

# Exposome et santé publique

## De la recherche à l'expertise

Rencontre scientifique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12<sup>e</sup>

# Effets des phtalates sur le développement et les fonctions placentaires : impact sur la grossesse et la croissance foetale

*Thierry Fournier*

3PHM-UMR-S 1139 Inserm/U Paris

« *Pathophysiologie & Pharmacotoxicologie du Placenta Humain  
Microbiote pré & postnatal* »



# En France 20 % de Grossesses pathologiques : problème de santé publique

---

- Pré-éclampsie, retard de croissance intra utérin, prématurité : source de mortalité et morbidité pour la mère et le foetus.

En France : 900 000 grossesses => 750 000 naissances par an

- ⇒ 180 000 grossesses pathologiques (20%)
- ⇒ 80 000 RCIU (10 %)
- ⇒ 60 000 cas de naissances prématurées (<37 SA)
- ⇒ 2-3 % pré-éclampsie

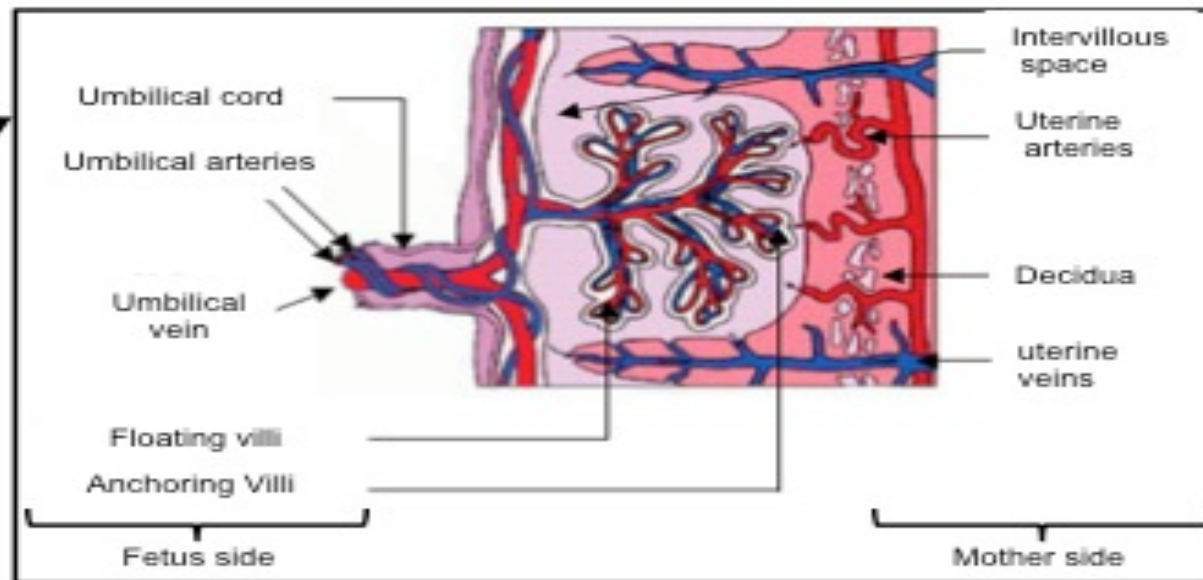
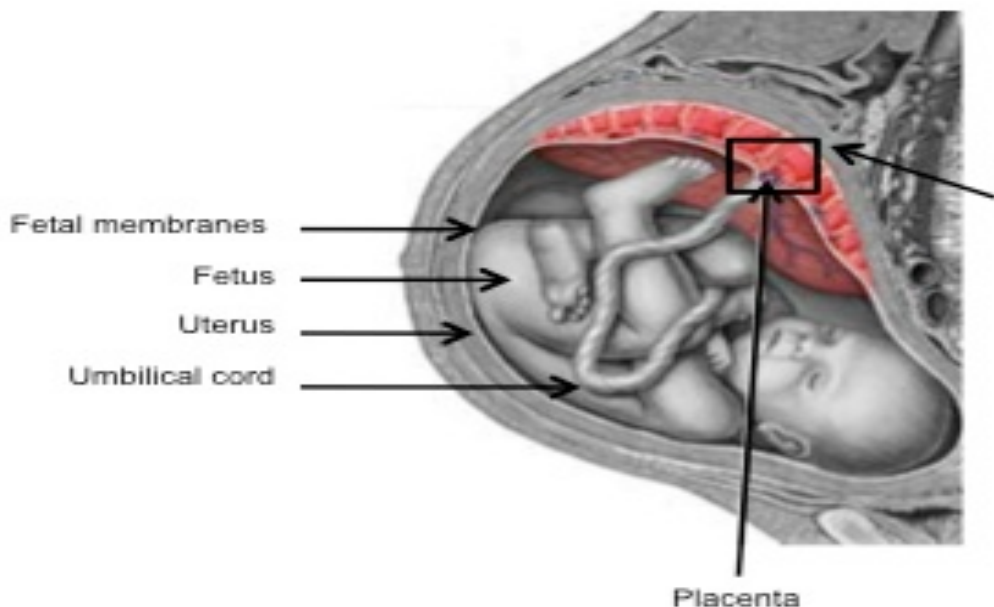
- Conséquences pour la santé du futur adulte (syndrome métabolique, risque cardio-vasculaire...)
- Coût socio-économique : 150 000 €/grossesse pathologique, sans compter les dépenses de santé de l'adulte.

*La plupart de ces complications de la grossesse est due à une dysfonction placentaire*

# Le placenta humain

- Implantation
- Maintien de la grossesse
- Développement fœtal

- Invasion profonde
- Remodelage vasculaire
- Fonction endocrine intense
- Villosités choriales

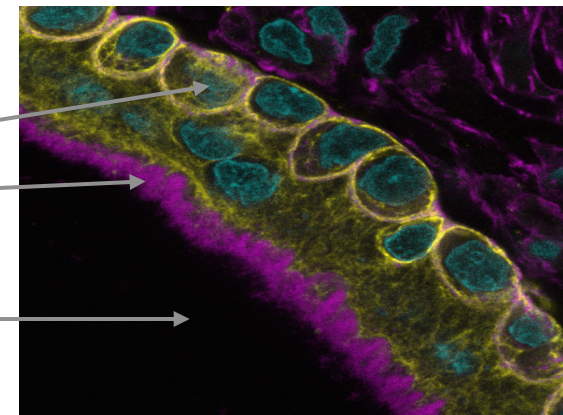
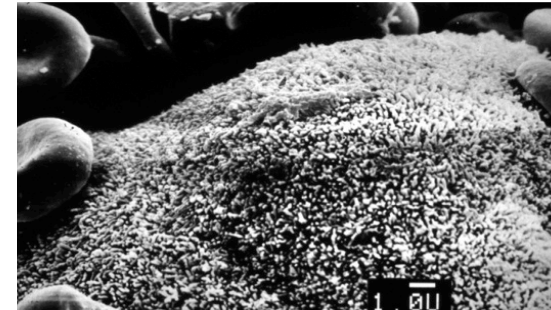
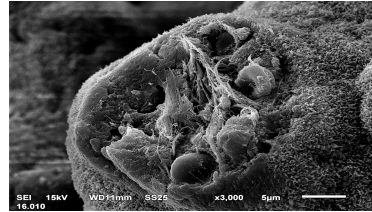
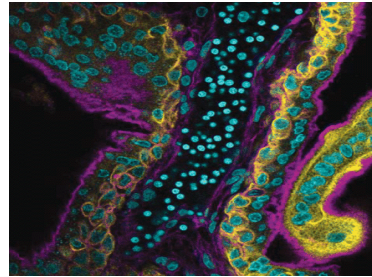
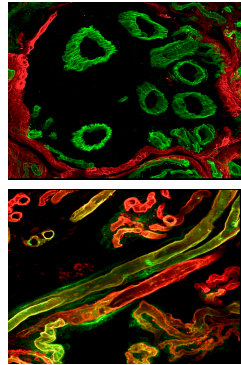


