

Stage de Master 2 en Epidémiologie

Biomarqueurs d'exposition aux polluants organochlorés, aux substances perfluorées et aux métaux et santé biologique multi-systémique à l'adolescence.

Contexte du stage

L'exposition à des contaminants chimiques environnementaux pendant les périodes de développement (grossesse, enfance, adolescence), pourrait impacter durablement la biologie et la santé future.¹ Les premières années de la vie constituent des périodes de grande plasticité, durant lesquelles des expositions environnementales peuvent altérer la structure, le métabolisme et la physiologie du corps humain, prédisposant à une augmentation du risque de maladies chroniques à l'âge adulte.^{2,3} Bien que peu d'étude existe sur les conséquences cliniques à long terme de l'exposition précoce à des contaminants chimiques, l'exposition prénatale à des métaux (ex. plomb, méthylmercure), des polluants organochlorés (ex. dichlorodiphényldichloroéthylène [DDE], polychlorobiphényles [PCB]) et certains composés perfluorés (acide perfluorooctanoïque [PFOA]) ont été associés à la santé métabolique, respiratoire et neuropsychologique de l'enfant, avec de possible effets de mélange entre substances (« effet cocktail »).⁴ Cependant, moins de données sont disponibles sur l'influence des expositions chimiques pendant l'adolescence – une autre fenêtre de vulnérabilité potentielle. Par ailleurs, les travaux existants se sont généralement intéressés à des pathologies ou des systèmes biologiques isolés, alors qu'il existe une interconnexion entre l'altération de divers systèmes et des mécanismes communs, comme l'inflammation. Adopter une approche plus holistique au travers d'un indicateur composite intégrant des marqueurs de plusieurs systèmes biologiques, pourrait permettre de détecter plus largement les effets des substances chimiques, qui peuvent être de faible intensité mais affecter de multiples organes.⁵ Plusieurs auteurs ont proposé des indicateurs de santé biologique multi-systémique inspirés par le concept de la charge allostatique,^{6,7} un concept reflétant l'usure globale et coordonnée des systèmes biologiques, possiblement induite par des stress environnementaux. Chez l'adulte, ces indicateurs prédisent la morbidité et la mortalité, et de récents travaux suggèrent leur pertinence chez le jeune adulte.^{7,8}

Objectif du stage

L'objectif principal du stage est d'étudier l'association transversale entre l'exposition à de multiples substances chimiques à l'adolescence et un indicateur de santé biologique multi-systémique. Les objectifs spécifiques sont (i) de calculer un indicateur de santé multi-systémique déjà proposé dans la littérature,⁶ et de le décrire dans notre population d'étude (importance de chaque contributeur, facteurs associés, etc.), (ii) d'étudier l'effet individuel de chaque substance chimique sur cet indicateur de santé multi-systémique, et (iii) d'étudier l'effet du mélange de substances chimiques sur cet indicateur de santé multi-systémique.

Méthodes

Le projet mettra à profit la cohorte mère-enfant PELAGIE, qui suit 3,421 femmes enceintes et leurs enfants depuis 2002 en Bretagne. Ce projet porte sur ~500 adolescents ayant participé à un examen clinique à 12 ans (2016-18), et pour lesquels sont disponibles des dosages de divers biomarqueurs de santé (ex. cholestérol) et de contaminants chimiques (14 PCB, 8

pesticides organochlorés, 14 substances perfluorés [PFAS], 13 éléments traces métalliques) ; en plus des questionnaires généraux administrés depuis la naissance.

Un indicateur composite de santé biologique multi-systémique déjà proposé dans la littérature,⁶ et combinant des biomarqueurs des systèmes métabolique (ex. cholestérol total), endocrinien (ex. dehydroépiandrosterone sulfate), cardiovasculaire (ex. pression artérielle systolique), immunitaire (ex. interleukine-6), hépatique (ex. alanine transaminase) et rénal (ex. créatinine) sera adapté dans la cohorte PELAGIE. Les associations individuelles de chaque contaminant avec cet indicateur de santé biologique multi-systémique seront évaluées par des modèles linéaires ajustés sur plusieurs facteurs de confusion potentiels et contrôlés pour tests multiples. Des approches considérant tous les substances chimiques simultanément, soit par mélange (Bayesian Kernel Machine Regression [BKMR]) soit par profil (régressions Partial Least Square [PLS] ou Weighted Quantile Sum [WQS]) multi-polluants, seront ensuite mises en œuvre pour étudier l'effet global du mélange, identifier les substances les plus contributrices au mélange et explorer les effets d'interaction entre les substances sur la santé.

Profil recherché

Master 2 ou Ecole d'Ingénieur en Epidémiologie, Biostatistique ou Sciences des données
Solides bases en statistiques
Maîtrise du logiciel R
Bon niveau d'anglais (lu et écrit)

Durée : 5-6 mois (début entre février et avril 2026)

Gratification de stage : selon les grilles (~625€/mois en 2025)

Encadrement et Structure d'accueil

Sophie Lefèvre-Arbogast, chargée de recherche Inserm (sophie.lefevre-arbogast@inserm.fr)

Irset, Inserm U1085, Equipe 9 « Épidémiologie et science de l'exposition en santé-environnement » (ELIXIR)

EHESP, Université de Rennes

9 Av. du Professeur Léon Bernard,
35000 Rennes

Références

1. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473
2. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
3. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2012;11:42. doi:10.1186/1476-069X-11-42
4. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health—A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(4):331-342. doi:10.1016/j.ijheh.2016.05.001
5. Amine I, Guillien A, Bayat S, et al. Early-life exposure to mixtures of endocrine-disrupting chemicals and a multi-domain health score in preschool children. *Environ Res*. 2025;272:121173. doi:10.1016/j.envres.2025.121173
6. Karimi M, Castagné R, Delpierre C, et al. Early-life inequalities and biological ageing: a multisystem Biological Health Score approach in Understanding Society. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(8):693-702. doi:10.1136/jech-2018-212010
7. Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(30):E4104-E4110. doi:10.1073/pnas.1506264112
8. Moffitt TE, Belsky DW, Danese A, Poulton R, Caspi A. The Longitudinal Study of Aging in Human Young Adults: Knowledge Gaps and Research Agenda. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(2):210-215. doi:10.1093/gerona/glw191