

Intérêt des cohortes mères-enfants pour l'étude des conséquences à long terme des expositions prénatales:

exemple de l'étude PELAGIE* en Bretagne

Colloque de lancement du réseau de recherche francilien SEnT

Sylvaine Cordier
Inserm Unité 625, Rennes

Notion de “Fetal Programming”

“Susceptibility to disease is set in utero or neonatally as a result of the influences of nutrition and exposures to environmental stressors/toxicants”

J. Heindel, PPTOX 2007

Impact potentiel sur:

- Le développement psychomoteur
- le système immunitaire
- le système endocrinien et la fertilité
- les maladies métaboliques et cardiovasculaires
-

Cohortes mères-enfants

Pourquoi a-t-on besoin d'études longitudinales dès la conception (et avant)?

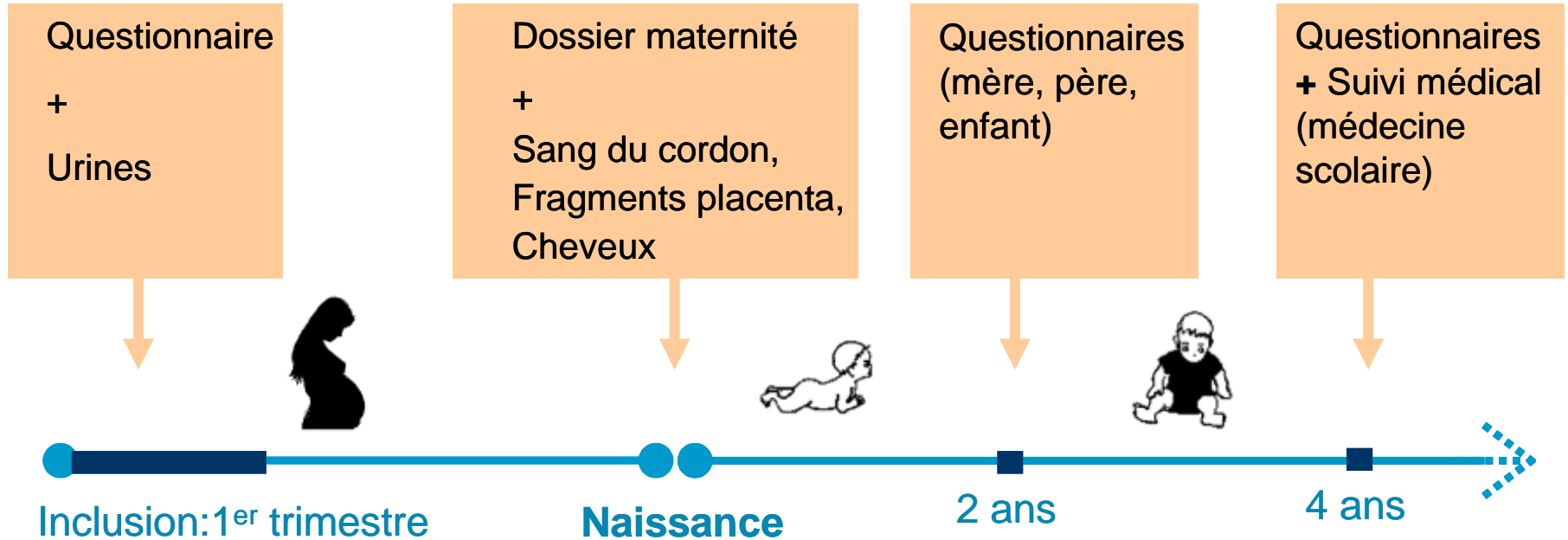
→ Pour mesurer les expositions au cours des périodes de vulnérabilité et l'ensemble de leurs conséquences sur le nouveau-né, l'enfant, et à plus long terme

Pourquoi est-il important d'avoir des “marqueurs” biologiques des expositions ?

