



Études
biologiques
et génétiques



La banque biologique et l'exploitation des données omiques



Gianluca Severi et Hélène Blanché

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Inserm

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

université
PARIS-SACLAY

mgen
GROUPE vvv

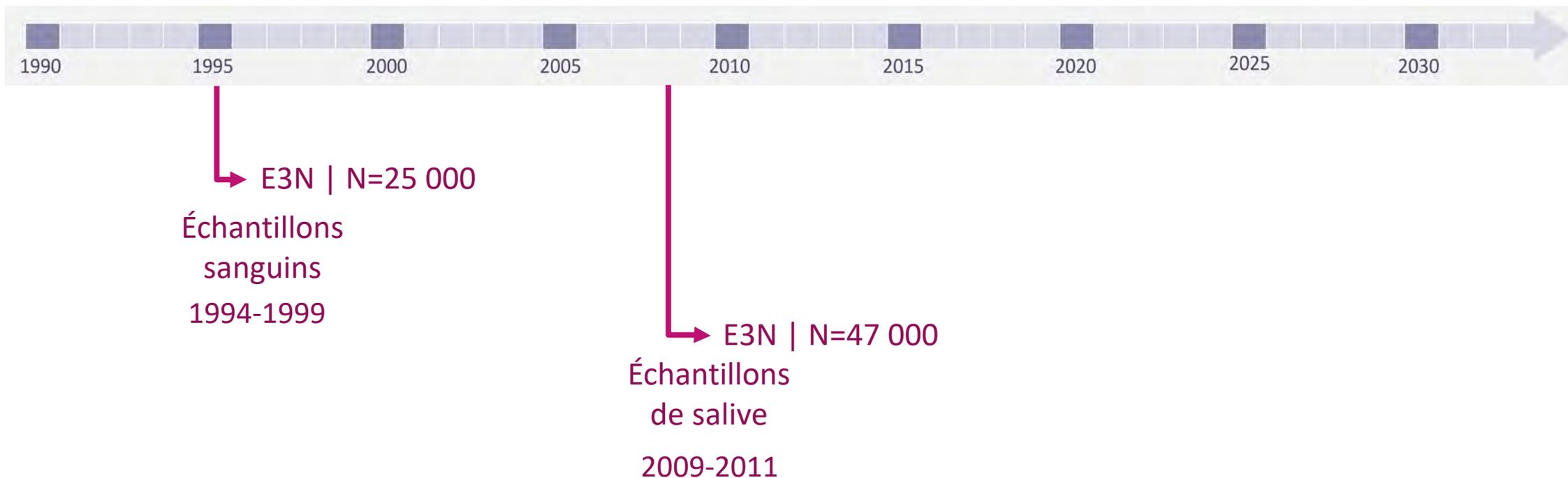
LA LIQUE
CONTRE LE CANCER




**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

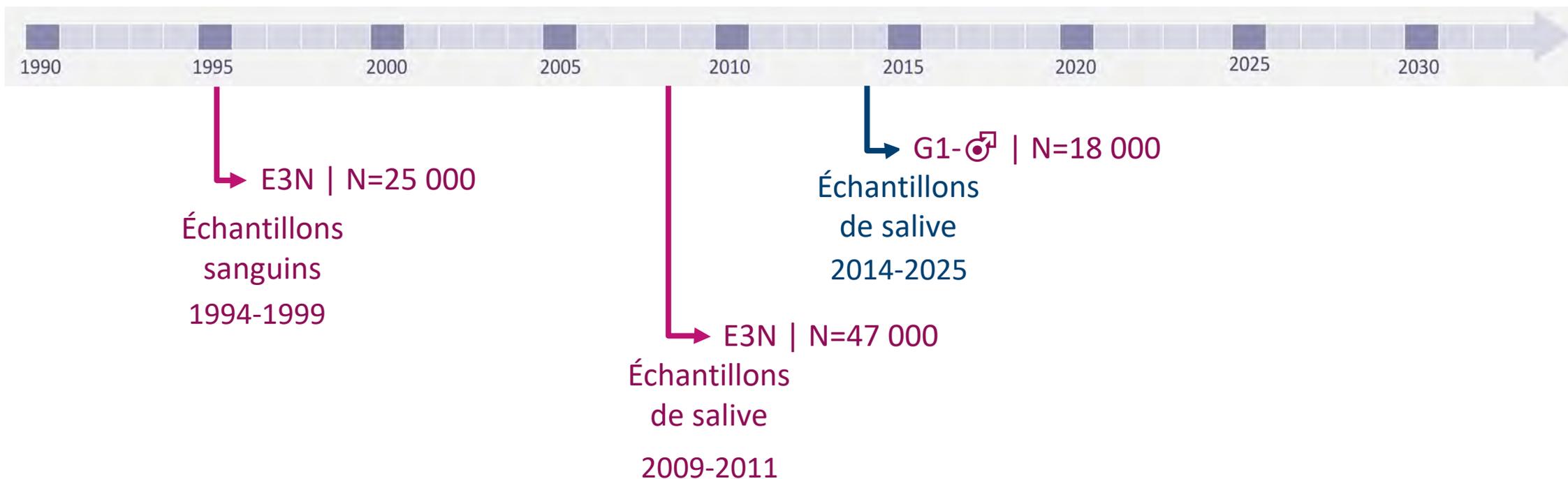


Les collections biologiques de la cohorte E3N-Générations



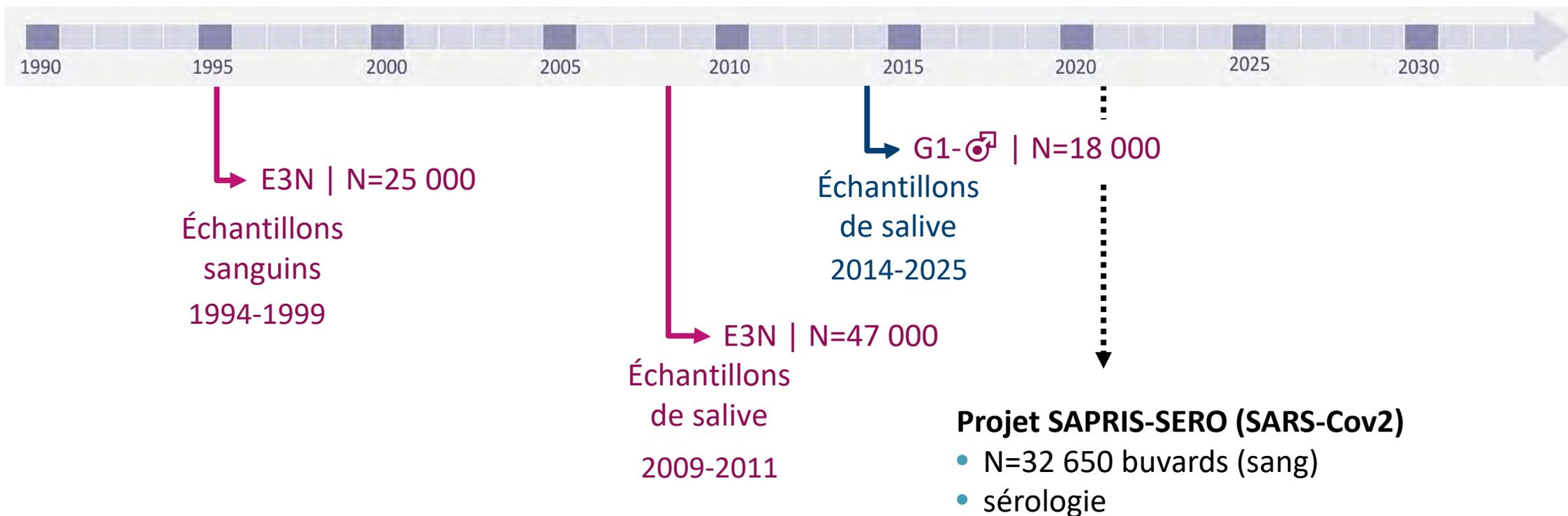


La construction de la biobanque E3N-Générations



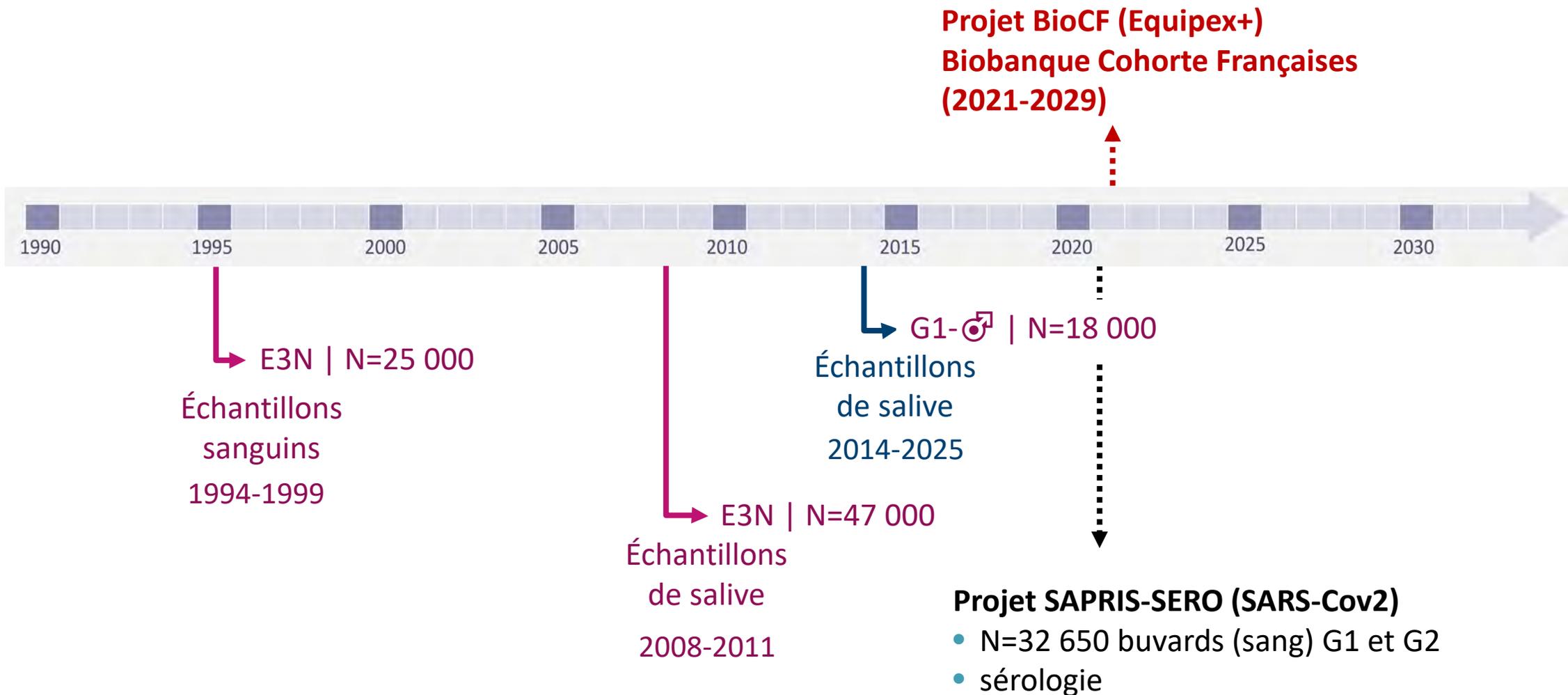


Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions



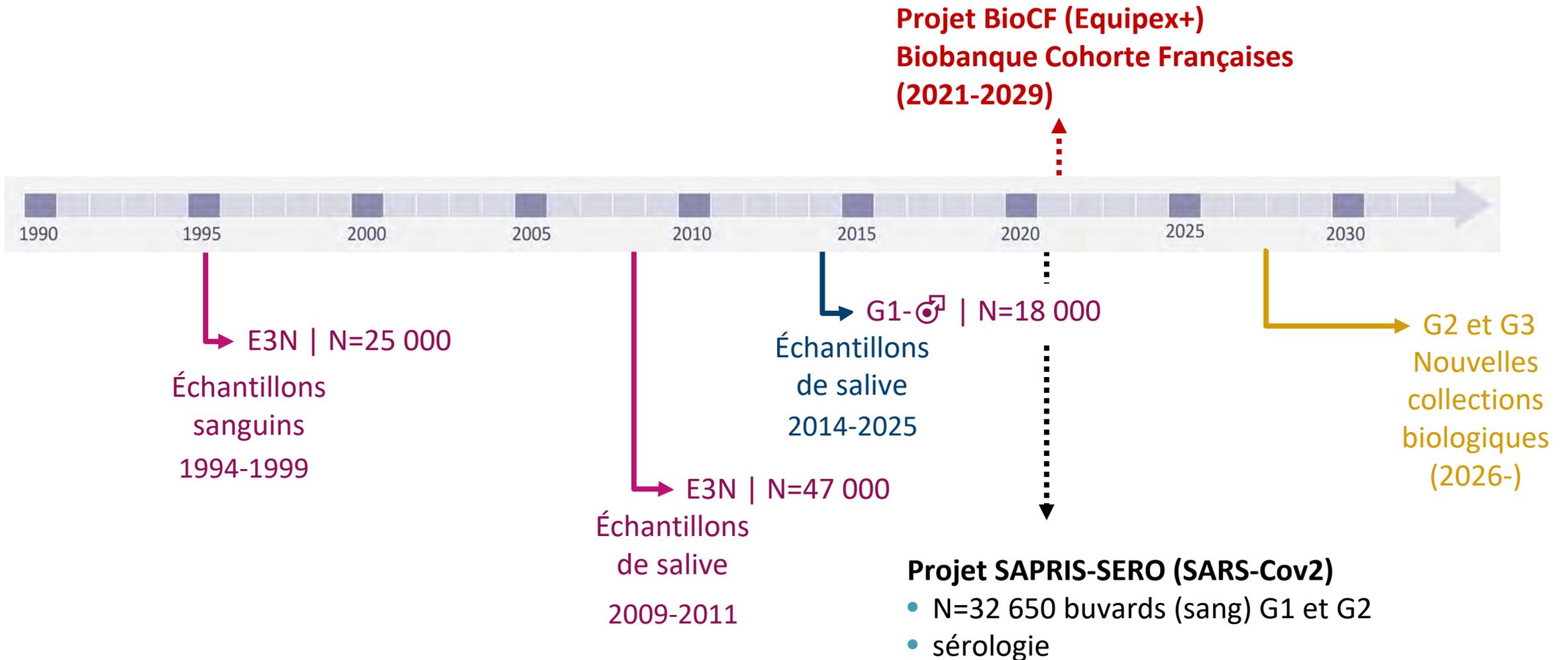


Les collections biologiques de la cohorte E3N-Génération



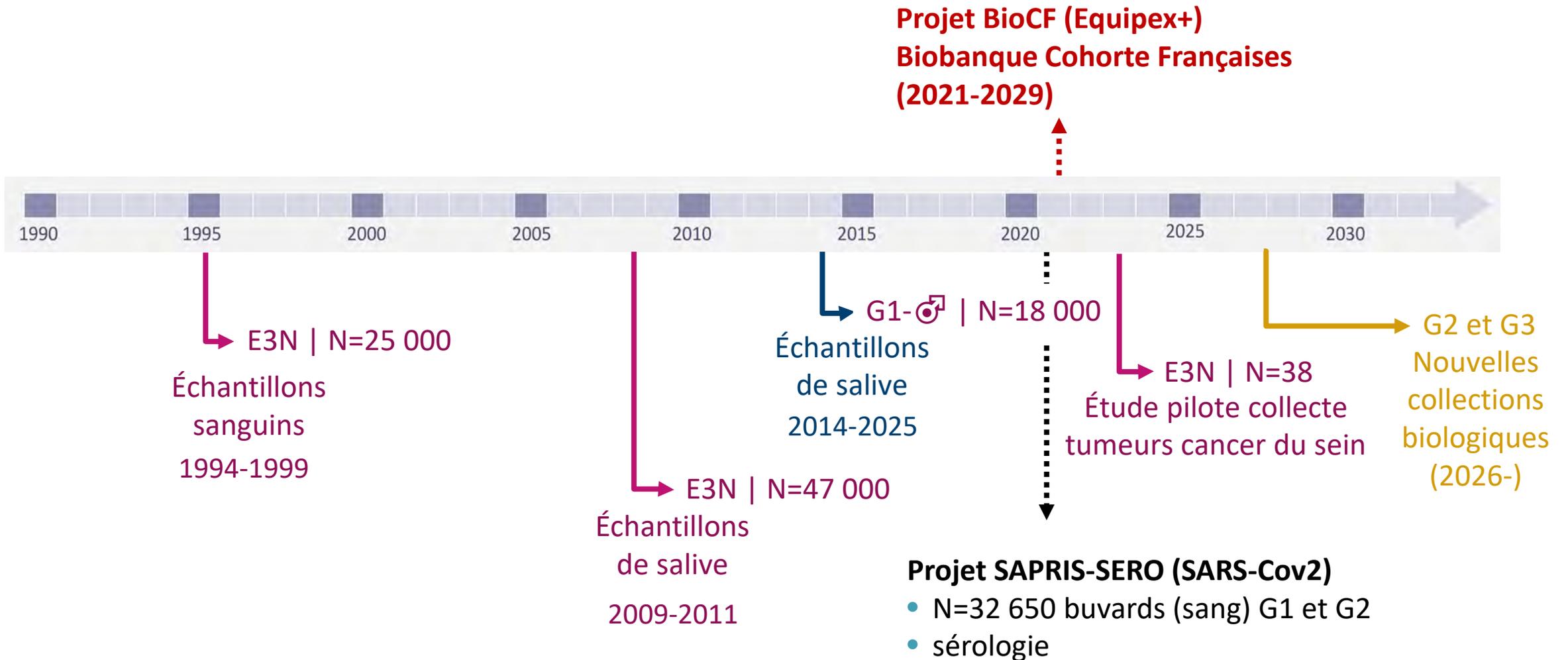


Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions





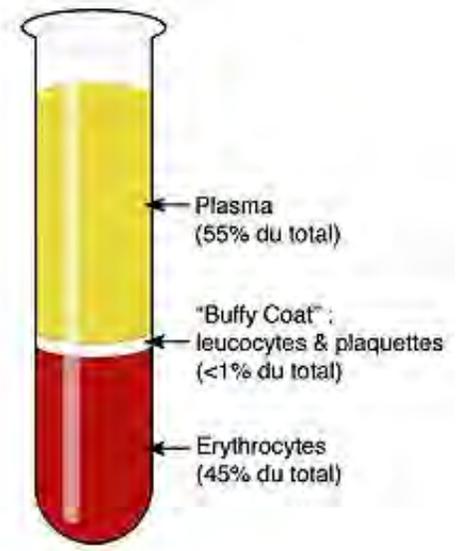
Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions





La collection d'échantillons sanguins E3N

- Échantillon sanguin (30mL) collecté pour 25 000 femmes E3N en 1994-1999
- Participation : 40% des femmes E3N contactées
- 28 aliquots par échantillon sanguin
 - ✓ Sérum (N=8)
 - ✓ Plasma citraté (N=12)
 - ✓ Buffy coat (source d'ADN, N=4)
 - ✓ Erythrocytes (N=4)
- Stockage en paillettes de 0,5mL, gobelets et cuves azote (-190°)



- Stockage de la moitié des aliquots au CEPH-Fondation J. Dausset à Paris
- L'autre moitié est stockée au CIRC à Lyon pour les projets dans EPIC



La collection d'échantillons de salive

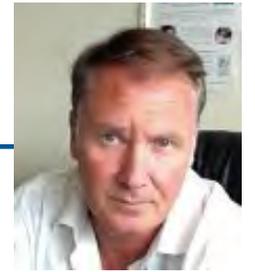
- En 2009-2011, les femmes E3N pour lesquelles un échantillon sanguin n'était pas disponible ont été invitées à donner un échantillon de salive
- Kit Oragene (DNA Genotek) envoyé par la poste
- 47 000 femmes E3N ont participé (69% des femmes invitées)

- Stockage des échantillons de salive à -30° au CEPH à Paris
- Extraction de l'ADN salivaire pour :
 - réaliser des études de génotypage / séquençage de l'ADN humain
 - étudier la méthylation de l'ADN salivaire
 - étude du microbiome salivaire (collaboration avec le laboratoire MICALIS, INRAE)



Projet SAPRIS-SERO (Covid-19)

- Lancé en 2020 pour étudier l'infection par virus SARS-Cov-2 en France sous la coordination scientifique de Fabrice Carrat (iPLesp)
- Collaboration avec les cohortes Constances, NutriNet-Santé, Elfe/Epipage2 et le CEPH
- Plus de 80 000 participants dont 23 465 E3N-Génération (G1 et G2)
- Auto-prélèvements de sang sur buvard (envoyé par la poste)
- Trois vagues de collecte entre 2020 et 2022 (avec collectes répétées)
- Le CEPH a reçu >110 000 buvards dont 32 631 pour E3N-Génération
- Globalement 88 232 buvards exploitables pour la sérologie
- Tests de sérologie réalisés dans Unité des Virus Émergents du P. Xavier de Lamballerie à Marseille



Quelques résultats du projet SAPRIS-SERO

- Prévalence redressée par âge et sexe de 5,2% mais avec d'importantes différences géographiques et selon certains facteurs :
- Prévalence plus élevée pour
 - Les régions du Grand-Est (9%) et IdF (10%)
 - Les adultes de 30-50 ans (7%-9%)
 - Les femmes
 - Avec au moins un mineur au domicile
 - Les professionnels de santé
- Prévalence plus faible pour
 - Les fumeurs et fumeuses
- Résultats ont permis d'estimer le risque d'hospitalisation après infection (3,2%) qui augmente avec l'âge:
