

# SEPAGES Les premiers résultats











## SOMMAIRE



O1 Miles p.1

Particules fines, dioxyde d'azote et santé respiratoire p.2

03





Potentiel oxydant des particules fines et santé de l'enfant p.3

04



Température et santé p.4

05



Perturbateurs endocriniens et santé p.5-7

06



Présentations en ligne p.8

SEPAGES

Journée avec les familles SEPAGES : juin 2022 p.9

01 SEPAGES en chiffre

#### SEPAGES en chiffres

223 filles

257 garcons

# SEPAGES Cohorte ENFANT

#### AGE

moyen des parents à la naissance de l'enfant SEPAGES 33 ans pour la maman 37 ans pour le papa

### COMMUNE D'HABITATION au moment de l'inclusion dans SEPAGES

Nombre de participants

0 - 5
5 - 10
10 - 50
50 - 200
NA

#### LIEU DE NAISSANCE

Clinique mutualiste : 170 Hôpital Couple Enfant : 159 Clinique Belledonne : 110 Clinique des Cèdres : 26

Autre lieu: 13

#### Les familles SEPAGES participent activement au suivi!

**Trimestre 2 Trimestre 3 Naissance** 2 mois 3 ans 1 an 2 ans 5 ans 8 ans 9 ans 410 hommes 404 415 394 Suivi en cours! Nous 461 470 457 434 familles familles familles familles avons besoin de vous! familles femmes familles 484 femmes

#### Particules fines, dioxyde d'azote et santé respiratoire



## Quelles sont les sources principales d'exposition aux particules fines et dioxude d'azote en population général?

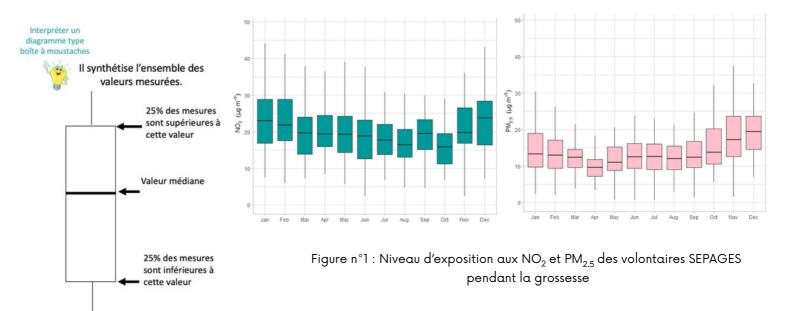


Les sources principales d'exposition aux polluants de l'air (particules fines et dioxyde d'azote) sont le trafic routier, le chauffage urbain, les activités industrielles et l'agriculture. Dans l'agglomération grenobloise, le chauffage au bois non performant représente une source importante.

Depuis 2021, l'organisation mondiale de la santé recommande à terme de ne pas dépasser une exposition moyenne annuelle de 5  $\mu$ g/m³pour les particules fines (PM<sub>2.5</sub>) et de 10 $\mu$ g/m³pour le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>).

## Quels sont les niveaux d'exposition aux $PM_{2.5}$ et $NO_2$ dans SEPAGES pendant la grossesse?

En moyenne, pendant leur grossesse, les volontaires SEPAGES ont été exposées à 14.3  $\mu g/m^3$  pour les PM<sub>2.5</sub> et à 20.2  $\mu g/m^3$  pour le NO<sub>2</sub>. Ces expositions ont été mesurées grâce au capteur MicroPEM et au capteur passif de dioxyde d'azote portés par les volontaires pendant deux à trois semaines au cours de la grossesse.



#### Polluants de l'air et santé respiratoire

Des études antérieures qui ont montré que l'exposition à la pollution atmosphérique était associée à une moindre capacité pulmonaire chez l'enfant d'âge scolaire (5 ans et plus). Les premiers résultats de l'étude SEPAGES , s'appuyant sur les données recueillies lors des examens cliniques réalisés à 2 et 36 mois vont dans ce sens. Ils suggèrent que l'exposition maternelle aux PM 2.5 au cours de la grossesse peut avoir des effets délétères sur la fonction respiratoire, en particulier chez les petites filles. Les résultats de l'étude SEPAGES apportent des éléments nouveaux suggérant que l'effet de ces polluants de l'air sur la fonction respiratoire peut être initié dès la vie intra utérine et s'observe dès l'âge de 2 mois.