→ Pour quantifier de façon objective aux moments-clés les expositions environnementales présentes à des niveaux souvent faibles

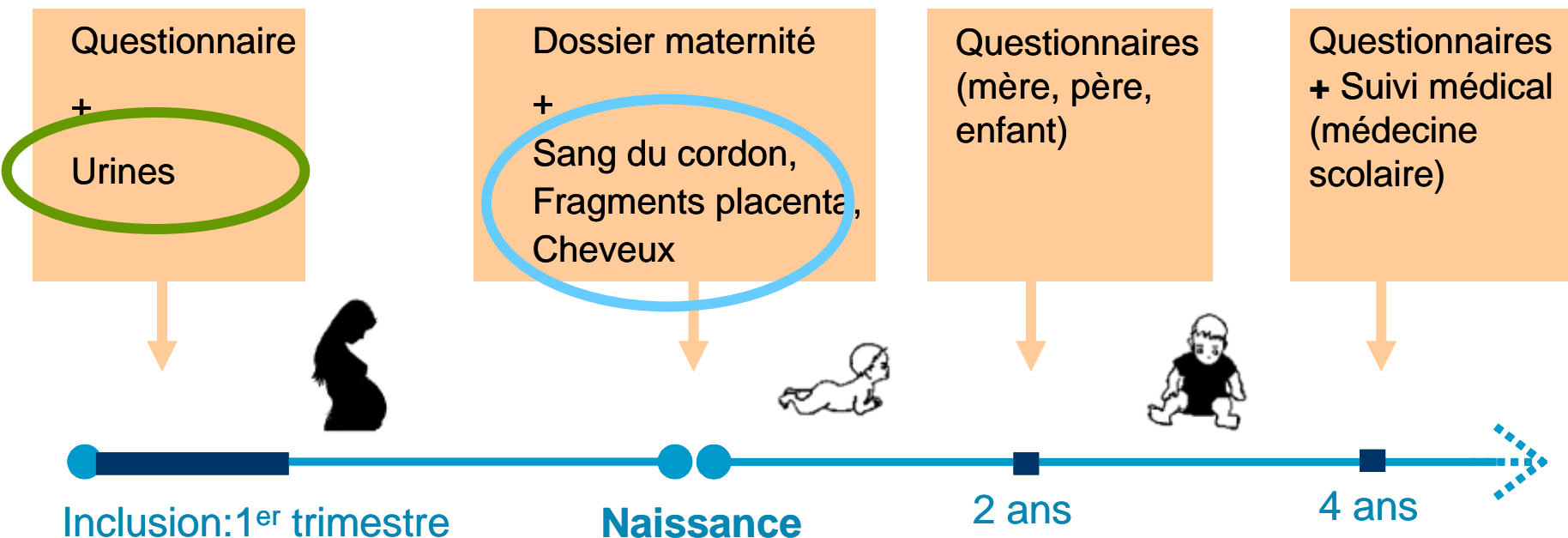


Etude PELAGIE : Protocole



→ 3421 femmes enceintes 2002-2005
Ille-et-Vilaine, Finistère, Côtes d'Armor

Etude PELAGIE : Protocole



Dosages chimiques (biomarqueurs d'exposition)



- insecticides organophosphorés et aux herbicides
- éthers de glycol et aux solvants chlorés



- insecticides organochlorés, PCBs et composés bromés
- métaux lourds

Etude PELAGIE : anomalies à la naissance

Les issues défavorables de grossesse (n=421, 11% de la cohorte):

- Les interruptions de grossesse (n=39)
- Les naissances prématurées (n=126): 3,7%
- Les restrictions de croissance intra-utérine RCIU (n=170): 5,0%
- Les malformations congénitales majeures (n=84): 2,5%, mineures (n=34)

Expositions professionnelles maternelles aux solvants et malformations congénitales

Solvants: de nombreux usages

- **Dégraissant** (nettoyage des métaux, des textiles ...)
- **Adjuvant et diluant** (peintures, vernis, encres, colles...)
- **Décapant** (élimination des peintures, vernis, colles...)
- **Purifiant** (parfums, médicaments ...)