 - 1% pour les 40-50 ans et 30% pour les 80 ans et +



Carrat et al. Int J Epidemiol 2021
Lapidus et al. Infect Dis Now 2021

Le projet Biobanques Cohortes Françaises (BioCF)

- Financement Equipex+ (€17m pour la période 2021-2029) pour créer une infrastructure centralisée au CEPH autour des biobanques de 5 cohortes en population :



- Objectifs :

- Création d'une biobanque centralisée au CEPH des collections biologiques des 5 cohortes
- Promotion des projets de recherche de qualité à travers la mise à disposition de données et d'échantillons biologiques et à travers une expertise en biobanking
- Extraction de l'ADN et génotypage avec la puce Illumina GSA v4 (>600 000 SNPs) pour tous les participants avec un échantillon d'ADN disponible (>150 000 participants)
- Réalisation de nouvelles collections biologiques pour E3N-Générations (aussi en lien avec le programme Plan Innovation Santé France 2030)

Le CEPH Fondation Jean Dausset

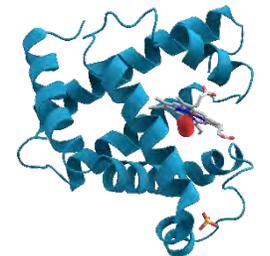
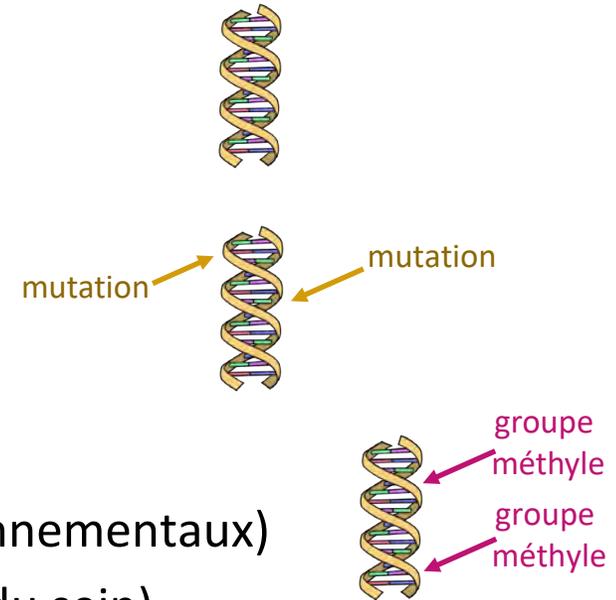


- Le Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) créé par J. Dausset pour
 - Initier et coordonner la première carte du génome humain
 - Rechercher des gènes impliqués dans des pathologies multifactorielles (ex. diabète)
- Le CEPH Fondation J. Dausset est localisé à Paris dans le 10^{ème}
- Le premier Centre de Ressources Biologiques européen certifié ISO20387 exclusivement consacrée à des programmes de recherche chez l'homme
- Le financement du projet BioCF a permis de :
 - Centraliser toutes les collections biologiques de la cohorte au CEPH
 - Aménager le CEPH pour pouvoir traiter, stocker et sortir +1 million d'échantillons biologiques des 5 cohortes (E3N-Génération, Constances, Gazel, Elfe et Epipage2)
 - Automatiser les extractions des ADNs (>30 000 réalisées et échantillons prêts à être génotypés au CNRGH)



Exploitation des collections biologiques E3N-Génération

- Génomique constitutionnelle (génotypage / séquençage de l'ADN sanguins ou salivaire)
 - scores de risque polygéniques
 - interactions gène-environnement
- Génomique tumorale (en perspective)
 - signatures mutationnelles
- Méthylation de l'ADN (sang et, en perspective salive)
 - marqueurs d'exposition (e.g. tabac, alcool, polluants environnementaux)
 - profils de méthylation liés au risque de maladie (ex. cancer du sein)
- Autres "omiques"
 - métabolomique : métabolites liés au mode de vie, notamment l'alimentation, et à l'exposition à substances exogènes (ex. contaminants)
 - protéomique (en perspective) : biomarqueurs de risque et détection précoce



Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



Risque de cancer du poumon
augmenté en présence d'adduits
de l'ADN liés à l'exposition à
polluants atmosphériques chez les
non fumeurs (EPIC)
(Peluso et al. 2005)



Articles basés sur la biobanque E3N-Généralions et EPIC



Risque de cancer du poumon
augmenté en présence d'adduits
de l'ADN liés à l'exposition à
polluants atmosphériques chez les
non fumeurs (EPIC)
(Peluso et al. 2005)

Taux sanguins des acides
gras et risque de cancer du
sein dans E3N
(Chajès et al. 2008)

Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC

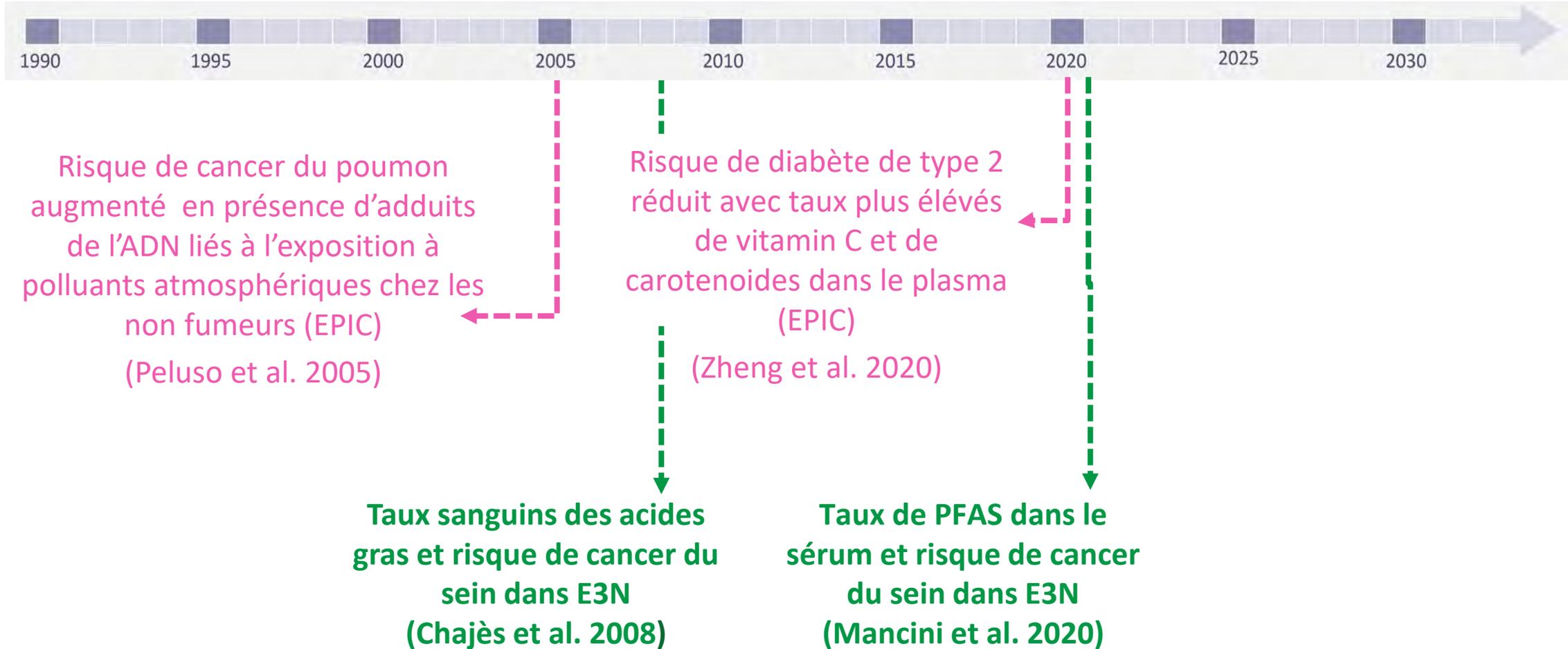


Risque de cancer du poumon
augmenté en présence d'adduits
de l'ADN liés à l'exposition à
polluants atmosphériques chez les
non fumeurs (EPIC)
(Peluso et al. 2005)

