



**HAL**  
open science

# Exposition à trois familles de polluants et microbiote intestinal chez les enfants de un an dans la cohorte SEPAGES

Aline Davias

► **To cite this version:**

Aline Davias. Exposition à trois familles de polluants et microbiote intestinal chez les enfants de un an dans la cohorte SEPAGES. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04176757

**HAL Id: dumas-04176757**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04176757>**

Submitted on 1 Sep 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2022

**EXPOSITION À TROIS FAMILLES DE POLLUANTS ET  
MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ LES ENFANTS DE UN AN DANS  
LA COHORTE SEPAGES**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
SPÉCIALITÉ : RECHERCHE

Par Mme Aline DAVIAS

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le 04/03/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme la Professeure Muriel CORNET

Membres :

M. le Docteur Rémy SLAMA (directeur de Thèse)

Mme la Docteure Delphine ALDEBERT

Mme la Docteure Christine DEMEILLIERS

Mme la Docteure Fanny RANCIÈRE

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES  
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équív.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maître de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR: Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

## **Remerciements**

### **A Madame la Professeure Muriel CORNET,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Rémy SLAMA,**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accordé du temps. Merci pour ta réactivité, tes riches conseils et le partage de tes connaissances.

### **A Madame la Docteure Delphine ALDEBERT,**

Merci d'avoir accepté d'être ma tutrice universitaire et d'avoir accepté de participer au jury. Merci pour toute la formation que vous m'avez apporté au long de mes années études au sein de la faculté de Pharmacie de l'Université Grenoble Alpes. Merci de m'avoir soutenue dans la quête de mon diplôme et dans la réalisation de cette thèse.

### **A Madame la Docteure Christine DEMEILLIERS,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir accepté de participer au jury. Merci d'avoir su partager et transmettre votre intérêt pour la santé environnementale lors de vos enseignements.

### **A Madame la Docteure Fanny RANCIÈRE,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir accepté de participer au jury. Merci également pour vos enseignements en épidémiologie environnementale qui m'ont sans aucun doute aidé dans la réalisation de ce travail.

### **A Madame la Docteure Patricia LEPAGE,**

Merci pour ton aide, tes connaissances, ta motivation et ta bonne humeur. Merci de m'avoir soutenue dans ce travail.

**A toute l'équipe d'épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire de l'IAB,**

Merci pour votre bonne humeur et votre sympathie. Et merci particulièrement à Claire Philippat, Sarah Lyon-Caen et Matthieu Rolland pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté dans leurs domaines d'expertises respectifs pour la réalisation de ce travail.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	13
<b>Revue de la littérature</b> .....	14
<b>1. Définition du microbiote intestinal</b> .....	14
<b>2. Rôles et dysbioses</b> .....	15
<b>3. Facteurs influençant le microbiote intestinal</b> .....	17
<b>3.1. Comportements et facteurs médicaux</b> .....	18
<b>3.2. Xénobiotiques</b> .....	19
<b>Matériel et méthodes</b> .....	30
<b>1. Design de la cohorte couple-enfant SEPAGES et collecte des données</b> .....	30
<b>1.1. Population d'étude</b> .....	30
<b>1.2. Echantillons biologiques</b> .....	30
<b>2. Évaluation de l'exposition aux produits chimiques</b> .....	31
<b>3. Facteurs d'ajustement</b> .....	33
<b>4. Évaluation du microbiote intestinal</b> .....	34
<b>4.1. Séquençage et traitement des données</b> .....	34
<b>4.2. Diversité et composition du microbiote intestinal</b> .....	36
<b>5. Analyses statistiques</b> .....	37
<b>Résultats</b> .....	38
<b>1. Population d'étude</b> .....	38
<b>2. Relations entre les caractéristiques de la mère et de l'enfant et la diversité et composition du microbiote intestinal de l'enfant</b> .....	42
<b>3. Relation entre les expositions aux xénobiotiques et la diversité du microbiote intestinal de l'enfant</b> .....	43
<b>4. Relation entre les expositions aux xénobiotiques et la composition du microbiote intestinal de l'enfant</b> .....	52
<b>5. Analyses de sensibilité</b> .....	67
<b>Discussion</b> .....	70
<b>1. Vue d'ensemble</b> .....	70
<b>2. Comparaison avec la littérature</b> .....	71
<b>3. Plausibilité biologique</b> .....	74
<b>4. Forces et limites</b> .....	79
<b>Bibliographie</b> .....	81
<b>Annexes</b> .....	88
<b>Conclusion</b> .....	102
<b>Résumé</b> .....	104

## Liste des tableaux et figures

### Tableaux

Tableau I: Le microbiote intestinal humain.....	15
Tableau II : Résultats d'études toxicologiques antérieures concernant l'effet de l'exposition aux bisphénols sur le microbiote intestinal. ....	27
Tableau III : Résultats des études toxicologiques antérieures sur les effets de l'exposition aux phtalates sur le microbiote intestinal. ....	29
Tableau IV : Méthode d'évaluation de l'exposition aux phénols, aux composés perfluorés et aux phtalates chez les participants de la cohorte SEPAGES.....	33
Tableau V : Description des femmes enceintes du projet GUMME, de la cohorte SEPAGES, et comparaison avec les femmes enceintes de Grenoble et de France. ....	40
Tableau VI : Caractéristiques des enfants du projet GUMME, de la cohorte SEPAGES, et comparaison avec les enfants de Grenoble et de France. ....	41
Tableau VII : Distribution des indices d'alpha diversité et des quatre phyla et genres les plus abondants chez les enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES. ....	42
Tableau VIII : Associations ajustées entre les expositions aux phénols et l'alpha diversité du microbiote intestinal (350 mère-enfant de la cohorte SEPAGES). ....	46
Tableau IX : Associations ajustées entre les expositions aux composés perfluorés pendant le deuxième trimestre de la grossesse et l' $\alpha$ -diversité du microbiote intestinal (350 mère-enfant de la cohorte SEPAGES). ....	48
Tableau X : Associations ajustées entre les expositions aux phtalates et l' $\alpha$ -diversité du microbiote intestinal (350 mère-enfant de la cohorte SEPAGES). ....	49
Tableau XI : Associations ajustées entre les expositions aux phénols et les phyla les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES). ....	55
Tableau XII : Associations ajustées entre les expositions aux phénols et les genres les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES). ....	57
Tableau XIII : Associations ajustées entre les expositions aux composés perfluorés au cours du deuxième trimestre de la grossesse et les phyla les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES). ....	59
Tableau XIV : Associations ajustées entre les expositions aux composés perfluorés au cours du deuxième trimestre de la grossesse et les genres le plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES). ....	60
Tableau XV : Associations ajustées entre les expositions aux phtalates et les phyla les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES). ....	61
Tableau XVI : Associations ajustées entre les expositions aux phtalates et les genres les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES). ....	64
Tableau XVII : Analyse de sensibilité - Associations ajustées entre les expositions chimiques et la richesse spécifique et l'indice de Shannon du microbiote intestinal chez les enfants d'un an de la cohorte SEPAGES, en utilisant deux seuils de raréfaction différents. ....	68
Tableau XVIII : Analyse de sensibilité - Associations ajustées entre les expositions chimiques et la diversité phylogénétique de Faith du microbiote intestinal chez les enfants d'un an de la cohorte SEPAGES, en utilisant deux seuils de raréfaction différents. ....	69

## Figures

Figure 1: Flowchart des participants dans le projet GUMME. ....	36
Figure 2: Distribution des 10 genres les plus abondants dans le microbiote intestinal des enfants d'un an de la cohorte SEPAGES. ....	88
Figure 3: Graphique acyclique direct de la relation entre l'exposition aux phénols, composés perfluorés et phtalates et la diversité intestinale des nourrissons à un an. ....	88
Figure 4: Graphiques de raréfaction au seuil de 5 000 pour un sous-échantillon (n=50) du microbiote intestinal d'enfants d'un an issus de la cohorte SEPAGES. ....	89
Figure 5: Carte thermique de la corrélation entre les quatre phyla et genres les plus abondants dans le microbiote intestinal des enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES. ....	89

## Tableaux supplémentaires

Tableau S 1 : Distribution des expositions chimiques chez les mères et les enfants inclus dans GUMME, et comparaison avec les mères et enfants exclus. ....	90
Tableau S 2 : Influence des caractéristiques de la mère et de l'enfant sur la diversité du microbiote intestinal chez les enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES. ....	95
Tableau S 3 : Influence des caractéristiques de la mère et de l'enfant sur les phyla majoritaires du microbiote intestinal des enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES. ....	97
Tableau S 4 : Influence des caractéristiques de la mère et de l'enfant sur les genres majoritaires du microbiote intestinal des enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES. ....	99
Tableau S 5 : Comparaison des indices d'alpha diversité à différents seuils de raréfaction. ....	101

## Acronymes et abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

ARNr : Acide RiboNucléique ribosomique

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

ASV : Amplicon Sequence Variants

BBzP : benzylbutyle phtalate

BPA : bisphénol A

BPAF : bisphénol AF

BPB : bisphénol B

BPF : bisphénol F

BPS : bisphénol S

BUPA : butylparabène

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

cxMiNP : mono-4-méthyl-7-carboxyoctyl phtalate

DBP/DnBP : di-n-butyl phtalate

DEHP : di(2-éthylhexyl) phtalate

DEP : diéthyl phtalate

DiBP : di-iso-butyl phtalate

DiNP : di-isononyl phtalate

DPHP : bis(2-propylheptyl) phtalate

EtFOSA : n-éthylperfluorooctane sulfonamide

ETPA : éthylparabène

FOSAs : fluorooctane sulfonamides

GUMME : Gut Microbiota in early childhood and Maternal Environmental exposures

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMR : Integrated Microbiome Resource

INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement

MBP : mono-n-butyl phtalate

MBzP : monobenzyl phtalate

MEP : monoéthyl phtalate

MiBP : monoisobutyl phtalate

MECPP : mono(2-éthyl-5-carboxypentyl) phtalate

MeFOSA : n-méthylperfluorooctane sulfonamide

MEHHP : mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate

MEHP : mono(2-éthylhexyl) phtalate

MEOHP : mono(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate

MetaHIT project : Metagenomics of the Human Intestinal Tract project

MEPA : méthylparabène

MMCHP : mono-2-carboxyméthyl hexyl phtalate

NIPH: Norwegian Institute of Public Health

NoMIC: Norwegian Microbiota Cohort  
 ohMINCH : acide 2-(((Hydroxy-4-méthyl-octyl)oxy)carbonyl)cyclohexanecarboxylique  
 ohMiNP : mono-4-méthyl-7-hydroxyoctyl phtalate  
 ohMPHP : 6-hydroxy monopropylheptylphtalate  
 oxoMINCH : acide 2-(((4-méthyl-7-oxooctyl)oxy)carbonyl)cyclohexanecarboxylique  
 oxoMiNP : mono-4-méthyl-7-oxooctyl phtalate  
 OTU: Operational Taxonomic Unit  
 OXBE: oxybenzone  
 PCR: Polymerase Chain Reaction  
 PFASs: substances polyfluoroalkylées  
 PFBA : acide perfluorobutanoïque  
 PFBS : perfluorobutanesulfonate de sodium  
 PFCAs : carboxylates d'alkyls perfluorés  
 PFCs : composés perfluorés  
 PFDA : acide perfluorodécanoïque  
 PFDoDa : perfluorododécanoate  
 PFDPA : perfluorodécylphosphonate  
 PFDS : perfluorodécanesulfonate de sodium  
 PFHpA : acide perfluoroheptanoïque  
 PFHpS : perfluoroheptanesulfonate de sodium  
 PFHxA : acide perfluorohexanoïque  
 PFHxPA : perfluorohexylphosphonate  
 PFHxS : perfluorohexanesulfonate de sodium  
 PFNA : acide perfluorononanoïque  
 PFOA : acide perfluorooctanoïque  
 PFOPA : perfluorooctylphosphonate  
 PFOS : perfluorooctanesulfonate de sodium  
 PFOSA : perfluoro-1-octanesulfonamide  
 PFPeA : perfluoropentanoate  
 PFSAs : sulfonates d'alkyls perfluorés  
 PFTeDa : perfluorotétradécanoate  
 PFUnDA : perfluoroundécanoate  
 PFTrDa : perfluorotridecaneate  
 PRPA : propylparabène  
 Cohorte SEPAGES : Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé  
 TRCB : triclocarban  
 TRCS : triclosan  
 TSA : Troubles du Spectre Autistique  
 UPLC-MS-MS : ultra-high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry  
 6:2 PAP : 6:2 perfluoroalkyl phosphatemonoester  
 8:2 PAP : 8:2 perfluoroalkyl phosphate monoester  
 6:2 diPAP : 6:2 perfluoroalkyl phosphate diester

8:2 diPAP : 8:2 perfluoroalkyl phosphate diester

## Introduction

Un microbiote représente l'ensemble des micro-organismes, y compris les bactéries non pathogènes, les parasites, les champignons et les virus, qui vivent dans un environnement spécifique. Différents microbiotes existent sur le corps humain : sur la peau, dans la bouche, dans le vagin, dans l'intestin, etc. Pendant longtemps, les moyens techniques disponibles pour l'étudier en détail étaient limités : seule une minorité des espèces bactériennes constituant le microbiote pouvait être cultivée *in vitro* (bactéries aérobies). Aujourd'hui, grâce au développement des techniques de séquençage à haut débit du matériel génétique, il est désormais possible de décrire la nature des interactions hôte-microbiote et des interactions entre les micro-organismes ; et ses rôles et son impact en termes de santé sont de mieux en mieux connus.

La symbiose entre le tractus gastro-intestinal humain et son microbiote implique diverses interactions, avec des conséquences importantes pour la santé et la physiologie humaines. Le microbiote intestinal joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, trophiques, immunitaires et neurologiques (1,2). Par conséquent, la dysbiose, qui est une altération qualitative et fonctionnelle du microbiote intestinal, est une piste sérieuse pour comprendre la cause de certaines maladies, en particulier celles qui ont des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires sous-jacents.

Le tractus gastro-intestinal des nouveau-nés est colonisé immédiatement après la naissance par des organismes provenant de l'environnement, principalement de la mère au contact de la flore vaginale après un accouchement naturel. Le microbiote évolue ensuite quantitativement et qualitativement, sous l'influence du régime alimentaire, de l'âge, des traitements médicaux éventuels, des conditions d'hygiène et de l'environnement. L'impact des expositions pré et post-natales à des produits chimiques sur la composition du microbiote de l'enfant reste peu étudié. L'objectif de cette thèse est d'améliorer la compréhension de la sensibilité du microbiote intestinal au début de la vie aux produits chimiques. Elle fournira une description de la sensibilité du microbiote intestinal à un an à certains phénols, composés perfluorés et phtalates.

## Revue de la littérature

### 1. Définition du microbiote intestinal

L'exploration du microbiote intestinal est relativement récente. Il s'agit du microbiote le plus étendu, avec  $10^{12}$  à  $10^{14}$  microorganismes, il représente 2 à 10 fois le nombre de cellules du corps humain, et pèse de 1 à 5 kg. Il comprend 150 fois plus de gènes que le génome humain (3). Il est réparti entre la lumière du tractus gastro-intestinal et le biofilm protecteur formé par le mucus intestinal sur sa paroi interne (épithélium intestinal). Les acides de l'estomac, l'oxygène et les antimicrobiens, ainsi que le court temps de transit des aliments dans l'estomac rendent la paroi de l'estomac pratiquement stérile (4). Le microbiote intestinal se trouve principalement dans l'intestin grêle et le côlon. La densité et la composition du microbiote sont affectées par des gradients chimiques, nutritionnels et immunologiques le long de l'intestin.

Le microbiote d'un individu se crée à la naissance dans les premiers instants de la vie, sous l'influence de différents facteurs, et évolue qualitativement et quantitativement au cours des premières années pour se stabiliser vers trois ans. La colonisation bactérienne se fait progressivement, selon un ordre bien défini : les premières bactéries intestinales ont besoin d'oxygène pour se multiplier (bactéries aérobies : *entérocoques*, *staphylocoques*, etc.). Ensuite, en consommant l'oxygène présent dans l'intestin, elles favorisent l'introduction de bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, etc.). Il n'existe pas une composition unique du microbiote intestinal sain, elle est spécifique à chaque individu et unique en termes qualitatifs et quantitatifs. Sur les 160 espèces de bactéries que l'on trouve en moyenne dans le microbiote d'un individu adulte en bonne santé, seule la moitié de ces espèces se retrouvent d'un individu à l'autre, et il existe un socle commun de 15 à 20 espèces, responsables des fonctions essentielles du microbiote. Toutes ces bactéries n'ont pas les mêmes capacités, et les différences de composition du microbiote intestinal entre les individus contribuent à la diversité du métabolisme humain. Il apparaît que des groupes de population homogènes peuvent être distingués en fonction des espèces prédominantes présentes dans le microbiote : on distingue trois groupes principaux, appelés entérotypes : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Clostridiales*. De plus, les virus bactériens, qui infectent les bactéries et peuvent modifier le patrimoine génétique des bactéries intestinales ou son expression, et le microbiote fongique, qui comprend les levures et les moisissures, sont également présents dans le microbiote intestinal (1). On estime que l'intestin humain abrite plus de  $10^{12}$  cellules bactériennes, qui sont à leur tour

surpassées en nombre par leurs homologues virales infectantes dans un rapport estimé de 10 à 1 (5). On pense que la prédation des populations bactériennes par ces phages joue un rôle important dans le façonnement de la structure de la communauté bactérienne de l'intestin (6).

*Tableau I: Le microbiote intestinal humain.*

Caractéristiques du microbiote intestinal	En moyenne chez un adulte en bonne santé
<b>Cellules bactériennes</b>	10 <sup>12</sup>
Nombre de phyla	7
Nombre d'espèces	160
<b>Cellules virales</b>	10 <sup>13</sup>
<b>Nombre de gènes</b>	Plusieurs millions
<b>Poids</b>	1 to 5 Kg

## 2. Rôles et dysbioses

Le microbiote intestinal joue un rôle direct dans notre digestion et régule son propre métabolisme en puisant dans notre alimentation (notamment dans les aliments riches en fibres). Le microbiote intestinal est essentiel au bon développement et au bon fonctionnement de notre organisme, notamment en raison des nombreux métabolites essentiels qu'il fournit. Pour ce faire, ses micro-organismes facilitent l'assimilation des nutriments grâce à une collection d'enzymes que l'on ne trouve pas dans notre corps. Par catabolisme, ils hydrolysent l'amidon, la cellulose et les polysaccharides et fermentent les résidus et substrats alimentaires indigestes. Par des réactions anaboliques, ils fournissent également des vitamines, comme la ménaquinone (vitamine K2), la cobalamine (vitamine B12) et la biotine (vitamine B7). Ils produisent de nombreuses molécules utiles au bon fonctionnement de l'intestin, notamment des acides gras à chaîne courte (AGCC), tels que le butyrate, l'acétate ou le propionate, qui sont des substrats énergétiques pour les colonocytes et sont donc essentiels à la croissance et à la différenciation de l'épithélium du côlon (7,8). Ils fournissent certains acides aminés essentiels (leucine, isoleucine et valine) (9). Tous ces métabolites sont partiellement absorbés par la paroi intestinale, puis transportés par la circulation sanguine vers les organes qui en ont besoin. Ils régulent également plusieurs voies métaboliques : calcium, magnésium, etc. (1,10,11). Le microbiote intestinal joue également des rôles plus indirects dans la digestion : il est

nécessaire à la maturation des intestins en agissant sur la fonction épithéliale intestinale et la motilité gastro-intestinale. Le tractus gastro-intestinal présente de nombreuses altérations chez les animaux axéniques (c'est-à-dire sans aucune bactérie intestinale) (12–14) et son réseau vasculaire irrigant est moins dense que chez les animaux normaux (15,16). Ce système vasculaire joue un rôle déterminant dans le métabolisme nutritionnel et hormonal, ainsi que pour le stockage des cellules immunitaires au sein de la paroi intestinale. Chez l'homme, la présence d'un microbiote intestinal après la naissance est essentielle au bon développement de l'organisme, et du tractus intestinal en particulier, car il n'est pas complètement développé chez le nouveau-né.

Parallèlement à son rôle métabolique, le microbiote intestinal contribue pleinement à la fonction du système immunitaire intestinal de plusieurs manières. Dès les premières années de vie, la paroi intestinale est soumise au flux d'antigènes d'origine alimentaire ou microbienne, ce qui signifie que le microbiote intestinal constitue notre première ligne de défense contre ces attaques. Par compétition directe, les bactéries commensales protègent passivement l'organisme contre l'infection par des souches exogènes, en entrant en compétition avec elles pour les sites d'adhésion et pour les nutriments essentiels à leur survie. Elles jouent également un rôle actif en produisant des métabolites nuisibles à leurs concurrents, tels que des peptides antibactériens. Par exemple, des bactéries comme *Escherichia coli* luttent directement contre la colonisation du tractus gastro-intestinal par des espèces pathogènes, grâce à un phénomène de compétition et en produisant des substances bactéricides (bactériocines). Parallèlement, le microbiote intestinal aide le système immunitaire intestinal à apprendre à distinguer les espèces commensales des espèces pathogènes en renforçant nos défenses naturelles. Il stimule la production de mucus et de molécules défensives, comme les anticorps IgA, et active le remplacement des cellules épithéliales intestinales et la formation de jonctions serrées entre elles, maintenant l'imperméabilité de cette barrière physique (17–19). Certaines souches de lactobacilles renforcent les jonctions serrées qui se forment entre les cellules épithéliales (20). Enfin, au cours des premières années de vie, le microbiote intestinal est indispensable au développement normal du système immunitaire. Ce processus repose sur la sécrétion de molécules capables de traverser l'épithélium intestinal et d'interagir avec des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire. Par exemple, la flore intestinale stimule le développement des cellules T-helper 17 (21). La dérégulation du microbiote intestinal a été corrélée à de nombreuses affections inflammatoires et auto-immunes qui peuvent

s'exprimer par l'obésité, le diabète, l'asthme, les allergies, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le cancer ou le syndrome du côlon irritable (22,23).

Le système nerveux qui régule les intestins contient 200 millions de neurones. Sa fonction première est d'assurer la motilité intestinale. Cependant, 80 % de ces cellules nerveuses sont afférentes, c'est-à-dire qu'elles transmettent des informations de l'intestin au cerveau. C'est pourquoi le système nerveux entérique est décrit comme un second cerveau ; une hypothèse a émergé selon laquelle un changement du microbiote pourrait modifier les informations transmises au système nerveux central (1). Une implication du microbiote intestinal est suggérée dans de nombreux troubles neuropsychiatriques : maladies neurodégénératives, maladies psychiatriques telles que la schizophrénie, l'anxiété, la dépression (24); et les troubles du spectre autistique (TSA). Certaines bactéries intestinales semblent produire des peptides amyloïdes similaires à ceux observés dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce qui accélère l'inflammation cérébrale impliquée dans cette maladie (25). Une dysbiose a également été observée plus fréquemment chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, avec moins de bactéries "anti-inflammatoires" et plus de bactéries "pro-inflammatoires" (26), ou avec une infection plus chronique par la bactérie *Helicobacter pylori* (27). Des perturbations de la composition du microbiote intestinal ont été constatées chez les patients schizophrènes (28). De nombreux facteurs, notamment environnementaux et génétiques, contribuent à rendre un enfant susceptible de présenter des TSA (29,30). Des études récentes ont montré des associations fréquentes entre les TSA et les symptômes gastro-intestinaux (31) et à une perméabilité intestinale accrue (32). Une dysbiose a également été constatée chez les souris qui reproduisent les anomalies comportementales des TSA, et l'administration orale d'une souche de *Bacteroides fragilis* à ces souris a atténué la dysbiose du microbiote et réduit la gravité de la plupart des anomalies comportementales (33). Compte tenu du rôle de la dysbiose intestinale sur la santé, il serait important d'identifier les causes contrôlables de cette dysbiose du microbiote.