Augmentation mondiale des volumes et de la variété des produits utilisés

en 2004, la consommation globale de solvants en France était de 0,5 MT

Effets reprotoxiques (fertilité, avortements spontanés)

Mesure de l'exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse

Exposition déclarée par les mères à certains produits pouvant contenir des solvants (auto-questionnaire)

- Non exposée
- Exposée à l'occasion
- Exposée régulièrement

“Matrice emploi-exposition”

Combine 2 codes pour définir l'exposition :

- 1 code concernant le poste occupé
- 1 code concernant l'activité de l'entreprise

+ **Métabolites urinaires** de solvants chlorés et éthers de glycol

Principaux résultats (1)

(N=3005 femmes ayant travaillé en début de grossesse)

Exposition **déclarée**

30,2% de femmes exposées de façon régulière en début de grossesse à un produit pouvant contenir des solvants

Exposition selon la **matrice emploi-exposition**

21,3 % des femmes classées comme exposées

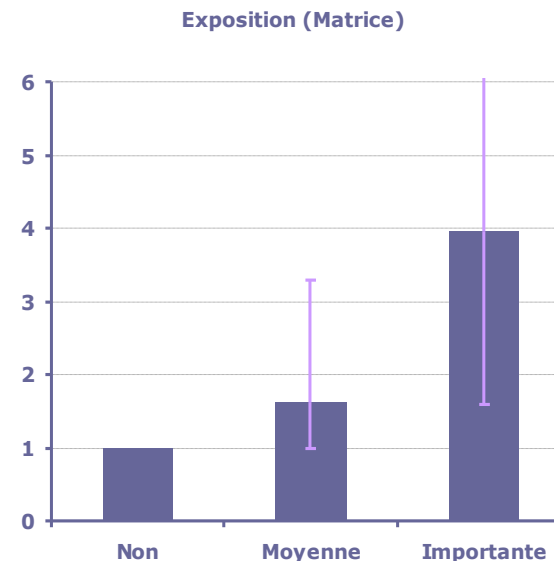
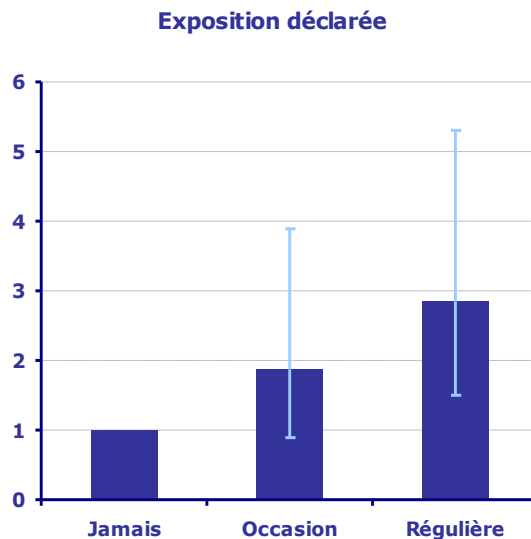
Emplois **les plus fréquemment classés comme exposés** :

- +++ Aides-soignantes
- +++ Infirmières, sages-femmes
- ++ Chimistes, biologistes et techniciennes assimilées
- + Coiffeuses



Principaux résultats (2)

Augmentation du risque de malformations congénitales avec l'exposition professionnelle de la mère aux solvants en début de grossesse



* Odds ratio ajusté sur l'âge maternel, la consommation de tabac et d'alcool et le niveau d'études

en particulier les fentes orales (lèvres/palais), malformations urinaires, malformations de l'appareil génital du garçon

Métabolites urinaires de solvants au 1^{er} trimestre de grossesse

- 2 métabolites de solvants chlorés:
 - TCA (acide trichloroacétique)
 - TCE (trichloroéthanol)
- 8 métabolites d'éthers de glycol:

Métabolite	Ethers de glycol
MAA (méthoxyacétique)	EGME , EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
EAA (éthoxyacétique)	EGEE , EGDEE, DEGREE, DEGDEE, TEGEE
BAA (butoxyacétique)	EGBE , DEGBE, TEGBE
PhAA (phénoxyacétique)	EGPhE et autres substances
PAA (propoxyacétique)	EGnPE
MPA (méthoxypropionique)	1PG2ME (isomère β du 2PG1ME)
MEAA (méthoxyéthoxyacétique)	DEGME , TEGME
EEAA (éthoxyéthoxyacétique)	DEGEE , TEGEE

- Détermination par GC-MS sur des urines recueillies en début de grossesse
- Limite de détection (0.05mg/l pour les EG et 0.1mg/l pour TCA-TCE)

Exemples d'associations observées

Fentes orales

Présence de EEAA RR= 7,4 [1,6-35]

Malformations urinaires

Présence de TCE RR= 4,8 [1,2-19]

