



HAL
open science

L'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants

Luc Multigner

► **To cite this version:**

Luc Multigner. L'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants: Réaliser un outil prédictif de la concentration interne d'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants: un outil associant modélisation pharmacocinétique et données épidémiologiques longitudinales de la période prénatale à l'adolescence. Les cahiers de la Recherche: Santé, Environnement, Travail, 2021, L'exposition des enfants, 18, pp.37-39. anses-03602565

HAL Id: anses-03602565

<https://anses.hal.science/anses-03602565>

Submitted on 9 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.

L'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants

Réaliser un outil prédictif de la concentration interne d'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants : un outil associant modélisation pharmacocinétique et données épidémiologiques longitudinales de la période prénatale à l'adolescence

Luc Multigner, Irset, Inserm, UMR 1085, Rennes

Équipe partenaire : **Claude Emond**, PKSH Inc, Québec, Canada

Projet de recherche (en cours depuis 2020 – durée : 30 mois – Financement : 182.936 € – Contact : luc.multigner@inserm.fr)

Mots-clés : enfant, exposition prénatale, grossesse, femme enceinte, mère et enfant, enfance, adolescence, adolescent, exposition multiple, sensibilité, polluant organique persistant, perturbateur endocrinien, mélange, PCB, polychlorobiphényles, hexachlorobenzène, DDE, système endocrine, épidémiologie, étude longitudinale, cohorte, dosimétrie, pharmacocinétique, modélisation, modèle PBPK, biosurveillance

Nous sommes exposés à des milliers de contaminants chimiques, dont certains peuvent avoir un rôle déterminant dans la survenue de maladies. La justesse de la mesure des expositions à ces contaminants est indispensable pour établir des associations avec des événements de santé.

Les sources, circonstances et temporalité des expositions aux contaminants sont multiples. De plus, les voies d'absorption dans l'organisme sont variables (inhalation, ingestion, voie cutanée) et selon les contaminants, elles sont plus ou moins efficaces. Cela rend complexe l'estimation individuelle des expositions.

Une approche pour s'affranchir de certaines de ces difficultés consiste à mesurer la concentration des contaminants dans un compartiment (matrice biologique) de

l'organisme. En effet, quelles que soient les voies d'absorption, les contaminants finissent par se distribuer dans l'organisme par la circulation systémique¹⁰¹ et lymphatique. Ils sont métabolisés (principalement dans le foie) et sont plus ou moins persistant dans l'organisme en fonction de la capacité des organes et des tissus à les stocker et/ou à les éliminer. Selon le tissu biologique prélevé (sang, urine, graisse, phanères...), la mesure de leurs concentrations peut refléter le niveau d'exposition du tissu correspondant ou la charge corporelle à un instant donné. Tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques¹⁰² et pharmacodynamiques¹⁰³ des contaminants, leurs mesures peuvent refléter une exposition soit récente soit chronique et/ou cumulée sur une période de temps déterminé.



Illustration 21 : Moment de lecture partagé
(Crédits photographiques : Fotolia)

De nos jours, l'analyse chimique individuelle de nombreux contaminants (molécules mères, métabolites) dans des matrices biologiques est techniquement faisable. Idéalement, ces mesures devraient être effectuées de manière continue ou régulière pour prendre en compte les variations au cours du temps et ainsi estimer la totalité d'une exposition à un

¹⁰¹ Circulation du sang du cœur vers les organes (et son retour) ainsi que celle du sang du cœur vers les poumon (et son retour).

¹⁰² La pharmacocinétique décrit le devenir d'une substance dans l'organisme et comprend l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

¹⁰³ La pharmacodynamie décrit les interactions entre une substance et le matériel biologique (p.ex. protéines, tissus, récepteurs etc.).

contaminant donné. En pratique, cette approche qui requiert un grand nombre de prélèvements, se trouve limitée par des raisons éthiques (répétition de prélèvements parfois invasifs), logistiques et budgétaires. De plus, si les approches substance par substance ont permis d'améliorer les connaissances, elles ne rendent pas toujours compte des multiples interactions et synergies qui peuvent se produire dans l'organisme lors d'expositions à de multiples contaminants (mélanges) et, de ce fait, des effets sur la santé qui en découlent.