### **3. Facteurs influençant le microbiote intestinal**

Les familles de facteurs susceptibles d'influencer le microbiote peuvent être classées en fonction des interventions médicales, du régime alimentaire et d'autres comportements, des infections et des xénobiotiques non médicaux.

### 3.1. Comportements et facteurs médicaux

Le mode de naissance est un facteur important qui façonne qualitativement et quantitativement le microbiote intestinal des nourrissons (10,34). Le tractus gastro-intestinal des nouveau-nés est colonisé immédiatement après la naissance par des organismes provenant de l'environnement, principalement de la mère au contact de la flore vaginale après un accouchement naturel. Le microbiote intestinal des enfants ressemble au microbiote vaginal de leur mère, qui est dominé par *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia*, tandis que le microbiote des nourrissons nés par césarienne ressemble davantage au microbiote cutané et oral, qui est dominé par *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*, mais aussi à des bactéries provenant du milieu environnant pendant l'accouchement (10,35,36). Le microbiote intestinal des nourrissons nés par césarienne se forme plus lentement sous l'influence de l'écosystème externe et de ses microorganismes (37) et présente une diversité bactérienne particulièrement faible (35,36). Les soins intensifs néonataux et la santé maternelle ont également une incidence sur son développement (38).

Le microbiote évolue ensuite quantitativement et qualitativement, influencé par l'alimentation, l'âge, les traitements médicaux éventuels, les conditions d'hygiène et l'environnement. Le mode d'alimentation, avec l'allaitement au lait maternel et l'alimentation au lait maternisé avant le sevrage, influence grandement le développement du microbiote intestinal au début de la vie (10,23,39). Le lait humain contient des protéines, des graisses, des immunoglobulines et des endocannabinoïdes, mais l'un de ses principaux composants est constitué de glucides tels que les galacto-oligosaccharides. Ceux-ci ne sont que partiellement digérés dans l'intestin grêle et atteignent principalement le côlon, où ils sont fermentés, principalement par *Bifidobacterium*, pour produire des acides gras à chaîne courte. De nombreuses études confirment le rôle dominant de *Bifidobacterium* et *Enterobacteriaceae* dans le microbiote intestinal des nourrissons (39) et *Bifidobacterium* a été signalé comme le membre dominant de l'intestin chez les nourrissons allaités en bonne santé (23,36). L'introduction d'aliments solides entraîne une forte évolution de la communauté microbienne intestinale, qui passe d'une dominance de *Bifidobacterium* à une dominance de *Bacteroidetes* et *Firmicutes* (23). Les bactéries permettant l'utilisation du lactate sont progressivement remplacées par des bactéries dont les gènes codent pour l'utilisation d'une plus grande variété d'hydrates de carbone, la biosynthèse des vitamines et la dégradation des xénobiotiques, ce qui permet une

adaptation à la disponibilité des substrats énergétiques à mesure que l'enfant grandit (10). Dès l'âge de trois ans, l'intestin de l'enfant acquiert rapidement un patrimoine génétique fonctionnel dominé par les gènes du métabolisme des glucides, qui est similaire à celui d'un adulte. Dès le sevrage et tout au long de la vie, une alimentation riche en végétaux favorise la croissance bactérienne et le développement de bactéries bénéfiques pour le système gastro-intestinal (40). La géographie et les conditions sanitaires des nourrissons influent sur la composition de leur microbiote intestinal. Les nourrissons qui vivent dans des conditions sanitaires médiocres et dans la promiscuité dans les pays en développement sont colonisés plus tôt par *Escherichia coli* et d'autres *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* et *Lactobacilli* que les nourrissons des sociétés occidentales riches. Ils présentent également un plus grand nombre d'espèces et un renouvellement plus rapide des souches bactériennes dans leur microbiote (34,41,42). L'environnement familial, avec la présence de frères et sœurs ou d'animaux domestiques à la maison, est une source d'autres bactéries qui contribuent à la diversité du microbiote (34). Enfin, le microbiote intestinal reste relativement stable à l'âge adulte en l'absence de perturbations majeures telles que des changements alimentaires à long terme, une dysbiose associée à une maladie ou l'utilisation d'antibiotiques (43).

### **3.2. Xénobiotiques**

La sensibilité du microbiote intestinal aux xénobiotiques est mal connue (44). Les traitements médicaux peuvent modifier le microbiote, de manière plus ou moins durable. Les traitements antibiotiques peuvent réduire la qualité et la quantité du microbiote sur plusieurs jours à plusieurs semaines. L'utilisation d'antibiotiques pendant la période périnatale chez les nourrissons ou pendant la grossesse peut faire évoluer la composition du microbiote intestinal vers une forte abondance de populations de protéobactéries et une faible abondance d'actinobactéries, diminuer la diversité globale du microbiote du nourrisson et sélectionner des bactéries résistantes aux médicaments (10,22,23). Les traitements antibiotiques ciblant les espèces nuisibles impliquées dans les infections intestinales peuvent être pertinents mais ne peuvent être envisagés comme un traitement à long terme en raison de son potentiel de pression de sélection, qui pourrait conduire à d'autres dysbioses. Les espèces initiales sont capables de se réinstaller, même si des différences peuvent persister. Une antibiothérapie répétée au cours de la vie d'une personne pourrait donc entraîner des modifications progressives, permanentes et potentiellement

néfastes du microbiote. L'administration orale de probiotiques (micro-organismes vivants non pathogènes), de prébiotiques (composants alimentaires non digestibles qui favorisent la croissance et l'activité de certaines populations bactériennes) ou de symbiotiques (qui combinent prébiotiques et probiotiques) s'est avérée bénéfique pour le microbiote intestinal (45–47). Par exemple, une étude suggère que la prise de la levure probiotique *Saccharomyces boulardii* réduit les symptômes de la diarrhée en augmentant la production d'acides gras à chaîne courte dans les intestins des patients sous nutrition parentérale (8).

Une étude utilisant le séquençage de l'ARNr 16S du microbiote intestinal de *Porcellio scaber* (un isopode) a révélé que l'exposition au mercure augmentait l'abondance des bactéries résistantes au mercure, mais aussi que l'exposition au mercure éliminait les Bacteroidetes et augmentait les niveaux d'Actinobacteria, Betaproteobacteria et Alphaproteobacteria (48). Une étude a exposé des souris à du cadmium ou à du plomb et a montré que ni l'un ni l'autre n'était associé à des changements significatifs au niveau des phyla, mais que les deux étaient associés à des changements bactériens intestinaux au niveau des familles, notamment avec un nombre inférieur de *Lachnospiraceae* et un nombre supérieur de *Lactobacillaceae* et *Erysipelotrichaceae* par rapport aux animaux témoins (49). Une autre étude a révélé que l'exposition au cadmium entraînait une diminution significative de la croissance des Bacteroidetes et une baisse des niveaux d'acides gras à chaîne courte, notamment une baisse du métabolite anti-inflammatoire butyrate (50).

Dans un modèle de souris, les polychlorobiphényles (PCB) ont diminué l'abondance globale des bactéries intestinales (de 2,2 % par rapport aux valeurs de référence) et ont principalement réduit les niveaux de protéobactéries (51). Dans une étude épidémiologique, Iszatt et al. ont constaté que les PCBs étaient associés à la fonction microbienne intestinale (diminution de l'acide acétique et propionique), mais avec moins de preuves d'une composition perturbée de la communauté chez les enfants allaités à un mois de la cohorte NoMIC (52).

L'exposition aux PM-10 (particules d'un diamètre aérodynamique de 10 micromètres ou moins) dans un modèle murin avec inflammation colique a été associée à des altérations de la composition du microbiome intestinal et à une diminution du butyrate, un métabolite formé par le microbiome intestinal (53).

On connaît peu l'impact des pesticides sur le microbiote intestinal, mais une étude sur un modèle de rats a permis d'observer que l'exposition chronique à de faibles doses de

chlorpyrifos (un insecticide organophosphoré) était associée à une diminution de *Lactobacillus spp.* et de *Bifidobacterium spp.* (deux espèces considérées comme probiotiques) (54), et une étude in vitro utilisant le microbiote de volailles a montré que l'exposition au glyphosate (un herbicide connu pour être génotoxique et tératogène) était associée à une diminution des bactéries bénéfiques telles que *Enterococcus spp.* et avait des effets protecteurs contre les bactéries pathogènes (55).

L'exposition à des xénobiotiques antibactériens non médicaux peut également affecter la composition du microbiote intestinal. Les familles de substances qui méritent d'être prises en compte a priori comprennent celles qui ont des propriétés antimicrobiennes connues. En particulier, plusieurs phénols biocides sont utilisés à des fins de désinfection ou de conservation. Contrairement aux antibiotiques, les biocides sont des agents antimicrobiens à cibles multiples et la réponse des différents micro-organismes aux biocides varie considérablement. Leur mécanisme d'action induit des lésions membranaires et une perte progressive des constituants intracellulaires des bactéries traitées (56). Le triclosan, un produit chimique de la famille des phénols, a été fréquemment utilisé pour ses propriétés antimicrobiennes en tant que conservateur, et commercialisé dans des produits tels que les cosmétiques, les produits de soins personnels (savons, déodorants, etc.), les médicaments, les articles textiles et plastiques. L'effet du triclosan sur les micro-organismes intestinaux reste peu documenté. Narrowe et *al.* ont exposé un total de 103 poissons *Pimephales promelas* à des niveaux de 100 ng/L ou 1 000 ng/L de triclosan, à des solutions additionnées de solvant (méthanol) ou à des solution témoin (sans aucun produit chimique supplémentaire) pendant 7 jours et ont observé que les communautés microbiennes intestinales (caractérisées par des mesures de diversité alpha et bêta) étaient significativement différenciées par l'historique d'exposition immédiatement après l'exposition au triclosan. Ces différences ont disparu après 2 semaines de dépuración (57). Gao et *al.* ont examiné l'impact compositionnel et fonctionnel de l'exposition au triclosan sur le microbiote intestinal de souris et ont montré qu'une exposition de 13 semaines au triclosan dans l'eau potable induisait des perturbations significatives dans les groupes bactériens intestinaux des souris avec des différences par rapport aux contrôles (58). Gaulke et *al.* ont exposé quarante-cinq poissons zèbres adultes à des aliments contenant du triclosan pendant quatre ou sept jours ou à un régime témoin, et ont analysé leurs communautés microbiennes en utilisant le séquençage de l'ARNr 16S. Ils ont constaté que l'exposition au triclosan était associée à des changements rapides dans la structure et la diversité du microbiome et que plusieurs unités taxonomiques opérationnelles (OTU)

associées à la famille des *Enterobacteriaceae* semblaient sensibles à l'exposition au triclosan, tandis que les OTU associées au genre *Pseudomonas* semblaient plus résistantes à l'exposition au triclosan (59). Ma et *al.* ont exposé des rats femelles saines enceintes à 0, 10 ou 50 mg de triclosan/kg de poids corporel par jour par gavage du premier jour de la gestation jusqu'au jour 21 de la lactation. Six progénitures mâles de chaque groupe ont été choisis au hasard pour une analyse de la communauté microbienne à l'âge de 3, 21 et 52 semaines. Ils ont constaté une réduction de la diversité alpha et une modification de la composition du microbiote intestinal à la suite de l'exposition de 50 mg/kg/jour chez les rats âgés de 21 semaines, et à la suite de l'exposition aux deux doses chez les rats âgés de 52 semaines. Ces effets ont duré au moins 49 semaines après la fin de l'exposition au triclosan (60). Zhang et *al.* ont construit un modèle murin basé sur des souris C57BL/6 mâles âgés de cinq semaines pour étudier les effets de l'exposition au triclosan alimentaire (40 ppm) sur les lésions hépatiques induites par le microbiote intestinal via l'axe intestin-foie. Ils ont montré que l'exposition au triclosan pendant quatre semaines diminuait l' $\alpha$ -diversité (richesse spécifique, indices ACE et Shannon) et augmentait significativement la proportion d'*Enterobacteriaceae* associés aux lipopolysaccharides endotoxiques et réduisait l'abondance des bactéries intestinales associées à la production secondaire d'acides biliaires, telles que *Bacteroides*, *Blautia*, *Eubacterium*, *Clostridium* et *Roseburia* (61). Peu d'études épidémiologiques ont examiné les effets du triclosan sur le microbiote. Ribado et *al.* ont constaté une perturbation du microbiome intestinal des adultes, mais pas des nourrissons, dans 17 foyers affectés de manière aléatoire à l'utilisation de produits contenant du triclosan, par rapport à 22 foyers non affectés à des produits contenant du triclosan (62). Bever et *al.* ont constaté que la diversité bactérienne du microbiome fécal de 31 nourrissons exclusivement allaités exposés à du lait maternel contenant des niveaux détectables de triclosan différait de celle des nourrissons exposés à du lait maternel contenant des quantités non détectables de triclosan (63). Dans une étude croisée randomisée en double aveugle sur quatorze volontaires adultes en bonne santé, Poole et *al.* n'ont observé ni une perte de richesse en espèces ni un changement dans la diversité globale des compositions microbiennes entre les phases avec et sans triclosan (quatre mois chacune). Bien que les niveaux de quelques taxons aient été réduits dans la phase triclosan, les différences d'abondance entre les phases n'étaient pas significatives après correction pour comparaisons multiples. Les auteurs suggèrent que cette absence de différence significative pourrait être due au fait que les sujets ont été exposés au triclosan pendant une

longue période tout au long de leur vie, de sorte que leur microbiote s'était déjà adapté à l'exposition au triclosan (64).

D'autres composés de la famille des phénols sont également largement produits et abondants dans notre environnement. Les parabènes sont des esters de l'acide p-hydroxybenzoïque. En raison de leur efficacité antimicrobienne et antifongique, ils sont utilisés depuis des décennies comme conservateurs dans les produits cosmétiques et pharmaceutiques, mais aussi, dans une moindre mesure, comme additifs alimentaires ou dans les produits de nettoyage (65). Hu et *al.* ont examiné si une exposition postnatale (de la naissance à l'âge adulte) à de faibles doses de produits chimiques environnementaux (phtalate de diéthyle (DEP), méthylparabène, triclosan et leur mélange) modifiait la composition du microbiome intestinal d'une centaine de rats. Le profilage métagénomique a révélé que l'exposition chimique à faible dose a entraîné des changements significatifs dans la composition bactérienne globale chez les rats adolescents âgés de 62 jours, mais pas chez les rats adultes âgés de 181 jours, malgré une exposition continue. Plus précisément, l'abondance relative des taxons du phylum Bacteroidetes (*Prevotella*) a augmenté tandis que l'abondance relative des Firmicutes (*Bacilli*) a diminué chez tous les rats traités par rapport aux rats témoins. Une abondance accrue a été observée pour *Elusimicrobia* dans les groupes DEP et méthylparabène, *Betaproteobacteria* dans le groupe méthylparabène et le groupe mélange, et *Deltaproteobacteria* dans le groupe triclosan (66).

Le bisphénol A (BPA) est un produit chimique de la famille des phénols et est principalement utilisé pour fabriquer des plastiques et des résines. Il est utilisé dans le polycarbonate, un plastique rigide transparent à haute performance pour fabriquer des récipients alimentaires, tels que des bouteilles de boisson réutilisables (aujourd'hui interdit en France) et de la vaisselle. Il est également utilisé pour produire des résines époxydes que l'on trouve dans les revêtements de protection et les revêtements intérieurs des boîtes de conserve. Le bisphénol A peut migrer en petites quantités vers les aliments et les boissons stockés dans des matériaux contenant cette substance. En raison des restrictions d'utilisation du bisphénol A, les fabricants utilisent également d'autres bisphénols, tels que le bisphénol AF (BPAF), le bisphénol F (BPF), le bisphénol S (BPS) et d'autres. A notre connaissance, il n'existe aucune étude épidémiologique des effets de l'exposition aux bisphénols sur le microbiote intestinal humain, mais les résultats des études toxicologiques sur les animaux sont repris dans le Tableau II.

Enfin, le benzophénone-3 (également appelée oxybenzone) est un autre composé de la famille des phénols et est utilisée dans les produits de protection solaire comme filtre UV. A notre connaissance, aucune étude portant sur les effets d'autres parabènes (éthyl-, propyl- ou butyl-parabènes), d'autres bisphénols (AF, B, F) ou de l'oxybenzone (OXBE) n'a été publiée.

Les composés perfluorés (PFCs) constituent une grande famille de composés aliphatiques fluorés, comprenant à la fois une chaîne carbonée perfluorée apolaire (hydrophobe) et un groupe fortement polaire (hydrophile). Cette composition leur confère une très grande stabilité thermique et chimique ainsi qu'un caractère amphiphile à l'origine de leurs propriétés tensioactives. Ces produits chimiques synthétiques sont largement utilisés comme tensioactifs, hydrofuges et dégraissants (67). Parmi les principaux secteurs industriels utilisant des PFCs figurent l'aérospatiale, la défense, l'automobile, l'aviation, les textiles (notamment le cuir et les vêtements), la construction, les produits ménagers, l'électronique, la lutte contre les incendies, l'industrie alimentaire. Les PFCs sont libérés dans l'environnement par ces installations professionnelles et industrielles, ou lors de l'utilisation de produits de consommation (cosmétiques, cires de ski ou vêtements, etc.) et de matériaux en contact avec les aliments. En raison de leur large utilisation et de leur grande persistance, les PFCs se retrouvent facilement dans tous les compartiments de l'environnement : l'eau, l'air, le sol et les sédiments et leur origine est uniquement anthropique. Les PFCs sont également susceptibles d'être bioaccumulé dans les organismes et d'être bioamplifié le long de la chaîne alimentaire (68). Des études récentes suggèrent que les substances perfluoroalkyles telles que le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) peuvent avoir un impact sur le microbiome intestinal. Ces substances sont utilisées dans plusieurs industries et sont présentes dans différents produits notamment pour imperméabiliser les textiles, les tapis et les papiers. Dans une étude toxicologique sur des souris mâles exposées par voie alimentaire aux PFOS, Zhan et *al.* (69) ont étudié l'influence du PFOS sur le microbiome intestinal et son métabolisme, et sur le métabolisme de l'hôte. L'exposition aux PFOS par voie alimentaire a entraîné une modification marquée du microbiome intestinal, et ils ont mis en évidence une corrélation entre les altérations de la composition du microbiote et les profils métaboliques de l'hôte induits par les PFOS. Iszatt et *al.* (52) ont étudié l'effet de toxiques environnementaux présents dans le lait maternel (notamment les composés perfluorés) de 267 mères sur la composition du microbiote intestinal de leurs nourrissons à un mois (Norwegian Microbiota Cohort NoMIC). Le PFOS était associé à une diminution de la diversité phylogénétique (-5 %, IC

95 % : -9 à -1 %) et de la richesse spécifique (-7 %, IC 95 % : -12 à -1 %). Il y avait des différences significatives dans la taxonomie bactérienne entre les groupes exposés ou non au PFOS, avec une plus grande dissimilarité entre les groupes fortement et moyennement exposés ( $p = 0,003$ ), et entre les groupes fortement et faiblement exposés ( $p = 0,010$ ) en utilisant des mesures de distances de diversité bêta UniFrac non pondérées. Les nourrissons du groupe fortement exposé à l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) étaient dépourvus d'un OTU appartenant aux *Lactobacillus zeae* ( $p < 0,001$ ) et une augmentation de 10 % d'un OTU du genre *Enterococcus* ( $p = 0,03$ ) était observée.

Les phtalates sont des diesters de l'acide orthophtalique utilisés depuis une cinquantaine d'années, avec une grande variété d'utilisations, allant des produits de consommation aux produits industriels (70). Ils sont couramment utilisés comme plastifiants pour rendre les plastiques, tels que le polychlorure de vinyle (PVC), plus souples et plus durables. Certains phtalates sont utilisés pour aider à dissoudre d'autres matériaux. On peut également les trouver, par exemple, dans les adhésifs, les produits d'étanchéité, les peintures, les matériaux en caoutchouc, les fils et câbles, les revêtements de sol, les emballages, les dispositifs médicaux, les huiles lubrifiantes et les produits de soins personnels (savons, shampooings, laques pour cheveux). Les phtalates ne sont pas liés de manière covalente aux polymères des matières plastiques dans lesquelles ils se trouvent et peuvent donc être facilement libérés dans le milieu environnant. En outre, l'utilisation large et variée des phtalates entraîne une contamination omniprésente de l'environnement (71,72). Ainsi, l'exposition aux phtalates peut être liée à l'alimentation, à l'air intérieur ou au contact direct avec les équipements et produits dans lesquels ils sont présents. Les résultats des études toxicologiques antérieures sur les effets de l'exposition aux phtalates, en particulier le DEHP et le DBP, sur le microbiote intestinal sont présentés dans le Tableau III. Yang et al. ont mené une étude de cohorte prospective avec des nouveau-nés souffrant de détresse respiratoire qui ont reçu des perfusions intraveineuses du 1<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> jour postnatal, correspondant au groupe DEHP ( $n=15$ ) et des nouveau-nés qui n'ont pas reçu de perfusions intraveineuses en tant que groupe témoin ( $n=10$ ). Ils ont recueilli des échantillons de méconium au 1<sup>er</sup> jour et des échantillons de selles au 5<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> après la naissance pour le séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S, et ont observé que l'exposition au DEHP modifiait les communautés bactériennes à la fois dans leur composition et leur diversité, en particulier avec des diminutions de *Rothia sp.* et de *Bifidobacterium longum* dans le groupe DEHP (73). A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur les effets éventuels de

l'exposition à d'autres phtalates que le DEHP et le DBP sur la diversité et la composition du microbiote intestinal.

En conclusion, des perturbations de la diversité et des taxons du microbiote intestinal de l'enfant peut être attendues en cas d'exposition au triclosan, au bisphénol A et S, au PFOS et PFOA, au DEHP et au DBP.

Tableau II : Résultats d'études toxicologiques antérieures concernant l'effet de l'exposition aux bisphénols sur le microbiote intestinal.