from The McGraw-Hill Companies, 1997

*Placentation spécifique de l'espèce humaine => pré-éclampsie.*



# Structure du Placenta Humain



Fetus

Fetal blood

villous cytotrophoblast

Syncytiotrophoblast

intervillous space  
(maternal blood)

Proliferative EVT

Extravillous  
Cytotrophoblast (EVT)

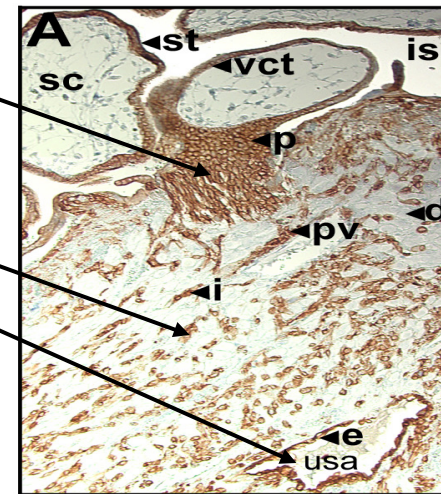
Invasive EVT

Endovascular EVT

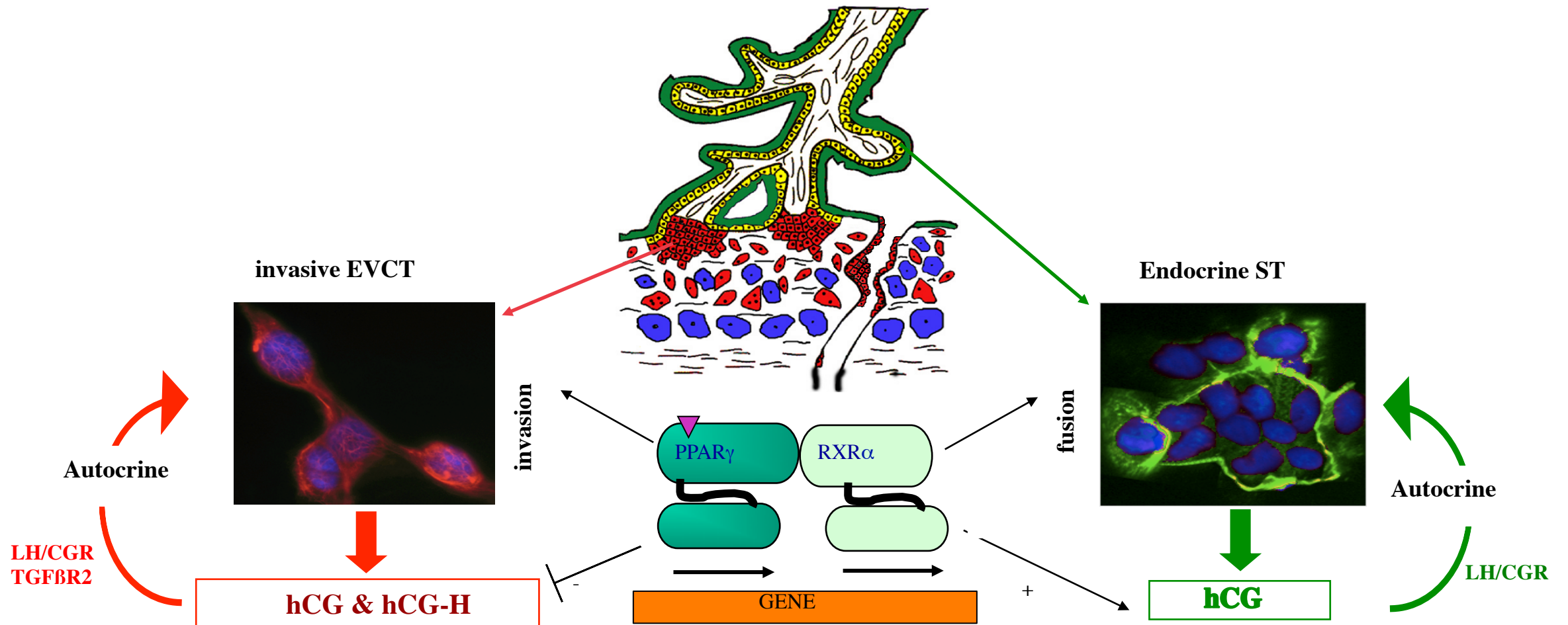
Decidual cells

Uterine arteries

Mother  
(Decidua)



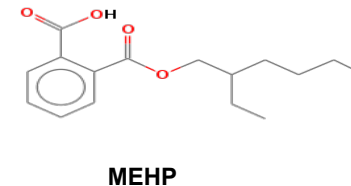
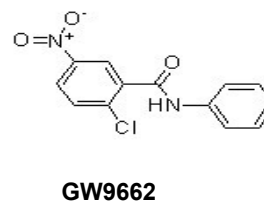
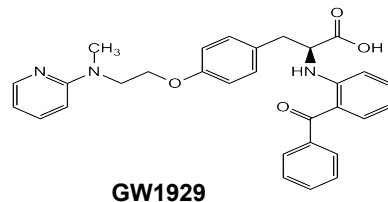
# PPAR $\gamma$ contrôle la différenciation trophoblastique et l'expression de l'hCG



# LIGANDS de PPAR $\gamma$

**Table 1: PPAR $\gamma$  potential ligands, agonists and antagonists**

Natural Ligands	Synthetic Agonist	Antagonists	Endocrine disrupters
Arachidonic acid Eicosapentaenoic acid Linoleic acid Linolenic acid 15-HETE 9-HODE, 13-HODE azPC 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ <sub>2</sub>	<b>Thiazolidinediones:</b> Rosiglitazone Ciglitazone Pioglytazone Troglitazone  GW1929	T0070907 BADGE G3335 GW9662	<b>Phthalats:</b> DEHP MEHP Fmoc-Leu