Pour en savoir plus Lien vers la publication de l'article

https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115656

## 03 Potentiel oxydant des particules fines et santé de l'enfant

#### Qu'est-ce que le potentiel oxydant des particules fines ?

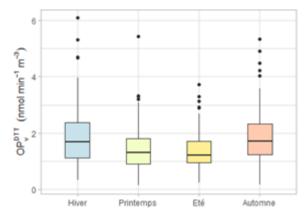
En termes d'effets sur la santé, la taille et la quantité des particules ne font pas tout. Leur réactivité doit aussi être prise en compte : c'est ce que mesure le potentiel oxydant. Les particules dans l'air contiennent des molécules (espèces réactives de l'oxygène) qui sont nocives pour l'organisme car elles consomment les anti-oxydants (AOX) naturellement présents dans le poumon. Le potentiel oxydant (PO) des particules mesure leur capacité à porter ou générer des espèces réactives de l'oxygène. A Grenoble, en air ambiant, les principales sources qui contribuent à augmenter le potentiel oxydant sont le chauffage au bois et le trafic routier. Les sources en air intérieur sont moins connues, mais incluent les émissions lors de la cuisson des aliments. Pour faire diminuer les concentrations massiques et les niveaux de PO, les sources cibles sont donc chauffage au bois non performant et le trafic routier.

## Quels sont les niveaux d'exposition au potentiel oxydant des particules fines dans Sepages pendant la grossesse ?

Les expositions au potentiel oxydant des particules ont été mesurées grâce au filtre présent dans les capteurs MicroPEM portés par les volontaires SEPAGES au cours de la grossesse. En moyenne les volontaires SEPAGES ont été exposées au potentiel oxydant des particules fines autour de  $1.5\,\mathrm{nmol/min/m^3}$ . Contrairement aux concentrations de PM $_{2.5}\,$  et au NQ il n'existe pas de valeur de référence pour ce nouvel indicateur de toxicité des particules.

Il existe plusieurs manières de mesurer le PO, nous en avons utilisées 2 pour les mesures de la cohorte : acide ascorbique\_AA et dithiothréitol\_DTT. Sur la figure sont illustrés les résultats obtenus avec la mesure « dithiothréitol\_DTT ».

Figure n°1 : Exposition moyenne des volontaires SEPAGES au potentiel oxydant des particules fines selon les saisons.



#### Potentiel oxydant des particules fines et santé

Les résultats de l'étude SEPAGES indiquent qu'une exposition augmentée au potentiel oxydant des particules fines pendant la grossesse a un effet délétère sur 1) la croissance du fœtus, évaluée par la taille à la naissance et 2) sur la santé respiratoire du jeune enfant, plus spécifiquement une diminution du volume pulmonaire mesuré à 2 et 36 mois. Les résultats obtenus suggèrent aussi que le potentiel oxydant des particules a des effets sur ces paramètres de santé de l'enfant plus marqués que la concentration des particules. Dans le contexte ou la règlementation de la qualité de l'air au niveau européen est en cours, ces résultats apportent des éléments en faveur de l'intégration du potentiel oxydant des particules comme nouvel indicateur sanitaire dans la réglementation.

#### Pour en savoir plus Lien vers la publication de l'article

https://doi.org/10.1038/s41370-022-

https://doi.org/10.1289/EHP11155





#### Pourquoi s'intéresser à l'impact de la température exterieur sur la santé?

Nous savons aujourd'hui, suite à diverses publications scientifiques, que les températures élevées ont un impact sur la santé et sont associées par exemple à la mortalité. Mais qu'en est-il de l'impact sur le développement du fœtus pendant la grossesse, sur le risque d'accouchement prématuré et sur la santé du jeune enfant? La thermorégulation mise en place par le corps en réponse aux variations de température exige une adaptation du flux sanguin et de la fonction cardiaque maternelle qui, lorsqu'elle survient au cours de la grossesse, peut se faire au détriment du fœtus. La température extérieure pourrait donc avoir un impact sur le développement fœtal.