Les études de cohorte mère-enfant, en particulier celles qui débutent au cours des premiers mois de la grossesse et qui sont couplées à un suivi longitudinal des enfants après leur naissance, sont idéales pour implémenter des procédures ou nouvelles méthodes, visant à améliorer l'estimation des expositions, moyennant la prise en compte des mélanges et l'utilisation des données de biosurveillance dans un continuum pharmacocinétique.

Le projet de recherche : EpiKids-PK

Le projet EpiKids-PK s'adresse à une population dite vulnérable : celle des enfants, depuis leur conception jusqu'à l'âge péri-pubertaire (12 ans) couvrant ainsi des périodes sensibles du développement. Son objectif est de développer une approche prédictive de la concentration tissulaire (exposition interne) d'un mélange de contaminants par une approche de modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK¹⁰⁴). Cette modélisation mathématique permettra de quantifier les niveaux d'exposition à un mélange de dix contaminants, connus pour perturber le système endocrinien : β -hexachlorocyclohexane, Dichlorodiphényltrichloroéthane¹⁰⁵ (DDE), Hexachlorobenzène, Polybromodiphényléther : congénère 209, Polychlorobiphényles : congénères 118, 138, 153, 170,

180 et 187¹⁰⁶. Le projet s'appuiera sur les données de biosurveillance recueillies dans la cohorte mère-enfant PÉLAGIE¹⁰⁷.



Illustration 22 : Petite fille avec ballon
(Crédits photographiques : Fotolia)

Des modélisations PBPK limitées à des composés individuels ont déjà été appliquées à des cohortes mères-enfants, mais sans tenir compte de la physiologie opérant lors de leurs transferts de la mère vers l'enfant ou encore de la croissance des organes pendant l'enfance.

Le transfert mère-enfant des contaminants par l'allaitement peut être négligeable ou important en fonction de leurs propriétés intrinsèques. Celles-ci seront prises en compte, tout comme les facteurs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques maternels favorisant ou non le transfert (liaison aux protéines plasmatiques ou tissulaires, coefficients de partage entre les tissus et le sang, taux de formation des métabolites...) et la durée d'allaitement pour estimer la fraction transférable.

La croissance physique (poids et taille) n'est pas proportionnelle à la croissance des organes, ce qui par un phénomène de dilution

¹⁰⁴ Modèle Pharmacocinétique à Base Physiologique.

¹⁰⁵ Principal métabolite de l'insecticide DDT

¹⁰⁶ À noter : le pourcentage de détection de ces substances dans le sang est élevé (généralement supérieur à 80%). Bien que ces substances soient interdites de nos jours, leur capacité de bioaccumulation dans les organismes et de rémanence dans l'environnement en font des contaminants ubiquitaires.

¹⁰⁷ Site : <https://www.pelagie-inserm.fr/>

entraîne des variations de la concentration des contaminants dans le sang et les autres organes. Les données physiologiques et anatomiques de 6 mois à 12 ans, permettront de décrire la courbe de croissance des enfants. Le volume des organes en rapport au poids corporel sera modélisé par des équations polynomiales tenant compte des données de la littérature.

Le modèle PBPK disposera *a priori* de quatre compartiments irrigués par la circulation systémique : les poumons, le foie, les tissus adipeux et un compartiment nommé « reste du corps »¹⁰⁸. La voie orale sera considérée comme la voie d'exposition majeure. Nous simulerons les dix substances en mélange dans la circulation systémique des enfants, pour lesquels les concentrations ont été mesurées initialement dans le sang du cordon à la naissance ainsi que dans le sang veineux périphérique à l'âge de 12 ans chez les enfants de la cohorte PELAGIE.

La modélisation PBPK permettra d'estimer la dose interne d'un mélange dans un continuum d'exposition, par une approche prédictive mais aussi retrospective, ce que les mesures de biosurveillance humaine ne peuvent faire. Cette approche apportera une plus-value aux études destinées à identifier des événements de santé dans un contexte où la période d'exposition critique peut précéder de plusieurs années les effets observés.

¹⁰⁸ Ce quatrième compartiment comprendra tous les organes qui ne participent pas de manière significative à la pharmacocinétique/pharmacodynamie décrite dans ce modèle.