HETE: hydroxyeicosatetraenoic acid; HODE: hydroxyoctadecadienoic acid  
 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ<sub>2</sub>: 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub>  
 azPC: hexadecyl azelaoyl phosphatidylcholine  
 T0070907: 2-Chloro-5-nitro-N-4-pyridinyl-benzamide  
 BADGE: Bisphenol A diglycidyl ether  
 G3335: dipeptide (H-Trp-Glu-OH)  
 Fmoc-Leu: N-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)-L-leucine  
 GW1929: (N-(2-Benzoylphenyl)-O-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethyl]-L-tyrosine hydrate)  
 GW9662: 2-Chloro-5-nitro-N-phenylbenzamide  
 DEHP: Di-2-ethylhexylphthalat  
 MEHP: Mono-2-ethylhexylphthalat

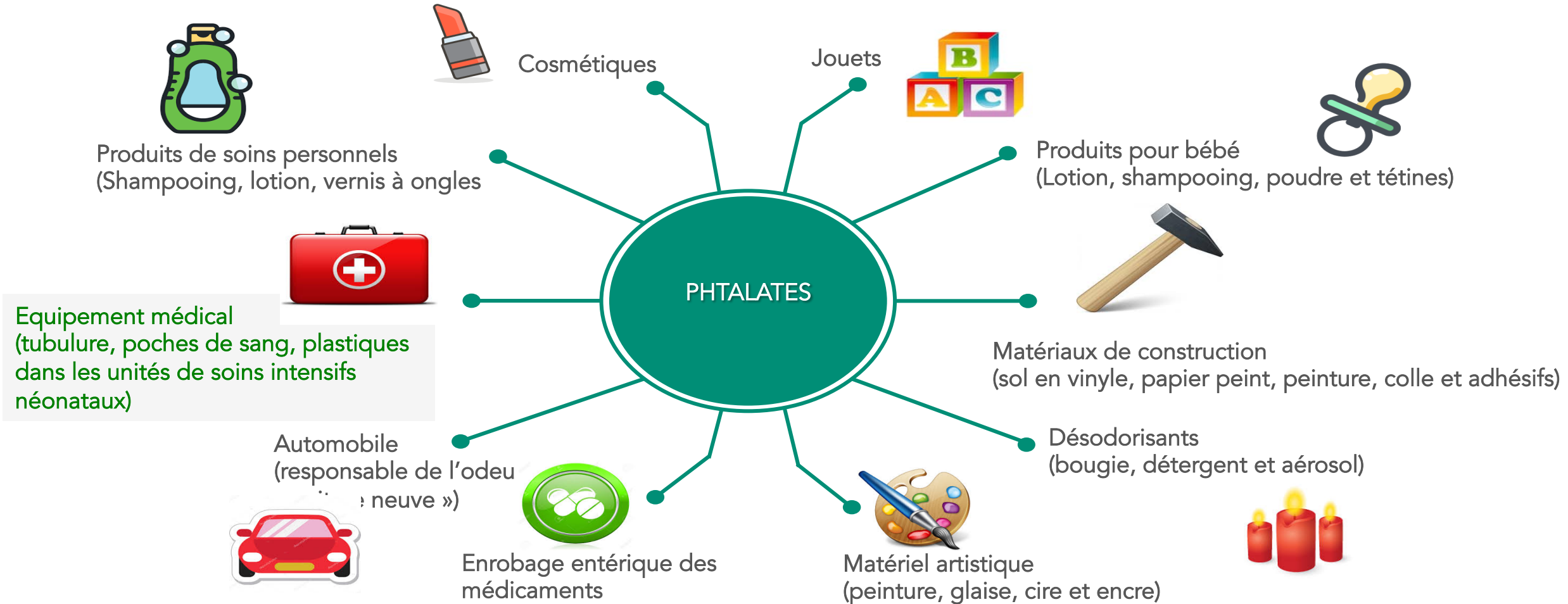


# LES PHTALATES

Les Phtalates sont un groupe de produits chimiques industriels utilisés pour rendre des plastiques durs comme le chlorure de polyvinyle (PVC) plus malléables ou flexibles