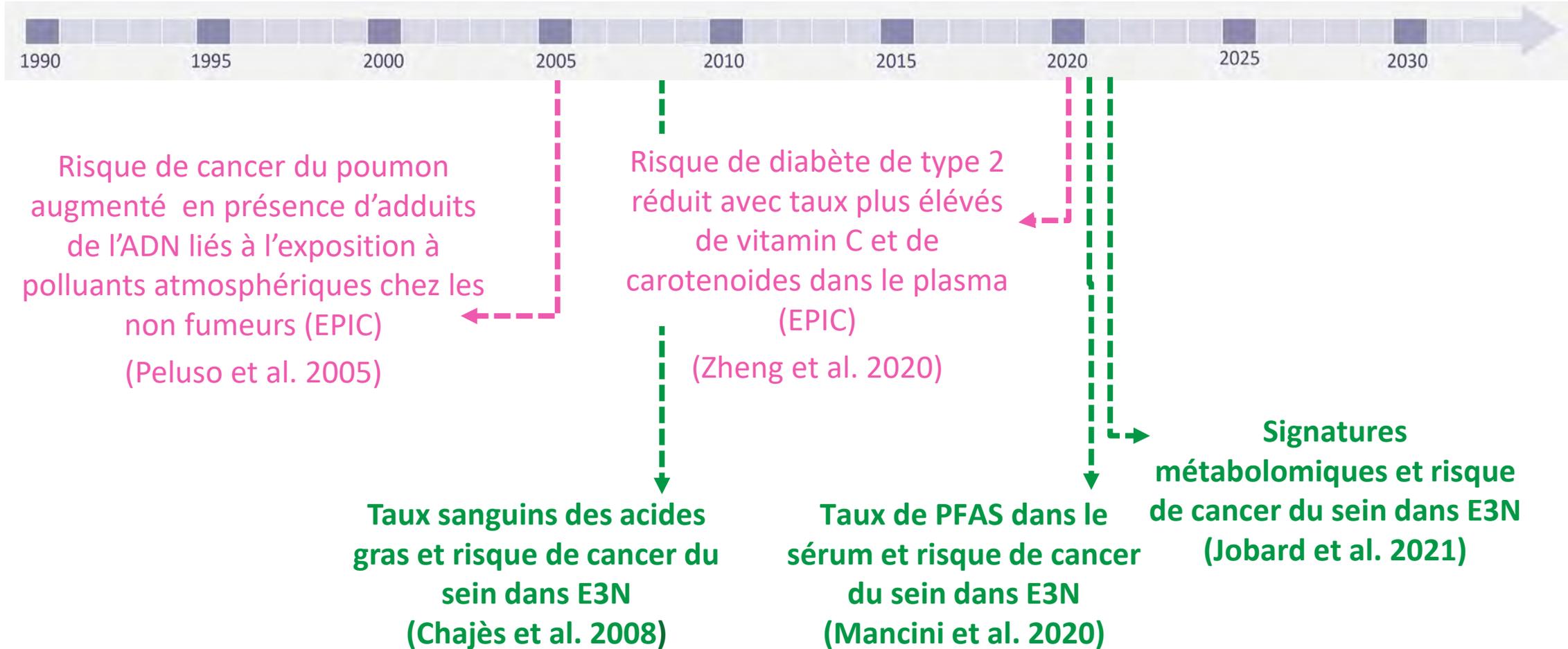
Risque de diabète de type 2
réduit avec taux plus élevés de
vitamin C et de caroténoïdes
dans le plasma (EPIC)
(Zheng et al. 2020)

Taux sanguins des acides
gras et risque de cancer du
sein dans E3N
(Chajès et al. 2008)

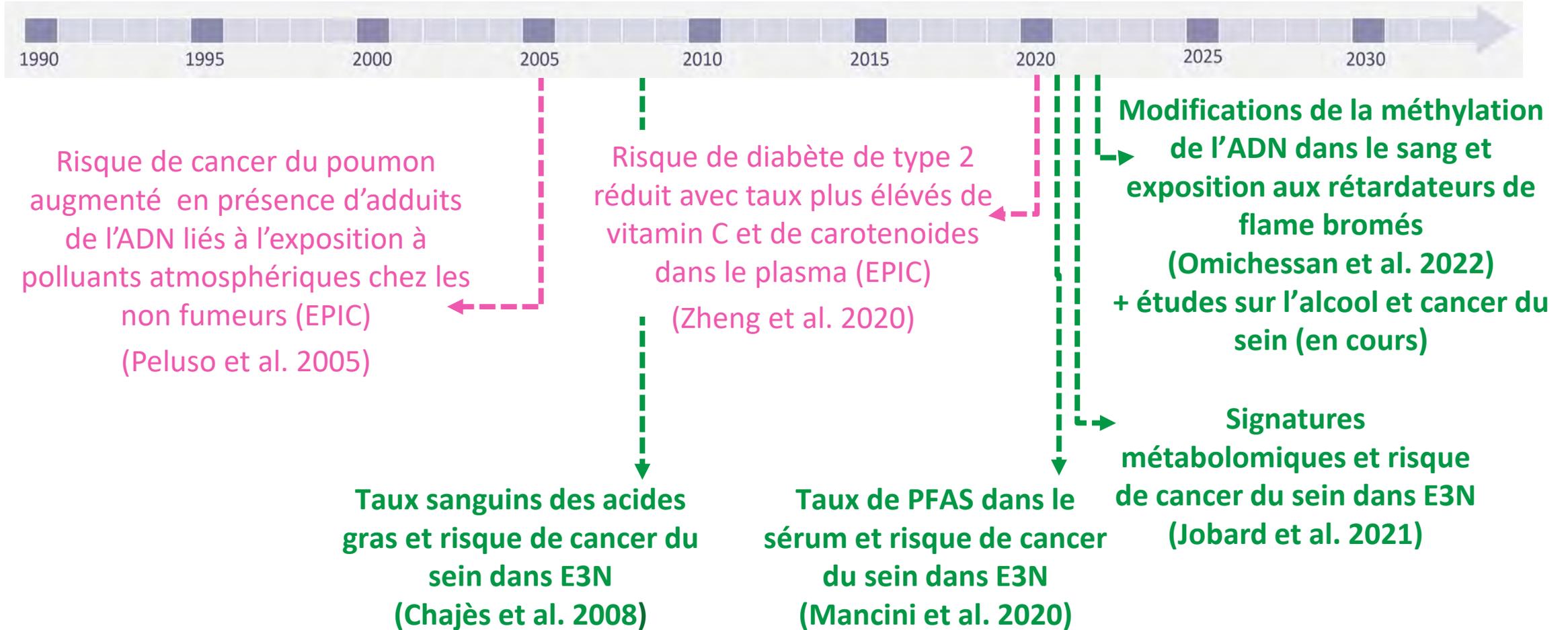
Articles basés sur la biobanque E3N-Généérations et EPIC



Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



La première étude basée sur la biobanque E3N



- Étude cas-témoin nichée dans E3N sur le cancer du sein
 - 363 cas et 702 témoins avec un échantillon de sang disponible
 - chromatographie en phase gazeuse pour mesurer les niveaux de 40 acides gras dans le sérum
- Résultats :
 - Un taux élevé d'acides gras *trans* dans le sérum associé à un risque de développer un cancer du sein presque double par rapport à un taux plus faible (V vs I quintile OR = 1,75 ; IC 95% = 1,08-2,83)
 - Pas d'association entre les taux d'oméga-3 et le risque de cancer du sein
- Acides gras *trans* sont liés à la consommation de produits alimentaires manufacturés d'origine industrielle
- Résultats dans E3N confirmés dans EPIC (association avec les acides gras *trans* limitée aux cancers du sein triple négatifs)

Chajès et al. Am J Epidemiol 2008
Chajès et al. Ann Oncol 2017

Perspectives

- Nouvelles collections biologiques à partir de 2026 pour G2 et G3 (financées par le projet BioCF et le Plan Innovation Santé France 2030) :
 - Collecte de salives, auto-prélèvements sur buvards envoyés par la poste, sang entier (pour un sous-échantillon)
 - Collecte d'ongles et cheveux (ex. pour mesurer l'exposition à des polluants)
 - Collecte de selles pour étudier le microbiome intestinal et le rôle du microbiome dans différentes maladies
- Tumorothèque de la cohorte (en lien avec l'IHU PRISM, Gustave Roussy)
 - Étude pilote dans le projet METABO_3NEG (en collaboration avec L. Dossus et J. Zavadil, CIRC, Lyon) : collecte de 38 tumeurs (cancers du sein dans E3N) dont 27 avec ADN tumoral exploitable pour étudier les signatures mutationnelles.



Remerciements

- L'équipe biobanque de la cohorte et tout le pôle opérationnel
- J.F. Deleuze, Hélène Blanché et toute l'équipe du CRB au CEPH
- Les tutelles et partenaires de la cohorte
- Les financeurs, en particulier le Ministère de la Recherche
- Et naturellement les participantes et participants E3N-Génération !!



Exposome, hérédité, cancer et santé (CESP U1018)



CESP





Etude des facteurs de risque génétique des cancers de la thyroïde



Thérèse Truong

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Inserm

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

université
PARIS-SACLAY

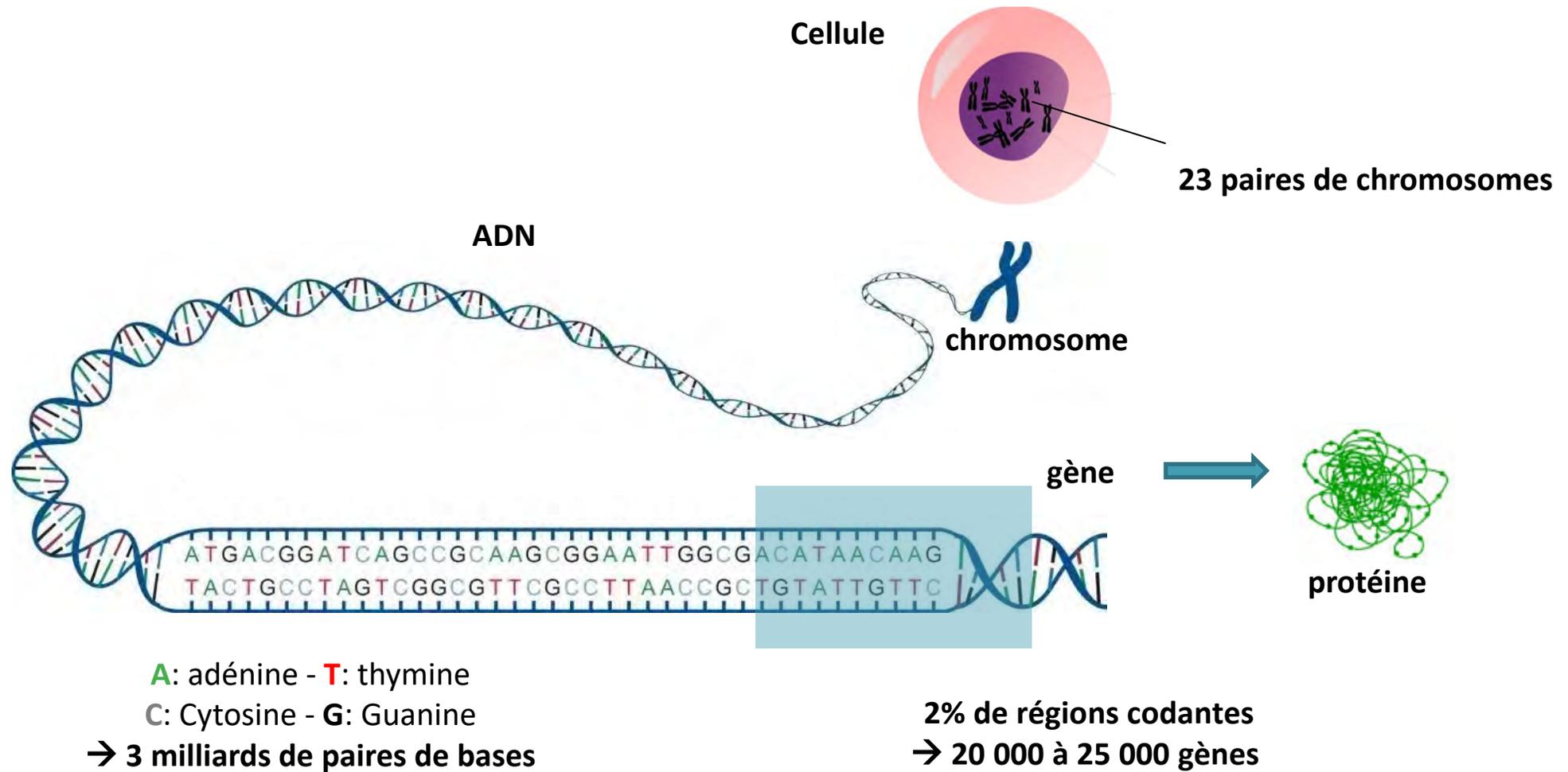
mgen
GROUPE vvv

LA LIQUE
CONTRE LE CANCER




**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Génétique



Génétique



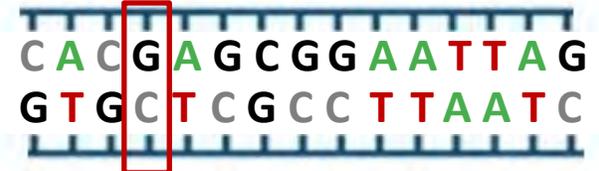
~99.8% de similarité



~5-6 millions de différence



SNP (Single nucleotide polymorphism)



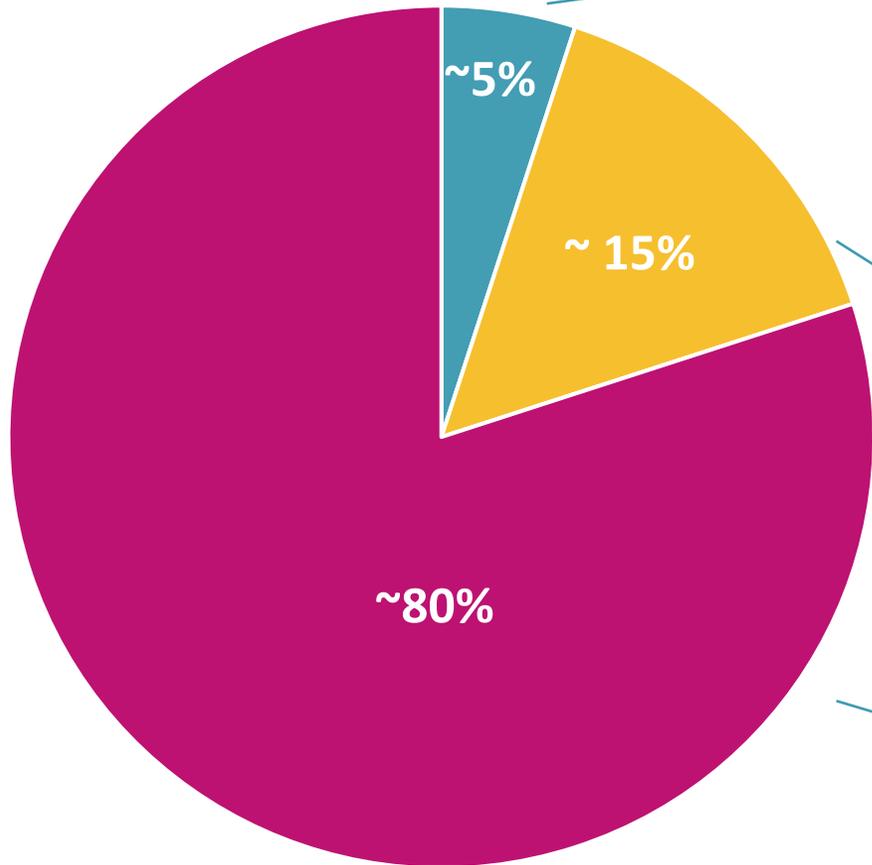
2 types d'allèles possibles: **T** ou **G**
(ou sur le 2^{ème} brin : **A** ou **C**)



→ Fréquence **T** = 40%

→ Recherche des allèles de prédisposition à une maladie

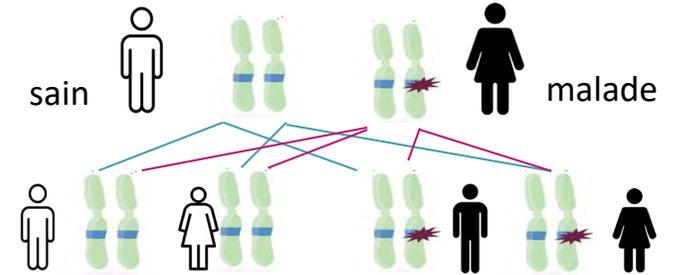
Génétique du cancer



Formes héréditaires

= Transmission **monogénique** (implication d'une mutation rare)

Exemples: BRCA2, BRCA1, CHECK2, ATM, ...