Malformations génitales

Présence de EAA RR= 6,5 [1,0-42]

la présence de ces métabolites doit être considérée comme un marqueur d'exposition et doit être interprétée en tenant compte des autres expositions professionnelles associées

Analyses approfondies

- Analyses des associations par groupes de métabolites et de malformations
- Recherche des co-expositions
- Modélisation pharmacocinétique

En vue de mesures préventives

- Identification des produits utilisés dans les professions les plus exposées en lien avec les médecins du travail

Expositions environnementales aux pesticides et développement intra-utérin



- **Région agricole**

- ≈ 67% de la zone consacrée aux cultures agricoles (maïs, blé, maraichage), arbres fruitiers

- **Exemples de pesticides utilisés dans la région**

- **Herbicides:**

- atrazine (interdite en 2003, mais persistante dans l'environnement)

- **Insecticides Organophosphorés (en remplacement des organochlorés) :**
chlorpyrifos, diazinon, malathion

Exposition aux pesticides et développement intra-utérin

Mesures de l'exposition environnementale aux pesticides

Réponses aux questionnaires

(résidence, travail, présence d'un potager, utilisation de pesticides à domicile, ...)

Mesures de surveillance environnementales:

- Recensement général agricole + préconisations phytosanitaires
- Mesures de pesticides/PCBs dans l'eau des rivières de Bretagne [Agence Eau Loire-Bretagne] et dans les eaux de distribution (SISE-Eaux)
- Cadastre d'émission de pesticides [Air Breizh]

Dosages chimiques dans les urines

(Réalisés par l'IDHESA (Plouzané), 10 ml d'urines)

- ➔ insecticides organophosphorés et herbicides: 52 molécules
- ➔ sous-échantillon représentatif de la cohorte (environ 500 femmes)

Exposition aux pesticides et développement intra-utérin

Nombre de métabolites urinaires détectés chez les 421 femmes:

- 3% des femmes sans aucune trace détectée de pesticides dans les urines
- Moins de 5 composés détectés dans les urines pour la moitié des femmes
- Au moins 8 composés détectés pour un quart des femmes

Nombre de composés détectés	Nombre de femmes	%cumulé
0	12	3
1	14	6
2	39	15
3	33	23
4	51	35
5	46	46
<hr/>		
6	50	58
7	36	67
<hr/>		
8	43	77
9	21	82
10	18	86
11	14	90
12	16	93
13	5	95
14	2	95
15	6	96
16	2	97
17	3	98
18	3	98
20	2	99
21	4	100
25	1	100

Métabolites Urinaires

Triazines (herbicides): 2 molécules-mères + 10 métabolites

Atrazine, Simazine

métabolites

mercapturiques (animal, homme)

Atrazine mercapturate

Simazine mercapturate

métabolites déalkylés (plantes)

Desethyl_atrazine

Desisopropyl_atrazine

Desethyl_desisopropyl_atrazine

Métabolites Hydroxylés (eau)

Hydroxy_atrazine

Hydroxy_Desethyl_atrazine

Hydroxy_Desisopropyl_atrazine

Hydroxy_Desethyl_desisopropyl_atrazine

Hydroxy_simazine

Insecticides organophosphorés: 14 molécules-mères + 19 métabolites

Chlorpyrifos, Diazinon, Parathion, Methylparathion, Terbufos, Malathion, ...

métabolites communs: DAP (dialkylphosphates)

DE:

DEDTP (diethyl dithiophosphate)

DEP (diethyl phosphate)

DETP (diethyl thiophosphate)

DM:

DMDTP (dimethyl dithiophosphate)

DMP (dimethyl phosphate)

DMTP (dimethyl thiophosphate)

Métabolites spécifiques

TCPy (Chlorpyrifos)