Références	Méthodes	Principaux résultats
<b>Ni et al., 2021</b> (74)	Souris adultes mâles et femelles âgés de 8 semaines exposés à 0,05, 0,5, 5 et 50 mg de BPA/kg de poids corporel par supplémentation alimentaire pendant 22 semaines.	Diversité et composition du microbiote des souris mâles altérées par le BPA, entraînant des modifications du profil fonctionnel de la communauté microbienne.
<b>Lai et al., 2021</b> (75)	16 souris mâles âgées de 3 semaines exposés à un régime alimentaire standard (contrôle négatif), à un régime riche en graisses et à un régime riche en saccharose (contrôles positifs) et à un régime à base de BPA (120 µg/mL) pendant 10 semaines.	Réduction significative de la diversité du microbiote intestinal des souris nourries au BPA. Favorisation de la croissance du phylum des protéobactéries, en particulier la famille des <i>Helicobacteraceae</i> , et la réduction du phylum des Firmicutes, en particulier les populations de <i>Clostridia</i> , par le régime au BPA
<b>Diamante et al., 2021</b> (76)	Couples de souris femelles et mâles de 8 semaines exposés à 5 µg/kg de poids corporel/jour de BPA pendant la gestation.	Changements dans l'abondance relative de différents groupes du phylum des Firmicutes, de l'ordre des Clostridiales et des familles <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> et <i>Lactobacillaceae</i> dans le microbiote intestinal des progénitures exposées au BPA.
<b>Feng et al., 2020</b> (77)	8 souris mâles exposées à 50 µg/kg/jour de BPA pendant 24 semaines.	Réduction de la diversité alpha du microbiote intestinal par l'exposition au BPA Modification de la composition du microbiote intestinal par l'exposition au BPA : l'abondance des protéobactéries a augmenté, tandis que l'abondance d' <i>Akkermansia</i> a nettement diminué.
<b>Malaisé et al., 2017</b> (78)	22 souris mâles exposées par voie périnatale au BPA (50 µg/kg de poids corporel/jour) depuis le 15 <sup>ème</sup> jour de la gestation jusqu'au 21 <sup>ème</sup> jour postnatal (date du sevrage).	Diminution significative des bifidobactéries au 45 <sup>ème</sup> jour postnatal, Diminution significative du phylum Firmicutes ( <i>Clostridium butyricum</i> et <i>Clostridium XIVa</i> ) et des bifidobactéries au 170 <sup>ème</sup> jour postnatal, observées chez la progéniture mâle exposée au BPA par rapport au groupe témoin.
<b>Javurek et al., 2016</b> (79)	18 rongeurs exposés à 50 mg/kg de poids corporel de BPA, à partir de 2 semaines avant la reproduction et maintenus tout au long de la gestation et de la lactation jusqu'au sevrage au 30 <sup>ème</sup> jour postnatal de la progéniture.	De nombreuses bactéries comme les <i>Bacteroides</i> , les <i>Mollicutes</i> , les <i>Prevotellaceae</i> , les <i>Erysipelotrichaceae</i> , les <i>Akkermansia</i> , les <i>Methanobrevibacter</i> , les <i>Sutterella</i> , étaient plus nombreuses en cas d'exposition au BPA chez les parents ou la progéniture. La proportion de bactéries bénéfiques telles que <i>Bifidobacterium</i> était également élevée dans les échantillons fécaux des femelles de la progéniture exposées au BPA.
<b>Reddivari et al., 2017</b> (80)	Des lapines enceintes ont été exposées à 0 ou 200µg/Kg de BPA de poids corporel/jour dans un véhicule depuis le 15 <sup>ème</sup> jour de la gestation jusqu'au 7 <sup>ème</sup> jour postnatal.	Différences dans la diversité bêta avec une réduction significative des abondances relatives des producteurs d'acides gras à chaîne courte tels que <i>Oscillospira</i> et <i>Ruminococcaceae</i> dans les fèces de la progéniture mâle suite à l'exposition au BPA.

**Gomez et al.,  
2021 (81)**

Souris gravides exposées par voie orale au véhicule (huile de maïs, 10 ml/kg), au BDE-47 (0,2 mg/kg), au TBBPA (0,2 mg/kg) ou au BPS (0,2 mg/kg) une fois par jour du 8<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la fin de la lactation (21<sup>ème</sup> jour postnatal).

Le séquençage de l'ARNr 16S et la métabolomique ciblée ont été réalisés dans les fèces des progénitures mâles âgés de 20 semaines (n = 14 - 23/groupe).

La diversité alpha n'était pas altérée de manière générale dans le microbiome fécal des progénitures mâles par rapport aux groupes témoins.

73 taxons ont été altérés de manière persistante par au moins un produit chimique, et 12 taxons ont été communément régulés par tous les produits chimiques (dont la plupart appartenaient à la classe des *Clostridia* et ont diminué).

Le biomarqueur microbien le plus distinct était *Lactobacillus* pour BPS.

Tableau III : Résultats des études toxicologiques antérieures sur les effets de l'exposition aux phthalates sur le microbiote intestinal.

Références	Méthodes	Principaux résultats
<b>Su et al., 2022</b> (82)	24 souris mâles âgées de 8 semaines exposées à 0, 0,05 ou 5 mg/kg de poids corporel de DEHP par jour pendant 14 semaines par le biais de l'alimentation.	L'exposition chronique à long terme au DEHP a modifié la communauté du microbiote intestinal avec une perturbation de la morphologie intestinale et une réduction du rapport Firmicutes/Bacteroidetes dans le contenu du cæcum de souris.
<b>Fu et al., 2021</b> (83)	Un total de 30 souris âgées de 4 semaines exposées par voie intragastrique à 0, 500 ou 1500 mg/kg de poids corporel de DEHP par jour pendant 30 jours.	L'exposition au DEHP a modifié la structure de la communauté du microbiote intestinal et le profil des métabolites fécaux chez ces souris,
<b>Yu et al., 2021</b> (84)	40 rats femelles en bonne santé, âgés de 3 semaines, exposés à 0,5 mg/kg par jour de DEHP pendant 23 semaines.	L'exposition au DEHP a perturbé la diversité du microbiote intestinal chez ces rats et a augmenté le rapport entre Firmicutes/Bacteroidetes.
<b>Fan et al., 2020</b> (85)	Modèle murin d'exposition prénatale au DEHP (0,2, 2 et 20 mg/kg/jour par gavage oral en continu pendant 28 jours, en commençant 7 jours avant l'accouplement parental.	L'exposition prénatale à de faibles doses de DEHP (0,2 mg/kg/jour) a entraîné un syndrome métabolique ainsi qu'une dysbiose du microbiome intestinal chez la progéniture masculine.
<b>Zhao et al., 2020</b> (86)	12 rats âgés de 3 semaines exposés du 22 <sup>ème</sup> jour postnatal au 35 <sup>ème</sup> jour postnatal au DEHP à une dose de 500 mg/kg de poids corporel par jour par gavage.	L'exposition au DEHP a provoqué dans le jéjunum le plus grand changement dans la flore intestinale en termes de composition bactérienne et d'abondance relative.
<b>Deng et al.</b> (87)	72 souris réparties au hasard dans 12 cages (n = 6/cage) et exposées par gavage oral pendant 30 jours à un contrôle négatif, à des microplastiques vierges, à des microplastiques contaminés par des phthalates (100 mg/kg/jour, environ 5,25 × 104 particules/jour) ou à un contrôle positif (DEHP seul).	L'exposition combinée aux microplastiques et au DEHP avait entraîné des modifications de la composition du microbiote intestinal, notamment de l'abondance relative de certaines bactéries liées au métabolisme énergétique et à la fonction immunitaire.
<b>Xiong et al.</b> (88)	Cycles expérimentaux de 10 semaines de véhicule ou de DBP (0,1 et 1 mg/kg) administrés à des souris C57BL/6J âgées de 6 semaines (n=24) par gavage oral.	L'exposition à 0,1 mg/kg de DBP a affecté significativement le microbiote intestinal aux niveaux du phylum et du genre, et a diminué la diversité alpha explorée par les indices de Shannon et de Simpson.
<b>Zhang et al.</b> (89)	Un total de 15 rats adultes femelles et mâles âgés de 8 semaines, exposés à 500 mg/kg de DBP dissous dans de l'huile de maïs à un volume de 5 ml/kg du 12 <sup>ème</sup> jour de la gestation jusqu'au jour de l'accouchement, tandis que le groupe témoin et le groupe de transplantation fécale ont reçu 5 ml/kg d'huile de maïs (n=5/groupe). Les fèces de la progéniture mâle des 3 groupes ont été collectées au 21 <sup>ème</sup> jour postnatal.	L'exposition gestationnelle au DBP a induit une dysbiose intestinale, caractérisée par une diminution de l'abondance relative des trois phyla Proteobacteria, Actinobacteria, Euryarchaeota et du genre CF231, tandis qu'une augmentation de l'abondance relative du genre <i>Prevotella</i> a été observée.

## **Matériel et méthodes**

### **1. Design de la cohorte couple-enfant SEPAGES et collecte des données**

#### **1.1. Population d'étude**

Nous nous sommes appuyés sur la cohorte SEPAGES (Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé), une cohorte couple-enfant avec un suivi très intense et détaillé des expositions environnementales (90), visant à diminuer les erreurs de classification de l'exposition par rapport aux anciennes cohortes à orientation environnementale. La zone d'étude de la cohorte SEPAGES est centrée sur l'agglomération grenobloise (440 000 habitants) et a une superficie de 45 km sur 90 km (environ 4 000 km<sup>2</sup>). La population étudiée dans SEPAGES vit approximativement dans une zone tampon de 80 km autour du centre de Grenoble, et comprend des zones urbaines, périurbaines et rurales (y compris dans les montagnes). Les sujets d'étude de la cohorte SEPAGES étaient les femmes enceintes, leur partenaire et leur futur enfant. Les femmes enceintes devaient répondre aux critères d'éligibilité suivants : être enceinte de moins de 19 semaines gestationnelles à l'inclusion, être âgée de plus de 18 ans, avoir une grossesse unique, prévoir d'accoucher dans l'une des quatre maternités de la région grenobloise et habiter dans la zone d'étude. Les pères de l'enfant attendu se sont également vu proposer de participer à l'étude, sans critère d'exclusion. Le recrutement a eu lieu entre juillet 2014 et juillet 2017 dans huit cabinets d'échographie obstétricale situés dans la région grenobloise. Les recruteurs ont approché 3360 femmes pendant la période d'inclusion ; le taux d'éligibilité était de 69% et, parmi les femmes approchées éligibles, le taux de participation était de 21% (90). Le nombre final de familles incluses dans la cohorte SEPAGES, correspondant à celles qui ont signé un formulaire de consentement à l'inclusion, était de 484. Le projet GUMME (Microbiote intestinal dans l'enfance et expositions environnementales maternelles) est limité à 360 familles disposant de données complètes (Figure 1). Tous les accords requis en matière d'éthique et de confidentialité des données (y compris ceux du CPP et de la CNIL) ont été obtenus ; toutes les familles inscrites ont signé un formulaire de consentement éclairé.

#### **1.2. Echantillons biologiques**

Les femmes ont recueilli des échantillons de trois mictions par jour pendant chaque semaine de suivi (vers 18 et 34 semaines de gestation, et vers 2, 12 et 36 mois post-natals), dans des flacons en plastique dont la composition ne comprenait pas de bisphénols ou de

phtalates. A partir de la population de l'étude de faisabilité SEPAGES, il a été démontré que, lorsqu'il s'agit d'estimer les effets d'expositions moyennées sur des fenêtres d'une semaine ou plus, la collecte de trois échantillons d'urine par jour ne devrait pas entraîner de biais, par rapport à une collecte de tous les échantillons d'urine quotidiens (qui est plus fastidieuse) (91). Des tubes de prélèvement (Sarstedt, Nümbrecht, Allemagne) garantis sans phtalates ont été fournis aux femmes participantes. On a demandé aux femmes de remplir un journal indiquant les heures de toutes les mictions et le délai avant de mettre l'échantillon d'urine au congélateur. Après la collecte, les échantillons ont été conservés à -20°C au domicile des participantes. À la fin de la semaine de suivi, les échantillons ont été récupérés par un agent de terrain de l'étude et apportés à la biobanque, stockés à -20°C jusqu'à ce qu'ils soient décongelés à 4°C, aliquotés et stockés à -80°C. Conformément à la méthode de regroupement des biospécimens d'un même sujet, des aliquotes de pools hebdomadaires (pools du même volume de chacun des échantillons collectés au cours d'une semaine de suivi) ont été préparés pour chaque sujet. Le sang maternel a été prélevé à domicile autour de la dix-huitième semaine de gestation.

Il a été demandé aux parents de la cohorte SEPAGES de collecter des échantillons fécaux de leur progéniture à quatre reprises au cours des trois premières années de vie de l'enfant (deux mois, un an, deux ans (pour un sous-échantillon) et trois ans) dans un récipient scellé. Afin d'assurer une bonne conservation congelée, les échantillons ont été immédiatement stockés à -20°C au domicile du volontaire (pendant 1 à 7 jours), transportés sur glace du domicile du volontaire à la biobanque certifiée du CHU de Grenoble où ils ont été séparés en trois aliquotes puis stockés à -80°C. Ces échantillons ont été utilisés pour l'évaluation de la composition du microbiote intestinal.

## **2. Évaluation de l'exposition aux produits chimiques**

Les facteurs environnementaux d'intérêt sont des composants de l'exposome chimique évalués à partir d'échantillons biologiques : les familles des phénols, des composés perfluorés et des phtalates. Les molécules chimiques mesurées dans la cohorte SEPAGES sont énumérées dans le Tableau IV. Les composés perfluorés ont été déterminés dans le sérum de toutes les femmes de la cohorte SEPAGES à environ 18 semaines de gestation, par chromatographie liquide à haute performance et spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) (92,93). Le choix du sérum comme matrice biologique se justifie par le taux de détection généralement beaucoup plus élevé des PFCs dans le sang

par rapport au lait, et par le fait que toutes les femmes de la cohorte SEPAGES n'ont pas allaité. Par conséquent, le recours aux échantillons de sang devrait augmenter la puissance statistique et permettre de caractériser l'effet d'un plus grand nombre de PFCs, comparé à ce qui serait obtenu avec des échantillons de lait. Les phénols et les phtalates ont été déterminés dans les échantillons d'urine des mères et des enfants SEPAGES, pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, et à 2 et 12 mois après la naissance. Une approche de pooling intra-sujet permettant d'estimer efficacement les niveaux urinaires de biomarqueurs et de métabolites présentant de fortes variations temporelles tels que les phénols et les phtalates a été appliquée (94). Les urines ont été regroupées et congelées, et à partir de ces échantillons congelés, un dosage des concentrations des polluants (ou de leurs métabolites) a été effectué. Les phénols ont été déterminés par extraction en phase solide en ligne avec chromatographie liquide à ultra-haute performance et spectrométrie de masse (UPLC-MS-MS) (95), tandis que les métabolites des phtalates ont été évalués par dilution isotopique - chromatographie liquide à haute performance (HPLC) - spectrométrie de masse en tandem par ionisation electrospray (96). Tous les composés ont été analysés à l'Institut de Santé Publique (NIPH) d'Oslo. Lorsque cela était possible, nous avons appliqué une transformation logarithmique népérienne aux variables des dosages des polluants afin de nous rapprocher d'une distribution normale. La limite de détection (LOD) est définie comme la concentration la plus faible d'un analyte dans un échantillon qui peut être détectée de manière cohérente, et la limite de quantification (LOQ) est définie comme la concentration la plus basse auquel un analyte peut être quantifié avec un certain degré de certitude. Quelques mesures chimiques dans SEPAGES contenaient trop d'observations en dessous de la LOD. Pour cette raison, ces variables d'exposition sont catégorisées. Les composés dont plus de 95% des observations sont inférieures à la LOD sont exclus de nos analyses (phénols : bisphénols AF, B et F, triclocarban ; composés perfluorés : acide perfluorotétradécanoïque (PFTeDA), acide perfluorobutanoïque (PFBA), acide perfluoropentanoïque (PFPeA), acide perfluorohexanoïque (PFHxA), acide perfluorodécane sulfonique (PFDS), N-Méthylperfluorooctane sulfonamide (MeFOSA), N-Ethylperfluorooctane sulfonamide (EtFOSA), 6 : 2 perfluoroalkyl phosphatemonoester (6:2 PAP), 8:2 perfluoroalkyl phosphate monoester (8:2 PAP), acide perfluorooctylphosphonique (PFOPA), acide perfluorodécylphosphonique (PFDPA)) ; et phtalates : monocyclohexyl phtalate (MCHP), Mono-n-octyl phtalate (MnOP) et Mono-n-pentyl phtalate (MnPEP)). Toutes les autres mesures de substances chimiques totales dans

les urines ou le sérum (en ng/mL) sont imputées pour les quelques observations (<30%) inférieures à la LOD, ou supérieures à la LOQ.

### 3. Facteurs d'ajustement

A partir des questionnaires SEPAGES, des informations sur les facteurs sociodémographiques, les antécédents médicaux, les traitements médicaux utilisés, les événements de santé, la consommation de tabac, le tabagisme passif pendant la grossesse et chez l'enfant, les caractéristiques du foyer (présence d'animaux domestiques) ont été recueillies. Le mode d'accouchement a été recueilli par le biais des dossiers hospitaliers et toutes les mesures de poids et de taille effectuées par les praticiens de santé ont été copiées à partir du carnet de santé de l'enfant. Des informations sur le régime alimentaire et la fréquence des repas ont été demandées à 3, 6, 12, 18 et 36 mois.

*Tableau IV : Méthode d'évaluation de l'exposition aux phénols, aux composés perfluorés et aux phtalates chez les participants de la cohorte SEPAGES.*

Exposition chimique	Matrice biologique	Période (M : Mère E : Enfant)	Méthode d'analyse
<b>Phénols</b> Bisphénols A, AF, B, S, F; triclosan; triclocarban; méthyl, éthyl, butyl, propyl parabènes; benzophénone 3.	Urine	M : Vers 18 et 34 semaines de gestation E : Vers 2, 12 et 36 mois	Extraction en phase solide en ligne avec chromatographie liquide à ultra- haute performance et spectrométrie de masse (UPLC-MS-MS) (95).
<b>Composés perfluorés</b> 5 PFSAAs (incluant le PFOS), 11 PFCAs (incluant le PFOA), 3 FOSAs	Sérum	M : vers 18 semaines de gestation	Chromatographie liquide à haute performance et spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) (92,93).
<b>Phtalates</b> Métabolite du DEP (MEP) Métabolite du DiBP (MiBP) Métabolite du DBP (MnBP) Métabolite du BBP (MBzP) 5 métabolites du DEHP (MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MMCHP) 3 métabolites du DINP (oh- MiNP, oxo-MiNP, cx-MiNP)  <b>3 métabolites du DINCH</b>  oh-MINCH, oxo-MINCH, oh- MPPH	Urine	M : Vers 18 et 34 semaines de gestation E : Vers 2, 12 et 36 mois	Dilution isotopique - chromatographie liquide à haute performance (HPLC) - spectrométrie de masse en tandem par ionisation électrospray (96).

## 4. Évaluation du microbiote intestinal

### 4.1. Séquençage et traitement des données

Nous nous sommes concentrés sur le microbiote intestinal à un an, une période sensible où le microbiome connaît un développement rapide (97–99). 360 échantillons fécaux ont été collectés, aliquotés, extraits et amplifiés à un an.

L'ADN des échantillons fécaux des enfants a été extrait à l'aide d'une technique dont il a été prouvé qu'elle permet une représentation précise de la communauté microbienne globale (validée par le projet européen MetaHIT et le projet IHMS) et permet en outre des analyses phylogénétiques et métagénomiques. L'amplification de l'ADN par réaction en chaîne par polymérase (PCR) permet de cibler le locus génomique d'intérêt et de synthétiser une quantité suffisante pour le séquençage. Un bon marqueur taxonomique doit être universel, c'est-à-dire présent dans tous les génomes extraits en contenant des séquences conservées ; et spécifique, c'est-à-dire contenant des séquences variables. Différents loci se sont imposés comme marqueurs de référence, souvent présents dans l'opéron ribosomal, et dans l'acide ribonucléique ribosomal 16S (ARNr 16S) en bactériologie. Les ribosomes sont formés de deux sous-unités permettant la traduction de l'ARN en protéine et la petite sous-unité est formée par l'ARNr 16S chez les bactéries. Il s'agit d'un ARN non codant composé d'environ 1500 nucléotides avec des régions conservées et variables. Les régions conservées permettent de construire des amorces afin de sélectionner la région d'intérêt et de capturer la totalité de l'ARN 16S. Les régions variables n'ont pas de rôle fonctionnel important et peuvent diverger au cours de l'évolution en raison de mutations neutres, mais elles jouent un rôle clé dans le séquençage pour distinguer les taxons bactériens. Le séquençage à haut débit (Illumina MiSeq) de la région V3-V4 du gène de l'ARNr 16S a été réalisé par une plateforme certifiée (100). Il a permis de caractériser la composition du microbiote intestinal bactérien des enfants SEPAGES à 1 an. Pendant de nombreuses années, l'unité standard pour l'attribution taxonomique était les unités taxonomiques opérationnelles (OTU), qui sont générées en regroupant les séquences sur la base d'un seuil de similarité partagé (généralement 97 %), et sans utiliser les séquences exactes. Puis une seconde unité standard pour l'attribution taxonomique est apparue, les variants de séquence d'amplicon (ASV). Ils font référence à des séquences d'ADN uniques obtenues lors du séquençage à haut débit du gène marqueur. Ces ASV sont créés après l'élimination des séquences erronées générées pendant la PCR et le séquençage. La méthode ASV permet de distinguer et de résoudre les variations de séquence par un seul changement de nucléotide, ce qui permet d'éviter de regrouper les séquences sur la

base d'un seuil de similarité. Elle fournit donc une mesure plus précise de la variation entre les séquences. Le Dr Patricia Lepage (INRAE, Jouy-en-Josas) nous a fourni les données issues des deux approches en utilisant QIIME (un pipeline bioinformatique open-source permettant de réaliser des analyses du microbiome à partir de données brutes de séquençage de l'ADN) mais pour les raisons mentionnées ci-dessus, nous avons choisi de concentrer nos analyses sur les données générées par l'approche ASV.

Le traitement statistiques des données a été effectué sur le logiciel R (4.1.0). Les données de séquençage des communautés microbiennes sont organisées en grandes matrices où les colonnes représentent les échantillons, et les lignes contiennent les comptes observés pour chaque ASV, représentant les différents types de bactéries. Ces tableaux sont souvent appelés tables des ASVs. Parmi les 360 échantillons de selles à un an, nous avons retiré 4 échantillons dont la qualité de l'ADN ou du séquençage était faible. Pour contrôler la variation de séquençage, les données ont été raréfiées à une profondeur de 5 000 séquences par échantillon, ce qui a conduit à l'élimination de 6 échantillons. La raréfaction consiste à sous-échantillonner la table des ASVs pour obtenir la même profondeur de séquençage pour chaque échantillon. Il s'agit d'une normalisation du compte "brut" de la table des ASVs qui est nécessaire pour comparer les échantillons entre eux dans les analyses d'alpha diversité. Un certain nombre de préoccupations en découlent : un seuil de séquençage bas ignore beaucoup d'informations sur les échantillons, mais un seuil de séquençage élevé peut écarter de nombreux échantillons avec trop peu de lectures. Pour voir si notre richesse estimée après raréfaction correspondait à la richesse réelle de nos échantillons de microbiote, nous avons examiné les courbes de raréfaction et compté le nombre d'ASV pour un ensemble de sous-échantillons à différents seuils de profondeur de séquençage (Figure 4). Enfin, à partir de la cohorte SEPAGES, 350 nourrissons ont fait l'objet de nos analyses d' $\alpha$ -diversité (voir ci-dessous) et 356 nourrissons ont fait l'objet de nos analyses de taxonomie. (Figure 1).