Absorption : ingestion (90%), inhalation, cutanée

Elimination : urines, selles



# PHTALATES & SANTÉ

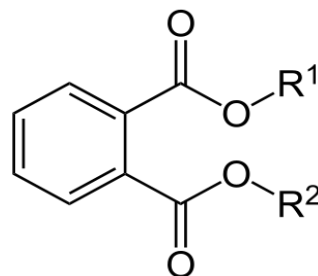
## Phtalate primaire

DEHP  
DBP  
DEP  
BBzP  
DMP

## Métabolites

**MEHP** MEHHP, MEOHP  
MBP  
MEP  
MBzP  
MMP

Risque pour la santé



**MEHP**

↓ Lipases

MEHP

↙ ω, ω-n, β, α oxydations

Métabolites oxydés

- ↘ Nombre de spermatozoïdes
- ↘ Fertilité féminine
- ↗ Allergies & Asthme

**Femmes enceintes :**

[MEHP] ↗ dans les urines / placenta  
sang de cordon



- ↗ des fausses couches
- ↘ du temps gestationnel

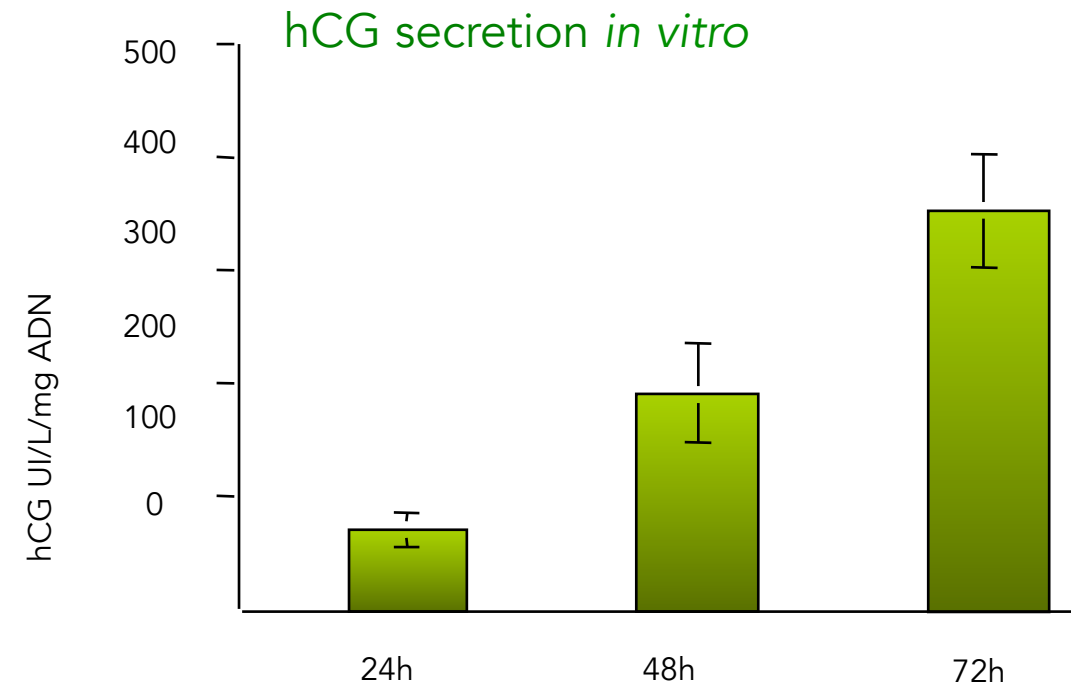
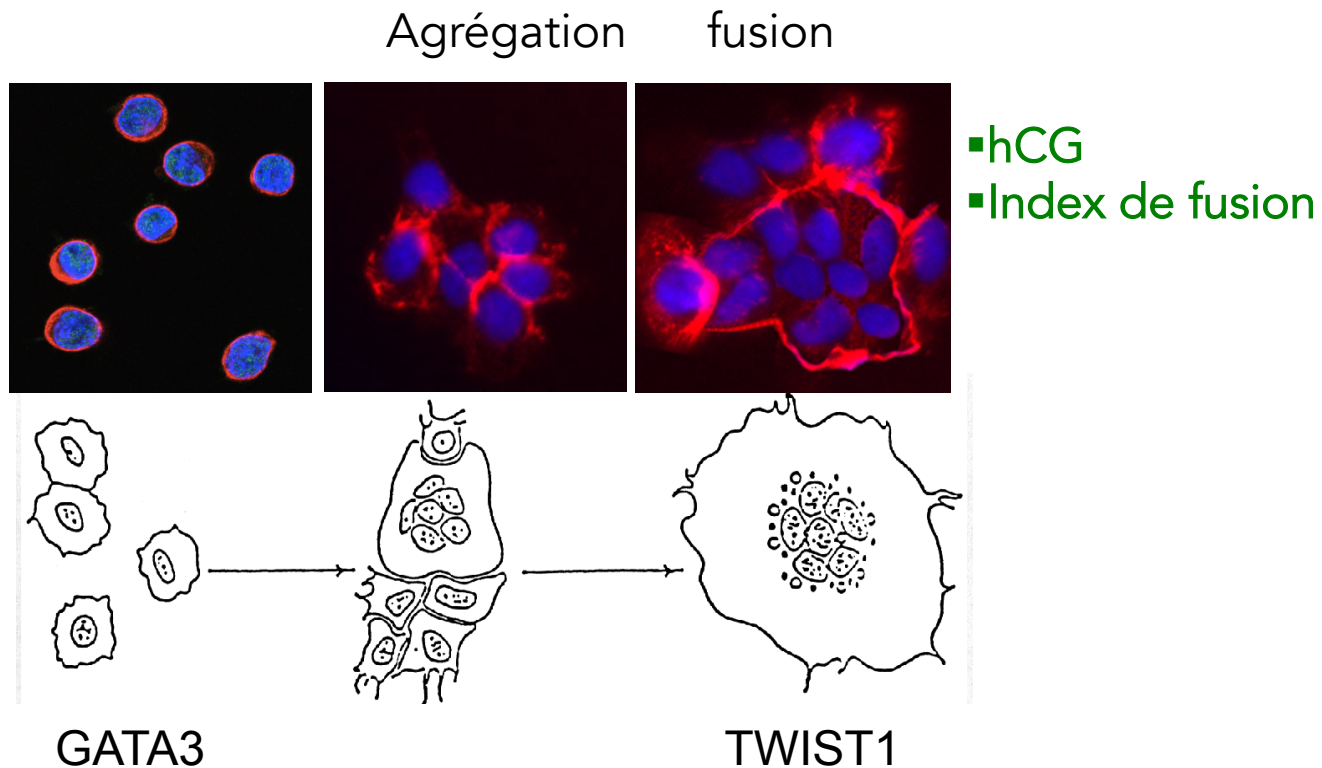


- ↗ Naissances prématurées  
& Petits poids à la naissance

- Interaction avec les PPARs (Desvergne et al, 2009)
- Métabolisme lipidique, transport aa (Xu et al, 2006; Adibi et al, 2009)

# OBJECTIF

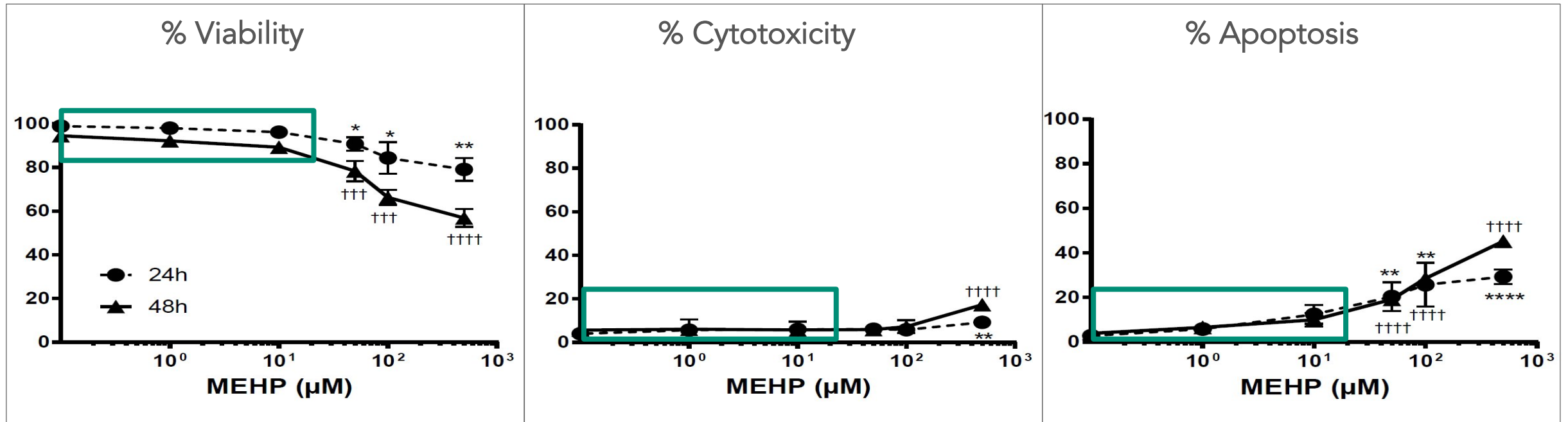
Etudier l'effet du MEHP sur la différenciation et la fonction endocrine trophoblastique  
et sur l'activité de PPAR  $\gamma$



