PERITOX

Le défi scientifique de l'Unité PériTox est d'étudier **les impacts des FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX lors d'expositions périnatales sur la santé du NOUVEAU-NE et de l'ENFANT, en particulier sur les FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES impliquées dans le maintien du BILAN ENERGETIQUE, essentiel pour la survie et la santé de l'enfant.** Ce défi se situe dans le cadre du concept de l'origine développementale de la santé et des pathologies (DOHaD, Developmental Origin of Health and Disease) et dans celui de l'exposome.

Le nouveau-né est un individu fragile, confronté à un environnement très différent de celui dans lequel il se trouvait in utero, et auquel il doit pouvoir faire face de façon adaptée, alors même que ses capacités de réponse sont limitées et immatures et que l'incidence d'une réponse inappropriée et/ou coûteuse lui sera particulièrement délétère. Le maintien de l'homéostasie est donc de première importance afin de limiter les risques de mortalité et de morbidité infantiles ainsi que les conséquences à l'âge adulte et constitue un réel défi qu'il convient de ne pas sous-estimer.
La balance énergétique est équilibrée (bilan énergétique nul) lorsque la production et/ou les gains d'énergie compensent les dépenses énergétiques. Chez le nouveau-né, ces dépenses énergétiques sont dédiées par ordre de priorité (i) au fonctionnement des organes vitaux, (ii) à la thermorégulation et (iii) à la croissance. De nombreuses fonctions physiologiques sont impliquées dans le bilan énergétique :

La **thermorégulation** – et le maintien de l'homéothermie – jouent un rôle clé dans l'homéostasie énergétique, particulièrement chez le nouveau-né, défavorisé par des échanges de chaleur avec son environnement très importants et rapides alors que ses réserves énergétiques sont faibles. Bien qu'homéotherme, il a des réponses thermorégulatrices réduites, qui ne peuvent être maintenues si la contrainte thermique se prolonge. C'est pourquoi élever le nouveau-né dans un**incubateur**, dans un environnement de thermoneutralité, pour lequel il n'a pas besoin de solliciter ses réponses thermorégulatrices au chaud ou au froid (bilan énergétique nul), est un gage de survie, de bonne santé et de croissance optimale. La difficulté réside en la détermination de la zone de thermoneutralité, qui est particulièrement étroite chez le nouveau-né et dépend de nombreux paramètres intrinsèques (cliniques et morphologie, âge, santé, sommeil, prise alimentaire et de médicaments…) et extrinsèques (caractéristiques physiques de l'environnement). C'est pourquoi des contraintes thermiques même très limitées (variations 1,5-2°C par rapport à la thermoneutralité, de l'ordre de grandeur de celles mesurées dans un incubateur en routine et lors des soins) peuvent engendrer des réponses thermorégulatrices coûteuses ;
La **respiration**: une augmentation de la consommation d'oxygène (VO2) est observée lorsque le nouveau-né est exposé au froid, elle reflète les besoins en oxygène accrus pour la thermogenèse sans frisson ainsi que l'augmentation des mouvements corporels, y compris pendant le sommeil. Ou lors d'exposition au chaud (mouvements corporels);
Le **sommeil**qui permet la restauration des stocks énergétiques et de limiter les dépenses ;
La **prise alimentaire**et la **digestion** pour assurer les apports énergétiques. Cependant, ceci requiert un niveau de maturation gastro-intestinale adéquat aussi bien pour la digestion et l'absorption des nutriments que pour les autres fonctions du tube digestif (endocrines, nerveuses et immunologiques).