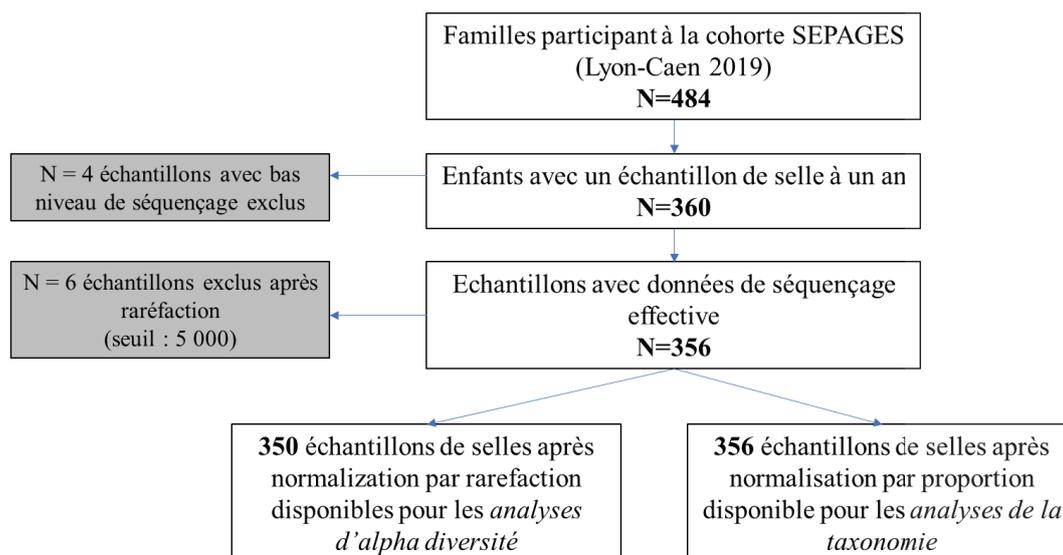


Figure 1: Flowchart des participants dans le projet GUMME.

#### 4.2. Diversité et composition du microbiote intestinal

La diversité alpha représente la diversité au sein d'un échantillon unique. Les estimations de la diversité alpha ont été calculées à l'aide de l'indice de richesse spécifique, de l'indice de diversité de Shannon et de la diversité phylogénétique de Faith, à partir de la table des ASVs raréfiés (5 000 séquences, n=350). La richesse spécifique se traduit par le nombre d'ASV différents observés dans un échantillon. L'indice de diversité de Shannon ( $H$ ) =  $-\sum_{i=1}^s p_i \ln p_i$  est égal au nombre total d'ASV dans un échantillon, pondéré par leurs abondances relatives (indice de régularité des espèces) dans cet échantillon.  $p$  est la proportion (n/N) d'individus d'un ASV particulier trouvés (n), divisée par le nombre total d'individus trouvés (N),  $s$  est le nombre d'ASV. La diversité phylogénétique définie par Faith représente la longueur de branche dans un arbre phylogénétique qui mène à des micro-organismes différents. Cet indice est égal à la somme des longueurs de toutes les branches de l'arbre qui recouvrent les membres de l'ensemble d'un échantillon. Les longueurs des branches de l'arbre sont informatives car elles comptent le nombre relatif de nouvelles caractéristiques apparaissant le long de cette partie de l'arbre (101).

Des analyses taxonomiques ont été réalisées pour les quatre phyla et les quatre genres les plus abondants à un an, à partir de la table des ASVs normalisée en abondance relative (n=356).

## 5. Analyses statistiques

Nous avons imputé les valeurs manquantes des variables d'ajustement en utilisant une imputation simple par appariement prédictif des moyennes. Les corrélations entre les expositions ont été évaluées à l'aide des coefficients de corrélation de Spearman. Nous avons normalisé les données ASV "brutes" pour les analyses d' $\alpha$ -diversité par raréfaction, et nous avons normalisé les données ASV "brutes" en abondance relative pour les analyses taxonomiques. Nous avons évalué séparément les associations de chaque exposition avec l' $\alpha$ -diversité et l'abondance des taxons (nous avons considéré les quatre phyla et genres les plus fréquents uniquement) pour limiter les problèmes de comparaisons multiples. Nous n'avons pas imputé les données manquantes sur les expositions d'intérêt.

Tout d'abord, nous avons évalué l' $\alpha$ -diversité en utilisant 3 mesures de diversité : la richesse spécifique, la diversité de Shannon et la diversité phylogénétique de Faith. Pour évaluer les associations entre l'exposition aux toxiques à différentes périodes périnatales et l' $\alpha$ -diversité du microbiote intestinal à un an, nous avons utilisé un modèle de régression linéaire multiple, et ajusté pour les covariables identifiées a priori : l'effet de batch analytique, l'âge de l'enfant au moment de la collecte des selles, le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, l'intervalle inter-grossesse, les caractéristiques de l'enfant (sexe, poids et taille à la naissance et à un an), la période d'introduction de l'alimentation solide, la prise d'antibiotiques entre la naissance et l'âge de un an, la présence d'animaux domestiques, la présence de frères et sœurs, le tabagisme passif au cours de la première année de vie, et les caractéristiques maternelles (parité, âge et indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, niveau d'éducation et statut tabagique pendant la grossesse). Le graphique acyclique direct est donné Figure 3.

Ensuite, pour étudier les différences d'abondance relative des genres et des phyla majoritaires en fonction des expositions aux polluants à différents périodes périnatales, nous avons adopté le modèle de régression linéaire multiple développé pour les analyses d' $\alpha$ -diversité, ajusté pour les mêmes covariables et appliqué aux quatre phyla et genres les plus abondants considérés séparément.

Finalement, nous avons testé la sensibilité des analyses d' $\alpha$ -diversité à deux seuils de raréfaction différents (5 000 et 10 000). Nous avons aussi testé différents indices de diversité alpha qualitatifs et quantitatifs mais pour des raisons de comparabilité de nos résultats avec ceux de la cohorte NoMIC, nous avons choisi les mêmes indices que ceux utilisés dans l'étude d'Iszatt *et al.* (52). Nous avons utilisé la version 4.1.0 du logiciel R pour toutes les analyses statistiques.

## Résultats

### 1. Population d'étude

Sur les 484 familles participant à la cohorte, 356 ont été incluses dans notre analyse (Figure 1). Par rapport aux femmes enceintes de France et de Grenoble, les femmes enceintes de la cohorte SEPAGES avaient tendance à être plus âgées en moyenne, avec toutefois moins de femmes de plus de 40 ans, à avoir une parité plus faible et un niveau d'éducation plus élevé. Comparativement aux femmes enceintes vivant en France, une proportion significativement plus élevée de femmes issues de la cohorte SEPAGES avaient un indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> et ne fumaient pas pendant la grossesse. Aucune différence significative n'existait entre les femmes enceintes de SEPAGES incluses dans le projet GUMME et celles exclues (Tableau V).

Concernant l'âge gestationnel, les naissances des enfants de la cohorte SEPAGES étaient plus souvent des naissances à terme par rapport aux enfants de France, et les enfants de SEPAGES avaient tendance à avoir un poids et une taille de naissance plus élevés. Aucune différence significative n'a été observée entre les enfants SEPAGES inclus dans le projet GUMME, par rapport aux enfants SEPAGES exclus. Une description des enfants est donnée dans le Tableau VI.

Les comparaisons des mesures d'exposition entre les 356 mères et enfants inclus dans le projet GUMME et ceux qui en ont été exclus sont données Tableau S 1. Quelques différences significatives ont été observées. En ce qui concerne les phénols, les niveaux de propylparabène maternels au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse étaient plus faibles chez les mères incluses, par rapport à celles exclues ( $p < 0,001$  et  $p = 0,003$  respectivement), et les expositions maternelles au butylparabène au cours des deuxième et troisième trimestres étaient également plus faibles chez les mères incluses par rapport à celles exclues ( $p = 0,047$  et  $< 0,001$  respectivement). Au cours du deuxième trimestre de la grossesse, l'exposition au PFOA était significativement plus faible chez les mères incluses ( $p = 0,028$ ), et les expositions au PFTrDa et au PFBS étaient significativement plus élevées chez les femmes incluses ( $p = 0,001$  et  $0,009$  respectivement). Enfin, l'exposition maternelle au MiBP au cours du troisième trimestre de la grossesse était significativement plus élevée chez les mères exclues ( $p = 0,016$ ).

La distribution des indices d' $\alpha$ -diversité et des quatre phyla et genres les plus abondants chez les enfants d'un an de la cohorte SEPAGES sont données dans le Tableau VII.

Tableau V : Description des femmes enceintes du projet GUMME, de la cohorte SEPAGES, et comparaison avec les femmes enceintes de Grenoble et de France.

Caractéristiques	SEPAGES (n= 484)		Population générale	
	Inclus dans GUMME (n=356) <sup>1</sup>	Exclus (n=128) <sup>1</sup>	Grenoble <sup>2</sup> (n = 17,899) <sup>1</sup>	France <sup>3</sup> (n = 12,950) <sup>1</sup>
<b>Age maternel</b>		(0,059) <sup>4</sup>	(<0,001) <sup>5</sup>	(<0,001) <sup>6</sup>
<20 ans	0 (0)	0 (0)	113 (0,6)	204 (2,5)
20-24 ans	5 (1,4)	8 (6,2)	1483 (8,3)	1553 (12,0)
25-29 ans	85 (24)	28 (22)	5116 (28,6)	4052 (31)
30-34 ans	170 (48)	60 (47)	6656 (37,2)	4377 (33,8)
35-39 ans	86 (24)	31 (24)	3626 (20,3)	2236 (17,3)
≥ 40 ans	10 (2,8)	1 (0,8)	900 (5,0)	519 (4,0)
<b>Parité<sup>7</sup></b>		(>0,9) <sup>4</sup>	(<0,001) <sup>5</sup>	(<0,001) <sup>6</sup>
Primipare	164 (46)	58 (45)	6036 (39,7)	5464 (42,2)
1 enfant	156 (44)	58 (45)	6098 (40,1)	4609 (35,6)
≥2 enfants	36 (10)	12 (9,4)	3071 (20,2)	2872 (22,2)
<b>Niveau d'éducation</b>		(0,062) <sup>4</sup>	(<0,001) <sup>5</sup>	(<0,001) <sup>6</sup>
Ecole primaire	0 (0)	0 (0)	106 (1,4)	187 (1,6)
Collège ou lycée	17 (4,8)	12 (9,4)	2081(28,4)	5010 (42,9)
Université	337 (95)	116 (91)	5141 (70,2)	6464 (55,4)
<b>IMC avant la grossesse</b>		(0,4) <sup>4</sup>		(<0,001) <sup>6</sup>
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	24 (6,8)	5 (4,0)		863 (7,4)
18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup>	270 (76)	94 (75)		7045 (60,8)
25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	49 (14)	18 (14)		2312 (20,0)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	12 (3,4)	8 (6,4)		1368 (11,8)
<b>Mode d'accouchement</b>		(0,5) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Voie basse	298 (84)	100 (81)		
Césarienne	58 (16)	23 (19)		
<b>Intervalle inter-grossesse</b>		(0,7) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Primipare	164 (46)	58 (46)		
2 ans et plus	171 (48)	64 (50)		
Moins de 2 ans	21 (5,9)	5 (3,9)		
<b>Tabagisme actif durant la grossesse<sup>7</sup></b>		(0,3) <sup>4</sup>		(<0,001) <sup>6</sup>
Non	310 (94)	91 (91)		9798 (83,4)
Oui	20 (6)	9 (9)		1946 (16,5)
<b>Tabagisme passif durant la grossesse</b>		(0,10) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Non	277 (82)	75 (74)		
Oui	62 (18)	26 (26)		

<sup>1</sup> n (%).

<sup>2</sup>Base de données des certificats de naissance fournis 8 jours après la naissance et couvrant le département de l'Isère, où se trouve Grenoble. La population a été restreinte aux femmes (1) ayant accouché dans l'une des 4 maternités de la région grenobloise, (2) âgées de plus de 18 ans au moment de l'accouchement et (3) dont la date des dernières règles était comprise entre mars 2014 (pour correspondre à la population SEPAGES) et février 2017 (aucune donnée n'était disponible après cette date).

<sup>3</sup>Source : Enquête périnatale française 2016.

<sup>4</sup>P-value ; test du chi-deux (ou test exact de Fisher) comparant les caractéristiques des femmes enceintes incluses dans GUMME avec celles des autres femmes enceintes de la cohorte SEPAGES.

<sup>5</sup>P-value ; test du chi-deux (ou test exact de Fisher) comparant les caractéristiques des femmes enceintes incluses dans SEPAGES avec celles des femmes enceintes vivant dans la région de Grenoble.

<sup>6</sup>P-value ; test du chi-deux (ou test exact de Fisher) comparant les caractéristiques des femmes enceintes incluses dans SEPAGES avec celles des femmes enceintes vivant en France (Enquête périnatale française 2016).

<sup>7</sup>Pour les femmes enceintes incluses dans SEPAGES, le tabagisme pendant la grossesse a été défini comme le fait de fumer à tout moment de la grossesse. Pour les femmes enceintes vivant en France, le tabagisme pendant la grossesse a été défini comme le fait de fumer pendant le troisième trimestre de la grossesse.

N.A. : Non disponible.

Tableau VI : Caractéristiques des enfants du projet GUMME, de la cohorte SEPAGES, et comparaison avec les enfants de Grenoble et de France.

Caractéristiques	SEPAGES (n= 484)		Population générale	
	Inclus dans GUMME(n=356) <sup>1</sup>	Exclus (n=128) <sup>1</sup>	Grenoble <sup>2</sup> (n = 17,899) <sup>1</sup>	Inclus dans GUMME(n=356) <sup>1</sup>
<b>Sexe</b>		(>0,9) <sup>4</sup>	(0,18) <sup>5</sup>	(0,02) <sup>6</sup>
Fille	165 (46)	57 (46)	8878 (49,7)	6630 (52,0)
Garçon	191 (54)	67 (54)	8986 (50,3)	6118 (48,0)
<b>Age gestationnel</b>		(0,6) <sup>4</sup>	(0,05) <sup>5</sup>	(<0,001) <sup>6</sup>
≤37 semaines d'aménorrhée	38 (11)	14 (11)	1908 (10,7)	1938 (14,7)
38–39 semaines d'aménorrhée	130 (37)	53 (43)	7919 (44,5)	5593 (42,5)
40 semaines d'aménorrhée	117 (33)	35 (28)	4793 (26,9)	3348 (25,4)
≥ 41 semaines d'aménorrhée	71 (20)	22 (18)	3194 (17,9)	2277 (17,3)
<b>Poids à la naissance</b>		(0,2) <sup>4</sup>	(0,41) <sup>5</sup>	(<0,001) <sup>6</sup>
<1500 g	1 (0,3)	1 (0,8)	157 (0,9)	140 (1,1)
1500–2499 g	14 (3,9)	1 (0,8)	740 (4,1)	840 (6,4)
2500–2999 g	59 (17)	23 (19)	3346 (18,7)	2716 (20,6)
≥3000 g	282 (79)	98 (80)	13,629 (76,3)	9462 (71,9)
<b>Taille à la naissance</b>		(0,6) <sup>4</sup>	(0,09) <sup>5</sup>	(<0,001) <sup>6</sup>
47 cm	41 (12)	11 (9,4)	1935 (11,4)	2376 (19,7)
48–49 cm	89 (25)	29 (25)	5101 (30,1)	3700 (30,6)
50–51 cm	141 (40)	54 (46)	6384 (37,7)	4220 (34,9)
≥52 cm	84 (24)	23 (20)	3513 (20,7)	1785 (14,8)
<b>Age à l'introduction de la nourriture solide</b>		(0,090) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Non introduite à un an	16 (5,0)	4 (6,7)		
Entre 6 et 12 mois d'âge	50 (16)	16 (27)		
Entre la naissance et 6 mois d'âge	253 (79)	40 (67)		
<b>Prise d'antibiotiques avant l'âge d'un an</b>		(0,094) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Jamais	258 (73)	88 (83)		
Une fois	68 (19)	12 (11)		
2 fois et plus	29 (8,2)	6 (5,7)		
<b>Tabagisme passif de l'enfant pendant la première année</b>		(0,6) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Non	277 (78)	63 (81)		
Oui	79 (22)	15 (19)		
<b>Présence d'animaux au domicile</b>		(0,3) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Non	222 (71)	49 (65)		
Oui	89 (29)	26 (35)		
<b>Poids à un an (Kg)</b>		(0,8) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
	9,2 (8,7, 10,2)	9,4 (8,8, 10,1)		
<b>Taille à un an (cm)</b>		(0,9) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
	76 (74, 78)	76 (74, 78)		
<b>Durée de l'allaitement</b>		(0,5) <sup>4</sup>	N.A.	N.A.
Non allaité	29 (8,4)	11 (12)		
<24 semaines	122 (35)	35 (37)		
24-47 semaines	117 (34)	32 (34)		
Toujours allaité à 48 semaines	79 (23)	16 (17)		

<sup>1</sup>n (%), médiane (écart interquartile).

<sup>2</sup>Certificats de naissance fournis 8 jours après la naissance, couvrant le département de l'Isère, où se trouve Grenoble. La population a été restreinte aux femmes (1) ayant accouché dans l'une des 4 maternités de l'agglomération grenobloise. (2) qui avaient plus de 18 ans au moment de l'accouchement (3) dont la date des dernières règles était comprise entre mars 2014 (pour correspondre à la population SEPAGES) et février 2017 (aucune donnée n'était disponible après cette date).

<sup>3</sup>Source : enquête nationale périnatale française de 2016.

<sup>4</sup>P-value ; test du chi-deux (ou test exact de Fisher) comparant les caractéristiques des enfants inclus dans GUMME avec celles des autres enfants de la cohorte SEPAGES.

<sup>5</sup>P-value ; test du chi-deux (ou test exact de Fisher) comparant les caractéristiques des enfants inclus dans SEPAGES avec celles des enfants vivant dans la région grenobloise.

<sup>6</sup>P-value ; test du chi-deux (ou test exact de Fisher) comparant les caractéristiques des enfants inclus dans SEPAGES avec celles des enfants vivant en France.

N.A.: Non disponible.

Tableau VII : Distribution des indices d'alpha diversité et des quatre phyla et genres les plus abondants chez les enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES.

Caractéristiques	Min.	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	Moyenne <sup>3</sup>	3 <sup>ème</sup> quartile	Max.
<b>Indices d'alpha diversité<sup>1</sup></b>						
Richesse spécifique	18	64	81	83,15	99	184
Indice de Shannon	0,38	2,25	2,6	2,55	2,93	3,77
Indice de Faith	98,22	250,44	302,21	304,49	351,43	551,28
<b>Phylum<sup>2</sup></b>						
<i>Genre<sup>2</sup></i>						
<b>Firmicutes</b>	0,86	22,28	35,61	38,11	51,39	90,71
<i>Blautia</i>	0	1,33	4,12	8,16	11,2	67,83
<b>Actinobacteria</b>	0,02	10,82	26,2	30,01	47,79	97,63
<i>Bifidobacterium</i>	0,02	9,59	24,93	28,97	45,84	97,63
<b>Bacteroidetes</b>	0	2,72	10,43	17,41	28,34	80,3
<i>Bacteroides</i>	0	1,84	9,09	15,56	25,53	77,75
<b>Proteobacteria</b>	0	0,4	1,63	8,34	6,84	93,32
<i>Escherichia Shigella</i>	0	0,16	0,94	6,59	5,39	93,26

<sup>1</sup>Calculé sur les données ASV raréfiées au seuil de 5 000 (n=350 sujets).

<sup>2</sup>Distributions des phyla et de leurs genres les plus abondants, calculées sur les données d'abondance relative (n=356).

<sup>3</sup>Proportion en moyenne dans le microbiote intestinal des enfants d'un an de la cohorte SEPAGES.

## 2. Relations entre les caractéristiques de la mère et de l'enfant et la diversité et composition du microbiote intestinal de l'enfant

Des métriques d'alpha diversité ont été utilisées pour évaluer la diversité du microbiote au sein d'un échantillon. Comme le montrent les courbes de raréfaction basées sur les ASV observés en fonction de la profondeur de séquençage (Figure 4), le nombre d'ASV détectés a augmenté et s'est stabilisé à mesure que le nombre de séquences extraites augmentait. La profondeur de séquençage choisie pour nos analyses (5 000) était appropriée pour observer un grand nombre d'ASV sans exclure un trop grand nombre d'échantillons. Les associations entre les caractéristiques de la mère et de l'enfant et la diversité du microbiote intestinal sont présentées dans le Tableau S 2. Les enfants nés par voie basse avaient un indice de Shannon plus élevé ( $\beta = 0,17$ , IC 95 % : 0,0 ; 0,3), par rapport à ceux nés par césarienne. Les enfants exposés au tabagisme passif pendant la première année de leur vie avaient tendance à avoir un indice de richesse spécifique plus faible ( $\beta = -9,6$ , IC 95 % : -17 ; -1,8) et un indice phylogénétique de Faith plus faible ( $\beta = -25$ , IC 95 % : -47 ; -3,2), par rapport aux enfants non exposés au tabagisme passif. La taille à la naissance était positivement associée aux trois indices de diversité alpha que nous avons étudiés ( $p = 0,006$ , 0,021 et 0,011 pour les indices de richesse spécifique, de Shannon et de diversité phylogénétique de Faith respectivement). L'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie avait tendance à être négativement associée à la richesse

spécifique et à la diversité phylogénétique de Faith ( $p=0,18$  pour les deux indices). Aucune des autres caractéristiques n'était clairement associée aux indices d'alpha diversité.

Les associations des caractéristiques des mères et des enfants avec les quatre principaux phyla et les quatre principaux genres sont présentées respectivement dans les Tableau S 3 et Tableau S 4. La durée de l'allaitement maternel était associée à une diminution du genre *Blautia* dans les fèces de l'enfant d'un an ( $\beta=-8,0$ , IC 95% : -12 ; -3,6 chez les enfants encore allaités par rapport aux enfants non allaités). L'âge gestationnel était associé à une diminution du phylum Actinobacteria ( $\beta= -2,2$ , IC 95% : -4 ; -0,3) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= -2,2$ , IC 95% : -4 ; -0,4), et à une augmentation du phylum Bacteroidetes ( $\beta= 1,5$ , IC 95% : 0,04 ; 3). Enfin, nous avons observé une diminution à la fois du phylum Actinobacteria ( $\beta= -5,7$ , IC 95% : -11 ; -0,6) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= -5,3$ , IC 95% : -10 ; -0,3) dans les selles des garçons par rapport aux selles des filles à un an.

### **3. Relation entre les expositions aux xénobiotiques et la diversité du microbiote intestinal de l'enfant**

Les résultats concernant l'influence des phénols, des composés perfluorés et des phtalates sur les indices d'alpha diversité (richesse spécifique, diversité de Shannon et diversité phylogénétique de Faith) sont donnés respectivement dans le Tableau VIII, le Tableau IX et le Tableau X.

L'exposition maternelle à l'éthylparabène au cours du troisième trimestre de la grossesse a diminué la diversité phylogénétique de Faith ( $\beta= -6,4$ , IC 95 % : -12 ; -0,3) et la richesse spécifique ( $\beta= -2,2$ , IC 95 % : -4,3 ; 0,0) dans le microbiote intestinal des enfants à un an. L'exposition au butylparabène à deux mois était associée à des augmentations de la richesse spécifique ( $\beta=7,6$ , IC 95 % : 0,3 ; 15) et de la diversité phylogénétique de Faith ( $\beta=21$ , IC 95 % : 1 ; 42). L'exposition au bisphénol S à deux mois était associée à une augmentation de la diversité phylogénétique Faith ( $\beta=18$ , IC 95 % : 0,57 ; 35). Nous n'avons pas observé d'associations claires avec les indices d'alpha diversité pour les autres expositions aux phénols, quelle que soit la fenêtre d'exposition.

Nous n'avons pas non plus observé d'associations claires entre les expositions prénatales aux composés perfluorés et les indices d'alpha diversité.