# Effet du MEHP sur les trophoblastes humains primaires

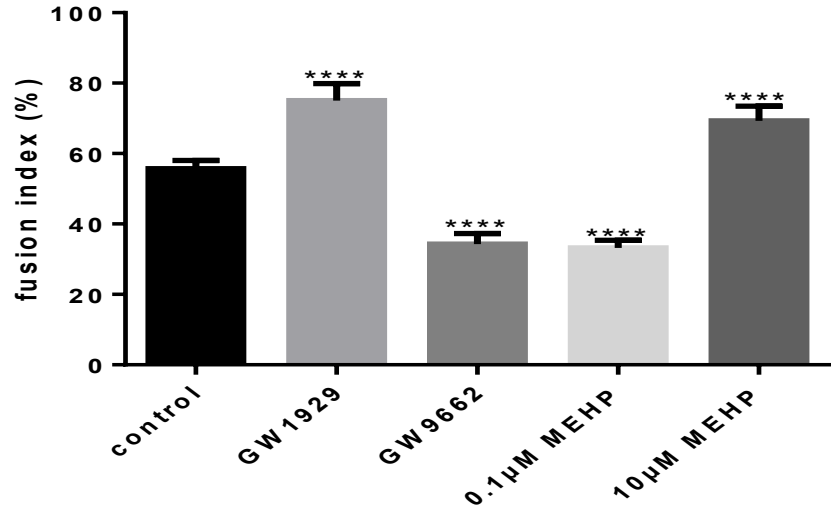
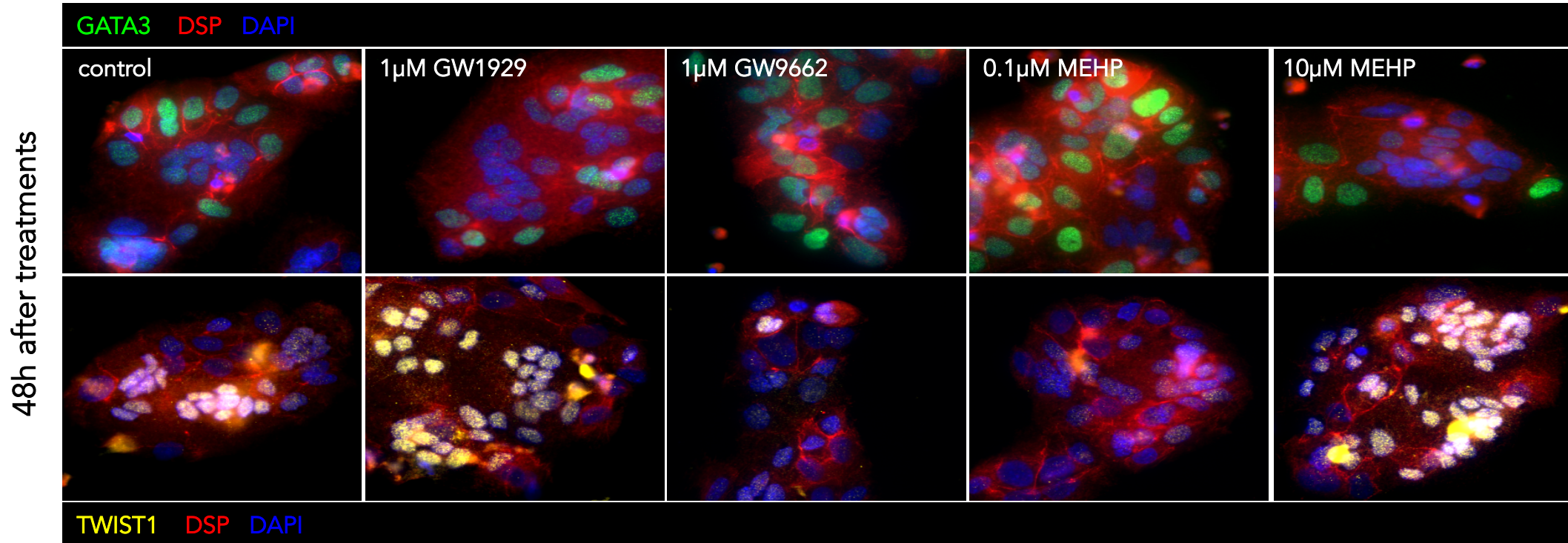
Gamme de concentration : 0.1, 1, 10, 50, 100 & 500  $\mu\text{M}$