Les objectifs de nos études sont donc d'analyser ***comment certains facteurs de l'environnement, qu'ils soient toxiques ou physiques, peuvent perturber une ou plusieurs de ces fonctions et entrainer une crise fonctionnelle et/ou une réponse physiologique inadaptée de l'enfant et/ou du futur adulte.***

Ces effets sont majorés en cas de prématurité et/ou de retard de croissance in utero (RCIU), soulignant

l'importance de la phase de développement fœtal mais également celle de la**période néonatale**. **Toute la phase de développement périnatal constitue donc une période de vulnérabilité importante.**

Nos activités sont focalisées autour de deux thèmes selon une logique de nuisance environnementale :**le thème « PESTICIDES »** et le **thème « AGENTS PHYSIQUES »**. Cette structuration permet de favoriser la synergie entre chercheurs autour de lignes directrices et projets communs, associant leurs compétences, leurs modèles et des moyens communs. Elle permet d'obtenir une **réelle transversalité sur les projets au sein d'un thème et entre les thèmes, qui constitue une ligne directrice majeure de notre travail et est la base de notre originalité tant sur le plan des thématiques de recherche que de nos approches.**

Pour chacun des 2 thèmes, **les études sont menées de façon cohérente et complémentaire entre le nouveau-né humain et les études in vitro ou in silico** en analysant les effets des expositions sur les grandes fonctions physiologiques impliquées dans la balance énergétique. Ceci s'inscrit dans une démarche où les allers-retours Bench <--> Bed sont nombreux et s'enrichissent les uns les autres.

La complémentarité est retrouvée également dans les outils, les compétences scientifiques et, les techniques et les approches. Nos études s'intègrent dans une démarche allant de l'expologie jusqu'à la physiologie intégrée, en passant par la biologie moléculaire et cellulaire, alliant, autour de mêmes questions scientifiques, des approches in vivo chez l'enfant, in vitro ou par modélisation.

Nous privilégions lorsque que cela est pertinent les **modèles d'alternative à l'expérimentation animale ou humaine**(SHIME, mannequin thermique, …) ou, dans le cas contraire, les expérimentations sans contrainte et/ou sans contact (EEG sans fil, caméra infra-rouge). La plupart d'entre eux ont été conçus, développés et validés dans le laboratoire.

Nos thématiques de recherche s'inscrivent dans les priorités définies par ces différents plans (**SCALE** : réduire les contraintes environnementales sur la santé ; 4 pathologies prioritaires enfant : respiration, développement neurologique, perturbations endocriniennes ; **les Plans Nationaux Santé Environnement**: Développement de nouveaux indicateurs, méthodologies et outils de mesure; augmenter la Recherche, formation & information »; cibler les populations à risques (enfants, femmes enceintes); réduire les inégalités en santé environnementale; exposome; **REACH** : « Améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement » : Analyser les impacts fonctionnels…).

L'objectif des études de la partie « Thermique » est **d'étudier les défaillances des régulations neurovégétatives lors d'une contrainte thermique modérée, afin d'améliorer la prise en charge clinique des nouveau-nés prématurés en réalisant des expérimentations chez l'enfant** (études de neurophysiologie intégrée), enrichies par des approches indirectes qui utilisent des modèles mathématiques et des modèles physiques (mannequin thermique)**permettant l'analyse des échanges de chaleur entre le nouveau-né et son environnement.**

> Face aux très fortes interrogations sociétales actuelles concernant les effets des CEM sur la santé, les études épidémiologiques n'ont apporté que peu de réponses, et de nombreuses incertitudes et controverses persistent quant aux effets physiologiques et cliniques des CEM ainsi que sur les mécanismes d'action sur l'organisme. Pourtant, la pertinence de l'intérêt de l'étude des effets des CEM est réelle : 1 à 3% de la population mondiale déclare souffrir de symptômes attribués à une exposition prolongée aux CEM. En France, environ 1 millier de personnes sont déclarées jusqu'à aujourd'hui, et considèrent que leur vie est profondément perturbée par les CEM (Intolérance Environnementale Idiopathique avec attribution aux Champs ÉlectroMagnétiques, IEI-CEM).