Concernant les expositions aux phtalates, les expositions maternelles aux métabolites du di-isononyl phtalate (DiNP) pendant le deuxième trimestre de la grossesse ont été associées à une diminution de l'indice de diversité de Shannon à un an (oxoMiNP :  $\beta = -0,1$ , IC 95% : -0,16 ; -0,04 ; cxMiNP :  $\beta = -0,11$ , IC 95% : -0,19 ; -0,04). L'exposition de l'enfant aux métabolites du DEHP à 12 mois étaient tous associés à une augmentation de la richesse spécifique, de la diversité de Shannon et de la diversité phylogénétique de Faith dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an : l'exposition au MEOHP ( $\beta = 3,8$ , IC 95 % : 0,4 ; 7,2,  $\beta = 0,1$ , IC 95 % : 0,04 ; 0,18 et  $\beta = 12$ , IC 95 % : 2,4 ; 22 respectivement), l'exposition au MECPP ( $\beta = 3,8$ , IC 95 % : 0,05 ; 7,6 ;  $\beta = 0,1$ , IC 95 % : 0,03 ; 0,19 et  $\beta = 12$ , IC 95 % : 1. 3, 22 respectivement), l'exposition au MEHHP ( $\beta = 3,8$ , IC 95 % : 0,37 ; 7,2,  $\beta = 0,1$ , IC 95 % : 0,04 ; 0,2 et  $\beta = 12$ , IC 95 % : 2,1 ; 21 respectivement), et l'exposition au MEHP ( $\beta = 6,3$ , IC 95 % : 2,6 ; 10,  $\beta = 0,13$ , IC 95 % : 0,05 ; 0,21 et  $\beta = 18$ , IC 95 % : 7 ; 28 respectivement). L'exposition au MMCHP à 2 mois a augmenté à la fois la richesse spécifique ( $\beta = 15$ , IC 95 % : 3,6 ; 25) et la diversité phylogénétique de Faith ( $\beta = 43$ , IC 95 % : 12 ; 73) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. L'exposition au mono-n-butyle phtalate (MnBP) à 12 mois, un métabolite du di-n-butyle phtalate (DnBP), a été associée à une augmentation des trois indices d'alpha diversité que nous avons étudiés ( $\beta = 4$ , IC 95 % : 0,1 ; 8,  $\beta = 0,1$ , IC 95 % : 0,02 ; 0,2 et  $\beta = 12$ , IC 95 % : 1 ; 23 pour la richesse spécifique, la diversité de Shannon et la diversité phylogénétique de Faith respectivement) dans le microbiote intestinal des enfants d'un an. L'exposition au mono-isobutyle phtalate (MiBP) à 12 mois, métabolite du phtalate de di-isobutyle (DiBP), a été associée à une augmentation des trois indices de diversité alpha ( $\beta = 4,4$ , IC 95 % : 0,9 ; 7,8,  $\beta = 0,09$ , IC 95 % : 0,02 ; 0,17,  $\beta = 13$ , IC 95 % : 3 ; 22 pour la richesse spécifique, la diversité de Shannon et la diversité phylogénétique de Faith respectivement) dans le microbiote intestinal des enfants d'un an. Nous n'avons pas observé d'association entre les expositions au monobenzyle phtalate (MBzP) et les indices d'alpha diversité. L'exposition de l'enfant à 12 mois au monoéthyle phtalate (MEP), le métabolite du diéthyle phtalate (DEP), a augmenté la richesse spécifique ( $\beta = 3,6$ , IC 95% : 0,3 ; 7), la diversité alpha de Shannon ( $\beta = 0,1$ , IC 95% : 0,04 ; 0,18) et la diversité phylogénétique de Faith ( $\beta = 10$ , IC 95% : 0,6 ; 20) chez les enfants d'un an. L'exposition à 2 mois de l'enfant au 6-hydroxy monopropylheptyl phtalate (ohMPHP), le métabolite du bis(2-propylheptyl) phtalate, était associée à une diminution de l'indice de diversité de Shannon ( $\beta = -0,25$ , IC 95 % : -0,47, -0. 03) alors que l'exposition à 12 mois était associée à une augmentation de la richesse

spécifique ( $\beta= 5,7$ , IC 95% : 1,3 ; 10), de la diversité de Shannon ( $\beta=0,15$ , IC 95% : 0,06 ; 0,24) et de la diversité phylogénétique de Faith ( $\beta=17$ , IC 95% : 4,6 ; 29).

Enfin, nous n'avons pas observé d'associations entre les expositions aux métabolites de DINCH et les indices d'alpha diversité à un an.

Tableau VIII : Associations ajustées entre les expositions aux phénols et l'alpha diversité du microbiote intestinal (350 mère-enfant de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	N = 350/ Méthylparabène	Richesse spécifique			Indice de Shannon			Diversité phylogénétique de Faith		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,52	-2,6 ; 1,5	0,62	0,02	-0,02 ; 0,06	0,30	-0,94	-6,7 ; 4,8	0,75
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-0,62	-2,1 ; 0,86	0,41	0,02	-0,01 ; 0,05	0,14	-1,6	-5,8 ; 2,6	0,45
Exposition de l'enfant à 2 mois	338	0,63	-0,45 ; 1,7	0,25	0,00	-0,02 ; 0,02	>0,99	1,3	-1,7 ; 4,4	0,39
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	0,52	-0,81 ; 1,9	0,44	0,02	-0,01 ; 0,05	0,20	1,6	-2,2 ; 5,4	0,40
<b>Ethylparabène</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-1,5	-3,5 ; 0,52	0,14	0,00	-0,04 ; 0,04	0,94	-4,1	-9,8 ; 1,6	0,16
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-2,2	-4,3 ; 0,00	0,051	0,02	-0,03 ; 0,06	0,42	-6,4	-12 ; -0,33	0,039
Exposition de l'enfant à 2 mois	115 (34%)	—	—	0,26	—	—	0,18	—	—	0,38
<LOQ	223 (66%)	3,7	-2,8 ; 10	0,26	0,09	-0,04 ; 0,22	0,18	8,3	-10 ; 27	0,38
>LOQ	345	0,26	-1,0 ; 1,6	0,69	0,01	-0,02 ; 0,03	0,68	0,61	-3,1 ; 4,3	0,75
<b>Propylparabène</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,37	-1,5 ; 0,74	0,51	0,00	-0,02 ; 0,02	0,87	-1,3	-4,4 ; 1,9	0,43
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-0,46	-1,4 ; 0,50	0,35	0,01	-0,01 ; 0,03	0,58	-1,4	-4,1 ; 1,3	0,30
Exposition de l'enfant à 2 mois	125 (37%)	—	—	0,38	—	—	0,45	—	—	0,51
<LOQ	213 (63%)	2,9	-3,5 ; 9,2	0,38	0,05	-0,08 ; 0,18	0,45	6,0	-12 ; 24	0,51
>LOQ	345	0,39	-0,64 ; 1,4	0,46	0,02	0,00 ; 0,04	0,081	1,5	-1,5 ; 4,4	0,33
<b>Butylparabène</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	274 (79%)	—	—	0,15	—	—	0,41	—	—	0,12
<LOQ	44 (13%)	-7,5	-17 ; 1,5	0,10	-0,08	-0,26 ; 0,11	0,42	-23	-49 ; 2,1	0,072
>LOQ	31 (8,9%)	-6,8	-17 ; 3,6	0,20	-0,13	-0,34 ; 0,09	0,24	-19	-48 ; 10	0,21
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	277 (81%)	—	—	0,11	—	—	0,96	—	—	0,074
<LOQ	37 (11%)	-8,6	-18 ; 0,86	0,075	-0,03	-0,22 ; 0,17	0,79	-26	-52 ; 0,52	0,055
>LOQ	30 (8,7%)	-6,8	-17 ; 3,6	0,20	-0,01	-0,22 ; 0,20	0,91	-21	-50 ; 7,7	0,15
Exposition de l'enfant à 2 mois	265 (78%)	—	—	0,041	—	—	0,055	—	—	0,040
<LOQ	73 (22%)	7,6	0,30 ; 15	0,041	0,14	0,00 ; 0,29	0,055	21	1,0 ; 42	0,040
>LOQ	221 (64%)	—	—	0,25	—	—	0,33	—	—	0,23
Exposition de l'enfant à 12 mois	35 (10%)	3,8	-6,2 ; 14	0,45	0,02	-0,19 ; 0,23	0,87	13	-15 ; 41	0,36
<LOQ	89 (26%)	5,8	-1,3 ; 13	0,11	0,11	-0,04 ; 0,26	0,14	16	-3,8 ; 36	0,11
>LOQ										
<b>Bisphénol A</b>										

Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,89	-4,3 ; 2,5	0,61	0,01	-0,06 ; 0,08	0,77	-1,1	-11 ; 8,4	0,82
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	1,4	-1,6 ; 4,4	0,37	0,06	0,00 ; 0,12	0,056	4,9	-3,6 ; 13	0,26
Exposition de l'enfant à 2 mois	338	2,9	-0,46 ; 6,3	0,090	0,06	-0,01 ; 0,13	0,073	8,7	-0,84 ; 18	0,074
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	1,8	-1,8 ; 5,5	0,33	0,06	-0,02 ; 0,13	0,13	5,9	-4,4 ; 16	0,26
<b>Bisphénol S</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.				0,47			0,37			0,46
<LOD	255 (73%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
>LOD	94 (27%)	-2,5	-9,2 ; 4,3	0,47	-0,06	-0,20 ; 0,08	0,37	-7,1	-26 ; 12	0,46
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.				0,85			0,97			>0,99
<LOD	252 (73%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
>LOD	92 (27%)	-0,62	-7,2 ; 6,0	0,85	0,00	-0,13 ; 0,14	0,97	0,03	-18 ; 19	>0,99
Exposition de l'enfant à 2 mois				0,055			0,084			0,043
<LOD	182 (54%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
>LOD	156 (46%)	6,1	-0,14 ; 12	0,055	0,11	-0,02 ; 0,24	0,084	18	0,57 ; 35	0,043
Exposition de l'enfant à 12 mois				0,66			0,21			0,60
<LOD	102 (30%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LOD-LOQ	82 (24%)	-3,0	-11 ; 5,4	0,48	-0,16	-0,33 ; 0,02	0,080	-10	-34 ; 13	0,39
>LOQ	161 (47%)	-3,2	-10 ; 4,0	0,38	-0,07	-0,22 ; 0,08	0,36	-9,5	-30 ; 11	0,36
<b>Oxybenzone</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-1,6	-3,6 ; 0,37	0,11	-0,01	-0,05 ; 0,03	0,62	-4,5	-10 ; 1,0	0,11
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-0,45	-2,5 ; 1,6	0,67	0,03	-0,01 ; 0,07	0,17	-1,0	-6,9 ; 4,9	0,73
Exposition de l'enfant à 2 mois	338	0,94	-1,4 ; 3,3	<sup>2</sup>	0,03	-0,01 ; 0,08	0,15	3,1	-3,6 ; 9,7	0,36
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	2,3	-1,0 ; 5,5	0,17	0,04	-0,02 ; 0,11	0,20	6,2	-2,9 ; 15	0,18
<b>Triclosan</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,04	-1,5 ; 1,5	0,96	-0,01	-0,04 ; 0,02	0,68	0,11	-4,1 ; 4,3	0,96
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-0,01	-1,5 ; 1,4	>0,99	0,01	-0,02 ; 0,04	0,36	-0,22	-4,3 ; 3,8	0,91
Exposition de l'enfant à 2 mois	338	1,5	-1,0 ; 4,0	0,24	0,03	-0,02 ; 0,08	0,31	4,1	-2,9 ; 11	0,26
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	0,84	-1,8 ; 3,5	0,53	0,02	-0,04 ; 0,07	0,58	2,6	-4,7 ; 10,0	0,48

<sup>1</sup>n (%).

<sup>2</sup>Changement moyen de l'indice d'alpha diversité quand la mesure de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 2.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau IX : Associations ajustées entre les expositions aux composés perfluorés pendant le deuxième trimestre de la grossesse et l' $\alpha$ -diversité du microbiote intestinal (350 mère-enfant de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur	N = 350/ %	Richesse spécifique			Indice de Shannon			Diversité phylogénétique de Faith		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>PFOA</b>	334	-0,07	-6,7 ; 6,5	0,98	-0,01	-0,14 ; 0,13	0,94	2,1	-17 ; 21	0,83
<b>PFNA</b>	334	-2,4	-10 ; 5,2	0,53	0,01	-0,15 ; 0,17	0,91	-6,2	-28 ; 15	0,57
<b>PFHxS</b>	334	2,2	-3,1 ; 7,6	0,41	0,07	-0,04 ; 0,19	0,20	7,9	-7,4 ; 23	0,31
<b>PFOS</b>	334	1,0	-4,7 ; 6,7	0,74	0,03	-0,09 ; 0,15	0,59	4,4	-12 ; 20	0,59
<b>PFDA</b>	334	0,74	-5,6 ; 7,1	0,82	0,01	-0,12 ; 0,15	0,85	4,1	-14 ; 22	0,65
<b>PFUnDA</b>	334	-1,8	-8,5 ; 4,9	0,60	0,00	-0,14 ; 0,15	0,95	-3,1	-22 ; 16	0,75
<b>PFHpS</b>	334	1,2	-4,0 ; 6,4	0,65	0,03	-0,08 ; 0,14	0,56	4,5	-10 ; 19	0,55
<b>PFDoDa</b>	34 (10%)	—	—	0,67	—	—	—	—	—	0,61
<b>LOD-LOQ</b>	245 (73%)	4,3	-5,6 ; 14	0,39	0,04	-0,17 ; 0,25	0,71	13	-15 ; 42	0,34
<b>&gt;LOQ</b>	55 (16%)	2,9	-9,1 ; 15	0,63	0,07	-0,18 ; 0,32	0,58	15	-19 ; 49	0,37
<b>PFHxPA</b>	51 (15%)	—	—	0,95	—	—	—	—	—	>0,99
<b>&lt;LOD</b>	105 (31%)	1,4	-7,7 ; 10	0,77	-0,03	-0,22 ; 0,16	0,73	0,10	-26 ; 26	>0,99
<b>&gt;LOQ</b>	178 (53%)	0,49	-8,0 ; 9,0	0,91	0,00	-0,18 ; 0,18	>0,99	-0,61	-25 ; 23	0,96
<b>PFHpA</b>	262 (78%)	—	—	0,87	—	—	0,44	—	—	0,83
<b>&lt;LOD</b>	72 (22%)	-0,61	-7,8 ; 6,6	0,87	0,06	-0,09 ; 0,21	0,44	-2,2	-23 ; 18	0,83
<b>PFTrDa</b>	110 (33%)	—	—	0,39	—	—	0,42	—	—	0,27
<b>&lt;LOD</b>	155 (46%)	4,1	-2,8 ; 11	0,24	0,02	-0,12 ; 0,17	0,77	15	-4,1 ; 35	0,12
<b>&gt;LOQ</b>	69 (21%)	-0,16	-8,7 ; 8,4	0,97	-0,09	-0,27 ; 0,09	0,33	4,1	-20 ; 28	0,74
<b>PFBS</b>	206 (62%)	—	—	0,21	—	—	0,85	—	—	0,16
<b>&lt;LOD</b>	128 (38%)	3,9	-2,2 ; 10	0,21	-0,01	-0,14 ; 0,12	0,85	12	-4,9 ; 30	0,16
<b>PFOSA</b>	227 (68%)	—	—	>0,99	—	—	0,28	—	—	0,90
<b>&gt;LOD</b>	107 (32%)	-0,02	-6,4 ; 6,4	>0,99	-0,07	-0,21 ; 0,06	0,28	1,2	-17 ; 19	0,90
<b>6:2 diPAP</b>	263 (79%)	—	—	0,34	—	—	0,91	—	—	0,32
<b>&lt;LOD</b>	71 (21%)	-3,5	-11 ; 3,7	0,34	-0,01	-0,16 ; 0,14	0,91	-10	-31 ; 10	0,32
<b>&gt;LOQ</b>	293 (88%)	—	—	0,66	—	—	0,56	—	—	0,55
<b>&lt;LOD</b>	41 (12%)	-2,1	-11 ; 7,0	0,66	-0,06	-0,25 ; 0,13	0,56	-7,7	-33 ; 18	0,55

<sup>1</sup>n (%), <sup>2</sup>Changement dans les indices d' $\alpha$  diversité quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 2, <sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau X : Associations ajustées entre les expositions aux phtalates et l' $\alpha$ -diversité du microbiote intestinal (350 mère-enfant de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	N = 350 <sup>1</sup>	Richesse spécifique			Indice de Shannon			Diversité phylogénétique de Faith		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>ohMiNP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-1,1	-4,1 ; 1,9	0,46	-0,05	-0,11 ; 0,01	0,12	-3,0	-11 ; 5,5	0,49
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-1,4	-4,5 ; 1,7	0,37	-0,04	-0,11 ; 0,02	0,18	-3,5	-12 ; 5,2	0,43
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	1,2	-7,1 ; 9,5	0,77	-0,02	-0,18 ; 0,14	0,80	3,3	-20 ; 27	0,78
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	2,7	-0,47 ; 5,9	0,10	0,04	-0,02 ; 0,11	0,19	8,4	-0,56 ; 17	0,066
<b>oxoMiNP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-2,4	-5,5 ; 0,71	0,13	-0,10	-0,16 ; -0,04	0,002	-7,0	-16 ; 1,8	0,12
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	1,4	-2,3 ; 5,0	0,46	-0,01	-0,09 ; 0,06	0,74	4,6	-5,5 ; 15	0,37
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	8,8	-13 ; 31	0,42	-0,03	-0,46 ; 0,40	0,89	24	-38 ; 86	0,44
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	-0,07	-0,82 ; 0,68	0,85	-0,01	-0,02 ; 0,01	0,46	-0,22	-2,3 ; 1,9	0,84
<b>cxMiNP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-3,5	-7,2 ; 0,31	0,072	-0,11	-0,19 ; -0,04	0,004	-10	-21 ; 0,54	0,063
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	0,92	-4,0 ; 5,9	0,72	-0,06	-0,16 ; 0,04	0,26	3,9	-10 ; 18	0,59
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	12	-10 ; 34	0,29	0,29	-0,13 ; 0,72	0,17	33	-29 ; 95	0,29
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	4,6	-1,0 ; 10	0,11	0,07	-0,05 ; 0,18	0,27	14	-2,2 ; 30	0,092
<b>MEOHP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,84	-5,3 ; 3,7	0,72	-0,05	-0,15 ; 0,04	0,25	-1,4	-14 ; 11	0,82
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-0,46	-5,2 ; 4,3	0,85	0,02	-0,08 ; 0,11	0,74	-2,0	-15 ; 11	0,77
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	1,6	-11 ; 14	0,80	0,01	-0,23 ; 0,25	0,94	6,3	-28 ; 41	0,72
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	3,8	0,41 ; 7,2	0,028	0,11	0,04 ; 0,18	0,002	12	2,4 ; 22	0,015
<b>MECPP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-1,8	-7,2 ; 3,5	0,50	-0,09	-0,20 ; 0,02	0,11	-3,9	-19 ; 11	0,61
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-2,6	-8,4 ; 3,2	0,38	-0,03	-0,15 ; 0,09	0,59	-7,1	-23 ; 9,2	0,39
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	13	-2,1 ; 28	0,091	0,02	-0,29 ; 0,32	0,92	40	-2,8 ; 83	0,066
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	3,8	0,05 ; 7,6	0,047	0,11	0,03 ; 0,19	0,005	12	1,3 ; 22	0,027
<b>MEHHP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,74	-5,3 ; 3,8	0,75	-0,05	-0,15 ; 0,04	0,29	-1,3	-14 ; 12	0,84
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-1,2	-5,9 ; 3,5	0,62	0,01	-0,09 ; 0,11	0,84	-3,9	-17 ; 9,3	0,57
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	6,0	-7,4 ; 19	0,38	-0,02	-0,28 ; 0,24	0,86	19	-18 ; 57	0,31
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	3,8	0,37 ; 7,2	0,030	0,11	0,04 ; 0,18	0,003	12	2,1 ; 21	0,017
<b>MEHP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,15	-4,0 ; 3,7	0,94	-0,05	-0,13 ; 0,03	0,19	0,10	-11 ; 11	0,99
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	0,22	-3,7 ; 4,1	0,91	-0,03	-0,11 ; 0,05	0,50	0,16	-11 ; 11	0,98
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	3,8	-6,8 ; 14	0,48	0,02	-0,19 ; 0,23	0,86	11	-19 ; 41	0,47
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	6,3	2,6 ; 10	<0,001	0,13	0,05 ; 0,21	0,001	18	6,9 ; 28	0,001
<b>MMCHP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	2,0	-3,2 ; 7,2	0,45	0,00	-0,11 ; 0,10	0,93	6,8	-7,8 ; 21	0,36

Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-1,0	-6,5 ; 4,6	0,73	0,08	-0,04 ; 0,19	0,18	-3,0	-19 ; 13	0,70
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	15	3,6 ; 25	0,010	0,04	-0,18 ; 0,26	0,71	43	12 ; 73	0,007
Exposition de l'enfant à 12 mois	88	7,0	-6,8 ; 21	0,31	0,07	-0,19 ; 0,34	0,58	24	-15 ; 62	0,22
<b>MnBP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	1,5	-3,7 ; 6,6	0,58	0,04	-0,07 ; 0,14	0,50	4,0	-10 ; 18	0,59
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	1,9	-2,8 ; 6,7	0,43	0,07	-0,02 ; 0,17	0,13	4,7	-8,7 ; 18	0,49
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	3,7	-7,8 ; 15	0,52	0,13	-0,09 ; 0,36	0,24	11	-21 ; 44	0,49
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	4,0	0,12 ; 7,9	0,043	0,10	0,02 ; 0,18	0,017	12	1,0 ; 23	0,032
<b>MIBP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	1,3	-3,6 ; 6,2	0,59	0,00	-0,10 ; 0,10	0,95	5,5	-8,3 ; 19	0,43
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	1,8	-2,6 ; 6,2	0,42	0,03	-0,06 ; 0,12	0,52	5,0	-7,5 ; 17	0,43
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	6,9	-3,4 ; 17	0,19	0,15	-0,05 ; 0,35	0,14	19	-9,8 ; 48	0,19
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	4,4	0,90 ; 7,8	0,014	0,09	0,02 ; 0,17	0,010	13	2,9 ; 22	0,011
<b>MBzP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,64	-4,9 ; 3,6	0,77	-0,04	-0,12 ; 0,05	0,43	-1,4	-13 ; 11	0,81
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	1,1	-2,7 ; 4,9	0,57	0,02	-0,06 ; 0,10	0,63	3,1	-7,7 ; 14	0,58
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	6,5	-3,8 ; 17	0,21	0,16	-0,04 ; 0,36	0,11	20	-8,9 ; 49	0,17
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	2,0	-0,50 ; 4,5	0,12	0,05	0,00 ; 0,10	0,049	6,3	-0,79 ; 13	0,081
<b>MEP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,39	-3,4 ; 2,7	0,80	0,00	-0,06 ; 0,07	0,94	-0,11	-8,7 ; 8,5	0,98
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	0,90	-2,1 ; 3,8	0,55	0,04	-0,02 ; 0,10	0,16	2,2	-6,1 ; 10	0,61
Exposition de l'enfant à 2 mois	114	3,0	-5,0 ; 11	0,46	0,01	-0,14 ; 0,17	0,85	9,0	-14 ; 31	0,43
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	3,6	0,26 ; 7,0	0,035	0,11	0,04 ; 0,18	0,002	10	0,63 ; 20	0,037
<b>ohMIPHP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	1,0	-4,1 ; 6,0	0,71	-0,02	-0,13 ; 0,08	0,66	2,3	-12 ; 17	0,75
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	1,3	-4,0 ; 6,7	0,63	-0,05	-0,16 ; 0,06	0,38	1,9	-13 ; 17	0,81
Exposition de l'enfant à 2 mois	57 (50%)	—	—	0,51	—	—	0,025	—	—	0,57
<LOD	57 (50%)	-3,9	-15 ; 7,8	0,51	-0,25	-0,47 ; -0,03	0,025	-9,5	-42 ; 23	0,57
>LOD	345	5,7	1,3 ; 10	0,011	0,15	0,06 ; 0,24	0,001	17	4,6 ; 29	0,008
<b>ohMINCH</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,51	-3,5 ; 2,5	0,74	-0,03	-0,09 ; 0,03	0,33	-2,2	-11 ; 6,3	0,61
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-2,3	-5,3 ; 0,70	0,13	-0,05	-0,11 ; 0,01	0,12	-6,7	-15 ; 1,6	0,11
Exposition de l'enfant à 2 mois	36 (32%)	—	—	0,51	—	—	0,45	—	—	0,59
<LOD	78 (68%)	4,4	-8,6 ; 17	0,51	-0,10	-0,35 ; 0,16	0,45	9,9	-27 ; 47	0,59
>LOD	345	0,93	-2,1 ; 4,0	0,55	0,05	-0,01 ; 0,12	0,10	2,9	-5,8 ; 12	0,51
<b>oxoMINCH</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	349	-0,31	-3,5 ; 2,9	0,85	-0,04	-0,10 ; 0,03	0,30	-1,5	-11 ; 7,5	0,74
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	344	-2,3	-5,5 ; 0,79	0,14	-0,06	-0,12 ; 0,01	0,073	-7,2	-16 ; 1,6	0,11
Exposition de l'enfant à 2 mois	44 (39%)	—	—	0,25	—	—	0,33	—	—	0,26
<LOD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

>LOD	70 (61%)	7,0	-5,0 ; 19	0,25	-0,11	-0,35 ; 0,12	0,33	20	-15 ; 54	0,26
Exposition de l'enfant à 12 mois	345	0,72	-2,5 ; 3,9	0,66	0,05	-0,02 ; 0,11	0,15	2,4	-6,6 ; 11	0,60
$I_n$ (%)										

<sup>2</sup>Changement dans les indices d'alpha diversité quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 2.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

#### 4. Relation entre les expositions aux xénobiotiques et la composition du microbiote intestinal de l'enfant

Les corrélations entre les abondances relatives des phyla et de leur genre principal étaient  $r=0,48$  pour le phylum Firmicutes et le genre *Blautia*,  $r=0,99$  pour le phylum Actinobacteria et le genre *Bifidobacterium*,  $r=0,95$  pour le phylum Bacteroidetes et le genre *Bacteroides*,  $r=0,9$  pour le phylum Proteobacteria et le genre *Escherichia Shigella*. Les corrélations entre phyla et genres sont données Figure 5.