● 24h  
▲ 48h



⇒ [MEHP] utilisées : 0.1, 1 & 10  $\mu\text{M}$

# MEHP perturbe la formation du syncytiotrophoblaste par fusion des trophoblastes

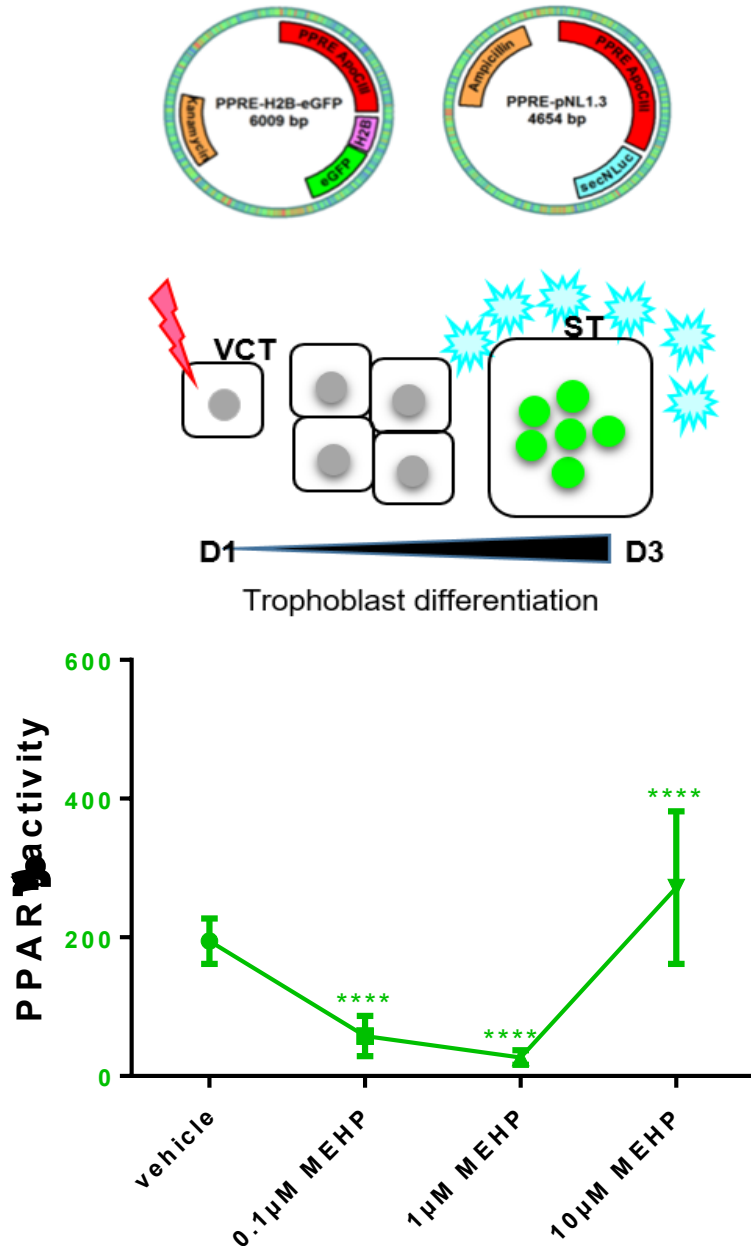


⇒ 0.1 $\mu$ M MEHP decreases the cell fusion

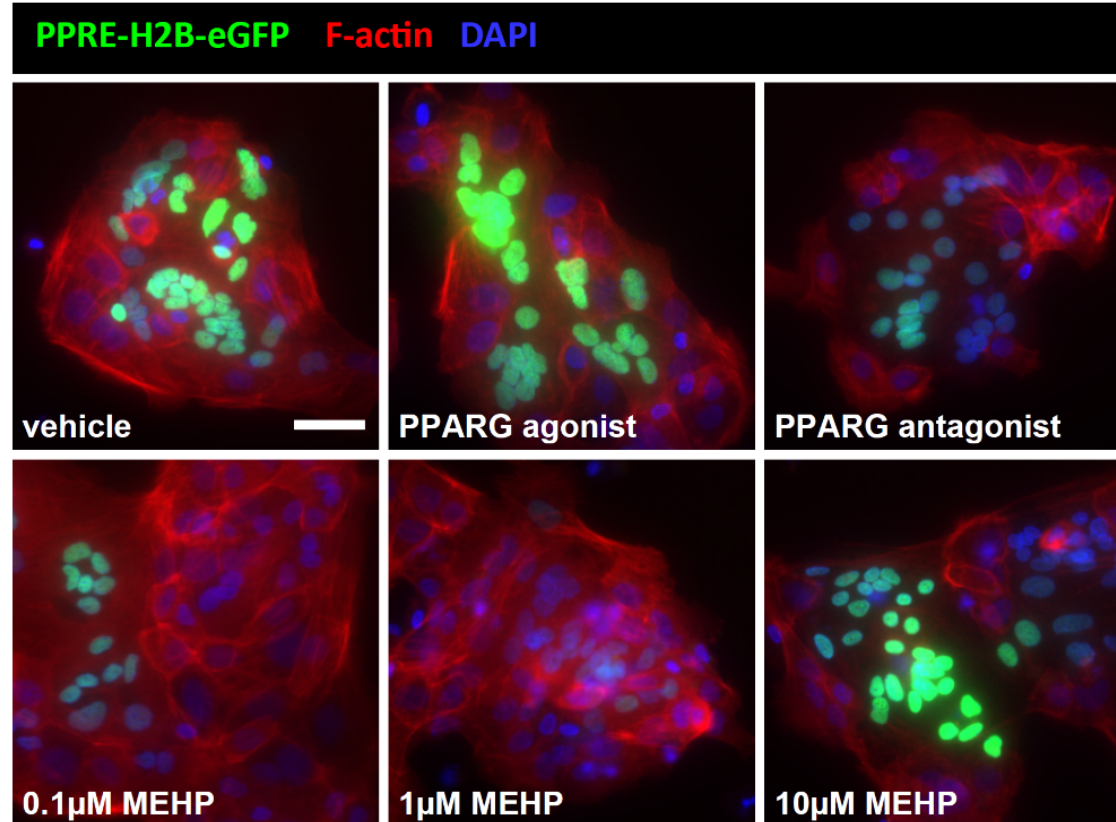
⇒ 10 $\mu$ M MEHP increases the cell fusion