Formes familiales

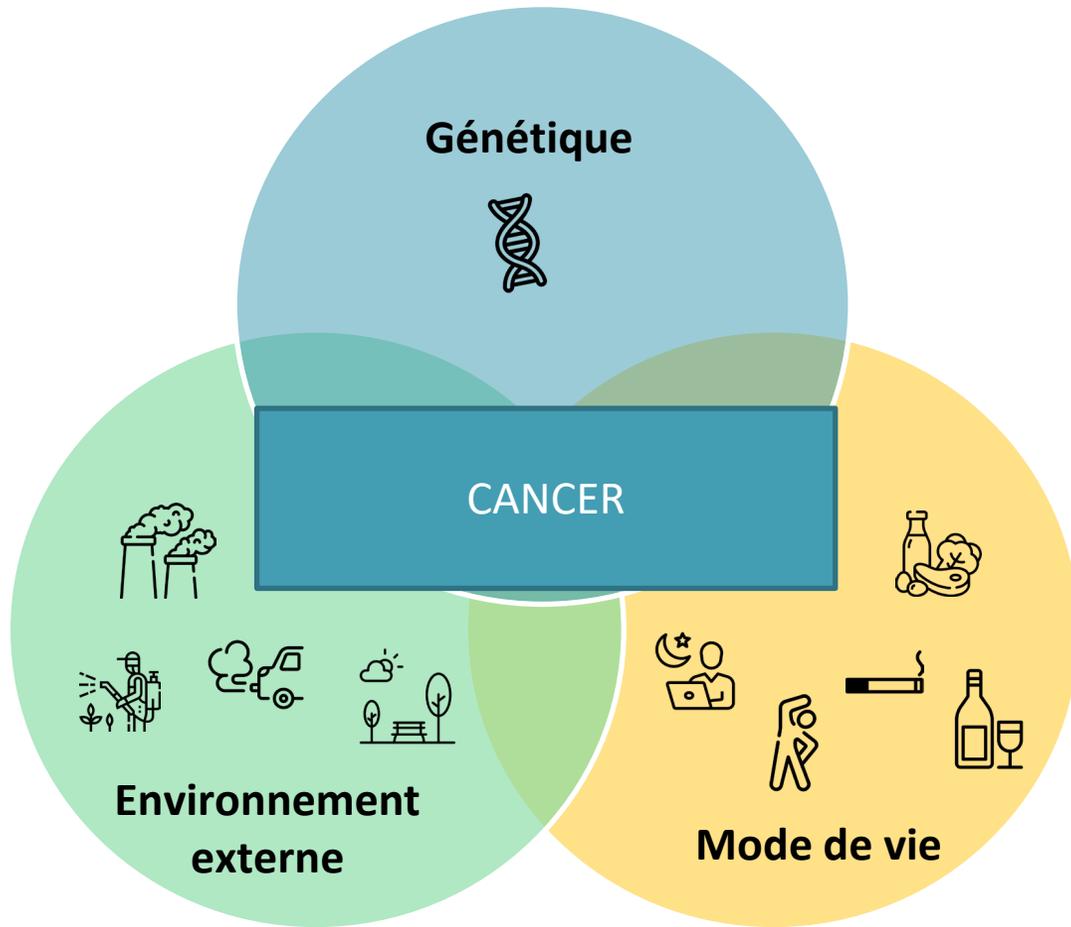
- Agrégation familiale (au moins 2 parents du 1^{er} degré)
- Sans mutation génétique identifiée

Formes sporadiques

Transmission **polygénique**

Implication de nombreux variants génétique plus fréquents

Formes familiales et sporadiques = Maladie multifactorielle

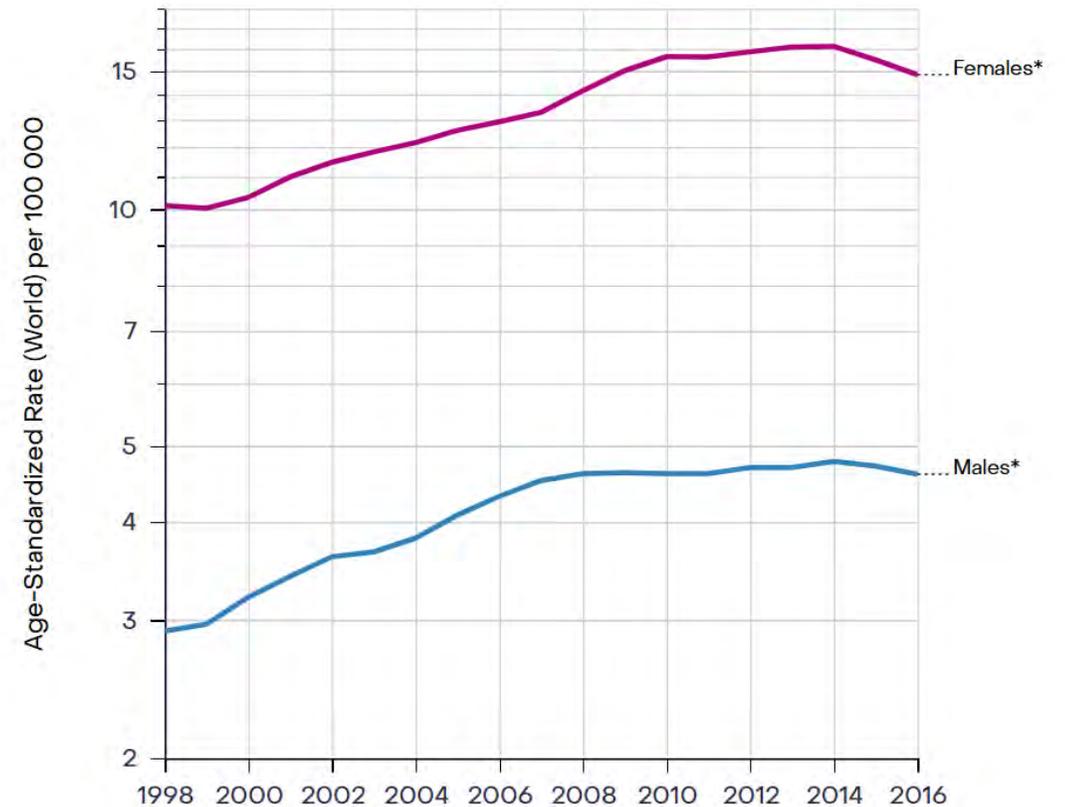


Part des facteurs variables
selon les cancers

Cancer de la thyroïde



- **En France (2022) : 9^{ème} cancer le plus fréquent (7700 cas/an)**
4^{ème} chez les femmes
- **3 fois plus élevé chez les femmes**
- **Disparités géographiques :**
 - Chypre, Corée du Sud, Chine
 - Polynésie Française et Nouvelle-Calédonie
- **Disparités ethniques**
 - Ex: + forte incidence chez les femmes mélanésiennes en Nouvelle-Calédonie
- **Incidence en augmentation ces dernières décennies**



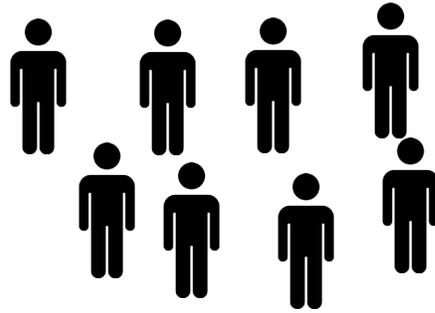
Évolution de l'incidence en France

Facteurs de risque des cancers différenciés de la thyroïde

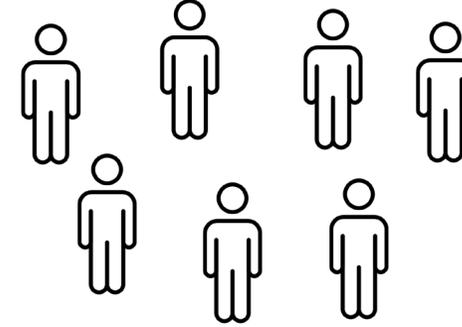
- **Evolution des pratiques de dépistage** → surdiagnostic
- **Facteurs de risque environnementaux ou liés au mode de vie**
 - Exposition aux radiations ionisantes durant l'enfance
 - Obésité
 - Autres facteurs suspectés : facteurs hormonaux, perturbateurs endocriniens, métaux lourds, ...
- **Facteurs de risque génétique**
 - Risque familial élevé par rapport à la plupart des cancers : RR ~ 5
 - Pas de gène de prédisposition majeur identifié

Etude des facteurs de risque génétique

Groupe de sujets malades
« cas »



Groupe de sujets non malades
« témoins »



ADN salivaire
ou sanguin



→ ~ 5 à 6M
de SNPs

SNP 1 (T/G)
.....
SNP n (A/C)

freq(T)
.....
freq(A)



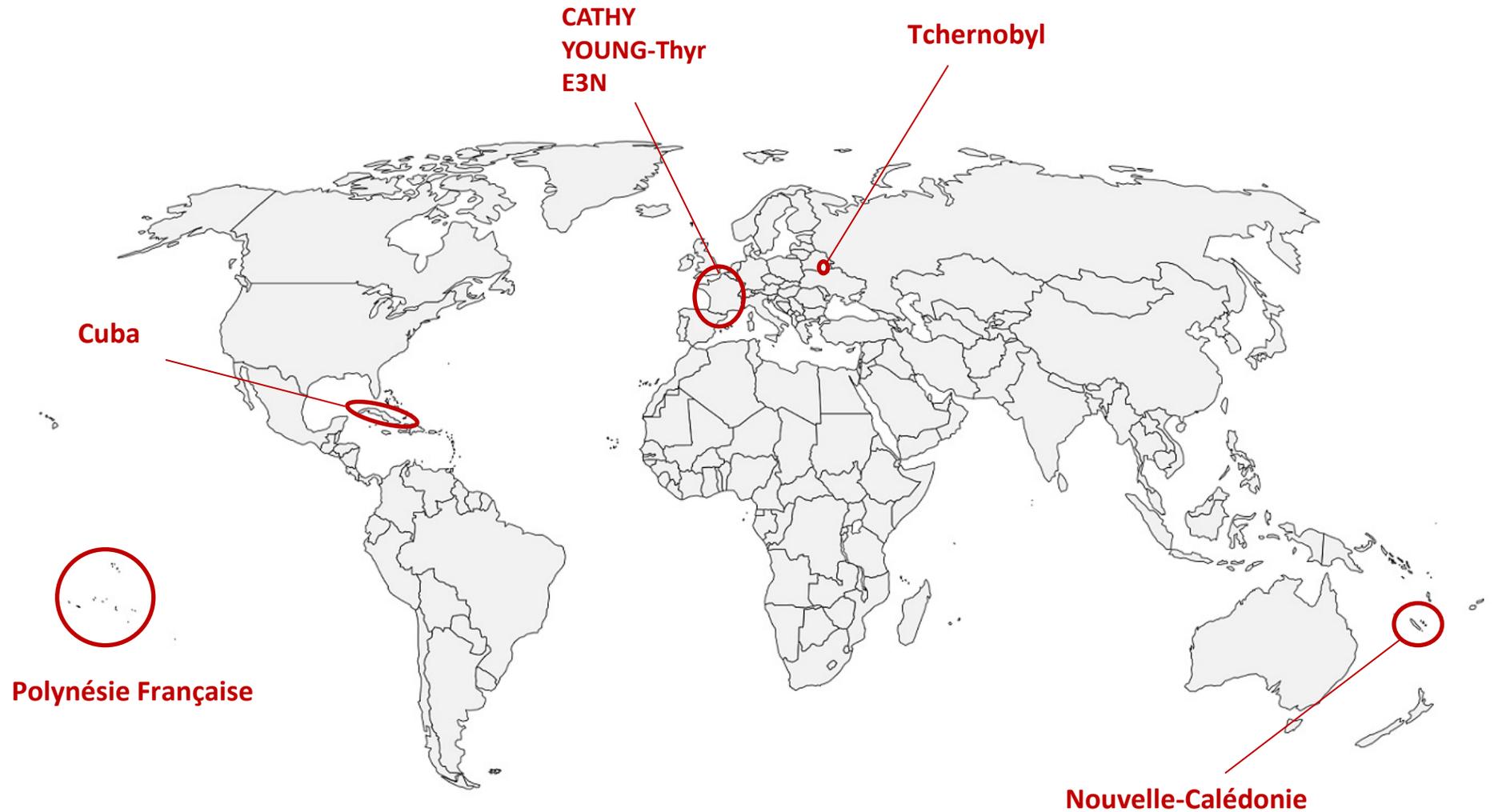
freq(T)
.....
freq(A)

→ Identification
des allèles de prédisposition

Données

EPITHYR

- 1,552 cas
- 1,954 témoins



Truong T, et al. Multiethnic genome-wide association study of differentiated thyroid cancer in the EPITHYR consortium. *Int J Cancer*. 2021

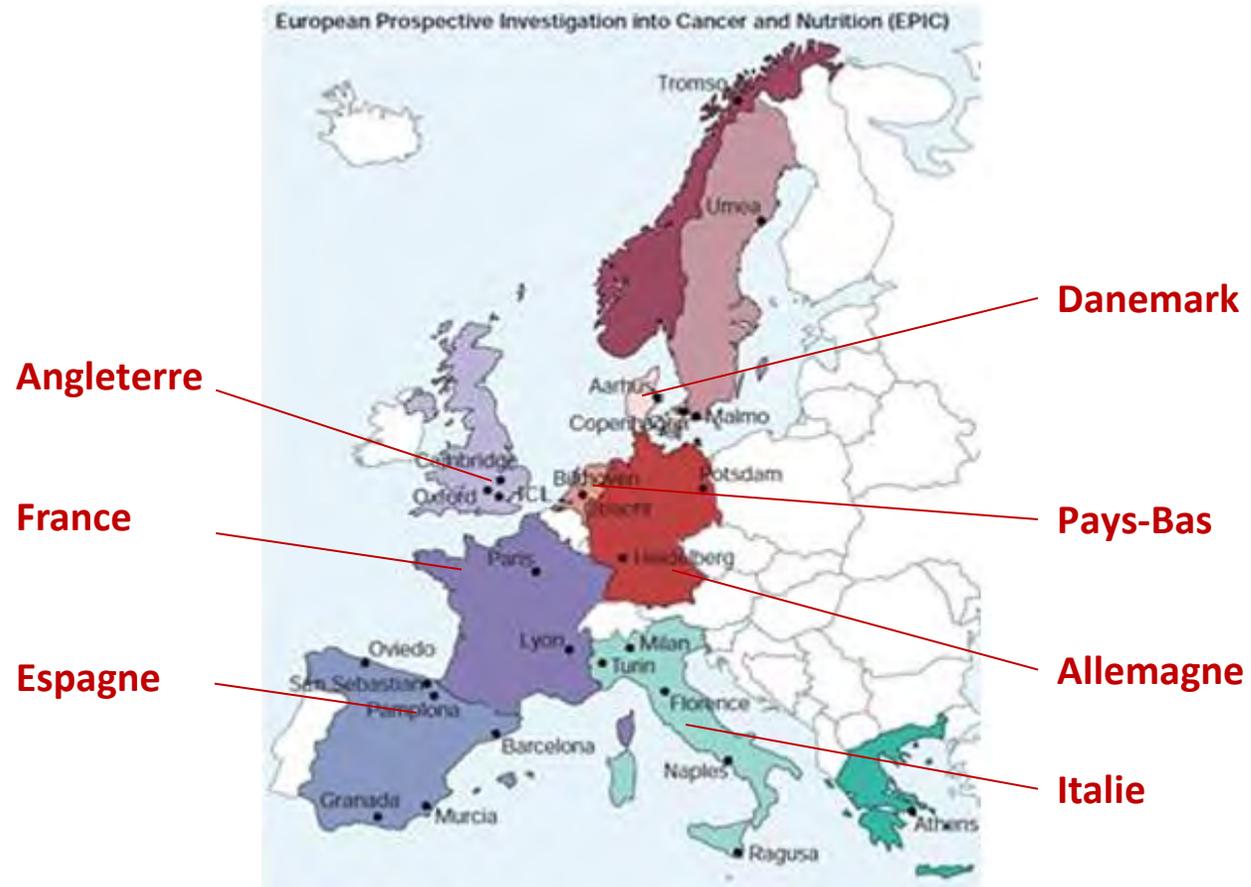
Données

EPITHYR

- 1,552 cas
- 1,954 témoins

EPIC

- 369 cas
- 845 témoins



Données



EPITHYR	<ul style="list-style-type: none"> • 1,552 cas • 1,954 témoins
EPIC	<ul style="list-style-type: none"> • 369 cas • 845 témoins
deCODE genetics	<ul style="list-style-type: none"> • 3,001 cas • 287,550 témoins
FinnGen	<ul style="list-style-type: none"> • 1,633 cas • 314,193 témoins
UK Biobank	<ul style="list-style-type: none"> • 518 cas • 358,640 témoins
Italian Study	<ul style="list-style-type: none"> • 632 cas • 430 témoins