Les associations entre l'exposition aux phénols avec les 4 phyla et genres les plus abondants sont décrits Tableau XI et Tableau XII respectivement. L'exposition prénatale à l'éthylparabène au cours du troisième trimestre était associée à une augmentation du phylum Firmicutes ( $\beta= 1,7$ , IC 95 % : 0,07 ; 3,3) et du genre *Blautia* ( $\beta= 1$ , IC 95 % : 0,23 ; 1,18). L'exposition à l'éthylparabène à 12 mois était associée à une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -0,81$ , IC 95 % : -1,6 ; -0,04). L'exposition des enfants au propylparabène à 12 mois était associée à une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -0,72$ , IC 95 % : -1,3 ; -0,1) et du genre *Escherichia Shigella* ( $\beta= -0,6$ , IC 95 % : -1,1 ; -0,07). L'exposition de l'enfant au bisphénol A à 12 mois a augmenté l'abondance relative du phylum Firmicutes ( $\beta=3,4$ , IC 95 % : 0,8 ; 6). L'exposition à l'oxybenzone au cours du deuxième trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation du phylum Actinobacteria ( $\beta= 2,4$ , IC 95% : 0,9 ; 4) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= 2,5$ , IC 95% : 0,9 ; 4) et au cours du troisième trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation du phylum Firmicutes ( $\beta= 1,9$ , IC 95% : 0,3 ; 3,4) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. L'exposition de l'enfant à l'oxybenzone à deux mois était associée à une augmentation du phylum Firmicutes ( $\beta= 2$ , IC 95% : 0,3 ; 3,7) et à une diminution à la fois du phylum Proteobacteria ( $\beta= -1,5$ , IC 95% : -2,8 ; -0,2) et du genre *Escherichia Shigella* ( $\beta= -1,5$ , IC 95% : -2,6 ; -0,4). Enfin, l'exposition au triclosan était associée, au cours du deuxième trimestre de la grossesse à une augmentation du genre *Blautia* ( $\beta= 0,7$ , IC 95 % : 0,2 ; 1,3), à deux mois à une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -1,7$ , IC 95% : -3,1 ; -0,3) et du genre *Escherichia Shigella* ( $\beta= -1,8$ , IC 95% : -3 ; -0,6), et à douze mois avec une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -1,6$ , IC 95% : -3,1 ; -0,06) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. Nous n'avons pas observé d'association entre l'exposition au méthylparabène, au butylparabène ou au bisphénol S et l'abondance relative des principaux phyla ou genres dans le microbiote intestinal des enfants d'un an.

Les associations entre les expositions aux composés perfluorés pendant le deuxième trimestre de la grossesse avec les 4 phyla et genres les plus abondants sont décrites dans le

Tableau XIII et le Tableau XIV respectivement. L'exposition aux PFNA pendant le deuxième trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation de l'abondance relative du phylum Actinobacteria ( $\beta= 7,8$ , IC 95 % : 1,5 ; 14) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= 7,9$ , IC 95 % : 1,7 ; 14). Les expositions maternelles au cours du deuxième trimestre de la grossesse aux PFHxS, PFOS, PFHpS et PFHpA ont été associées à une diminution du genre *Escherichia Shigella* ( $\beta= -3,2$ , IC 95% : -6,1 ; -0,3,  $\beta= -3,8$ , IC 95% : -6,8 ; -0,8,  $\beta= -2,8$ , IC 95% : -5,6 ; -0,07 et  $\beta= -3,9$ , IC 95% : -7,7 ; -0,1 respectivement) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. Il n'y avait pas d'associations claires avec les principaux phyla et genres et les autres niveaux de PFCs.

Les associations entre les métabolites des phtalates avec les abondances relatives des 4 phyla et genres les plus abondants sont décrites respectivement dans le Tableau XV et Tableau XVI. Nous n'avons pas observé d'associations claires entre l'exposition aux métabolites du DiNP et les quatre principaux phyla et genres dans le microbiote intestinal des enfants d'un an. Concernant les métabolites du DEHP, l'exposition prénatale au MEHP au cours du troisième trimestre de la grossesse était associée à une diminution du phylum Actinobacteria ( $\beta= -3,2$ , IC 95% : -6,3, -0,0) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= -3,2$ , IC 95% : -6,3, -0,04). L'exposition des enfants au MECPP à 2 mois était associée à une augmentation à la fois du phylum Bacteroidetes ( $\beta=11$ , IC 95 % : 1,4 ; 20) et du genre *Bacteroides* ( $\beta=12$ , IC 95 % : 2,8 ; 21). L'exposition au MEOHP, au MECPP et au MEHHP à 12 mois était associée à une augmentation de l'abondance relative du phylum Firmicutes ( $\beta=4,2$ , IC 95 % : 1,7 ; 6,6,  $\beta=4,6$ , IC 95 % : 1,9 ; 7,3 et  $\beta=3,9$ , IC 95 % : 1,4 ; 6,4 respectivement). L'exposition au MEHP à 12 mois était associée à une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -2,9$ , IC 95 % : -5,1 ; -0,6) et du genre *Escherichia Shigella* ( $\beta= -3,1$ , IC 95 % : -5 ; -1,2). L'exposition au mono-n-butyl phtalate (MnBP) à 2 mois, métabolite du di-n-butyl phtalate (DnBP), a été associée à une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -8,2$ , IC 95% : -14 ; -2,3) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. L'exposition au mono-isobutyle phtalate (MiBP) à 12 mois, métabolite du di-iso-butyle phtalate (DiBP), était associée à une augmentation de l'abondance relative du phylum Firmicutes ( $\beta=3$ , IC 95 % : 0,45 ; 5,6) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. Nous avons observé des associations entre les expositions prénatales au MBZP au cours du deuxième trimestre de la grossesse avec le phylum Bacteroidetes ( $\beta= -3,3$ , IC 95 % : -6,1 ; -0,5) et le genre *Bacteroides* ( $\beta= -3,4$ , IC 95 % : -6,1 ; -0,7). L'exposition de l'enfant aux MEP à 2 mois était également associée à une augmentation du phylum Firmicutes ( $\beta= 8$ , IC : 1 ; 15) dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. L'exposition prénatale au MEP

au cours du deuxième trimestre de la grossesse était associée à une augmentation du phylum Firmicutes ( $\beta= 3,1$ , CI : 0,85 ; 5,3) et à une diminution à la fois du phylum Bacteroidetes ( $\beta= -2,4$ , CI : -4,4 ; -0,38) et du genre *Bacteroides* ( $\beta= -2$ , CI : -3,9 ; -0,06) chez les enfants d'un an. L'exposition post-natale au ohMPHP à 12 mois était associée à une augmentation de l'abondance relative du phylum Firmicutes ( $\beta=4,1$ , IC 95 % : 0,8 ; 7,3).

Enfin, concernant les métabolites DINCH, l'exposition à l'ohMINCH à 12 mois était associée à une augmentation à la fois du phylum Actinobacteria ( $\beta= 3,5$ , IC 95 % : 1 ; 6) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= 3,6$ , IC 95 % : 1,1 ; 6) et à une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -2,7$ , IC 95 % : -4,5 ; -0,95). L'exposition à l'oxoMINCH à 2 mois était associée à une diminution du phylum Actinobacteria ( $\beta= -12$ , IC 95 % : -21 ; -2,7) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= -12$ , IC 95 % : -20 ; -2,7), et à 12 mois avec une augmentation à la fois du phylum Actinobacteria ( $\beta= 3,3$ , IC 95% : 0,8 ; 6) et du genre *Bifidobacterium* ( $\beta= 3,4$ , IC 95% : 0,9 ; 6) et avec une diminution du phylum Proteobacteria ( $\beta= -2,6$ , IC 95% : -4,5 ; -0,78) chez les enfants d'un an.

Tableau XI : Associations ajustées entre les expositions aux phénols et les phyla les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	N = 356 <sup>1</sup>	Firmicutes			Actinobacteria			Bacteroidetes			Proteobacteria		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Méthylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,50	-1,0 ; 2,0	0,51	1,5	-0,16 ; 3,1	0,077	-0,78	-2,1 ; 0,57	0,26	-0,46	-1,7 ; 0,75	0,46
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,71	-0,40 ; 1,8	0,21	1,0	-0,25 ; 2,2	0,12	-0,90	-1,9 ; 0,10	0,077	-0,29	-1,1 ; 0,56	0,51
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	-0,43	-1,2 ; 0,37	0,29	0,40	-0,48 ; 1,3	0,37	-0,11	-0,82 ; 0,61	0,77	-0,41	-1,0 ; 0,21	0,19
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,29	-1,3 ; 0,69	0,56	-0,44	-1,5 ; 0,64	0,42	0,41	-0,48 ; 1,3	0,36	-0,66	-1,5 ; 0,13	0,10
<b>Ethylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	1,0	-0,50 ; 2,5	0,19	0,69	-1,0 ; 2,3	0,41	-1,1	-2,4 ; 0,27	0,12	-0,61	-1,8 ; 0,59	0,32
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,7	0,07 ; 3,3	0,040	0,78	-1,0 ; 2,5	0,38	-0,80	-2,2 ; 0,65	0,28	-0,50	-1,7 ; 0,73	0,42
Exposition de l'enfant à 2 mois	116 (34%)	—	—	0,96	—	—	0,71	—	—	0,35	—	—	0,83
>LOQ	226 (66%)	-0,12	-5,0 ; 4,7	0,96	-1,0	-6,3 ; 4,3	0,71	2,0	-2,3 ; 6,4	0,35	0,40	-3,3 ; 4,1	0,83
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,43	-1,4 ; 0,53	0,38	0,23	-0,83 ; 1,3	0,67	0,05	-0,82 ; 0,92	0,91	-0,81	-1,6 ; -0,04	0,040
<b>Propylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,06	-0,86 ; 0,75	0,89	0,44	-0,44 ; 1,3	0,33	0,13	-0,59 ; 0,85	0,72	0,06	-0,58 ; 0,70	0,86
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,26	-0,46 ; 1,0	0,47	0,17	-0,62 ; 1,0	0,67	-0,19	-0,84 ; 0,46	0,57	0,21	-0,34 ; 0,76	0,45
Exposition de l'enfant à 2 mois	125 (37%)	—	—	0,79	—	—	0,15	—	—	0,79	—	—	0,20
>LOQ	217 (63%)	-0,63	-5,4 ; 4,1	0,79	3,8	-1,4 ; 9,1	0,15	0,58	-3,7 ; 4,8	0,79	-2,4	-6,1 ; 1,2	0,20
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,32	-0,43 ; 1,1	0,40	-0,49	-1,3 ; 0,35	0,25	0,51	-0,18 ; 1,2	0,14	-0,72	-1,3 ; -0,11	0,020
<b>Butylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	278 (78%)	—	—	0,78	—	—	0,089	—	—	0,99	—	—	0,54
<LOQ	44 (12%)	-1,0	-7,7 ; 5,8	0,77	7,6	0,21 ; 15	0,044	-0,34	-6,4 ; 5,7	0,91	-2,1	-7,4 ; 3,3	0,45
>LOQ	33 (9,3%)	-2,6	-10 ; 4,9	0,49	4,9	-3,3 ; 13	0,24	-0,50	-7,3 ; 6,3	0,89	2,1	-3,9 ; 8,2	0,49
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	283 (81%)	—	—	0,014	—	—	0,090	—	—	0,37	—	—	0,91
<LOQ	37 (11%)	-5,4	-12 ; 1,6	0,13	8,7	0,92 ; 16	0,028	-2,9	-9,3 ; 3,5	0,37	-1,2	-6,6 ; 4,3	0,68
>LOQ	30 (8,6%)	9,2	1,5 ; 17	0,019	1,3	-7,2 ; 9,9	0,76	-4,3	-11 ; 2,8	0,23	-0,57	-6,5 ; 5,4	0,85
Exposition de l'enfant à 2 mois	267 (78%)	—	—	0,23	—	—	0,54	—	—	0,83	—	—	0,68
<LOQ	75 (22%)	3,3	-2,1 ; 8,7	0,23	-1,9	-7,8 ; 4,1	0,54	-0,53	-5,4 ; 4,3	0,83	0,87	-3,3 ; 5,0	0,68
>LOQ	225 (64%)	—	—	0,87	—	—	0,47	—	—	0,45	—	—	0,91
Exposition de l'enfant à 12 mois	35 (10,0%)	-0,04	-7,5 ; 7,4	>0,99	-3,1	-11 ; 5,1	0,46	4,3	-2,4 ; 11	0,21	-0,90	-6,9 ; 5,1	0,77
>LOQ	91 (26%)	1,3	-3,9 ; 6,5	0,61	-3,2	-9,0 ; 2,5	0,27	0,46	-4,3 ; 5,2	0,85	-0,82	-5,0 ; 3,4	0,70

<b>Bisphénol A</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,07	-2,4 ; 2,6	0,96	0,28	-2,5 ; 3,0	0,84	0,41	-1,8 ; 2,7	0,72	1,5	-0,50 ; 3,5	0,14
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,3	-1,0 ; 3,5	0,28	0,03	-2,5 ; 2,5	0,98	-0,15	-2,2 ; 1,9	0,89	-0,03	-1,8 ; 1,7	0,98
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	2,0	-0,47 ; 4,6	0,11	-0,09	-2,9 ; 2,7	0,95	0,31	-1,9 ; 2,6	0,79	-0,90	-2,8 ; 1,0	0,36
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	3,4	0,77 ; 6,1	0,012	-1,8	-4,8 ; 1,2	0,24	-0,10	-2,6 ; 2,4	0,94	-0,18	-2,4 ; 2,0	0,87
<b>Bisphénol S</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.				0,088			0,70			0,83			0,071
<LOD	259 (73%)												
>LOD	96 (27%)	-4,3	-9,2 ; 0,64	0,088	1,1	-4,3 ; 6,5	0,70	0,48	-3,9 ; 4,9	0,83	3,6	-0,31 ; 7,5	0,071
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.				0,12			0,18			0,85			0,15
<LOD	257 (73%)												
>LOD	93 (27%)	-3,9	-8,8 ; 1,0	0,12	3,6	-1,7 ; 9,0	0,18	-0,43	-4,9 ; 4,0	0,85	2,7	-1,0 ; 6,5	0,15
Exposition de l'enfant à 2 mois				0,80			0,15			0,17			0,43
<LOD	185 (54%)												
>LOD	157 (46%)	0,61	-4,0 ; 5,2	0,80	-3,8	-8,9 ; 1,3	0,15	2,9	-1,2 ; 7,0	0,17	1,4	-2,1 ; 5,0	0,43
Exposition de l'enfant à 12 mois				0,94			0,89			0,36			0,21
<LOD	106 (30%)												
LOD-LOQ	82 (23%)	-1,1	-7,3 ; 5,1	0,72	-0,52	-7,4 ; 6,3	0,88	0,73	-4,9 ; 6,3	0,80	0,82	-4,2 ; 5,8	0,75
>LOQ	163 (46%)	-0,53	-5,8 ; 4,7	0,84	-1,4	-7,2 ; 4,4	0,64	-2,6	-7,3 ; 2,2	0,29	3,5	-0,73 ; 7,7	0,10
<b>Oxybenzone</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,65	-2,1 ; 0,81	0,38	2,4	0,86 ; 4,0	0,003	-0,48	-1,8 ; 0,83	0,47	-0,14	-1,3 ; 1,0	0,81
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,9	0,31 ; 3,4	0,018	0,29	-1,4 ; 2,0	0,74	-1,0	-2,4 ; 0,44	0,18	-0,21	-1,4 ; 1,0	0,72
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	2,0	0,30 ; 3,7	0,021	0,48	-1,4 ; 2,4	0,62	-0,02	-1,6 ; 1,5	0,98	-1,5	-2,8 ; -0,16	0,028
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,93	-1,5 ; 3,3	0,44	-1,9	-4,5 ; 0,77	0,16	-0,31	-2,5 ; 1,9	0,78	0,68	-1,3 ; 2,6	0,49
<b>Triclosan</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,04	-1,1 ; 1,1	0,94	-0,90	-2,1 ; 0,31	0,14	0,89	-0,09 ; 1,9	0,074	0,03	-0,85 ; 0,91	0,94
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,02	-1,1 ; 1,1	0,97	-0,16	-1,3 ; 1,0	0,79	1,0	-0,01 ; 1,9	0,053	-0,09	-0,92 ; 0,73	0,83
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	1,2	-0,61 ; 3,0	0,19	0,16	-1,8 ; 2,2	0,87	1,2	-0,47 ; 2,8	0,16	-1,7	-3,1 ; -0,30	0,018
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,78	-1,1 ; 2,7	0,42	1,4	-0,68 ; 3,5	0,18	0,13	-1,6 ; 1,9	0,88	-1,6	-3,1 ; -0,06	0,042

<sup>1</sup>n (%).

<sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des phyla quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 3.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau XII : Associations ajustées entre les expositions aux phénols et les genres les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	N = 356'	Blautia			Bifidobacterium			Bacteroides			Escherichia Shigella		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Méthylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,03	-0,78 ; 0,72	0,94	1,6	-0,07 ; 3,2	0,061	-0,74	-2,0 ; 0,55	0,26	-0,29	-1,3 ; 0,77	0,59
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,15	-0,70 ; 0,40	0,60	0,92	-0,28 ; 2,1	0,13	-0,95	-1,9 ; 0,00	0,050	-0,08	-0,81 ; 0,65	0,83
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	-0,23	-0,63 ; 0,17	0,26	0,36	-0,51 ; 1,2	0,42	-0,12	-0,80 ; 0,56	0,73	-0,21	-0,74 ; 0,33	0,45
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,24	-0,73 ; 0,25	0,34	-0,41	-1,5 ; 0,67	0,46	0,23	-0,61 ; 1,1	0,59	-0,53	-1,2 ; 0,16	0,13
<b>Ethylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,70	-0,04 ; 1,4	0,065	0,69	-0,94 ; 2,3	0,41	-1,0	-2,3 ; 0,25	0,11	-0,26	-1,3 ; 0,79	0,63
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,0	0,23 ; 1,8	0,012	0,78	-1,0 ; 2,5	0,38	-0,68	-2,1 ; 0,70	0,33	-0,07	-1,1 ; 1,0	0,89
Exposition de l'enfant à 2 mois	116 (34%)	—	—	0,75	—	—	0,76	—	—	0,51	—	—	0,40
>LOQ	226 (66%)	-0,39	-2,8 ; 2,0	0,75	-0,81	-6,1 ; 4,5	0,76	1,4	-2,8 ; 5,5	0,51	1,4	-1,8 ; 4,6	0,40
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,15	-0,63 ; 0,32	0,53	0,25	-0,80 ; 1,3	0,64	-0,16	-1,0 ; 0,67	0,71	-0,56	-1,2 ; 0,12	0,10
<b>Propylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,05	-0,45 ; 0,35	0,80	0,46	-0,41 ; 1,3	0,30	0,26	-0,42 ; 0,95	0,45	0,03	-0,53 ; 0,59	0,91
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,14	-0,50 ; 0,21	0,43	0,17	-0,61 ; 1,0	0,66	-0,25	-0,87 ; 0,36	0,42	0,14	-0,33 ; 0,62	0,55
Exposition de l'enfant à 2 mois	125 (37%)	—	—	0,37	—	—	0,17	—	—	0,95	—	—	0,056
>LOQ	217 (63%)	-1,1	-3,4 ; 1,3	0,37	3,6	-1,5 ; 8,8	0,17	0,12	-3,9 ; 4,2	0,95	-3,1	-6,2 ; 0,08	0,056
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,01	-0,39 ; 0,37	0,97	-0,42	-1,3 ; 0,41	0,32	0,39	-0,27 ; 1,0	0,25	-0,60	-1,1 ; -0,07	0,027
<b>Butylparabène</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	278 (78%)	—	—	0,46	—	—	0,089	—	—	0,96	—	—	0,30
<LOQ	44 (12%)	2,0	-1,3 ; 5,4	0,23	7,5	0,23 ; 15	0,043	0,82	-4,9 ; 6,6	0,78	-0,87	-5,5 ; 3,8	0,72
>LOQ	33 (9,3%)	0,91	-2,8 ; 4,7	0,63	4,8	-3,4 ; 13	0,25	0,42	-6,0 ; 6,9	0,90	3,8	-1,4 ; 9,1	0,15
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	283 (81%)	—	—	0,048	—	—	0,080	—	—	0,55	—	—	0,92
<LOQ	37 (11%)	-1,0	-4,5 ; 2,5	0,58	8,8	1,1 ; 16	0,025	-1,8	-7,9 ; 4,3	0,56	0,07	-4,6 ; 4,7	0,98
>LOQ	30 (8,6%)	4,6	0,73 ; 8,4	0,020	1,4	-7,0 ; 9,8	0,74	-3,4	-10 ; 3,3	0,32	1,1	-4,0 ; 6,2	0,68
Exposition de l'enfant à 2 mois	267 (78%)	—	—	0,48	—	—	0,54	—	—	0,71	—	—	0,82
<LOQ	75 (22%)	1,0	-1,7 ; 3,7	0,48	-1,8	-7,7 ; 4,1	0,54	-0,88	-5,5 ; 3,7	0,71	0,41	-3,2 ; 4,0	0,82
Exposition de l'enfant à 12 mois	225 (64%)	—	—	0,67	—	—	0,39	—	—	0,37	—	—	0,80
<LOQ	35 (10,0%)	-1,1	-4,8 ; 2,6	0,55	-3,0	-11 ; 5,1	0,47	4,6	-1,8 ; 11	0,16	0,56	-4,7 ; 5,8	0,83
>LOQ	91 (26%)	-1,0	-3,6 ; 1,6	0,44	-3,7	-9,4 ; 2,0	0,20	0,18	-4,3 ; 4,7	0,94	-1,1	-4,8 ; 2,6	0,57

