



HAL
open science

Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire

Valérie Siroux

► **To cite this version:**

Valérie Siroux. Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire: Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire: effet cocktail et rôle de mécanismes épigénétiques. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, 2021, L'exposition des enfants, 18, pp.15-16. anses-03603631

HAL Id: anses-03603631

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03603631>

Submitted on 10 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire

Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire : effet cocktail et rôle de mécanismes épigénétiques

Valérie SIROUX, Inserm U1209, Univ. Grenoble Alpes, CNRS UMR 5309, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble

Équipes partenaires : **Sam Bayat**, CHU Grenoble Alpes, Grenoble - **Cathrine Thomsen**, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège

Projet de recherche en cours depuis 2018 (durée : 36 mois) – Financement : 189.914 € – Contact : valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr

Mots-clés : appareil respiratoire, enfant, phénol, phtalate, composés chimiques, système endocrinien, synergie, placenta, gène, perturbateur endocrinien, dose faible, épigénétique, exposition prénatale, biomarqueur, prélèvement urinaire, analyse statistique, cohorte, mécanisme d'action, méthylation, ADN

Les phénols, les phtalates et les composés perfluorés font partie des substances chimiques les plus produites dans le monde. Outre leur possible rôle sur le système endocrinien, certains de ces composés sont soupçonnés de favoriser l'apparition de symptômes respiratoires chez l'enfant *via* des effets immunomodulateurs⁴⁷ et inflammatoires (notamment, après une exposition prénatale). Toutefois, les études associant les effets potentiels de ces substances (isolées ou en synergie) à la santé respiratoire des jeunes enfants sont peu nombreuses et limitées. Basées uniquement sur des questionnaires, elles ne permettent pas d'intégrer des mesures objectives de la fonction pulmonaire. Aussi, reposant sur des biomarqueurs d'exposition mesurés sur un seul échantillon urinaire, ces études sont limitées dans la mesure de l'exposition car il existe de

fortes variabilités temporelles de ces biomarqueurs au sein d'un même individu⁴⁸.

L'impact sur la santé respiratoire

Le développement pulmonaire d'un enfant est déterminant non seulement pour sa santé respiratoire, mais aussi pour sa santé (au sens large) tout au long de sa vie. En effet, une insuffisance respiratoire observée à la naissance fait courir un risque accru de troubles et maladies respiratoires pendant l'enfance, et même au-delà, jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, il a été démontré qu'une proportion importante des personnes adultes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avaient déjà de capacités pulmonaires réduites durant leur jeunesse. En outre, une étude récente a suggéré que ces capacités réduites associées à la mortalité cardio-pulmonaire résulteraient en partie d'anomalies de croissance utérine et/ou infantile.

Ces observations renforcent le concept des origines développementales des maladies (DOHaD) selon lequel la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte aurait, en partie, des origines précoces : liées, par exemple, à diverses expositions lors de la vie fœtale.

Comment l'environnement influence nos gènes ?

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes (la séquence de l'ADN), l'épigénétique se focalise sur les mécanismes qui modifient, de manière réversible ou non, l'expression des gènes. Induites notamment par l'environnement (ex. exposition à des polluants chimiques) ou les modes de vie (ex. alimentation, stress, tabac), ces modifications peuvent laisser des traces ou des marques

⁴⁸ Lors d'une étude de simulation, nous avons montré que, lorsqu'un petit nombre d'échantillons d'urine était utilisé pour évaluer l'exposition pendant la grossesse, l'estimation de l'effet pouvait être biaisée de 40% à 80%, selon les substances considérées.

⁴⁷ Qui empêchent la réponse du système immunitaire.

biochimiques dans l'activité des gènes, sans modifier la séquence de l'ADN.

Aujourd'hui, il est désormais admis que des modifications épigénétiques peuvent contribuer à l'apparition ou au développement de maladies chroniques. Parmi celles-ci, la méthylation⁴⁹ de l'ADN est la plus étudiée.

Le projet de recherche : PENDORE

L'objectif principal du projet de recherche PENDORE est de caractériser l'impact d'une exposition précoce à certains polluants environnementaux sur la santé de l'enfant au cours des premières années de la vie. Tandis que la caractérisation d'éventuelles synergies entre substances chimiques est encore balbutiante en épidémiologie, les études associant l'exposition prénatale à trois familles de substances (phénols, phtalates et composés perfluorés) à la santé respiratoire de l'enfant nécessitent d'être conduites dans des cohortes, permettant à la fois :

- D'obtenir des mesures objectives de la santé respiratoire au cours des premières années de la vie ;
- De recueillir des données précises sur l'exposition à ces différentes familles de substances (phénols, phtalates et composés perfluorés) lors de la période développementale ;
- De tester de nouvelles hypothèses sur les mécanismes d'action de ces composés chimiques, dont la méthylation de l'ADN dans le tissu placentaire.

Méthodologie

Le projet s'appuie sur le suivi de 400 enfants participant à la cohorte SEPAGES⁵⁰. L'évaluation de la santé respiratoire à trois ans sera basée sur un questionnaire respiratoire

standardisé et validé, une mesure non invasive et objective de la fonction ventilatoire⁵¹ et des tests cutanés des principaux aéro-allergènes de l'environnement intérieur et extérieur.

Concernant les expositions prénatales, 45 composés des familles de phénols, phtalates et composés perfluorés ont été mesurés sur les échantillons d'urine maternelle. Un aspect novateur de ce projet réside dans le fait que les échantillons urinaires ont été collectés de manière répétée⁵² pendant une semaine à deux trimestres de grossesse, et que les dosages ont été réalisés sur les « pool » urinaires (c'est-à-dire en mixant pour chaque femme l'ensemble des urines collectées)

Enfin, la méthylation de l'ADN sera mesurée à partir du tissu placentaire par la puce *Illumina* de dernière génération⁵³ (850 000 sites CpG) pour tous les nouveau-nés.

Face au large nombre de substances étudiées, différentes méthodes d'analyse statistiques seront utilisées par exemple : approche agnostique ExWAS (« *Exposome Wide Association Study* ») qui consiste à étudier indépendamment l'association de chacun des composés chimiques, méthode de sélection de variables DSA (« *Deletion Substitution Addition* »), méthode de classification (ex. « *Bayesian Profile Regression* ») pour estimer non seulement l'impact de chaque composé chimique isolé, mais aussi les « effets de mélange ».

⁴⁹ Ajout d'un groupement méthylique (CH₃) qui peut se positionner à différents endroits sur la séquence d'ADN elle-même, la rendant lisible ou illisible.

⁵⁰ 471 femmes enceintes recrutées en 2014-2017 et suivies jusqu'à la naissance de l'enfant, suivi de l'enfant sur trois ans.

⁵¹ En utilisant la technique des oscillations forcées : mesures de résistance et de réactance bronchique.

⁵² Trois échantillons par jour (matin, midi et soir) pendant 2 à 3 semaines au cours de la grossesse.

⁵³ 850.000 sites CpG.