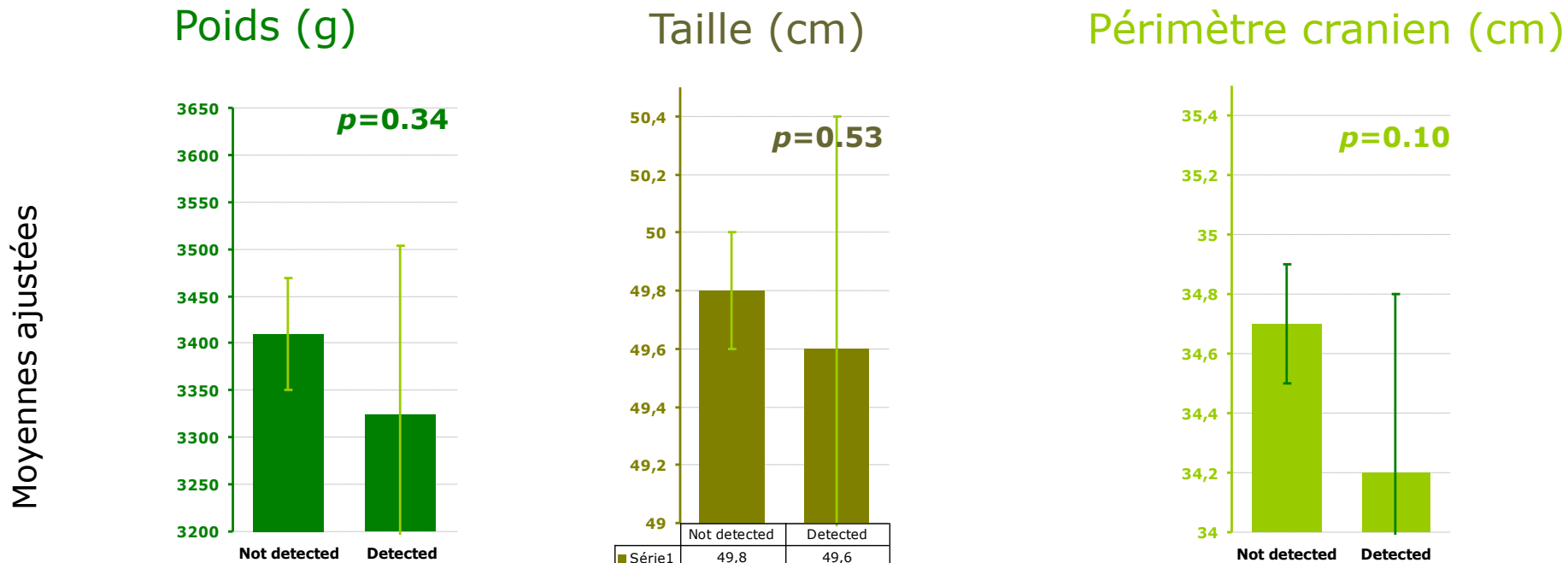
Chlorpyrifos oxon

Terbufos oxon,

...

Présence de certains métabolites spécifiques de l'atrazine et mesures anthropométriques à la naissance

→ Légère diminution de certains paramètres, en particulier le périmètre cranien (-0.5cm), chez les enfants de mères ayant des niveaux détectables d'**atrazine mercapturate** (= un marqueur de l'exposition à l'atrazine)



En fonction de la présence d'atrazine mercapturate dans les urines

Exposition aux insecticides organophosphorés (DAP) et paramètres à la naissance

➔ Diminution du poids et de la taille à la naissance avec l'augmentation du niveau de DAP urinaires

Poids (g)