<b>Bisphénol A</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,15	-1,1 ; 1,4	0,81	0,52	-2,2 ; 3,2	0,71	0,76	-1,4 ; 2,9	0,49	1,0	-0,74 ; 2,8	0,26
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,09	-1,2 ; 1,0	0,87	-0,10	-2,6 ; 2,4	0,94	-0,11	-2,1 ; 1,9	0,92	-0,11	-1,6 ; 1,4	0,89
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	-0,41	-1,7 ; 0,85	0,52	-0,18	-2,9 ; 2,6	0,90	0,45	-1,7 ; 2,6	0,68	-0,93	-2,6 ; 0,74	0,27
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,93	-0,41 ; 2,3	0,17	-1,8	-4,8 ; 1,2	0,24	0,52	-1,8 ; 2,9	0,66	0,32	-1,6 ; 2,2	0,74
<b>Bisphénol S</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	259 (73%)	—	—	0,65	—	—	0,68	—	—	0,60	—	—	0,20
<LOD	96 (27%)	-0,56	-3,0 ; 1,9	0,65	1,1	-4,2 ; 6,5	0,68	1,1	-3,1 ; 5,3	0,60	2,3	-1,2 ; 5,7	0,20
>LOD	257 (73%)	—	—	0,84	—	—	0,17	—	—	0,88	—	—	0,054
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	93 (27%)	-0,25	-2,7 ; 2,2	0,84	3,7	-1,6 ; 9,0	0,17	-0,31	-4,5 ; 3,9	0,88	3,2	-0,05 ; 6,4	0,054
>LOD	185 (54%)	—	—	0,76	—	—	0,11	—	—	0,13	—	—	0,62
Exposition de l'enfant à 2 mois	157 (46%)	0,36	-2,0 ; 2,7	0,76	-4,1	-9,2 ; 0,90	0,11	3,1	-0,89 ; 7,0	0,13	0,79	-2,3 ; 3,9	0,62
>LOD	106 (30%)	—	—	0,43	—	—	0,87	—	—	0,56	—	—	0,24
Exposition de l'enfant à 12 mois	82 (23%)	1,2	-1,9 ; 4,3	0,45	0,21	-6,6 ; 7,0	0,95	1,0	-4,3 ; 6,4	0,71	-1,0	-5,4 ; 3,3	0,65
>LOQ	163 (46%)	1,7	-0,89 ; 4,3	0,19	-1,2	-7,0 ; 4,6	0,68	-1,5	-6,0 ; 3,0	0,52	2,1	-1,6 ; 5,8	0,26
<b>Oxybenzone</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,24	-0,48 ; 1,0	0,51	2,5	0,92 ; 4,0	0,002	-0,23	-1,5 ; 1,0	0,72	-0,32	-1,3 ; 0,69	0,53
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,75	-0,02 ; 1,5	0,057	0,30	-1,4 ; 2,0	0,73	-0,89	-2,2 ; 0,45	0,19	-0,21	-1,2 ; 0,81	0,68
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	0,48	-0,38 ; 1,3	0,27	0,51	-1,4 ; 2,4	0,59	0,14	-1,3 ; 1,6	0,86	-1,5	-2,6 ; -0,36	0,010
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,11	-1,3 ; 1,1	0,85	-1,9	-4,5 ; 0,70	0,15	-0,45	-2,5 ; 1,6	0,67	0,58	-1,1 ; 2,3	0,50
<b>Triclosan</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,72	0,18 ; 1,3	0,009	-0,85	-2,0 ; 0,34	0,16	0,91	-0,02 ; 1,8	0,054	-0,08	-0,85 ; 0,68	0,83
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,51	-0,03 ; 1,0	0,062	-0,14	-1,3 ; 1,0	0,81	0,90	-0,03 ; 1,8	0,057	-0,17	-0,88 ; 0,54	0,63
Exposition de l'enfant à 2 mois	342	0,47	-0,44 ; 1,4	0,31	0,28	-1,7 ; 2,3	0,78	0,95	-0,61 ; 2,5	0,23	-1,8	-3,0 ; -0,63	0,003
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,64	-0,31 ; 1,6	0,19	1,3	-0,77 ; 3,4	0,21	0,00	-1,6 ; 1,7	>0,99	-1,2	-2,6 ; 0,12	0,074

<sup>1</sup>n (%).

<sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des genres quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 4.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau XIII : Associations ajustées entre les expositions aux composés perfluorés au cours du deuxième trimestre de la grossesse et les phyla les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur	N = 356 <sup>1</sup>	Firmicutes			Actinobacteria			Bacteroïdètes			Proteobacteria		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>PFOA</b>	340	0,43	-4,6 ; 5,4	0,87	2,7	-2,7 ; 8,1	0,33	-0,17	-4,7 ; 4,3	0,94	-2,3	-6,3 ; 1,7	0,26
<b>PFNA</b>	340	-0,39	-6,2 ; 5,4	0,89	7,8	1,5 ; 14	0,015	-1,8	-7,0 ; 3,5	0,51	-4,3	-9,0 ; 0,36	0,070
<b>PFHxS</b>	340	0,84	-3,3 ; 4,9	0,69	-1,9	-6,3 ; 2,6	0,41	-0,43	-4,1 ; 3,3	0,82	0,01	-3,3 ; 3,3	>0,99
<b>PFOS</b>	340	-0,14	-4,5 ; 4,2	0,95	1,5	-3,2 ; 6,2	0,53	-1,0	-4,9 ; 2,9	0,62	-2,5	-6,0 ; 1,0	0,16
<b>PFDA</b>	340	-1,6	-6,4 ; 3,2	0,52	3,4	-1,8 ; 8,6	0,20	1,1	-3,3 ; 5,4	0,63	-3,8	-7,7 ; 0,10	0,056
<b>PFUnDA</b>	340	-0,51	-5,6 ; 4,6	0,84	4,3	-1,2 ; 9,8	0,13	1,1	-3,5 ; 5,6	0,64	-4,0	-8,1 ; 0,05	0,053
<b>PFHpS</b>	340	-0,54	-4,5 ; 3,4	0,79	0,66	-3,6 ; 5,0	0,76	-0,95	-4,5 ; 2,6	0,60	-0,85	-4,0 ; 2,3	0,60
<b>PFDoDa</b>	340	—	—	0,84	—	—	0,13	—	—	0,55	—	—	0,15
<LOD	34 (10%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LOD-LOQ	250 (74%)	-0,66	-8,2 ; 6,9	0,86	2,0	-6,2 ; 10	0,64	-2,8	-9,6 ; 4,0	0,42	-3,0	-9,0 ; 3,1	0,34
>LOQ	56 (16%)	1,2	-7,9 ; 10	0,80	8,4	-1,5 ; 18	0,095	-4,6	-13 ; 3,6	0,27	-6,9	-14 ; 0,40	0,064
<b>PFHxPA</b>	51 (15%)	—	—	0,56	—	—	0,87	—	—	0,25	—	—	0,18
<LOD	109 (32%)	0,21	-6,6 ; 7,1	0,95	0,89	-6,6 ; 8,3	0,81	-1,1	-7,3 ; 5,1	0,73	-0,64	-6,2 ; 4,9	0,82
LOD-LOQ	180 (53%)	2,6	-3,8 ; 9,0	0,42	-0,60	-7,6 ; 6,4	0,87	-4,1	-9,9 ; 1,7	0,16	3,0	-2,2 ; 8,2	0,26
>LOQ	265 (78%)	—	—	0,38	—	—	0,93	—	—	0,51	—	—	0,19
<LOD	75 (22%)	2,4	-3,0 ; 7,8	0,38	-0,25	-6,1 ; 5,6	0,93	1,6	-3,2 ; 6,5	0,51	-2,9	-7,3 ; 1,4	0,19
>LOD	111 (33%)	—	—	0,20	—	—	0,18	—	—	0,30	—	—	0,54
LOD-LOQ	158 (46%)	4,7	-0,51 ; 9,8	0,077	-5,2	-11 ; 0,42	0,070	-3,5	-8,2 ; 1,2	0,14	1,0	-3,2 ; 5,2	0,63
>LOQ	71 (21%)	1,8	-4,5 ; 8,2	0,57	-4,4	-11 ; 2,6	0,22	-3,3	-9,1 ; 2,4	0,26	2,9	-2,3 ; 8,1	0,27
<b>PFBS</b>	210 (62%)	—	—	0,84	—	—	0,40	—	—	0,10	—	—	0,65
<LOD	130 (38%)	0,47	-4,2 ; 5,1	0,84	2,2	-2,9 ; 7,2	0,40	-3,5	-7,7 ; 0,66	0,10	-0,88	-4,6 ; 2,9	0,65
>LOD	230 (68%)	—	—	0,37	—	—	0,70	—	—	0,72	—	—	0,79
LOD-LOQ	110 (32%)	-2,2	-7,1 ; 2,6	0,37	1,0	-4,3 ; 6,3	0,70	-0,80	-5,2 ; 3,6	0,72	0,54	-3,4 ; 4,5	0,34
>LOQ	268 (79%)	—	—	0,36	—	—	0,98	—	—	0,34	—	—	0,34
<LOD	72 (21%)	-2,6	-8,0 ; 2,9	0,36	0,09	-5,9 ; 6,0	0,98	2,4	-2,5 ; 7,3	0,34	-2,1	-6,5 ; 2,3	0,34
>LOD	299 (88%)	—	—	0,16	—	—	0,41	—	—	0,51	—	—	0,29
<LOD	41 (12%)	-4,9	-12 ; 1,9	0,16	3,1	-4,4 ; 11	0,41	2,1	-4,1 ; 8,3	0,51	-3,0	-8,5 ; 2,6	0,29
>LOD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

<sup>1</sup>n (%); <sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des phyla quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 3; <sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau XIV : Associations ajustées entre les expositions aux composés perfluorés au cours du deuxième trimestre de la grossesse et les genres et les genres les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur	N = 356 <sup>1</sup>	Blautia			Bifidobacterium			Bacteroides			Escherichia Shigella		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
PFOA	340	0,47	-2,0 ; 2,9	0,71	2,7	-2,7 ; 8,1	0,32	1,0	-3,3 ; 5,3	0,65	-1,7	-5,2 ; 1,8	0,34
PFNA	340	-0,20	-3,1 ; 2,7	0,89	7,9	1,7 ; 14	<b>0,013</b>	-0,61	-5,6 ; 4,4	0,81	-3,3	-7,4 ; 0,76	0,11
PFHxS	340	0,05	-2,0 ; 2,1	0,96	-1,8	-6,3 ; 2,6	0,41	-0,33	-3,9 ; 3,2	0,85	-3,2	-6,1 ; -0,34	<b>0,029</b>
PFOS	340	0,54	-1,6 ; 2,7	0,62	1,7	-3,0 ; 6,3	0,48	-0,30	-4,0 ; 3,4	0,88	-3,8	-6,8 ; -0,80	<b>0,013</b>
PFDA	340	-0,12	-2,5 ; 2,3	0,92	3,6	-1,6 ; 8,8	0,17	1,4	-2,8 ; 5,5	0,51	-2,7	-6,1 ; 0,74	0,12
PFUnDA	340	-0,16	-2,7 ; 2,4	0,90	4,6	-0,85 ; 10	0,10	1,1	-3,3 ; 5,4	0,62	-2,7	-6,3 ; 0,85	0,13
PFHpS	340	0,06	-1,9 ; 2,0	0,95	0,83	-3,4 ; 5,1	0,70	-0,54	-3,9 ; 2,9	0,76	-2,8	-5,6 ; -0,07	<b>0,044</b>
PFDoDa	340 (10%)	—	—	0,10	—	—	0,11	—	—	0,62	—	—	0,26
<LOD	250 (74%)	-3,1	-6,8 ; 0,59	0,10	2,3	-5,8 ; 10	0,58	-2,4	-8,8 ; 4,1	0,47	-1,8	-7,1 ; 3,5	0,51
>LOQ	56 (16%)	-0,62	-5,1 ; 3,9	0,78	8,8	-0,90 ; 19	0,075	-3,9	-12 ; 3,9	0,33	-4,9	-11 ; 1,5	0,14
PFHxPA	51 (15%)	—	—	0,67	—	—	0,88	—	—	0,30	—	—	0,30
<LOD	109 (32%)	-0,65	-4,0 ; 2,7	0,71	0,89	-6,5 ; 8,3	0,81	-0,29	-6,2 ; 5,6	0,92	-0,13	-5,0 ; 4,7	0,96
>LOQ	180 (53%)	-1,4	-4,6 ; 1,8	0,40	-0,52	-7,5 ; 6,4	0,88	-3,2	-8,7 ; 2,3	0,25	2,4	-2,1 ; 7,0	0,29
PFHpA	265 (78%)	—	—	0,79	—	—	>0,99	—	—	0,80	—	—	<b>0,045</b>
<LOD	75 (22%)	-0,36	-3,0 ; 2,3	0,79	-0,03	-5,9 ; 5,8	>0,99	0,59	-4,0 ; 5,2	0,80	-3,9	-7,7 ; -0,09	<b>0,045</b>
>LOQ	111 (33%)	—	—	0,71	—	—	0,22	—	—	0,24	—	—	0,32
LOD-LOQ	158 (46%)	0,16	-2,4 ; 2,7	0,90	-4,9	-10 ; 0,70	0,086	-3,6	-8,0 ; 0,88	0,12	1,0	-2,6 ; 4,7	0,58
>LOQ	71 (21%)	-1,1	-4,2 ; 2,1	0,52	-3,8	-11 ; 3,1	0,28	-3,6	-9,1 ; 1,9	0,20	3,4	-1,1 ; 8,0	0,14
PFBS	210 (62%)	—	—	0,62	—	—	0,35	—	—	0,069	—	—	0,73
<LOD	130 (38%)	-0,59	-2,9 ; 1,7	0,62	2,4	-2,6 ; 7,4	0,35	-3,7	-7,7 ; 0,28	0,069	0,58	-2,7 ; 3,9	0,73
>LOQ	230 (68%)	—	—	0,80	—	—	0,67	—	—	0,86	—	—	0,76
PFOSA	110 (32%)	-0,31	-2,7 ; 2,1	0,80	1,2	-4,1 ; 6,4	0,67	-0,38	-4,6 ; 3,8	0,86	-0,54	-4,0 ; 2,9	0,76
6:2 diPAP	268 (79%)	—	—	0,070	—	—	0,94	—	—	0,49	—	—	0,17
<LOD	72 (21%)	-2,5	-5,2 ; 0,21	0,070	0,24	-5,7 ; 6,1	0,94	1,6	-3,1 ; 6,3	0,49	-2,7	-6,5 ; 1,2	0,17
>LOQ	299 (88%)	—	—	>0,99	—	—	0,37	—	—	0,58	—	—	0,27
<LOD	41 (12%)	-0,02	-3,4 ; 3,4	>0,99	3,4	-4,0 ; 11	0,37	1,6	-4,3 ; 7,5	0,58	-2,7	-7,6 ; 2,1	0,27
>LOQ	258 (73%)	—	—	0,070	—	—	0,94	—	—	0,49	—	—	0,27

<sup>1</sup>n (%); <sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des genres quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multipliée par la fonction exponentielle, ou comparée à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 4 ; <sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau XV : Associations ajustées entre les expositions aux phthalates et les phyla les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	N = 356'	Firmicutes			Actinobacteria			Bacteroidetes			Proteobacteria		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>ohMiNP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,53	-1,7 ; 2,7	0,64	0,59	-1,8 ; 3,0	0,63	-1,3	-3,3 ; 0,63	0,18	-0,46	-2,2 ; 1,3	0,61
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,59	-1,7 ; 2,9	0,62	1,2	-1,4 ; 3,7	0,36	-1,4	-3,5 ; 0,69	0,19	-1,3	-3,1 ; 0,44	0,14
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	0,91	-4,9 ; 6,7	0,76	1,4	-5,1 ; 7,9	0,67	-2,5	-7,7 ; 2,7	0,34	-0,55	-5,0 ; 3,9	0,80
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,57	-1,8 ; 2,9	0,63	-0,21	-2,8 ; 2,4	0,87	0,41	-1,7 ; 2,5	0,71	-1,3	-3,1 ; 0,63	0,19
<b>oxoMiNP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,18	-2,5 ; 2,1	0,88	1,0	-1,6 ; 3,5	0,46	-1,0	-3,0 ; 1,1	0,36	0,25	-1,6 ; 2,1	0,79
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,8	-0,93 ; 4,5	0,20	-0,50	-3,5 ; 2,5	0,74	-1,1	-3,5 ; 1,4	0,40	-1,5	-3,5 ; 0,60	0,16
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	2,6	-13 ; 18	0,73	-5,8	-23 ; 11	0,50	1,2	-13 ; 15	0,86	-5,2	-17 ; 6,4	0,38
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,05	-0,61 ; 0,50	0,85	0,44	-0,17 ; 1,0	0,16	-0,28	-0,78 ; 0,22	0,28	-0,08	-0,53 ; 0,36	0,71
<b>cxMiNP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,13	-2,7 ; 2,9	0,93	1,8	-1,3 ; 4,9	0,25	-1,5	-4,0 ; 1,0	0,25	-0,50	-2,7 ; 1,7	0,66
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,4	-2,3 ; 5,1	0,47	-0,76	-4,8 ; 3,3	0,71	-1,8	-5,2 ; 1,5	0,28	-1,2	-4,1 ; 1,6	0,39
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	4,3	-11 ; 20	0,58	-7,7	-25 ; 9,3	0,37	11	-2,9 ; 24	0,12	-2,4	-14 ; 9,3	0,69
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	3,7	-0,46 ; 7,9	0,081	-2,3	-6,9 ; 2,3	0,33	-0,13	-3,9 ; 3,7	0,95	-1,5	-4,9 ; 1,9	0,38
<b>MEOHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,15	-3,5 ; 3,2	0,93	0,74	-2,9 ; 4,4	0,69	-0,20	-3,2 ; 2,8	0,90	-0,75	-3,4 ; 1,9	0,58
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,68	-2,8 ; 4,2	0,70	-3,4	-7,2 ; 0,47	0,085	0,31	-2,9 ; 3,5	0,85	1,5	-1,2 ; 4,2	0,27
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-0,35	-8,9 ; 8,2	0,94	-2,9	-12 ; 6,7	0,55	6,0	-1,6 ; 14	0,12	-4,6	-11 ; 1,9	0,16
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	4,2	1,7 ; 6,6	0,001	-1,4	-4,2 ; 1,3	0,31	-1,3	-3,5 ; 1,0	0,28	-1,1	-3,1 ; 1,0	0,31
<b>MECPP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,91	-4,9 ; 3,1	0,65	0,71	-3,6 ; 5,1	0,75	-0,39	-3,9 ; 3,2	0,83	-0,21	-3,4 ; 2,9	0,89
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,67	-3,7 ; 5,0	0,76	-3,8	-8,5 ; 0,95	0,12	-0,41	-4,3 ; 3,5	0,84	2,3	-1,0 ; 5,6	0,17
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-6,0	-17 ; 4,7	0,27	-3,3	-15 ; 8,8	0,59	11	1,4 ; 20	0,025	-8,0	-16 ; 0,16	0,055
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	4,6	1,9 ; 7,3	<0,001	-1,8	-4,8 ; 1,3	0,25	-1,5	-4,0 ; 1,0	0,23	-0,73	-3,0 ; 1,5	0,52
<b>MEHHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,10	-3,5 ; 3,3	0,96	0,47	-3,2 ; 4,2	0,80	-0,08	-3,1 ; 3,0	0,96	-0,92	-3,6 ; 1,8	0,50
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,1	-2,4 ; 4,6	0,53	-3,4	-7,2 ; 0,43	0,082	0,07	-3,1 ; 3,2	0,97	0,95	-1,7 ; 3,6	0,48
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-0,24	-9,6 ; 9,1	0,96	-5,4	-16 ; 5,0	0,31	6,3	-2,1 ; 15	0,14	-5,2	-12 ; 1,9	0,15
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	3,9	1,4 ; 6,4	0,002	-1,4	-4,2 ; 1,4	0,32	-1,2	-3,5 ; 1,1	0,29	-1,0	-3,0 ; 1,0	0,33
<b>MEHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,05	-2,8 ; 2,9	0,97	0,41	-2,8 ; 3,6	0,80	-0,40	-3,0 ; 2,2	0,76	-0,80	-3,1 ; 1,5	0,49
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,77	-2,1 ; 3,7	0,60	-3,2	-6,3 ; 0,00	0,050	0,04	-2,6 ; 2,7	0,98	0,86	-1,3 ; 3,1	0,44
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-1,2	-8,6 ; 6,2	0,75	1,7	-6,6 ; 10,0	0,69	2,2	-4,5 ; 8,9	0,51	-1,6	-7,3 ; 4,1	0,58
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	2,4	-0,33 ; 5,2	0,084	-2,4	-5,4 ; 0,72	0,13	0,67	-1,9 ; 3,2	0,60	-2,9	-5,1 ; -0,64	0,012