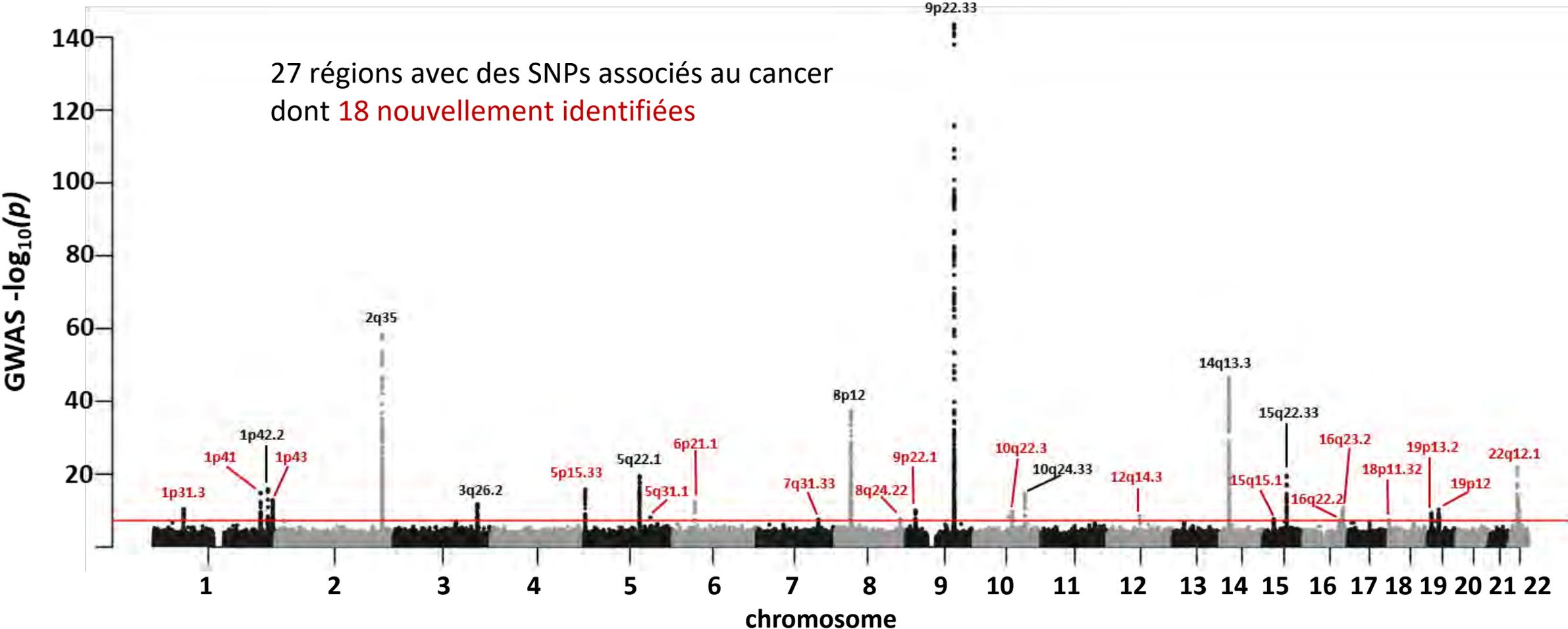
Données

EPITHYR	<ul style="list-style-type: none">• 1,552 cas• 1,954 témoins
EPIC	<ul style="list-style-type: none">• 369 cas• 845 témoins
deCODE genetics	<ul style="list-style-type: none">• 3,001 cas• 287,550 témoins
FinnGen	<ul style="list-style-type: none">• 1,633 cas• 314,193 témoins
UK Biobank	<ul style="list-style-type: none">• 518 cas• 358,640 témoins
Italian Study	<ul style="list-style-type: none">• 632 cas• 430 témoins

7 705 cas / 963 612 témoins d'origine européenne
~5 millions de SNPs

→ Régression logistique ajustées sur âge, sexe, études, composantes principales

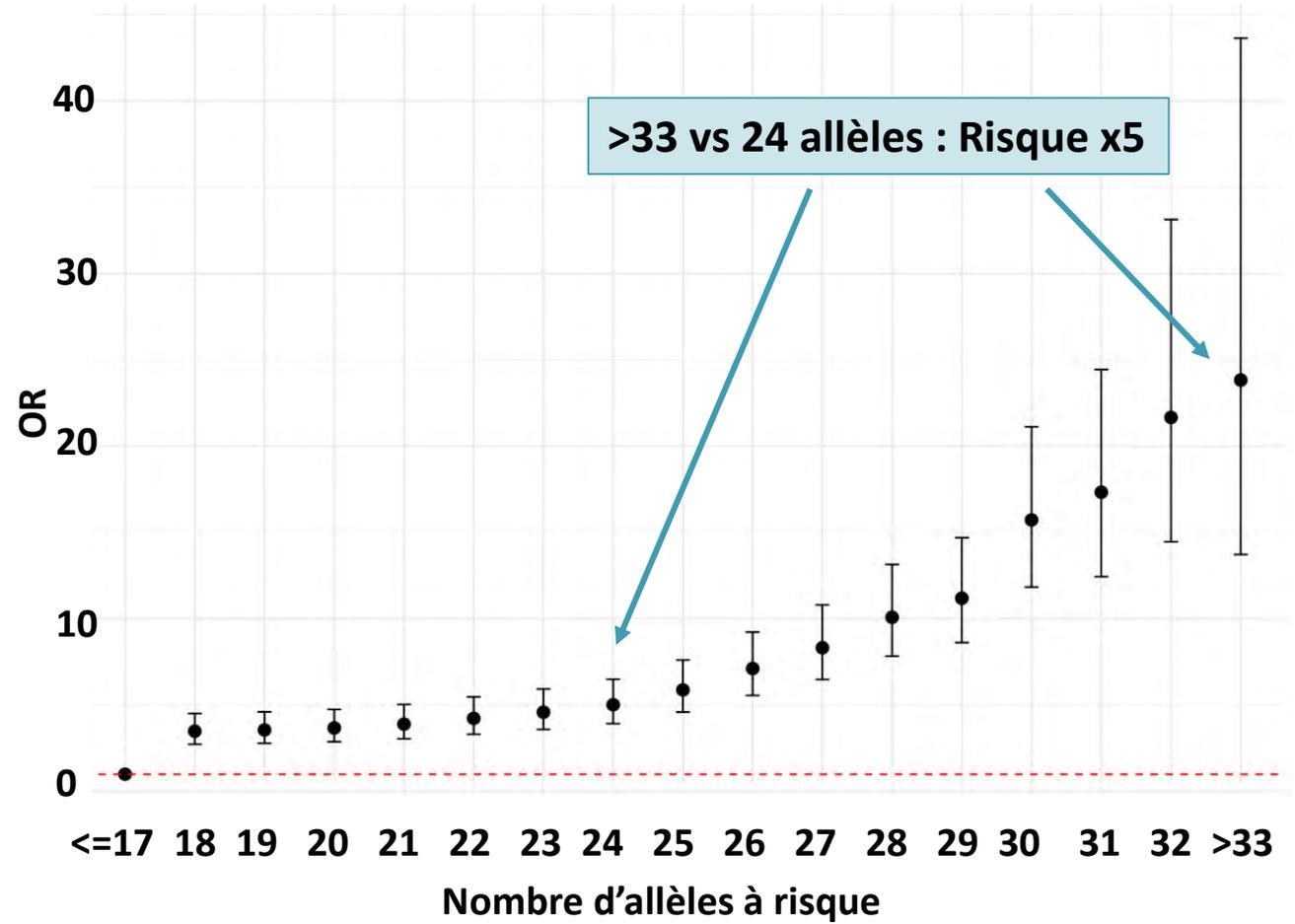
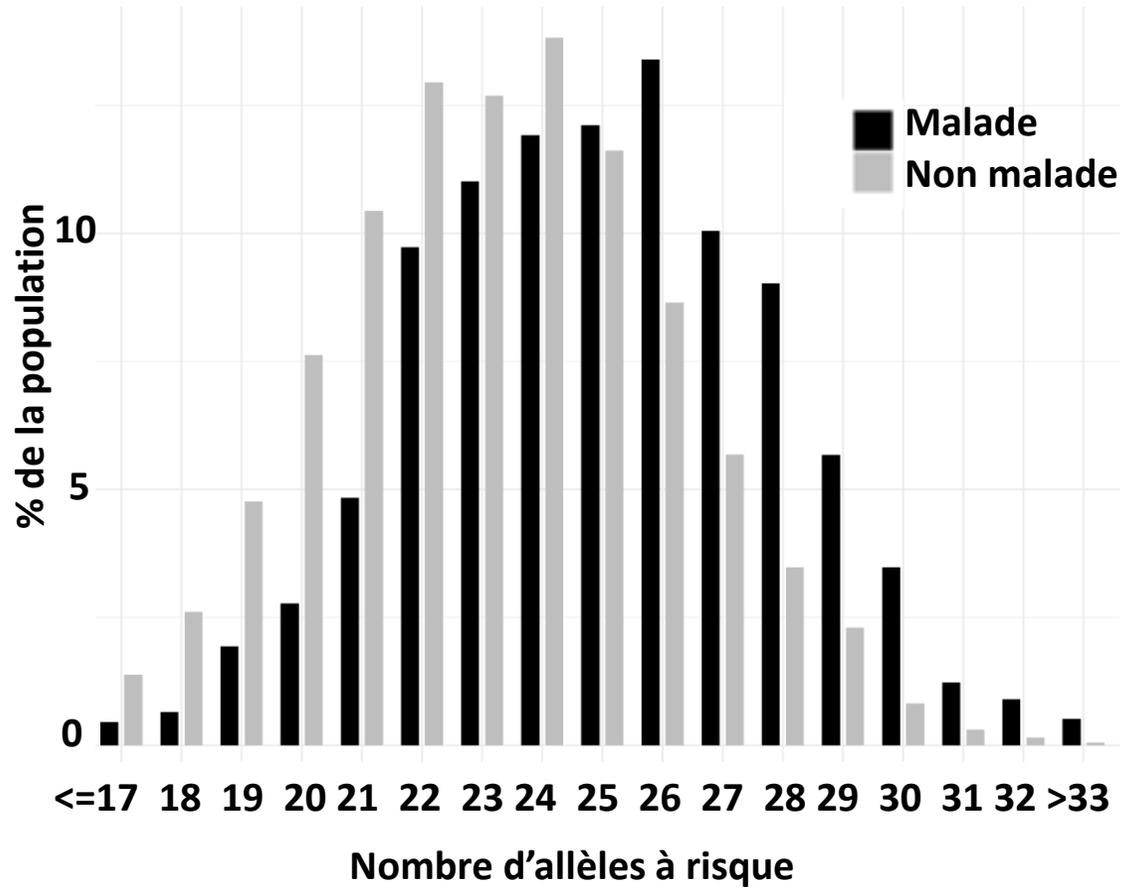
SNPs associés au risque de cancer différencié de la thyroïde



→ Chaque SNP a un effet faible (OR ~ 1,1-1,3)

Park et al. Manuscrit en cours de préparation

Risque cumulé de 27 SNPs



Perspectives

- **Prédiction de risque – médecine personnalisée**

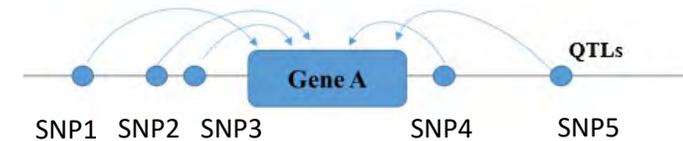
Score de risque polygénique → identification des personnes à risque et adaptation du suivi

- **Mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie**

Ex : identification des gènes dont l'expression serait affectée par les SNPs identifiés dans chaque région

→ Mécanismes biologiques identifiés :

signalisation cellulaire, réponses immunitaires, réponse à l'insuline, régulation glucose, etc



- **Identification de potentiels nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic précoce**

Ex: Identification des protéines dont le niveau prédit est affecté



SNPs



Niveau de protéine prédit

Remerciements

Equipe

Seehyun PARK
Doctorant



Mojgan KARIMI
Data manager –
Bioinformaticienne

Pierre-Emmanuel SUGIER
Maître de conférence



Yazdan ASGARI
Bioinformaticien

Cloé DOMENIGHETTI
Epidémiologiste



Collaborateurs

EPIC study

EPITHYR



- Thyroid Cancer Working Group
- Sabina Rinaldi

- Pascal Guénel
- Florent de Vathaire
- Fabienne Lesueur
- Evgenia Ostroumova
- MC Boutron-Ruault

- Stefano Landi
- Asta Försti
- Hauke Thomsen

- JF Deleuze
- Anne Boland

Participants des études

Financement





Méthylation de l'ADN et risque de cancer du sein



Dzevka DRAGIC, Post-doctorante

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Inserm

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

université
PARIS-SACLAY

mgen
GROUPE vvv

LA LIQUE
CONTRE LE CANCER




**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Cancer du sein

En France :