#### A quelle température sont exposées les volontaires SEPAGES pendant la grossesse?

En moyenne les volontaires SEPAGES ont été exposées à une température ambiante extérieure de 12.7°C pendant la grossesse ; les températures les plus élevées ont été observées en juillet (médiane : 22,8°C) ; les températures les plus basses ont été observées en janvier (médiane : 3.0°C).

#### Température et effet sur la santé dans SEPAGES

Les résultats de l'étude suggèrent qu'il y a un effet de la chaleur nocturne (température ambiante >=14.4 °C) en début de grossesse et fin de deuxième trimestre sur la hausse du risque de prématurité. Le froid s'est aussi révélé être un facteur augmentant ce risque. L'exposition à des températures basses (température ambiante <1.2°C) entre le milieu du premier trimestre et le second trimestre, ainsi que pendant la semaine qui précède l'accouchement, peut accroître le risque d'accouchement prématuré (figure 1).

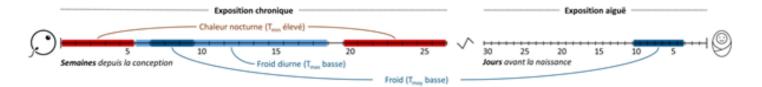


Figure n°1: Périodes de vulnérabilité à la chaleur et au froid pendant la grossesse identifiées dans la cohorte SEPAGES.

Par ailleurs, l'étude SEPAGES montre que dans un climat tempéré, comme à Grenoble, l'exposition pré- et postnatale à la chaleur (température ambiante >=17°C la nuit) et au froid (température ambiante journalière <5°C) est associée à des performances de fonction pulmonaire plus faibles chez les petites filles. Les fenêtres critiques de susceptibilité vont du deuxième trimestre de la grossesse à la quatrième semaine de vie. La recherche doit se poursuivre pour mieux comprendre l'impact à long terme des températures inhabituelles au début de la vie, pour identifier si ces effets persistent ou non dans le temps. Ces résultats sous-tendent l'importance de développer des politiques publiques pour protéger les femmes enceintes et leurs enfants des températures extrêmes, en particulier dans le contexte actuel de réchauffement climatique.





Pour en savoir plus Lien vers les publications des articles

https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.3376

https://doi.org/10.1093/ije/dyac190

#### Exposition aux phénols et phtalates

Les composés de la famille des phénols et des phtalates ont été dosés dans les urines recueillies au cours de la grossesse et de la première année de vie de l'enfant. Une partie de ces composés sont des perturbateurs endocriniens (PE). Ce sont des composés d'origine naturelle ou artificielle, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système hormonal et par ce biais affecter la santé des individus. A ce titre, certaines de leurs utilisations ont été réglementées. Par exemple, le bisphénol A est maintenant interdit dans les biberons, les emballages alimentaires et ustensiles de cuisine et son utilisation dans les tickets de caisse est limitée. L'utilisation des parabènes dans les cosmétiques est elle aussi réglementée. Néanmoins ces composés ont été détectés dans plus de 80% des urines SEPAGES. La bonne nouvelle est qu'en comparaison des concentrations qui avaient été retrouvées dans le cadre d'autres études françaises réalisées entre 2003 et 2006 (femmes enceintes, cohorte EDEN) et 2011 (prélèvement à la maternité, cohorte ELFE), les concentrations urinaires étaient globalement plus faibles chez les volontaires de la cohorte SEPAGES, à l'exception du bisphénol A pour lequel les niveaux étaient similaires.

