risques de cancer du sein post-ménopause et de diabète de type 2 augmentés. Ces associations suggèrent un rôle potentiel de l'exposition aux pesticides alimentaires sur le risque de pathologies chroniques. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour étudier les mécanismes et confirmer ces résultats dans d'autres populations. A terme, ces résultats pourraient avoir des implications importantes pour le développement de stratégies de prévention, par le biais de réglementations ou de recommandations nutritionnelles.

Mots-clés : pesticides, régime alimentaire, consommation de bio, cancers, diabète, épidémiologie.

Discipline : Santé Publique – Epidémiologie