61 214

nouveaux cas en 2023

33 % de tous les cas de cancer incident

Cancer le plus fréquent chez les femmes

12 600

décès attribuables en 2021

18 % de tous les décès par cancer

**Principale cause de décès
par cancer chez les femmes**

Cancer du sein

Facteurs de risque

Non modifiables

Sexe

Age

Antécédents personnels de cancer

Antécédents familiaux de cancer

Menstruation précoce et
ménopause tardive

Affections des seins

Modifiables

Poids corporel

Activité physique

Consommation d'alcool

Tabagisme

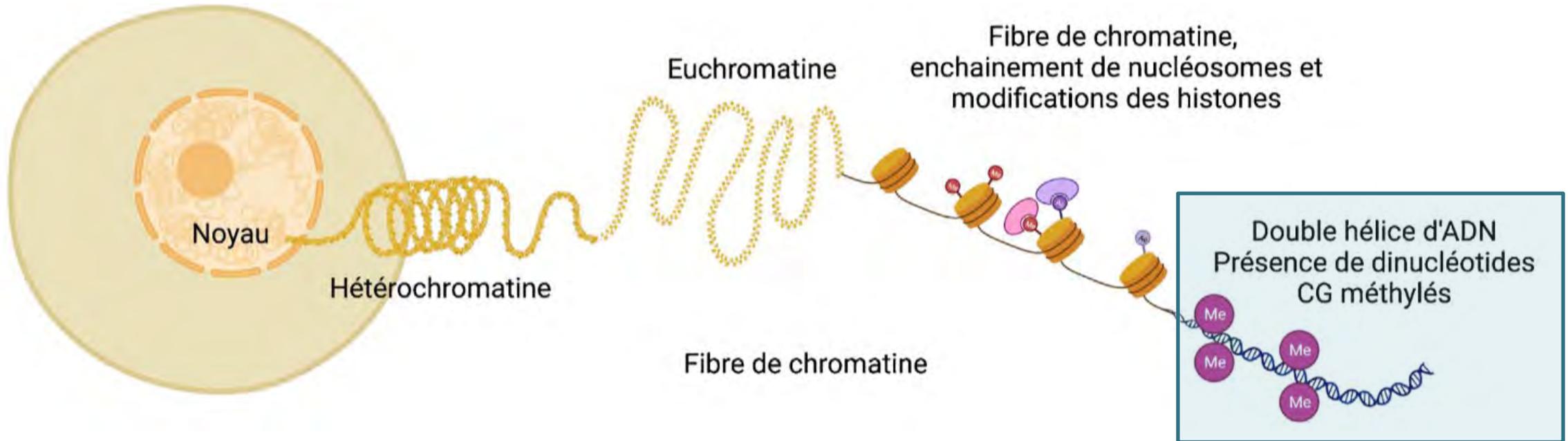
Exposition aux hormones

Grossesse et allaitement

Hypothèse

La recherche sur la relation entre le cancer du sein et les facteurs de risque modifiables au **niveau épigénétique** est une potentielle source de découverte

Méthylation de l'ADN

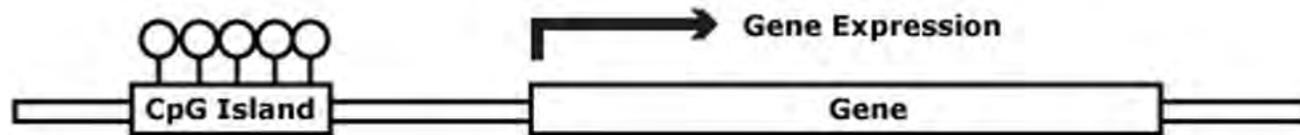


- **Mécanisme potentiellement réversible**, altère l'interprétation du génome sans changer la séquence d'ADN
- **Ajout d'un groupe méthyle** sur le 5^{ème} carbone d'une **cytosine**, surtout dans les **dinucléotides CpG**
- Génome humain : ≈ 28 millions de CpG, non répartis uniformément
- 7 % des CpG situés dans des régions enrichies en CpG, appelées îlots CpG

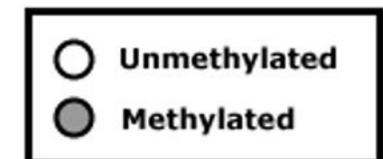
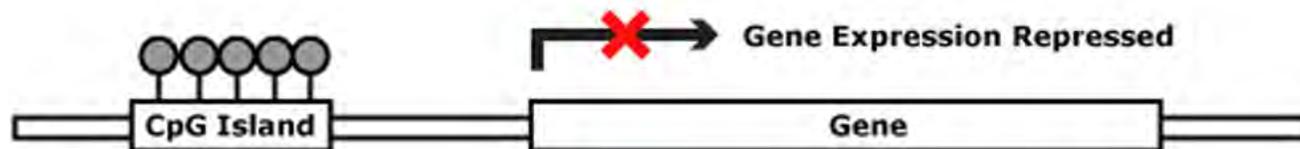
Méthylation de l'ADN

Mécanisme de contrôle de l'expression des gènes :

Non-méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs : **activation** des gènes



Méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs : **répression** des gènes

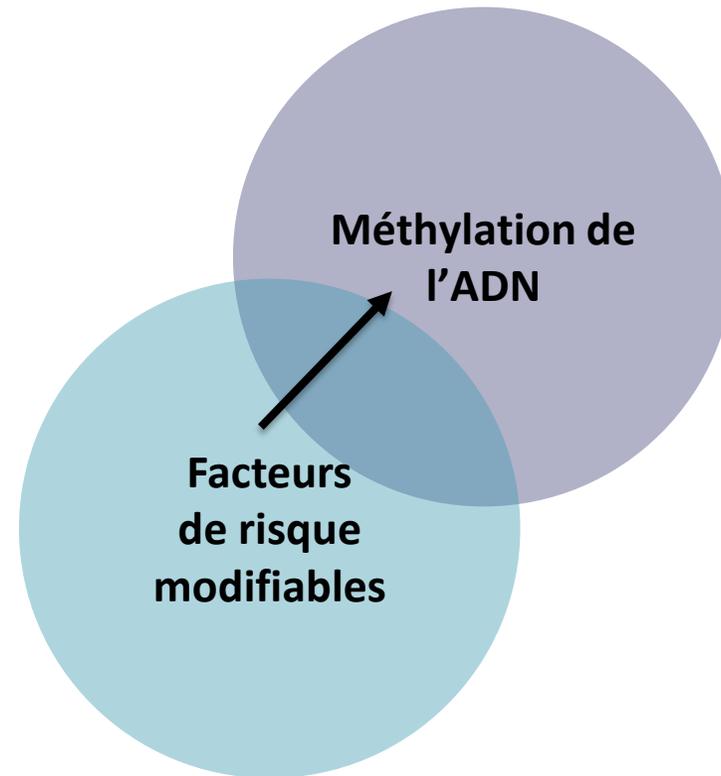


Méthylation de l'ADN

- **Cellules cancéreuses** : hypométhylation globale et hyperméthylation des îlots CpG (inactivation des gènes suppresseurs de tumeur)
- **Influencée par la localisation sur le génome, le sexe, l'âge et l'ethnicité**
- **Modifiée par les facteurs du mode de vie et les expositions environnementales**

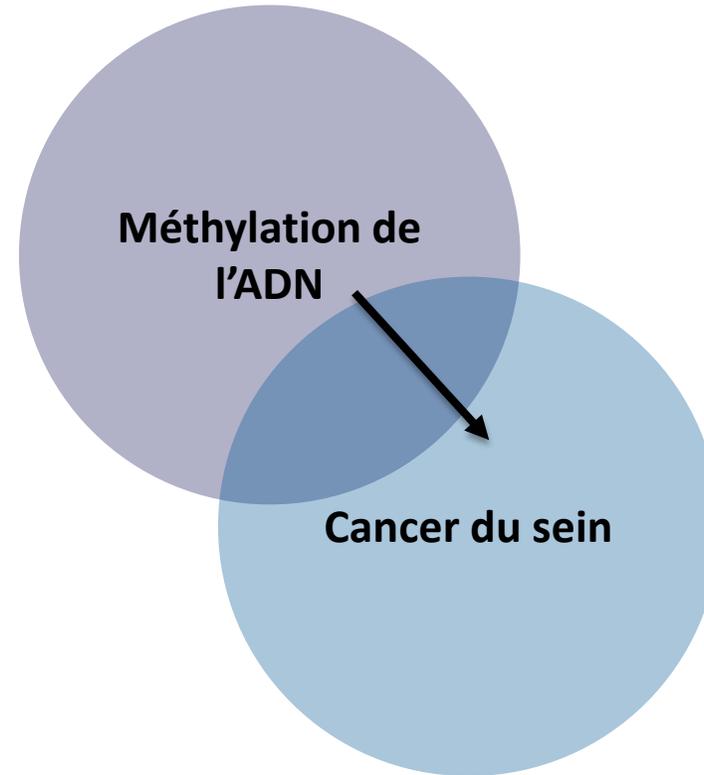
Objectifs

Etudier l'association entre chaque facteur de risque modifiable (en particulier **la consommation d'alcool, l'obésité et le tabac**) et la méthylation de l'ADN dans le sang



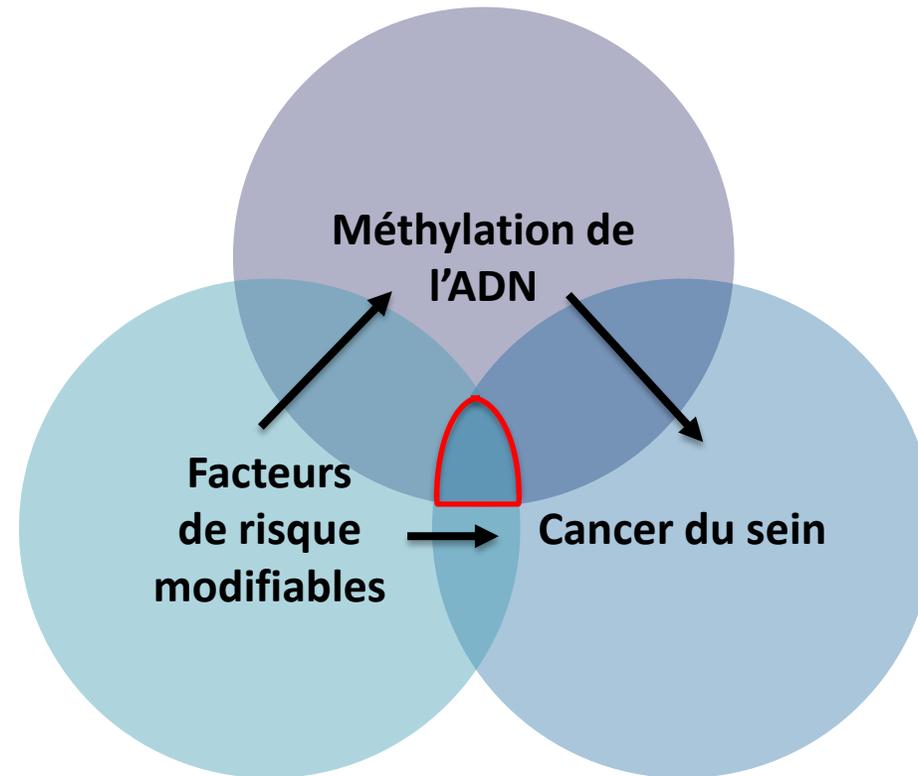
Objectifs

Etudier l'association entre la méthylation de l'ADN dans le sang et le risque de cancer du sein



Objectifs

Etudier l'effet médiateur de la méthylation de l'ADN dans le sang sur l'association entre chaque facteur de risque et le risque de cancer du sein



Biomarqueurs qui pourraient expliquer le mécanisme biologique

Littérature

Alcool et méthylation de l'ADN

- 0 à 5458 CpG (11 études) dont 15 CpG identifiés dans ≥ 4 études dans le sang

BILAN :

Pas d'étude longitudinale

Hétérogénéité des résultats

Méthylation de l'ADN et cancer du sein

- Hypométhylation globale du génome
- 0 à 806 CpG (20 études), pas de chevauchement

BILAN :

Peu d'études longitudinales

Hétérogénéité des résultats

Effet médiateur

- Pas d'effet médiateur des gènes *AHRR*, *SLC1A5* et *TXLNA* sur les associations entre des facteurs de risque du cancer du sein (IMC, tabac, alcool) et le risque de cancer du sein

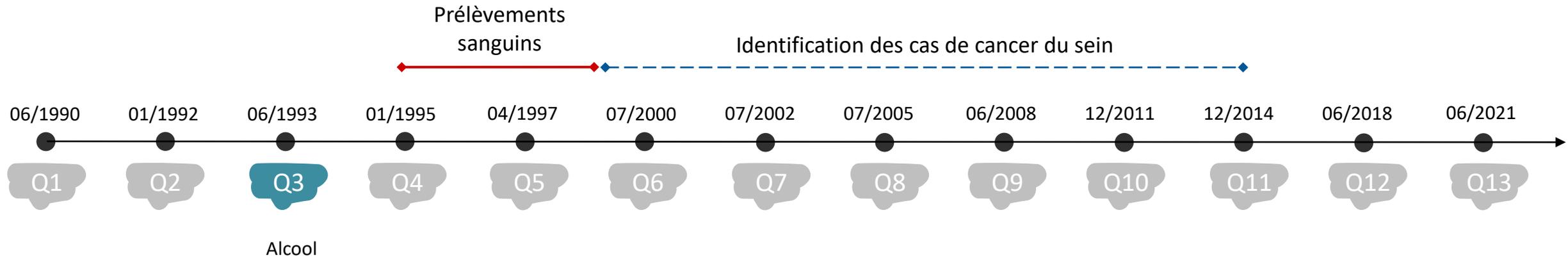
BILAN :

Pas d'étude à l'échelle du génome

Méthodes

Etude cas-cohorte (n=1760)

- 1059 cas de cancer du sein incident à la collecte de sang
- Sous-cohorte : 734 femmes, dont 33 cas de cancer du sein



Consommation d'alcool totale dans l'année précédente en g/jour (204 données manquantes)



Méthylation de l'ADN mesurée dans la couche leuco-plaquettaire par la puce Illumina EPIC Beadchip (>850 000 CpG)

Résultats préliminaires

EWAS sur la consommation d'alcool en catégorie

- 13 101 DMP (≥ 20 g/jour)
- ↗ alcool associée majoritairement à ↘DNAm

Comparaison avec la littérature :

225 CpG en commun → 10 CpG dans ≥ 4 études

Association entre la consommation d'alcool (≥ 20 g/jour vs 0) et le risque de cancer du sein

Chez les femmes ménopausées :
HR : 2,07 ; IC95% : 1,16-3,69

Associations entre les CpG associés à la consommation d'alcool (n=13 101) et le risque de cancer du sein

3522 sites CpG

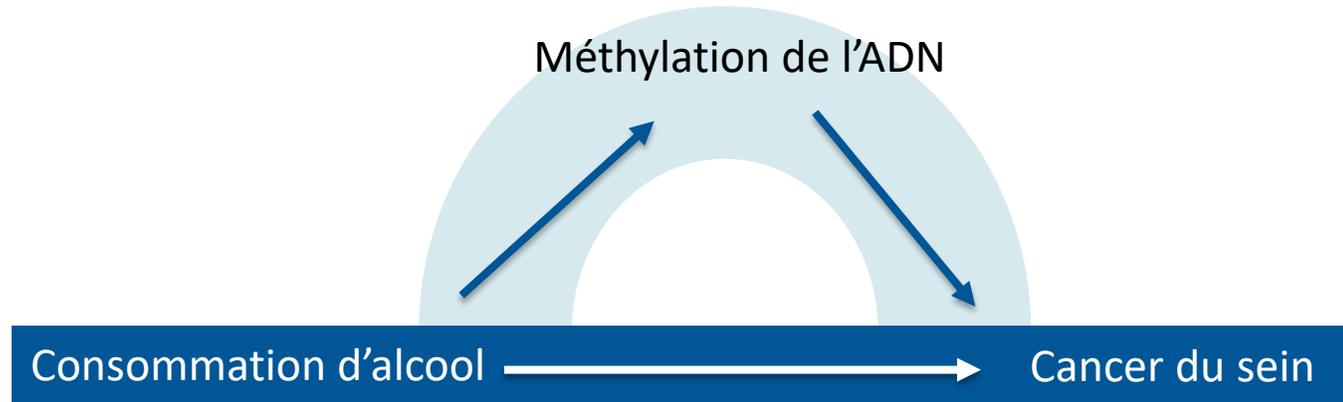
Analyses de médiation (en cours)

DMP : Differentially methylated positions ; DNAm : Méthylation de l'ADN ; EWAS : Epigenome-wide association study ;
HR : Hazard ratio, IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Méthodes