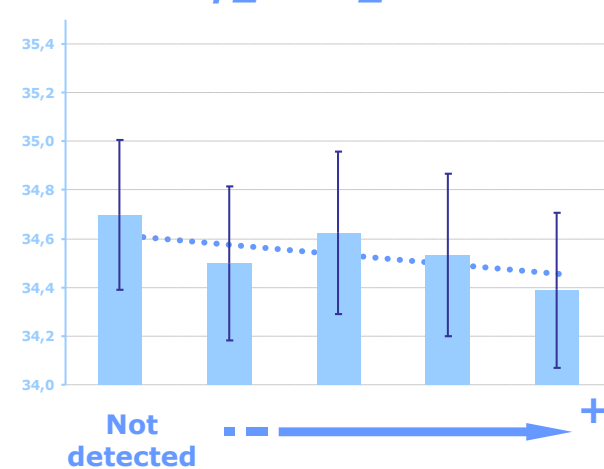
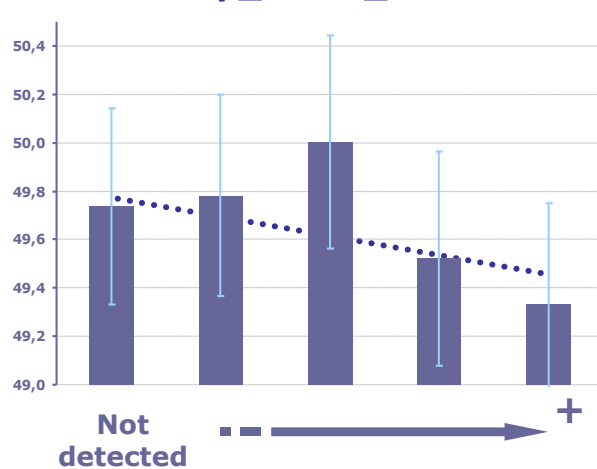
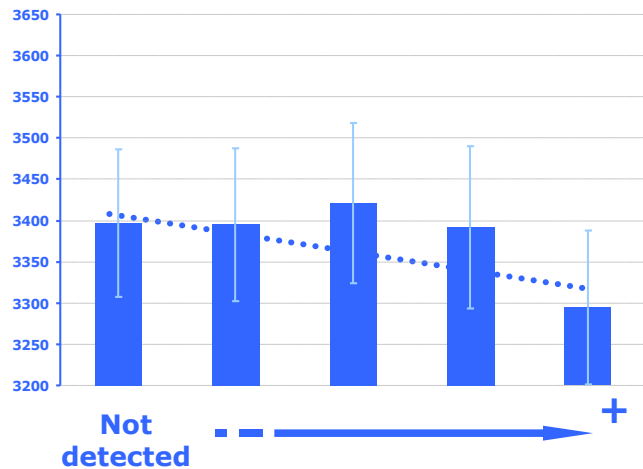
Taille (cm)

Périmètre crânien (cm)

$p_{\text{linear_trend}}=0.02$

$p_{\text{linear_trend}}=0.03$

$p_{\text{linear_trend}}=0.19$



Moyennes ajustées en fonction de la concentration urinaire de DAPs

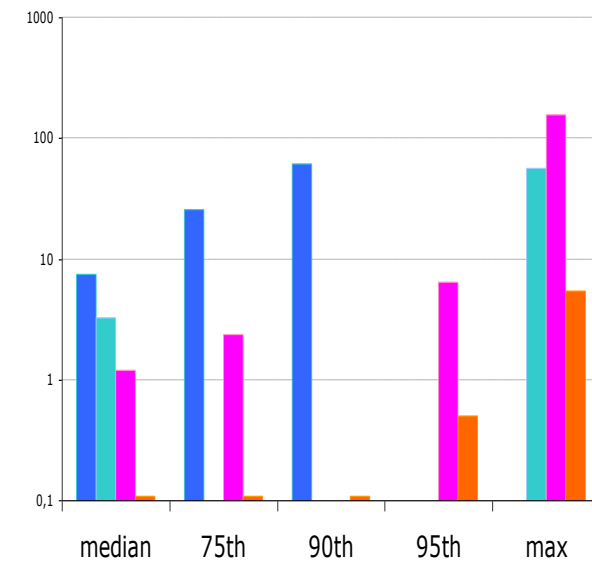
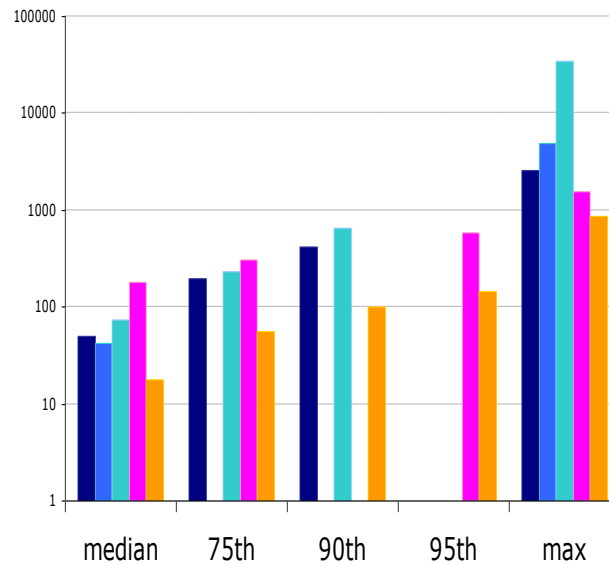
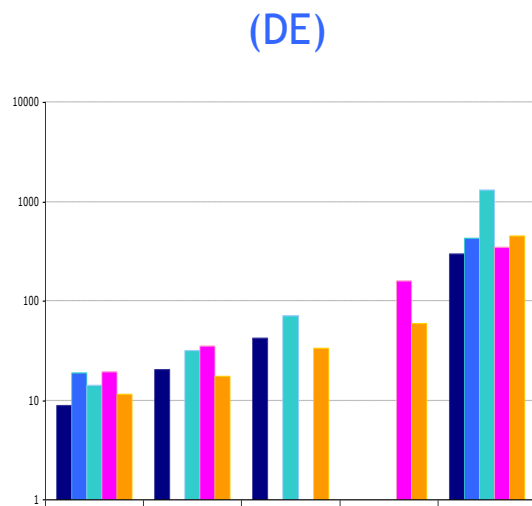
Comparaison des niveaux de biomarqueurs urinaires dans différentes études