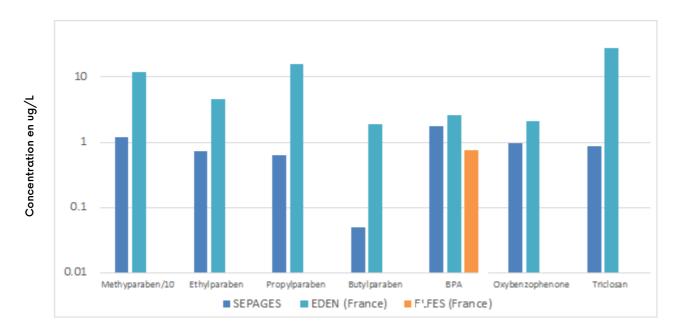


Figure n°1: Concentrations urinaires de certains phénols et phtalates dans les cohortes SEPAGES, EDEN et ELFE



#### Pour en savoir plus Liens vers les publications des articles

https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117650 https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105678





#### Les associations avec le comportement de l'enfant

Le comportement des enfants a été évalué à l'aide d'un des questionnaires complétés par les parents à deux ans. A partir de ce questionnaire, des scores de comportement dit internalisé (se caractérisant par exemple par une réactivité émotive, des problèmes d'anxiété/dépression, un repli sur soi) et externalisé (se caractérisant par exemple par des problèmes d'attention et une agressivité) ont été calculés.

Les résultats de l'étude SEPAGES suggèrent que l'exposition prénatale au mélange de phénols et phtalates dosés dans les urines peut favoriser l'apparition de troubles du comportement, avec des effets possiblement plus marqués chez les petites filles.

Grace aux questionnaires complétés à 5 ans et 8 ans (suivi en cours), l'équipe de recherche sera en mesure d'étudier si les résultats observés à 2 ans se maintiennent dans le temps.

Par ailleurs, des associations délétères ont aussi été mises en évidence avec des marqueurs précoces du comportement visuel (données recueillies lors de la visite à deux ans au Babylab). Ces marqueurs peuvent prédire plusieurs aspects du développement neurologique de l'enfant plus tard dans la vie.



#### Pour en savoir plus Lien vers les publications des articles

https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115068 https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106697





#### Les effets sur la fonction thyroïdienne

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle central dans la croissance et le développement. En début de grossesse, le fœtus est incapable de synthétiser lui-même ces hormones et est dépendant de la production de sa mère. Des variations, même faibles, des niveaux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse peuvent impacter le fœtus. Le recueil de sang réalisé pendant la grossesse et à la naissance ont permis de réaliser des dosages d'hormones thyroïdiennes. Les résultats suggèrent que l'exposition aux parabènes, bisphenol A et certains phthalates aurait un impact sur la fonction thyroïdienne. Ces résultats corroborent les données issues de tests toxicologiques qui suggèrent que ces polluants pourraient agir sur les mécanismes régissant la synthèse et la dégradation des hormones thyroïdiennes. Le butyl-benzyl phtalate et le bisphénol A pourraient notamment inhiber l'incorporation de l'iode – élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes – dans les cellules de la thyroïde. Ces travaux, renforçant les connaissances sur les effets délétères de l'exposition aux phénols et phtalates sur la fonction thyroïdienne, invitent à poursuivre les recherches sur l'impact de ces polluant sur la santé de l'enfant.

#### Pour en savoir plus Lien vers les publications des articles

https://doi.org/10.1289/EHP10239

https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107840





#### Les associations avec le microbiote intestinal à un an

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des bactéries, parasites, champignons et virus qui vit dans nos intestins. Ces micro-organismes jouent un rôle crucial pour notre santé tout au long de notre vie. C'est dans les premières années après la naissance que le microbiote intestinal se développe intensément et est influencé par certains facteurs comme le mode d'accouchement, la durée de la grossesse, l'allaitement ou encore l'exposition aux antibiotiques.

Certains phénols et phtalates ont des propriétés antimicrobiennes connues. Nous avons identifié les bactéries présentes dans le microbiote intestinal des enfants SEPAGES en quantifiant un des gènes bactériens présent dans les prélèvements de selles. Cela nous permet de caractériser les bactéries intestinales et d'étudier leur sensibilité à l'exposition aux phénols et aux phtalates. Les résultats de cette étude seront publiés prochainement.