Effet indirect naturel total compare :

- Sujets exposés, médiateur à la valeur observée avec exposition
- Sujets exposés, médiateur à la valeur qu'on observerait sous l'intervention imposant l'absence d'exposition
→ seule la valeur du médiateur change



Effet direct naturel pur compare :

- Sujets exposés, médiateur à la valeur qu'on observerait sous l'intervention imposant l'absence d'exposition
 - Sujets non-exposés, médiateur à la valeur observée sans exposition
→ seule la valeur de l'exposition change

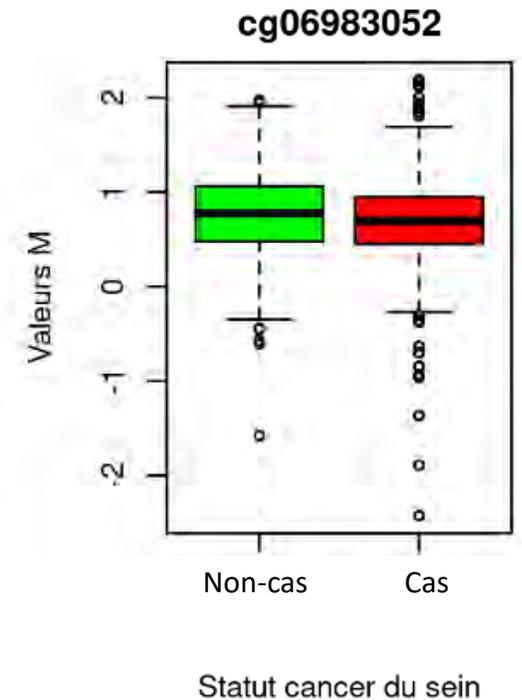
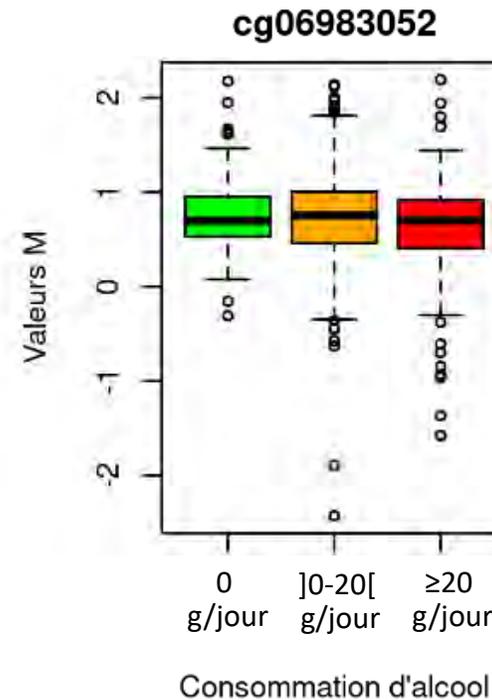
Résultats préliminaires

CpG	Chromosome	Localisation îlot CpG	Gène	Localisation gène
cg06983052	1	S_Shore	<i>LRRC8D</i>	5'UTR

NIE = 0,78 ; IC95% : 0,26-1,44
PM = 13% ; IC95% : 5%-25%



NDE = 5,0 ; IC95% : 2,9-7,1



NDE : Effet direct naturel ; **NIE** : Effet indirect naturel ; **PM** : Portion médiée ; Les résultats sont présentés sur l'échelle de la différence de risque et en point de pourcentage

Perspectives

- Analyses de médiation en haute dimension
- EWAS sur le risque de cancer du sein
- Etudier d'autres facteurs de risque modifiables (obésité, tabagisme)

EWAS : Epigenome-wide association study

Merci pour votre attention !

Directeur·ice de thèse :

Gianluca Severi

Caroline Diorio

Co-auteur·ices :

Fanny Artaud

Mojgan Karimi

Thérèse Truong

Laura Baglietto

Jean-François Deleuze

Sue-Ling Chang

Kaoutar Ennour-Idrissi

Francine Durocher

Participant·es de la cohorte E3N

Amandine Gelot

Equipe de data-managers

Centre national de recherche en
génomique humaine (CNRGH)

Fondation Jean-Dausset-CEPH

Financements :

MGEN

Institut GUSTAVE ROUSSY

Ligue contre le Cancer

Agence Nationale de la recherche

Ministère de l'enseignement supérieur,
de la recherche et de l'innovation

BioCF, Equipex+

Fondation ARC pour la recherche sur le
cancer

Institut National du Cancer

Centre de recherche en cancérologie de
l'Université Laval

École doctorale de santé publique



Biomarqueurs associés aux perturbateurs endocriniens



Francesca Romana MANCINI – PhD, HDR, CRCN

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Inserm

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

université
PARIS-SACLAY

mgen
GROUPE vvv

LA LIQUE
CONTRE LE CANCER




**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

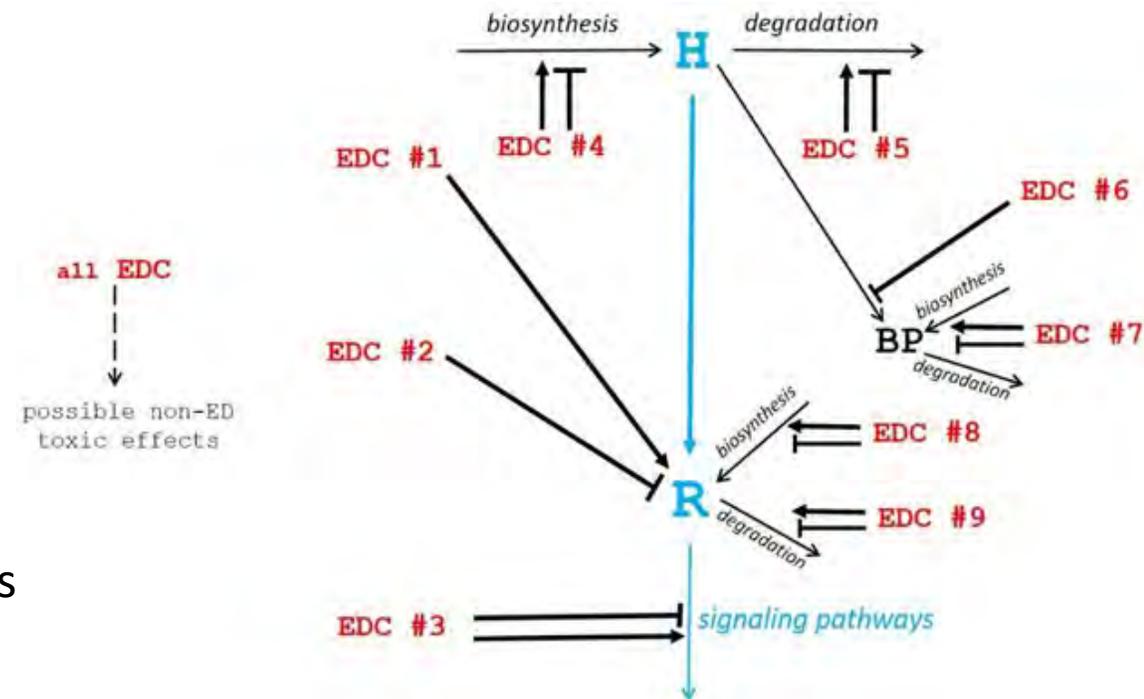
Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des « substances exogènes ou mélanges de substances exogènes qui modifient les fonctions du système endocrinien, causant des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de (sous-) populations » (définition WHO/IPCS)

Modes d'action :

- Activation ou blocage des récepteurs hormonaux
- Perturbation de la synthèse ou la dégradation des hormones
- Modification de la synthèse ou la dégradation des récepteurs
-

N'oubliez pas que des effets toxiques non-PE sont toujours possibles (e.g. épigénétiques)



Les PFAS



- Certaines substances per- et polyfluoroalkyles (PFAS) sont classés comme **PE**.
- Les PFAS ont été **inventés** dans les années **1930**.
- **Résistants** à la chaleur, à l'eau, à l'huile et au temps.
- **Utilisés dans une variété de produits** industriels : mousses anti-incendie, revêtements antiadhésifs pour les poêles, emballages alimentaires, crèmes et cosmétiques, textiles pour les meubles et vêtements d'extérieur, peintures...
- Entre **140 000 et 310 000 tonnes de PFAS** ont été introduites en 2020 sur le marché européen.
- **~100 000 sites émetteurs** de PFAS en Europe.
- Le **nombre exact** de composés PFAS produits et utilisés en Europe **est inconnu** → OCDE a enregistré **4 730 PFAS** (OCDE, 2018)

Interdictions

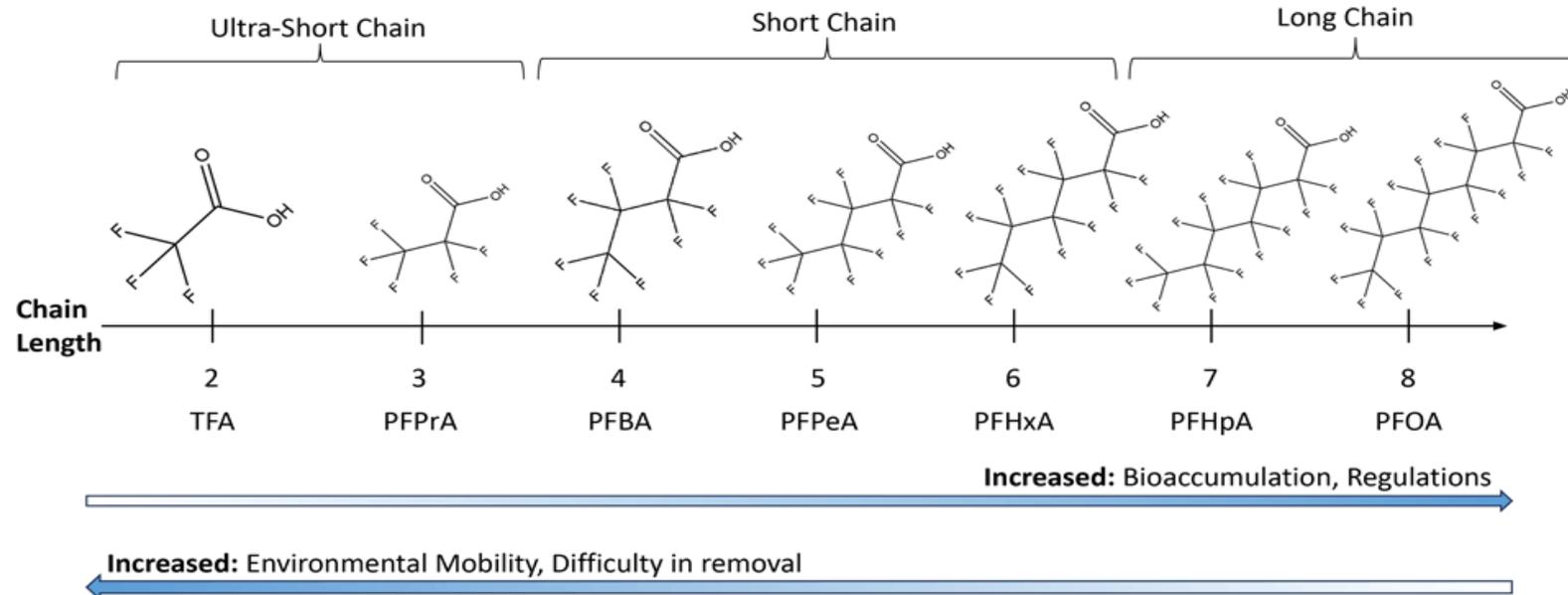
- PFOS depuis 2009
- PFOA depuis 2020
- PFHxS depuis 2022



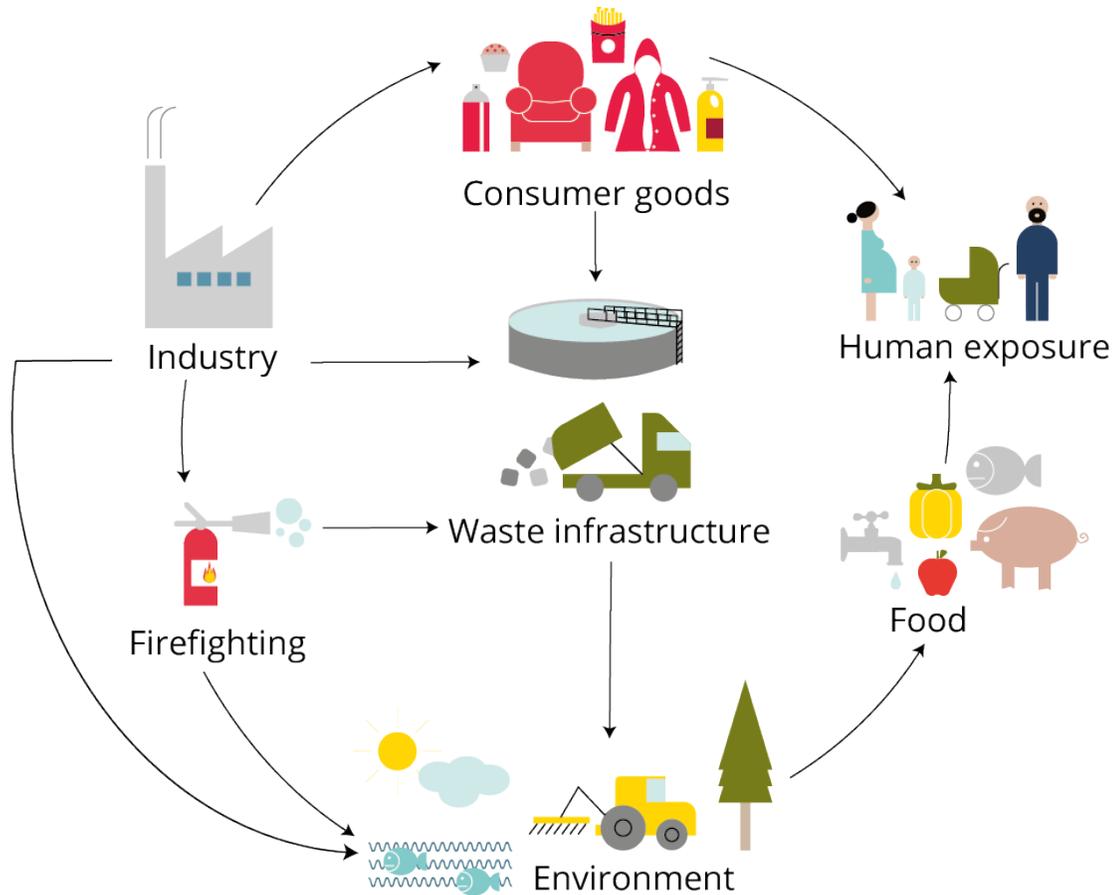
Les PFAS

Les PFAS sont généralement divisés en deux groupes :