# EFFET du MEHP sur L'ACTIVITÉ de PPAR $\gamma$



48h après traitement

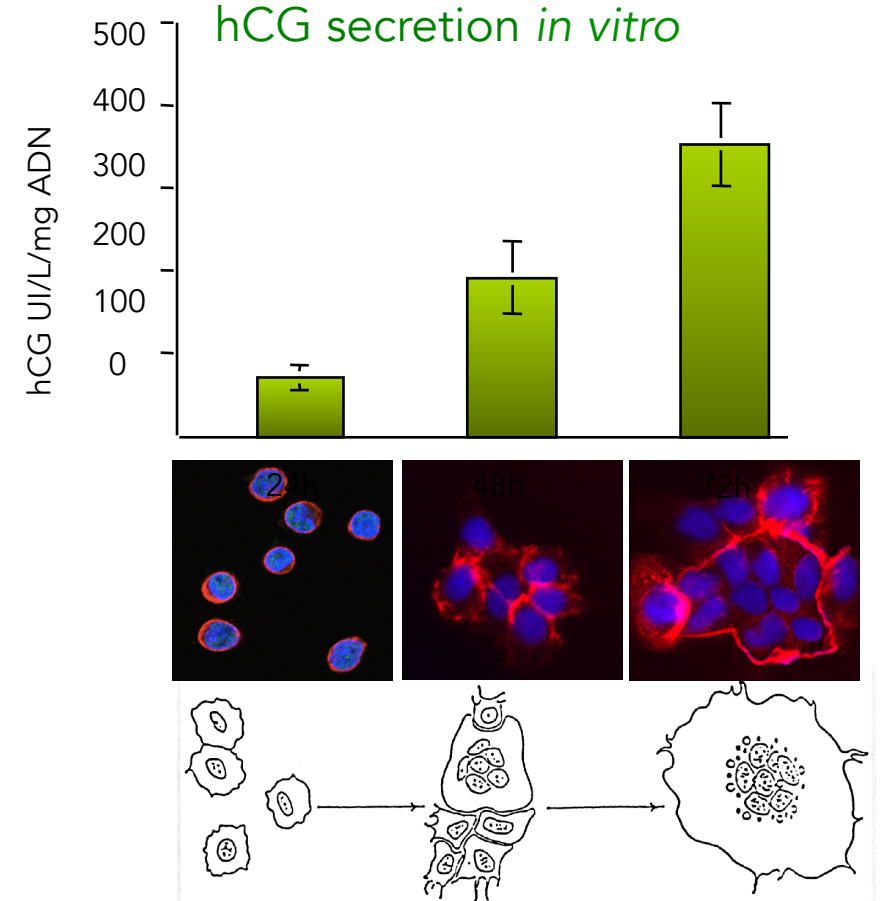
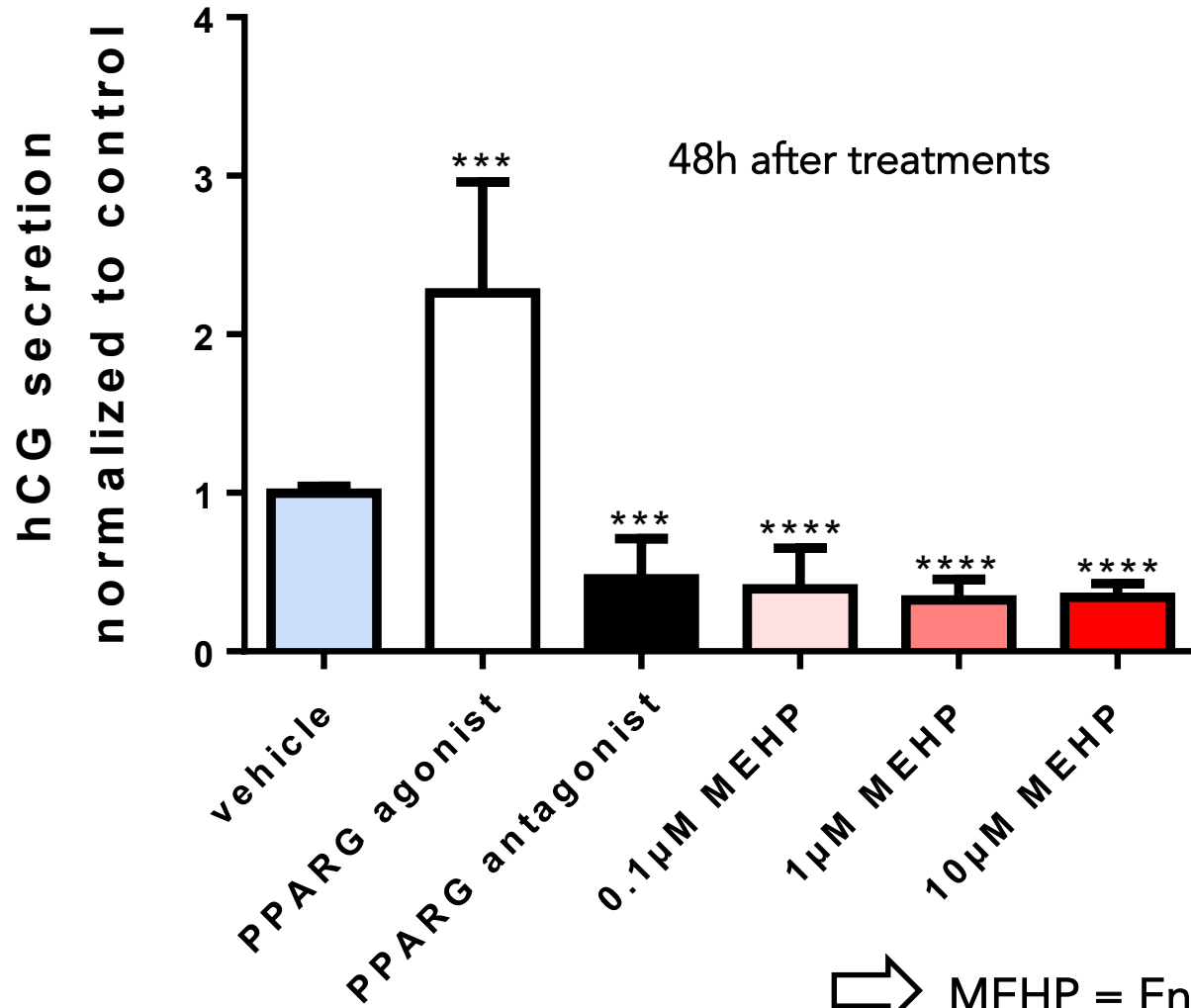


⇒ 0.1  $\mu$ M & 1  $\mu$ M MEHP  $\searrow$  l'activité de PPAR  $\gamma$

⇒ 10  $\mu$ M MEHP  $\nearrow$  l'activité de PPAR  $\gamma$

Courbe dose-réponse du MEHP sur l'activité de PPAR  $\gamma$  en forme de U

# MEHP DIMINUE LA SÉCRÉTION de l'hCG



⇒ MEHP = Endocrine disruptor

⇒ 10μM MEHP: Dissociation between fusion index & hCG secretion

# EN RÉSUMÉ

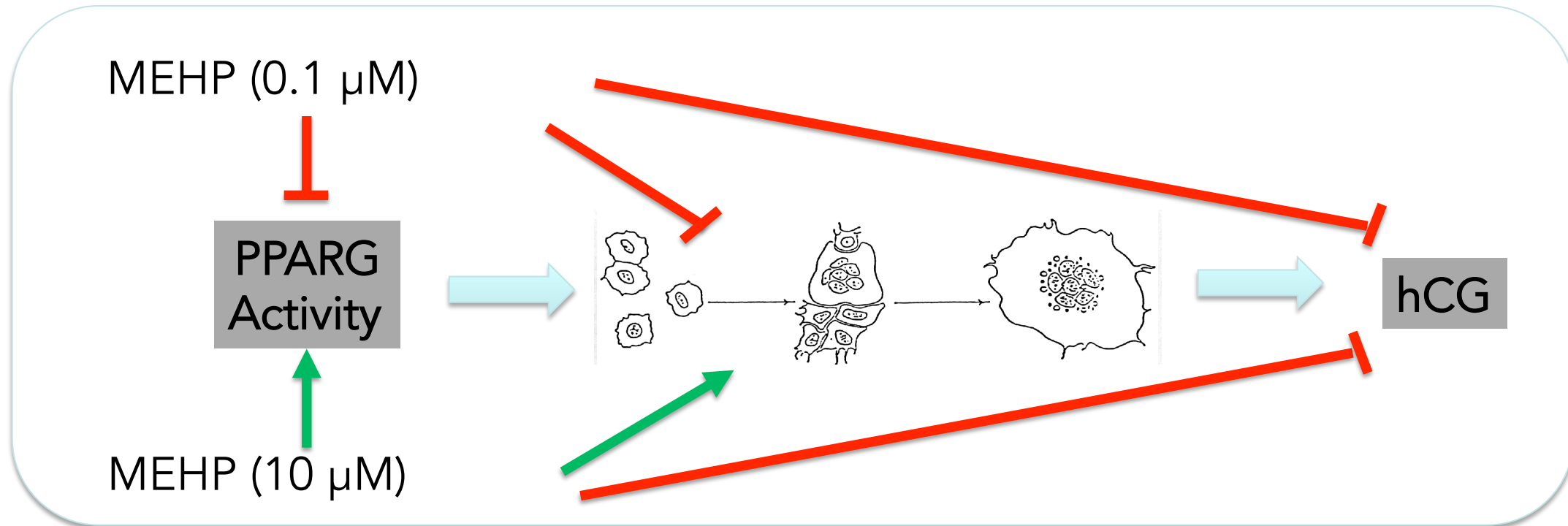
=> MEHP perturbe l'activité de PPARG et la formation du syncytiotrophoblaste humain de façon opposée en fonction de la concentration :