Les études réalisées jusqu'à aujourd'hui se basent sur des hypothèses physiologiques peu développées car le niveau de connaissances, notamment sur les mécanismes d'action des CEM, reste limité. Ces recherches se déroulent donc selon une démarche inhabituelle de recherche d'effets sans hypothèse scientifique préalable. Une part importante des études réalisées jusqu'à aujourd'hui dans notre laboratoire est donc basée sur une approche alliant biologie fondamentale et recherche bioclinique pour identifier des effets, vérifier s'ils représentent des risques, en chercher des marqueurs biologiques ou des indicateurs physiologiques, et en comprendre les mécanismes. Les effets recherchés sont en corrélation avec les symptômes déclarés par les personnes électro-hypersensibles et portent principalement au niveau des organes les plus exposés lors de l'utilisation du téléphone portable (peau, cerveau). Sont ainsi étudiées en particulier les fonctions impliquées dans l'homéostasie corporelle (fonction cardiovasculaire et thermorégulatrice, système nerveux et sommeil).

> Nous faisons l'hypothèse que le faible niveau de preuve actuel pourrait être lié à la non-prise en compte d'éventuelles co-expositions environnementales (en particulier la contrainte thermique), susceptibles d'augmenter la susceptibilité d'un individu et/ou de potentialiser les effets des CEM. Nous avons donc fait le choix d'analyser principalement les co-expositions en privilégiant les études réalisées sur des populations

sensibles, en particulier au cours du développement (même s'il apparait parfois nécessaire d'avoir des données de référence chez l'adulte, notamment IEI-CEM) chez l'Homme ou sur modèle animal, pour tenir compte de la plus grande vulnérabilité des enfants.

> EN SAVOIR PLUS

Avec plus de 70% de sa superficie utilisée à des fins agricoles, la Picardie est une région fortement utilisatrice de pesticides. Par ailleurs, le taux de natalité de la Région des Hauts de France est le 2ème au niveau national, renforçant l'intérêt de travailler sur les impacts de ces substances sur des populations sensibles que sont les nouveau-nés.

Nous avons donc décidé d'analyser l'impact des expositions périnatales aux pesticides sur les fonctions physiologiques impliquées dans le bilan énergétique. L'ensemble de ces études respecte la logique adoptée par l'Unité régissant les choix des fenêtres, durées et niveaux d'exposition : périnatalité, exposition chronique, à des niveaux « faibles ». Nous étudions principalement les effets du chlorpyrifos (CPF). Ce choix a été fait sur la base des premiers résultats obtenus sur la mesure de l'exposition in utero des nouveau-nés picards. Faisant partie de la famille des organophosphorés, ce pesticide agit en tant qu'inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), neurotransmetteur impliqué dans de nombreuses voies de régulation et notamment celles du sommeil, de la respiration et de la thermorégulation. C'est pourquoi étudier les impacts du CPF sur ces fonctions impliquées dans la balance énergétique est particulièrement pertinent.

Les impacts éventuels des pesticides sur les fonctions physiologiques (telles que la respiration) du nouveau-né exposé in utero ne sont actuellement que très peu étudiés et nous sommes les seuls au niveau national et international à étudier ces fonctions chez le nouveau-né humain, la majorité des études dans ce domaine étant des approches épidémiologiques.

Cependant, vouloir étudier les impacts physiologiques chez le nouveau-né humain nous a confrontés à la nécessité de pouvoir quantifier l'exposition in utero aux pesticides. C'est pourquoi un premier volet des études sur le thème Pesticides a consisté en la mise au point d'une technique de dosage des pesticides témoignant de l'exposition chronique in utero (le méconium, cf. § a page 32). Cette technique, adaptée d'une étude publiée a été validée sur les échantillons de méconium de la cohorte MécoExpo que nous avons créée et qui nous a permis, en parallèle, de réaliser certaines études épidémiologiques sur les impacts cliniques à la naissance de l'exposition aux pesticides pendant la grossesse (estimée par questionnaire) et d'expologie . La méthode de dosage étant mise en place, nous étudions actuellement les fonctions physiologiques impliquées dans la balance énergétique (sommeil, respiration, système digestif…) et susceptibles d'être perturbées par la présence d'agents anti-acétylcholinestérase.

> EN SAVOIR PLUS