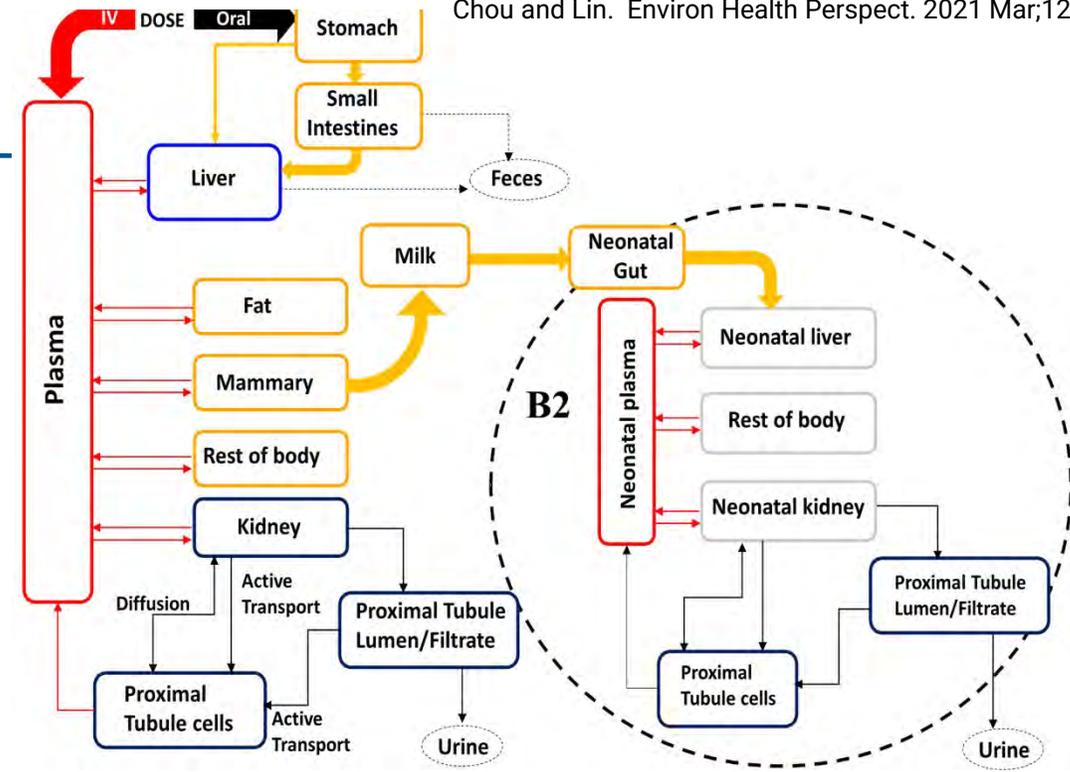
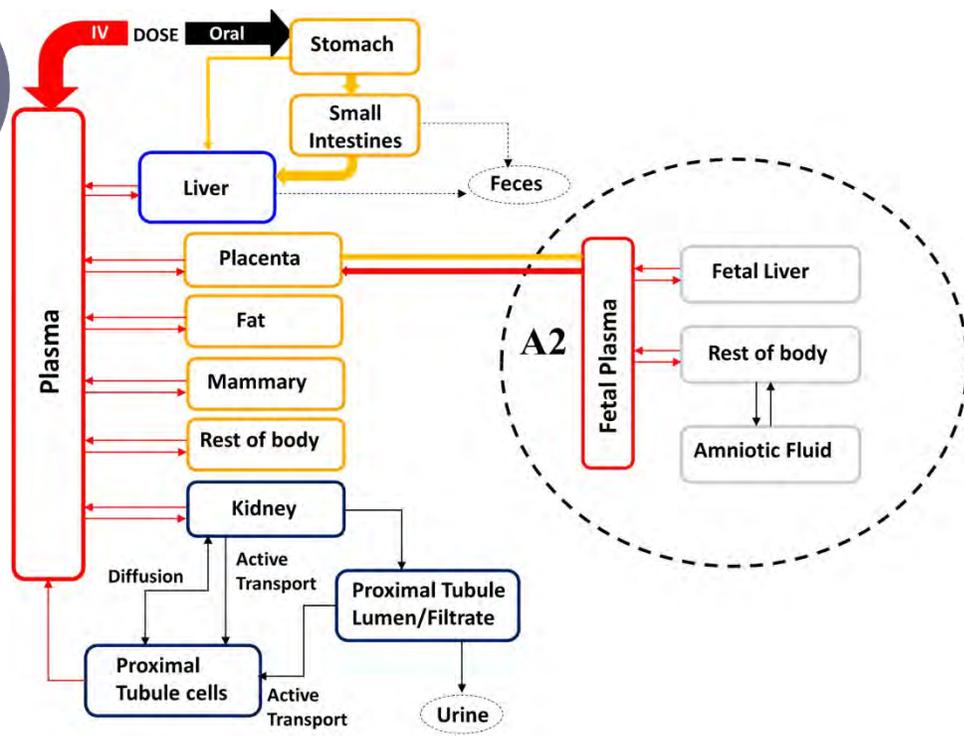
- **Chaîne courte et ultra-courte** : avec moins de 6 liaisons carbone-fluor
- Définis comme « **Emerging PFAS** »
- Ils ont été utilisés en remplacement de ceux à chaîne longue
- **Chaîne longue** : avec 6 liaisons carbone-fluor ou plus
- Définis comme « **Legacy PFAS** » et ils incluent le PFOA et le PFOS
- Ils ont été progressivement retirés de la production



Les PFAS



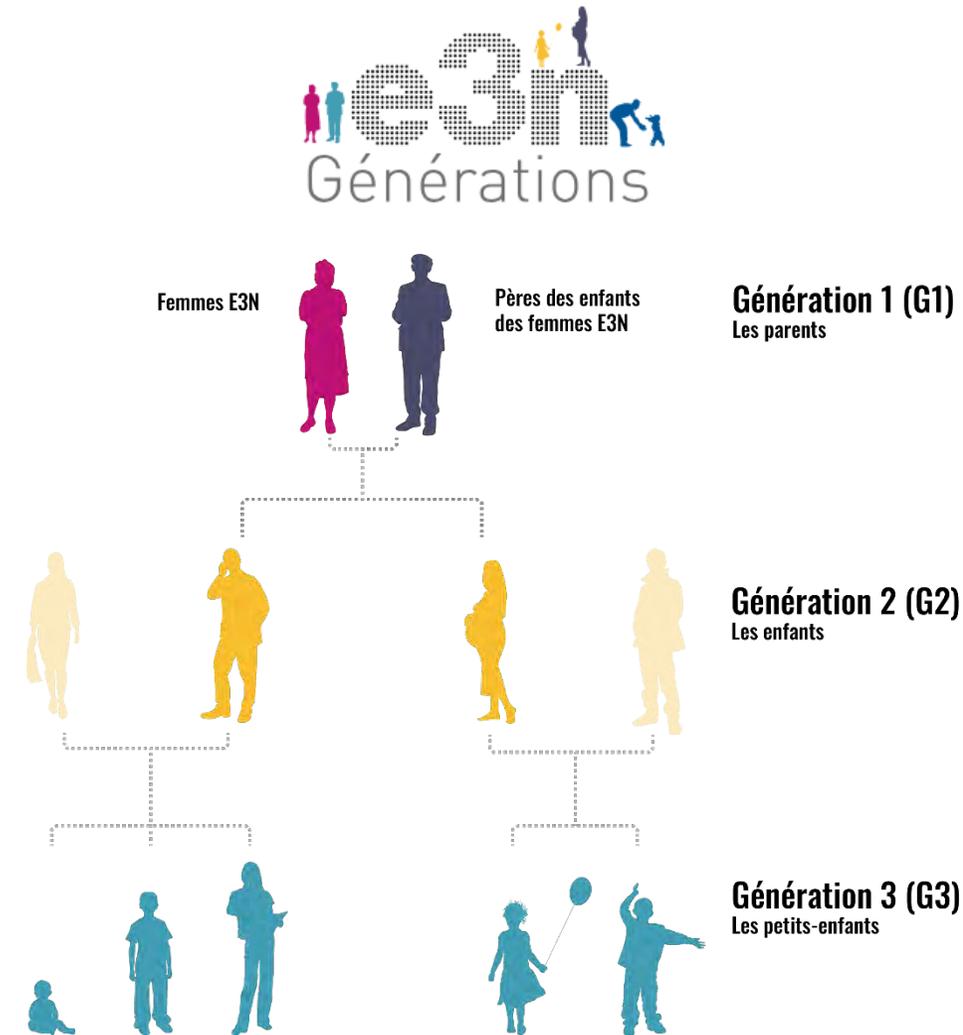
- Pour la population générale (non professionnellement exposée) **l'alimentation contribue à 67–84%** de l'exposition totale au **PFOA** et à **88–99%** au **PFOS**.
- La **contamination des aliments** est due à :
1) la **bioaccumulation** dans les chaînes alimentaires ; 2) le transfert à partir des **matériaux de contact** utilisés dans la transformation et l'emballage des aliments.
- **Chez les travailleurs** exposés professionnellement, l'ingestion de **poussières contaminées** est la source principale d'exposition aux PFAS.



- PFOA et PFOS sont **largement absorbés** chez l'humain et distribués dans le plasma, le foie et les reins, **ne subissent pas de métabolisme** et sont éliminés dans l'urine et la bile.
- **Demi-vies** PFAS à longue chaîne : **2 ans - 6 ans**; demi-vies PFAS à chaîne courte : **2 jours – 1 mois**.
- Les longues demi-vies sont dues aux **processus de réabsorption** au niveau hépatique, intestinal et rénal.
- **Le transfert maternel** des PFAS à la progéniture se produit à la fois **avant la naissance *in utero*** et **après la naissance *via* l'allaitement**.

Objectifs :

1. Mesurer et comparer le niveau **d'exposition interne au PFAS** chez **deux générations de femmes** entre 1995 et 2024 en France.
2. Étudier l'association entre les niveaux internes des PFAS et des **biomarqueurs précoces des effets** sur la santé.
3. Estimer la **corrélation** entre les **taux sériques de la mère et celui de la fille**, ainsi que l'association entre les taux sériques de la mère et les biomarqueurs d'effet de la fille.
4. 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.



Les mères (femmes G1)

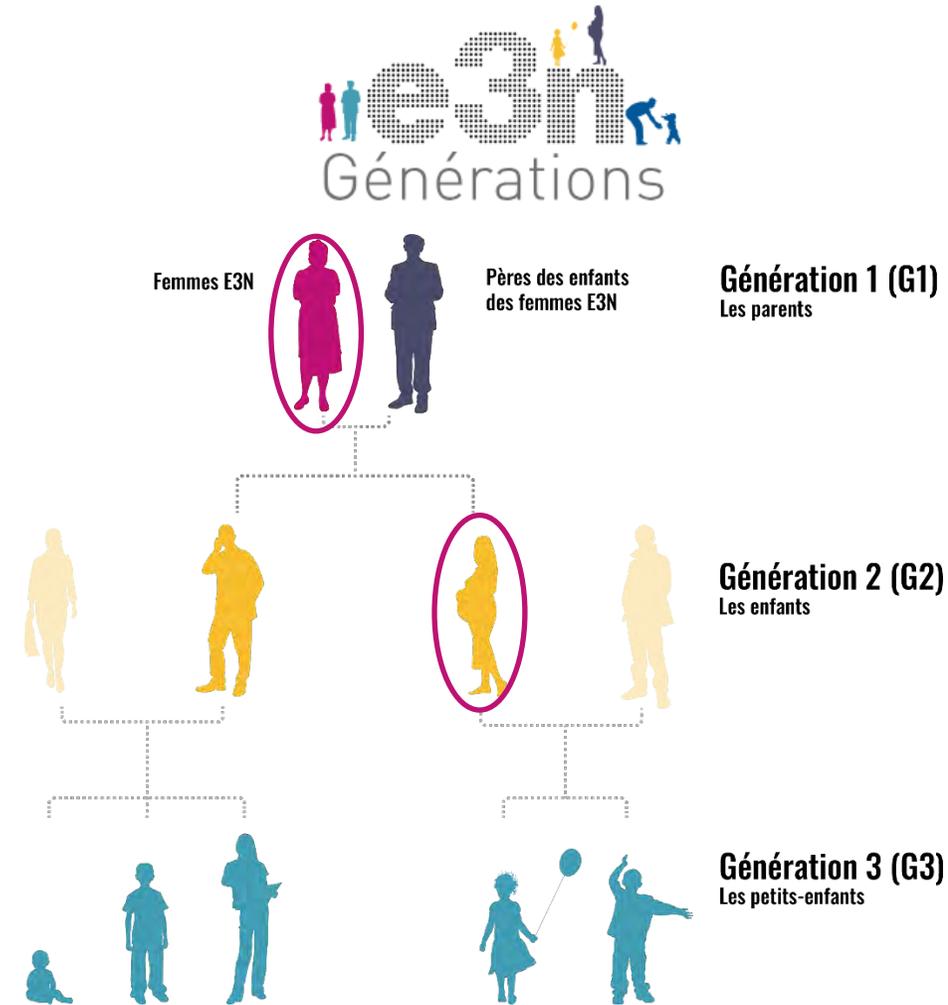
sélectionnées selon les critères suivants :

- ✓ disposer d'un échantillon de sang, pour lequel 3 paillettes de sérum, 1 plasma sont encore disponibles ;
- ✓ exemptes de cancer, de diabète et de maladies cardiovasculaires au moment du prélèvement sanguin ;
- ✓ mère d'une femme E3N-G2.

Les filles (femmes G2)

sélectionnées selon les critères suivants :

- ✓ femmes dont la mère répond aux critères d'inclusion BETA
 - ✓ habiter actuellement en Ile-de-France ;
 - ✓ être affiliée a un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime ;
 - ✓ avoir consenti à l'étude en complétant et signant le consentement ;
 - ✓ ne pas faire l'objet d'une mesure de protection juridique.
- Nombre de femmes éligibles en février 2024 : 852 femmes E3N-G2



Population d'étude : 263 filles (femmes G2) et 250 mères (femmes G1)

Biomarqueurs d'exposition

Sub-Class	Substance
PFBA	perfluoro-n-butanoic acid
PFPA	perfluoro-n-pentanoic acid
PFHxA	perfluoro-n-hexanoic acid
PFHpA	perfluoro-n-heptanoic acid
PFOA	perfluoro-n-octanoic acid
PFNA	perfluoro-n-nonanoic acid
PFDA	perfluoro-n-decanoic acid
PFUnA	perfluoro-n-undecanoic acid
PFDoA	perfluoro-n-dodecanoic acid
PFBS	Potassium perfluoro-1-butanesulfonate
PFHxS	Potassium perfluoro-1-hexanesulfonate
PFHpS	Potassium perfluoro-1-heptanesulfonate
PFOS	Potassium perfluorooctanesulfonate
PFDS	Potassium perfluorodecanesulfonate
PFOSi	sodium perfluoro-1-octanesulfinate acid
PFOSa	perfluorooctane sulfonamide

Biomarqueurs d'effet

Biomarkers of effect
Parathormone (PTH)
Thyroid-stimulating hormone (TSH)
Estradiol
Testosterone
Sex
Hormone-binding globulin (SHBG)
Glycaemia
Peptide C
Triglycerides
Cholesterol
HDL - cholesterol
LDL - cholesterol

Population d'étude : 263 filles (femmes G2) et 250 mères (femmes G1)

Biomarqueurs d'exposition



Biomarqueurs d'effet

Les résultats attendus contribuent à :

- 1) décrire l'évolution de l'exposition aux PFAS depuis environ 30 ans en France ;
- 2) étudier les effets des PFAS sur plusieurs générations dans la population humaine ;
- 3) détecter les changements précoces potentiellement induits par les PFAS et identifier les voies biologiques potentielles par lesquelles les PFAS affectent l'organisme humain ;
- 4) mettre en évidence l'impact de multiples variables et caractéristiques individuelles sur les niveaux internes de PFAS.



Conclusion

Perspectives de la cohorte E3N-Générations

Prochainement, vidéo disponible : <https://www.e3n-generations.fr/journee-scientifique>

NOUS VOUS REMERCIONS



POUR VOTRE PRÉSENCE ET VOTRE PARTICIPATION A LA RÉUSSITE DE CETTE JOURNÉE