0,1  $\mu\text{M}$  est inhibiteur

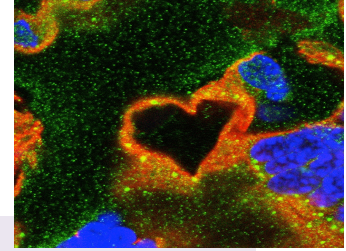
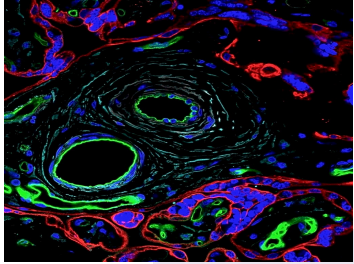
10  $\mu\text{M}$  est activateur

=> MEHP inhibe la production d'hCG quelque soit la concentration testée

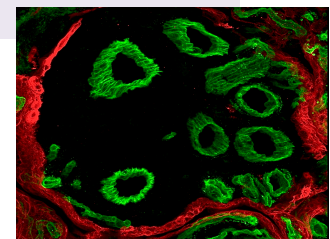
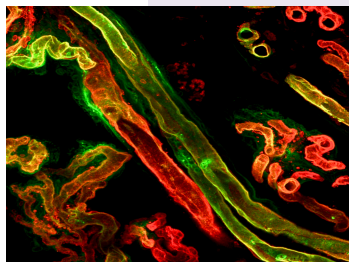
**MEHP perturbe la différenciation du trophoblaste humain et sa fonction endocrine**



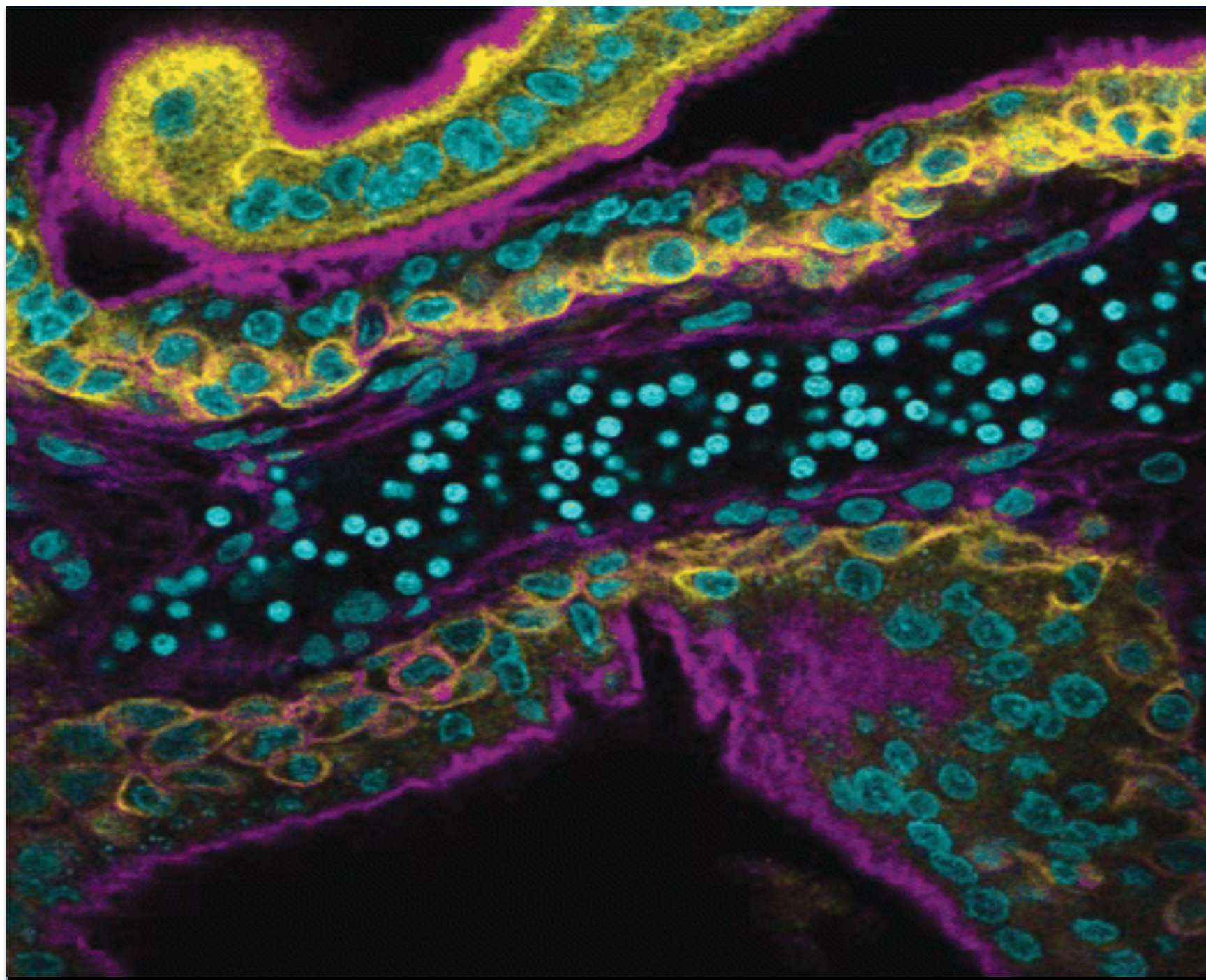
# Remerciements



- Séverine A. Degrelle (Post-Doc)
- Hussein Shoaito (Doctorant)
- The Role of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor Gamma (PPAR  $\gamma$ ) in Mono(2-ethylhexyl) Phthalate (MEHP)-Mediated Cytotrophoblast Differentiation. Shoaito H, Petit J, Chissey A, Auzeil N, Guibourdenche J, Gil S, Lapr evote O, Fournier T, Degrelle SA. *Environ Health Perspect.* 2019 Feb;127(2):27003.
- Use of GATA3 and TWIST1 Immunofluorescence Staining to Assess In Vitro Syncytial Fusion Index. Degrelle SA, Fournier T. *Methods Mol Biol.* 2018;1710:165-171.
- New Transcriptional Reporters to Quantify and Monitor PPAR  $\gamma$  Activity. Degrelle SA, Shoaito H, Fournier T. *PPAR Res.* 2017;2017:6139107.







**ЗРНМ**

Pathophysiology & Pharmacotoxicology of the  
Human Placenta, pre & postnatal Microbiota



Հիմնական դասերի և օրնալ միկրոբիոտայի  
պաթոֆիզիոլոգիա և ֆարմակոտոքիկոսթիկոս