Métabolites Organophosphorés DAP
(=DE+DM), nmoles/L

(DM)

(DE)

TCPy (métabolite du
chlorpyrifos, µg/L)



- NHANES 1999-2000 (US), n=96
- Ethnically diverse cohort (New York), n=330
- Salinas cohort (California), n=590

- Rotterdam (The Netherlands), n=100
- Pélagie Cohort, n=477

Discussion des résultats sur l'atrazine

- Pas d'autre étude publiée n'a utilisé des marqueurs urinaires de l'exposition à l'atrazine
- Légère diminution des mesures anthropométriques à la naissance selon la présence d'atrazine dans les urines en début de grossesse et augmentation du risque de malformations génitales du garçon
 - Cohérent avec le potentiel embryotoxique observé chez l'animal et avec les études précédentes qui utilisaient une mesure indirecte de l'exposition (*résidence dans une zone contaminée*). Atrazine classée perturbateur endocrinien.

Discussion des résultats sur les organophosphorés

Population	Matrix - Metabolites	Birth weight	Birth length	Head Circumference
Dominican / Afric. Americans in New York	Blood - Chlorpyrifos	↓	↓	ns
Salinas (California) (Agricultural area)	Urine - DAP	⋯↓	ns	⋯↓
Ethnically diverse cohort in New York	Urine - DAP	⋯↓	⋯↓	↓
	Urine - TCPy	ns	ns	⋯↓
Pélagie Cohort (Brittany, France)	Urine - DAP	↓	↓	ns ↓
	Urine - TCPy	ns ↗	ns	ns

..... Among genetically-susceptible mothers (PON1)

Perspectives à court terme pour l'étude des pesticides

- Approfondir les associations avec les issues défavorables de grossesse, les autres métabolites
- Rechercher les pesticides persistants organochlorés (sang de cordon)
- Identifier les principales sources d'exposition (environnementales, domestiques) pour les différents pesticides

Perspectives pour l'Etude PELAGIE

- Mise en place du suivi à 6 ans
 - Expositions pendant l'enfance
 - Croissance, obésité
 - Développement psychomoteur
 - Asthme, allergies
- Etude des associations environnement-santé
 - Impact à long terme des expositions in utero et dans l'enfance
 - Impact des mélanges d'exposition
 - Prise en compte des interactions avec les paramètres génétiques

Remerciements

- Toutes les familles participantes
- **Médecins et sage-femmes: Ille et Vilaine:** Pr. Poulain, Pr. Milon, Pr Grall.
Maternités: Hôtel-Dieu, Hôpital Sud, Clinique La Sagesse, Clinique Bréquigny, Collège de Gynécologie de l'Ouest. **Côtes d'Armor et Finistère:** Maternités : St-Brieuc, Lannion, Guingamp, Pontivy, Brest, Quimper
- **Financements:** Agence Nationale de la Recherche (ANR), DRASS Bretagne, Institut national de Veille Sanitaire (InVS), INSERM

Collaborateurs:

Cécile Chevrier (Inserm), Christine Monfort (Inserm), Florence Rouget (Inserm, CHU Rennes), Ronan Garlandézec (Inserm, CHU Brest), Laurence Guldner (Inserm, InVS), Véronique Villalon (Inserm), Laurence Labat (CHU Lille), Gaël Durand (Idhesa)

sylvaine.cordier@inserm.fr
www.u625.rennes.inserm.fr