La figure n°1 illustre que la composition du microbiote intestinal varie beaucoup d'un enfant SEPAGES à l'autre. Les graphiques de la figure n°2 nous montrent que les enfants nés par voie vaginale ont plus de bactéries appartenant au genre Bacteroides tandis que les enfants toujours allaités 48 semaines après la naissance ont une plus grande abondance de bactéries appartenant au genre Bifidobacterium. Ces deux genres de bactéries sont connus pour protéger la barrière intestinale, faciliter la digestion, et participer au développement du système immunitaire et à sa stimulation.

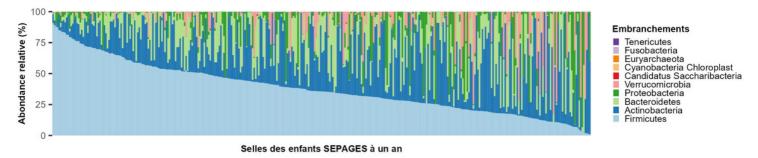


Figure 1 : Distribution des embranchements bactériens\* dans le microbiote intestinal des enfants à un an dans la cohorte SEPAGES.

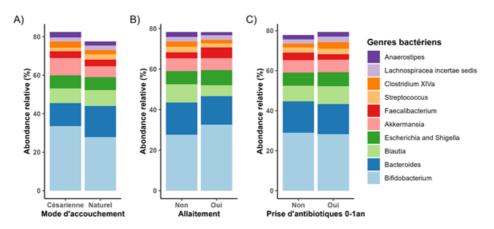


Figure n°2 : Distribution des 10 genres bactériens les plus abondants dans le microbiote intestinal des enfants à un an, en fonction A) du mode d'accouchement, B) du statut de l'allaitement à 48 semaines et C) de la prise d'antibiotiques entre la naissance et l'âge d'un an.

<sup>\*</sup>l'embranchement bactérien représente les différentes catégories ou groupes auxquels appartiennent les bactéries en fonction de leurs caractéristiques communes

## 06 Présentations en ligne



Un ensemble de présentations didactiques sur l'effet des expositions environnementales a été réalisé par Rémy Slama, co-responsable scientifique de la cohorte SEPAGES, au collège de France en 2022.



Les présentations sont disponibles gratuitement en ligne :

**Leçon inaugurale**: https://www.college-de-france.fr/agenda/lecon-inaugurale/causes-et-conditions-exterieures-des-maladies-et-de-la-sante/causes-et-conditions-exterieures-des-maladies-et-de-la-sante



Cours sur les perturbateurs endocriniens : https://www.college-de-france.fr/agenda/cours/relations-entre-sante-humaine-et-environnement-dans-anthropocene/perturbateurs-endocriniens-contemporains-effets-des-substances-non-persistantes



 $\label{lem:cours_surl} \textbf{Cours sur l'exposome}: \ \text{https://www.college-de-france.fr/agenda/cours/relations-entre-sante-humaine-et-environnement-dans-anthropocene/exposome-promesses-et-defis-un-nouveau-concept}$ 



Cours sur la pollution de l'air : https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/relations-entre-sante-humaine-et-environnement-dans-anthropocene/particules-fines-effets-sur-la-mortalite-et-morbidite-cardiovasculaire-et-respiratoire

















Toute l'équipe remercie chaleureusement l'ensemble des volontaires de la cohorte SEPAGES pour leur participation, depuis plusieurs années, à l'étude SEPAGES. Grace aux nombreuses informations recueillies jusqu'à présent, l'équipe de recherche et ses partenaires sont en mesure de mieux comprendre le rôle des expositions environnementales sur la santé du jeune enfant.

Les prochains suivis prévus dans le cadre de l'étude Sepages permettront de poursuivre ces recherches sur la santé de l'enfant.

#### Lien vers le site internet de la cohorte SEPAGES: www.cohorte-sepages.fr



















