

Effets trans-générationnels des composés perfluorés

Biomarqueurs associés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens : une approche trans-générationnelle

Francesca Romana MANCINI, Inserm, Gustave Roussy, U1018 "Génération et santé", Villejuif

Équipes partenaires : **Jean-Philippe Antignac**, Oniris, Laberca, Nantes – **Paolo Vinéis**, Imperial College London, Grande-Bretagne

Projet de recherche (en cours depuis 2018 – durée : 2022) – Financement : 198.796 € – Contact : francesca.mancini@gustaveroussy.fr

Mots-clés : cohorte, E4N, femmes, perturbateur endocrinien, polluant organique persistant, composé perfluoré, dose faible, biomarqueur, hormone, hormone thyroïdienne, mère et fille, famille multigénérationnelle

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des contaminants environnementaux, qui peuvent interagir avec notre système hormonal et entraîner des effets délétères sur notre santé. Parmi ces substances, les alkyls poly- et perfluorés (PFAS) suscitent des inquiétudes en raison de leur toxicité et de leur persistance élevée dans l'environnement : ils sont omniprésents « dans l'environnement intérieur et extérieur, chez la faune sauvage et dans les tissus et les fluides corporels humains partout dans le monde »⁸⁷.

Les alkyls poly- et perfluorés (PFAS)

Les alkyls poly- et perfluorés sont des substances chimiques synthétiques, qui peuvent repousser l'eau (hydrophobe) mais aussi les huiles et les graisses (oléophobe). Couramment utilisés dans les emballages alimentaires, ils se retrouvent aussi dans de nombreux produits industriels et domestiques en raison de leurs propriétés ininflammables,

⁸⁷ Déclaration de Madrid sur les substances alkylées poly- et perfluorées (PFAS), février 2015.

anti-adhésives ou anti-taches. Ce sont des polluants organiques persistants (POP), c'est-à-dire des substances persistantes et bioaccumulables qui ne se dégradent que très lentement, voire pas du tout dans l'environnement. Depuis les années 1940, la quantité importante de PFAS produits a entraîné leur large dissémination au niveau mondial. En effet, lors de leur production ou de leur utilisation, ils peuvent migrer dans tous les milieux (air, eau, sol) sur de très longues distances et se retrouver ainsi dans tous les compartiments de la chaîne alimentaire.

En France, de premières estimations de l'exposition de la population ont été menées dans les cohortes Elfe⁸⁸ et Esteban⁸⁹ ; parmi les composés perfluorés les plus quantifiés entre 2014 et 2016, six étaient présents chez plus de 40% des enfants et sept chez les adultes tandis que les deux composés perfluorés les plus connus, PFOA et PFOS, étaient quantifiés à 100% aussi bien chez les enfants que chez les adultes⁹⁰.

Leurs effets sur la santé humaine

Les PFAS sont susceptibles de perturber le système endocrinien *via* plusieurs mécanismes biologiques. Mais leurs effets sur la santé humaine à long terme restent méconnus :

- Dans les études animales, des effets de toxicité hépatique, de perturbation du système immunitaire ou de développement de tumeurs (ex. foie, glande mammaire) ont été constatés ;
- Dans les études épidémiologiques, des associations significatives ou suggestives ont été rapportées avec le cancer du

⁸⁸ Étude longitudinale française depuis l'enfance : <https://www.elfe-france.fr/>

⁸⁹ Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition : <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>

⁹⁰ Imprégnation de la population française par les composés perfluorés, Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016, Santé Publique France, septembre 2019.

testicule et des reins, les dysfonctionnements du foie, l'obésité, l'hypothyroïdie, la diminution du taux d'hormones et un retard de puberté.

En outre, il a également été suggéré que les PFAS pouvaient provoquer des modifications épigénétiques, conduisant à la transmission de troubles du développement d'une génération à l'autre. Ces effets multi- et transgénérationnels sont d'autant plus difficiles à déterminer que certains composés perfluorés exerceraient leurs effets sur la santé même à des faibles doses et suivant une relation potentielle dose-réponse « non monotone »⁹¹.

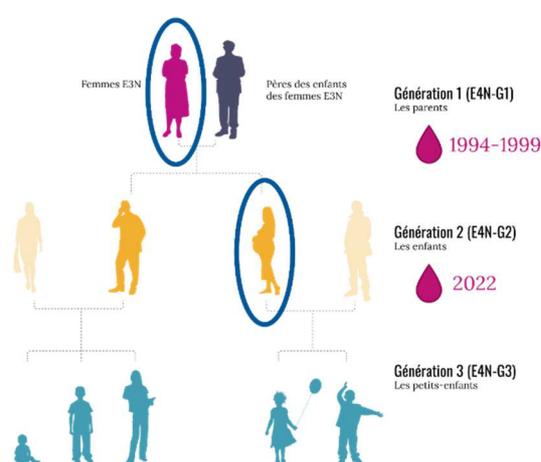


Illustration 18 : Schéma du projet BETA dans le cadre de la grande cohorte familiale E3N-E4N

Le projet de recherche : BETA

Pour mieux comprendre les effets potentiels multi- et transgénérationnels des PFAS, les objectifs du projet BETA sont de :

- Estimer l'effet multigénérationnel de l'exposition aux PFAS, c'est-à-dire la corrélation, l'association entre les taux sériques de la mère et les biomarqueurs d'effet de la fille ;

- Étudier l'association entre les niveaux internes des PFAS et des biomarqueurs précoces des effets sur la santé ;
- Comparer le niveau d'exposition interne aux PFAS des femmes dans la population générale en 1996-1999 et en 2021-2022 en France ;
- Estimer la fraction d'exposition attribuable aux différentes sources d'exposition, ainsi que l'impact de plusieurs comportements et caractéristiques individuelles sur les niveaux internes des PFAS.

Méthodologie

Le projet BETA s'appuie sur la cohorte familiale E3N-E4N⁹² et plus spécifiquement sur un échantillon de 400 couples « mère-fille ». Les mères incluses dans l'étude BETA font partie de la cohorte E3N qui représente la première génération de la cohorte E3N-E4N. La cohorte E3N est une cohorte prospective qui inclut 98.995 femmes suivies depuis 1990. Entre 1994 et 1999, les femmes E3N ont été invitées à donner des échantillons de sang qui ont ensuite été conservés dans une biobanque. Plus récemment la cohorte E3N a été élargie, à travers le projet E4N, incluant les pères des enfants des femmes E3N, leurs enfants et leurs petits-enfants. Les 400 filles incluses dans le projet BETA seront sélectionnées parmi les femmes de la deuxième génération E4N.

Les taux circulants des PFAS seront mesurés dans les échantillons de sérum fournis par les mères à la fin des années 1990 et dans ceux des filles prélevés dans le cadre du projet BETA en 2022. Puis, les biomarqueurs d'effet, comme les taux des hormones parathyroïdienne (PTH) et thyroïdienne (TSH), des hormones sexuelles (œstradiol et testostérone), triglycérides, cholestérol (HDL et LDL), seront aussi mesurés dans les échantillons sanguins des mères et des filles.

⁹¹ Généralement, les effets des substances chimiques sont décrits suivant une courbe dose/réponse monotone (ou linéaire). Cependant, pour certains scientifiques, les perturbateurs endocriniens (comme le BPA par exemple) ne répondraient pas à ce principe et pourraient provoquer à de faibles doses des effets plus importants, voire opposés, à ceux observés à fortes doses.

⁹² Étude épidémiologique des Enfants de femmes de l'Éducation Nationale. Site : <https://www.e4n.fr/> (extension de la cohorte e3n).