<b>MMCHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,63	-4,5 ; 3,2	0,75	-0,52	-4,7 ; 3,7	0,81	0,23	-3,2 ; 3,7	0,90	-0,57	-3,6 ; 2,5	0,71
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	2,8	-1,3 ; 6,9	0,19	-4,1	-8,6 ; 0,35	0,071	1,2	-2,5 ; 4,9	0,54	1,2	-1,9 ; 4,3	0,45
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	1,2	-6,7 ; 9,0	0,77	-4,9	-14 ; 3,8	0,27	-0,77	-7,9 ; 6,3	0,83	0,62	-5,4 ; 6,6	0,84
Exposition de l'enfant à 12 mois	89	3,9	-6,2 ; 14	0,44	-3,7	-15 ; 7,5	0,51	-5,0	-14 ; 3,9	0,26	0,54	-7,3 ; 8,4	0,89
<b>MnBP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,25	-3,6 ; 4,1	0,90	1,8	-2,4 ; 6,0	0,40	-0,93	-4,3 ; 2,5	0,59	-1,0	-4,0 ; 2,1	0,54
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,9	-1,7 ; 5,4	0,30	-1,2	-5,1 ; 2,7	0,55	0,20	-3,0 ; 3,4	0,90	-0,11	-2,8 ; 2,6	0,94
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	5,9	-2,0 ; 14	0,14	1,8	-7,1 ; 11	0,68	1,1	-6,1 ; 8,3	0,76	-8,2	-14 ; -2,3	0,007
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	2,4	-0,46 ; 5,3	0,10	-2,2	-5,4 ; 1,0	0,17	0,21	-2,4 ; 2,8	0,88	-0,80	-3,1 ; 1,5	0,50
<b>MIBP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	1,9	-1,7 ; 5,5	0,30	-0,26	-4,3 ; 3,7	0,90	-1,1	-4,3 ; 2,2	0,52	-0,48	-3,4 ; 2,4	0,74
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,07	-3,4 ; 3,2	0,97	-0,57	-4,2 ; 3,1	0,76	1,1	-1,9 ; 4,1	0,48	0,14	-2,4 ; 2,7	0,92
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	4,0	-3,2 ; 11	0,27	-1,7	-9,8 ; 6,4	0,67	4,9	-1,5 ; 11	0,13	-4,7	-10 ; 0,80	0,093
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	3,0	0,45 ; 5,6	0,022	-2,7	-5,5 ; 0,16	0,064	0,28	-2,1 ; 2,6	0,81	-0,80	-2,9 ; 1,3	0,45
<b>MBzP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,55	-3,7 ; 2,6	0,73	2,7	-0,79 ; 6,1	0,13	-3,3	-6,1 ; -0,49	0,021	0,65	-1,9 ; 3,2	0,61
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,89	-2,0 ; 3,8	0,54	0,24	-2,9 ; 3,4	0,88	-2,3	-4,9 ; 0,23	0,075	0,82	-1,4 ; 3,0	0,46
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	8,0	1,0 ; 15	0,025	-1,0	-9,1 ; 7,0	0,80	-0,83	-7,3 ; 5,7	0,80	-3,1	-8,6 ; 2,4	0,26
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	1,3	-0,52 ; 3,1	0,16	-0,92	-3,0 ; 1,1	0,37	-0,23	-1,9 ; 1,4	0,79	-0,14	-1,6 ; 1,3	0,85
<b>MEP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	3,1	0,85 ; 5,3	0,007	0,42	-2,0 ; 2,9	0,74	-2,4	-4,4 ; -0,38	0,020	-1,0	-2,8 ; -0,83	0,29
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	1,9	-0,25 ; 4,1	0,082	0,08	-2,3 ; 2,5	0,95	-0,70	-2,7 ; 1,3	0,49	-1,1	-2,7 ; 0,61	0,21
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	0,68	-4,9 ; 6,3	0,81	-0,69	-6,9 ; 5,5	0,83	0,23	-4,8 ; 5,3	0,93	-0,19	-4,5 ; 4,1	0,93
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	1,8	-0,71 ; 4,3	0,16	-0,07	-2,8 ; 2,7	0,96	0,73	-1,5 ; 3,0	0,52	-1,5	-3,6 ; 0,47	0,13
<b>ohMPHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	1,6	-2,2 ; 5,3	0,41	-0,31	-4,4 ; 3,8	0,88	0,10	-3,3 ; 3,5	0,95	-1,2	-4,2 ; 1,8	0,42
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	2,6	-1,3 ; 6,6	0,19	-1,6	-6,0 ; 2,7	0,46	-1,4	-5,0 ; 2,1	0,43	-0,19	-3,2 ; 2,8	0,90
Exposition de l'enfant à 2 mois	57 (50%)	—	—	0,74	—	—	0,65	—	—	0,36	—	—	0,32
>LOD	58 (50%)	-1,4	-9,5 ; 6,8	0,74	-2,1	-11 ; 7,0	0,65	-3,4	-11 ; 3,9	0,36	3,1	-3,1 ; 9,3	0,32
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	4,1	0,84 ; 7,3	0,014	-0,39	-4,0 ; 3,2	0,83	-0,74	-3,7 ; 2,2	0,63	-1,8	-4,4 ; 0,86	0,19
<b>ohMINCH</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,09	-2,1 ; 2,3	0,93	1,1	-1,4 ; 3,5	0,39	-1,6	-3,6 ; 0,34	0,10	-1,1	-2,9 ; 0,64	0,21
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-1,2	-3,4 ; 1,0	0,30	1,3	-1,2 ; 3,7	0,30	-0,30	-2,3 ; 1,7	0,77	-0,59	-2,3 ; 1,1	0,50
Exposition de l'enfant à 2 mois	36 (31%)	—	—	0,49	—	—	0,31	—	—	0,73	—	—	0,56
>LOD	79 (69%)	3,2	-5,9 ; 12	0,49	-5,2	-15 ; 4,9	0,31	-1,4	-9,6 ; 6,8	0,73	2,0	-4,9 ; 9,0	0,56
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,90	-1,4 ; 3,1	0,43	3,5	1,0 ; 6,0	0,006	-0,23	-2,3 ; 1,8	0,83	-2,7	-4,5 ; -0,95	0,003
<b>oxoMINCH</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,09	-2,3 ; 2,5	0,94	1,0	-1,6 ; 3,6	0,46	-1,8	-3,9 ; 0,34	0,10	-1,0	-2,9 ; 0,85	0,28
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-1,2	-3,6 ; 1,1	0,30	0,63	-2,0 ; 3,2	0,63	-0,27	-2,4 ; 1,9	0,80	-0,01	-1,8 ; 1,8	0,99

Exposition de l'enfant à 2 mois		0,42		0,012		0,63		0,47		
<LOD	45 (39%)	—	—	—	—	—	—	—	—	
>LOD	70 (61%)	3,4	-5,0 ; 12	-12	-21 ; -2,7	0,012	1,8	-5,8 ; 9,5	2,3	-4,1 ; 8,8
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,84	-1,5 ; 3,2	3,3	0,76 ; 5,9	0,011	-0,15	-2,3 ; 2,0	-2,6	-4,5 ; -0,78

<sup>1</sup>n (%).

<sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des phyla quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 3.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de confiance.

Tableau XVI : Associations ajustées entre les expositions aux phthalates et les genres les plus abondants du microbiote intestinal (356 mères-enfants de la cohorte SEPAGES).

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	N = 356 <sup>1</sup>	Blautia			Bifidobacterium			Bacteroides			Escherichia Shigella		
		Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>ohMNP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,49	-0,60 ; 1,6	0,38	0,51	-1,9 ; 2,9	0,68	-1,4	-3,3 ; 0,46	0,14	-0,41	-2,0 ; 1,1	0,60
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,11	-1,3 ; 1,0	0,85	1,2	-1,3 ; 3,7	0,35	-1,5	-3,5 ; 0,43	0,12	-1,1	-2,6 ; 0,42	0,15
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-0,29	-3,6 ; 3,0	0,86	0,75	-5,6 ; 7,1	0,81	-1,8	-6,8 ; 3,1	0,47	-0,46	-4,2 ; 3,2	0,80
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,12	-1,3 ; 1,0	0,84	-0,16	-2,7 ; 2,4	0,90	0,47	-1,6 ; 2,5	0,65	-0,84	-2,5 ; 0,81	0,32
<b>oxoMNP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,43	-0,71 ; 1,6	0,46	0,82	-1,7 ; 3,3	0,52	-0,79	-2,8 ; 1,2	0,43	0,07	-1,5 ; 1,7	0,94
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,33	-1,0 ; 1,7	0,63	-0,43	-3,4 ; 2,5	0,77	-1,0	-3,4 ; 1,3	0,37	-1,3	-3,1 ; 0,43	0,14
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-0,94	-9,6 ; 7,7	0,83	-6,3	-23 ; 10	0,45	4,4	-8,7 ; 17	0,51	-0,80	-11 ; 9,0	0,87
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,04	-0,32 ; 0,23	0,75	0,44	-0,16 ; 1,0	0,15	-0,27	-0,75 ; 0,21	0,27	-0,01	-0,40 ; 0,38	0,97
<b>cxMNP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,87	-0,52 ; 2,3	0,22	1,7	-1,4 ; 4,7	0,28	-1,3	-3,7 ; 1,1	0,28	-0,71	-2,7 ; 1,3	0,48
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,46	-1,4 ; 2,3	0,62	-0,55	-4,6 ; 3,5	0,79	-1,6	-4,8 ; 1,6	0,32	-0,93	-3,4 ; 1,5	0,45
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-0,84	-9,5 ; 7,9	0,85	-8,4	-25 ; 8,2	0,32	11	-2,3 ; 24	0,10	0,09	-9,7 ; 9,9	0,99
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	1,4	-0,69 ; 3,5	0,19	-2,0	-6,6 ; 2,6	0,39	-0,05	-3,7 ; 3,6	0,98	-0,54	-3,5 ; 2,4	0,72
<b>MEOHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,91	-0,74 ; 2,6	0,28	0,76	-2,9 ; 4,4	0,68	-0,34	-3,2 ; 2,5	0,81	-0,60	-2,9 ; 1,7	0,61
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,08	-1,8 ; 1,7	0,93	-3,5	-7,3 ; 0,33	0,074	-0,10	-3,1 ; 2,9	0,95	1,3	-1,0 ; 3,6	0,27
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	0,95	-3,9 ; 5,8	0,70	-3,3	-13 ; 6,0	0,48	6,7	-0,48 ; 14	0,067	-2,2	-7,7 ; 3,2	0,42
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,48	-0,77 ; 1,7	0,45	-1,3	-4,0 ; 1,5	0,36	-1,5	-3,6 ; 0,71	0,19	-0,36	-2,1 ; 1,4	0,69
<b>MECPP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	1,2	-0,73 ; 3,2	0,22	0,68	-3,6 ; 5,0	0,75	-0,30	-3,7 ; 3,1	0,86	-0,05	-2,8 ; 2,7	0,97
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,23	-1,9 ; 2,4	0,84	-3,9	-8,6 ; 0,81	0,11	-0,44	-4,2 ; 3,3	0,82	1,9	-1,0 ; 4,7	0,20
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-1,0	-7,2 ; 5,1	0,74	-4,0	-16 ; 7,8	0,50	12	2,8 ; 21	0,011	-4,1	-11 ; 2,8	0,24
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,58	-0,79 ; 2,0	0,40	-1,6	-4,7 ; 1,4	0,29	-1,5	-3,9 ; 0,86	0,21	-0,23	-2,2 ; 1,7	0,81
<b>MEHHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	1,0	-0,72 ; 2,6	0,26	0,47	-3,2 ; 4,1	0,80	-0,13	-3,0 ; 2,8	0,93	-0,72	-3,1 ; 1,6	0,55
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,19	-1,9 ; 1,5	0,83	-3,5	-7,3 ; 0,29	0,070	-0,22	-3,2 ; 2,8	0,88	0,74	-1,6 ; 3,0	0,53
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	2,2	-3,1 ; 7,5	0,41	-6,0	-16 ; 4,1	0,24	7,0	-0,84 ; 15	0,079	-2,4	-8,4 ; 3,6	0,42
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,50	-0,76 ; 1,7	0,44	-1,3	-4,0 ; 1,5	0,37	-1,3	-3,5 ; 0,87	0,24	-0,30	-2,1 ; 1,5	0,74
<b>MEHP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	1,2	-0,23 ; 2,6	0,10	0,38	-2,8 ; 3,5	0,81	-0,42	-2,9 ; 2,0	0,74	-0,66	-2,7 ; 1,4	0,52
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,45	-1,0 ; 1,9	0,54	-3,2	-6,3 ; -0,04	0,047	-0,44	-2,9 ; 2,0	0,73	0,73	-1,2 ; 2,6	0,45
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	-1,6	-5,8 ; 2,6	0,46	1,4	-6,7 ; 9,4	0,74	3,2	-3,2 ; 9,5	0,32	2,0	-2,8 ; 6,7	0,41
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,43	-1,8 ; 1,0	0,54	-2,5	-5,5 ; 0,55	0,11	0,42	-2,0 ; 2,8	0,73	-3,1	-5,0 ; -1,2	0,002
<b>MMCHP</b>													

Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,31	-1,6 ; 2,2	0,75	-0,46	-4,6 ; 3,7	0,83	-0,05	-3,3 ; 3,2	0,98	-0,52	-3,2 ; 2,2	0,70
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,56	-1,5 ; 2,6	0,59	-4,2	-8,7 ; 0,23	0,063	0,62	-2,9 ; 4,1	0,73	0,70	-2,0 ; 3,4	0,61
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	1,2	-3,3 ; 5,6	0,60	-5,3	-14 ; 3,2	0,22	-0,47	-7,2 ; 6,3	0,89	1,1	-4,0 ; 6,1	0,68
Exposition de l'enfant à 12 mois	89	3,5	-2,4 ; 9,4	0,25	-3,4	-14 ; 7,5	0,53	-4,8	-13 ; 3,7	0,27	-0,76	-7,8 ; 6,3	0,83
<b>MnBP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,12	-1,8 ; 2,0	0,90	1,8	-2,3 ; 5,9	0,39	-1,1	-4,4 ; 2,1	0,49	-0,91	-3,6 ; 1,7	0,50
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,20	-2,0 ; 1,6	0,82	-1,3	-5,2 ; 2,5	0,49	-0,17	-3,2 ; 2,9	0,91	0,49	-1,9 ; 2,8	0,68
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	1,2	-3,3 ; 5,8	0,59	1,9	-6,8 ; 11	0,66	1,8	-5,0 ; 8,7	0,60	-4,7	-9,8 ; 0,29	0,064
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,08	-1,5 ; 1,4	0,92	-1,9	-5,1 ; 1,3	0,24	0,00	-2,5 ; 2,5	>0,99	-0,33	-2,4 ; 1,7	0,75
<b>MIBP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,21	-1,6 ; 2,0	0,82	-0,13	-4,1 ; 3,8	0,95	-0,76	-3,9 ; 2,3	0,63	-0,72	-3,3 ; 1,8	0,58
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,37	-2,0 ; 1,3	0,66	-0,57	-4,2 ; 3,0	0,76	1,3	-1,6 ; 4,1	0,37	0,60	-1,6 ; 2,8	0,59
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	1,7	-2,4 ; 5,8	0,40	-1,7	-9,6 ; 6,2	0,66	5,9	-0,20 ; 12	0,058	-2,1	-6,7 ; 2,6	0,38
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,43	-0,86 ; 1,7	0,52	-2,4	-5,2 ; 0,42	0,094	0,31	-1,9 ; 2,5	0,78	-0,27	-2,1 ; 1,6	0,77
<b>MBzP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,08	-1,5 ; 1,6	0,92	2,7	-0,71 ; 6,1	0,12	-3,4	-6,1 ; -0,74	0,013	0,19	-2,0 ; 2,4	0,87
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,22	-1,2 ; 1,7	0,76	0,14	-3,0 ; 3,3	0,93	-2,4	-4,9 ; 0,06	0,056	0,62	-1,3 ; 2,5	0,52
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	3,3	-0,75 ; 7,3	0,11	-1,3	-9,1 ; 6,6	0,75	0,19	-6,0 ; 6,3	0,95	-1,4	-6,0 ; 3,2	0,54
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	-0,10	-1,0 ; 0,81	0,82	-0,79	-2,8 ; 1,2	0,44	-0,51	-2,1 ; 1,1	0,53	0,17	-1,1 ; 1,5	0,79
<b>MEP</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,92	-0,19 ; 2,0	0,10	0,38	-2,1 ; 2,8	0,76	-2,0	-3,9 ; -0,06	0,043	-0,55	-2,1 ; 1,0	0,49
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,13	-1,0 ; 1,2	0,82	0,06	-2,3 ; 2,5	0,96	-0,78	-2,7 ; 1,1	0,42	-0,46	-1,9 ; 1,0	0,53
Exposition de l'enfant à 2 mois	115	0,39	-2,8 ; 3,6	0,81	-0,60	-6,7 ; 5,5	0,85	0,94	-3,8 ; 5,7	0,70	0,92	-2,6 ; 4,5	0,61
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,04	-1,2 ; 1,3	0,95	0,07	-2,7 ; 2,8	0,96	0,68	-1,5 ; 2,8	0,53	-0,64	-2,4 ; 1,1	0,47
<b>ohMHPH</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	0,57	-1,3 ; 2,4	0,55	-0,76	-4,9 ; 3,3	0,72	0,22	-3,0 ; 3,4	0,89	-0,90	-3,5 ; 1,7	0,50
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,58	-1,4 ; 2,5	0,56	-1,4	-5,7 ; 2,9	0,52	-1,4	-4,8 ; 2,0	0,43	0,45	-2,2 ; 3,1	0,73
Exposition de l'enfant à 2 mois				0,49			0,59			0,30			0,27
<LOD	57 (50%)												
>LOD	58 (50%)	1,6	-3,0 ; 6,2	0,49	-2,4	-11 ; 6,4	0,59	-3,6	-11 ; 3,3	0,30	2,9	-2,3 ; 8,1	0,27
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,27	-1,4 ; 1,9	0,74	-0,40	-4,0 ; 3,2	0,83	-1,0	-3,8 ; 1,8	0,48	-0,42	-2,7 ; 1,9	0,72
<b>ohMINCH</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,51	-1,6 ; 0,59	0,36	1,0	-1,4 ; 3,4	0,41	-1,4	-3,3 ; 0,52	0,16	-0,62	-2,2 ; 0,93	0,43
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	0,01	-1,1 ; 1,1	0,98	1,5	-0,92 ; 3,9	0,22	-0,10	-2,0 ; 1,8	0,92	-0,29	-1,8 ; 1,2	0,70
Exposition de l'enfant à 2 mois				0,29			0,29			0,72			0,51
<LOD	36 (31%)												
>LOD	79 (69%)	2,7	-2,4 ; 7,9	0,29	-5,3	-15 ; 4,5	0,29	-1,4	-9,2 ; 6,3	0,72	1,9	-3,9 ; 7,7	0,51
Exposition de l'enfant à 12 mois	351	0,36	-0,76 ; 1,5	0,52	3,6	1,1 ; 6,0	0,004	-0,23	-2,2 ; 1,7	0,82	-1,6	-3,1 ; 0,02	0,054
<b>oxoMINCH</b>													
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	355	-0,66	-1,8 ; 0,51	0,27	0,92	-1,7 ; 3,5	0,48	-1,5	-3,5 ; 0,54	0,15	-0,53	-2,2 ; 1,1	0,53
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	350	-0,17	-1,3 ; 1,0	0,77	0,86	-1,7 ; 3,4	0,51	0,00	-2,0 ; 2,0	>0,99	0,11	-1,4 ; 1,7	0,89
Exposition de l'enfant à 2 mois				0,56			0,011			0,67			0,58



## **5. Analyses de sensibilité**

Nous avons testé la sensibilité des analyses de diversité alpha en utilisant deux seuils différents de raréfaction (profondeur de séquençage, 5000 et 10 000), pour les associations identifiées dans les analyses principales. Les résultats pour la richesse spécifique, la diversité alpha de Shannon et les indices de diversité phylogénétique de Faith sont présentés dans le Tableau XVII et le Tableau XVIII. Pour les trois indices de diversité alpha, ces analyses montrent que le choix du seuil entre 5 000 et 10 000 n'influence pas fortement les résultats. Les comparaisons des indices de diversité alpha à différents seuils de raréfaction sont présentées dans le Tableau S 5.

Lorsque nous avons testé différents indices de diversité alpha qualitatifs et quantitatifs, les résultats étaient qualitativement similaires à ceux obtenus avec la richesse spécifique, la diversité alpha de Shannon et les indices phylogénétiques de Faith.

Tableau XVII : Analyse de sensibilité - Associations ajustées entre les expositions chimiques et la richesse spécifique et l'indice de Shannon du microbiote intestinal chez les enfants d'un an de la cohorte SEPAGES, en utilisant deux seuils de rarefaction différents.

	Richesse spécifique						Indice de Shannon					
	Seuil 5 000 (n=350) <sup>1</sup>			Seuil 10 000 (n=339)			Seuil 5 000 (n=350) <sup>1</sup>			Seuil 10 000 (n=339)		
	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Biomarqueur et fenêtre d'exposition</b>												
Exposition maternelle à l'éthylparabène au 3 <sup>ème</sup> trim.	-2,2	-4,3 ; 0,00	0,051	-2,3	-5,0 ; 0,33	0,086	0,02	-0,03 ; 0,06	0,42	0,02	-0,03 ; 0,06	0,44
Exposition de l'enfant au butylparabène à 2 mois			0,041			0,038			0,055			0,070
<LOD												
>LOD	7,6	0,30 ; 15	0,041	9,5	0,52 ; 18	0,038	0,14	0,00 ; 0,29	0,055	0,14	-0,01 ; 0,29	0,070
Exposition maternelle au bisphénol A au 3 <sup>ème</sup> trim.	1,4	-1,6 ; 4,4	0,37	1,7	-2,0 ; 5,5	0,36	0,06	0,00 ; 0,12	0,056	0,07	0,00 ; 0,13	0,041
Exposition de l'enfant au bisphénol S à 2 mois			0,055			0,082			0,084			0,065
<LOD												
>LOD	6,1	-0,14 ; 12	0,055	6,8	-0,87 ; 15	0,082	0,11	-0,02 ; 0,24	0,084	0,12	-0,01 ; 0,25	0,065
Exposition maternelle à l'oxoMNP au 2 <sup>ème</sup> trim.	-2,4	-5,5 ; 0,71	0,13	-3,3	-7,1 ; 0,53	0,092	-0,10	-0,16 ; -0,04	0,002	-0,10	-0,17 ; -0,04	0,002
Exposition maternelle au cxMNP au 2 <sup>ème</sup> trim.	-3,5	-7,2 ; 0,31	0,072	-4,6	-9,2 ; 0,00	0,050	-0,11	-0,19 ; -0,04	0,004	-0,11	-0,19 ; -0,04	0,005
Exposition de l'enfant au MEOHP à 12 mois	3,8	0,41 ; 7,2	0,028	5,3	1,1 ; 9,6	0,014	0,11	0,04 ; 0,18	0,002	0,10	0,03 ; 0,18	0,005
Exposition de l'enfant au MECPP à 2 mois	13	-2,1 ; 28	0,091	19	0,31 ; 38	0,046	0,02	-0,29 ; 0,32	0,92	0,02	-0,29 ; 0,32	0,91
Exposition de l'enfant au MECPP à 12 mois	3,8	0,05 ; 7,6	0,047	5,5	0,79 ; 10	0,022	0,11	0,03 ; 0,19	0,005	0,11	0,03 ; 0,19	0,010
Exposition de l'enfant au MEHHP à 12 mois	3,8	0,37 ; 7,2	0,030	5,3	1,1 ; 9,6	0,014	0,11	0,04 ; 0,18	0,003	0,10	0,03 ; 0,17	0,006
Exposition de l'enfant au MEHP à 12 mois	6,3	2,6 ; 10	<0,001	8,4	3,8 ; 13	<0,001	0,13	0,05 ; 0,21	0,001	0,12	0,04 ; 0,20	0,003
Exposition de l'enfant au MMCHP à 2 mois	15	3,6 ; 25	0,010	19	5,1 ; 32	0,008	0,04	-0,18 ; 0,26	0,71	0,04	-0,18 ; 0,27	0,71
Exposition de l'enfant au MnBP à 12 mois	4,0	0,12 ; 7,9	0,043	5,7	0,91 ; 10	0,020	0,10	0,02 ; 0,18	0,017	0,09	0,01 ; 0,18	0,026
Exposition de l'enfant au MiBP à 12 mois	4,4	0,90 ; 7,8	0,014	5,5	1,2 ; 9,8	0,012	0,09	0,02 ; 0,17	0,010	0,09	0,01 ; 0,16	0,020
Exposition de l'enfant au MBzP à 12 mois	2,0	-0,50 ; 4,5	0,12	2,8	-0,31 ; 5,8	0,078	0,05	0,00 ; 0,10	0,049	0,05	0,00 ; 0,10	0,073
Exposition de l'enfant au MEP à 12 mois	3,6	0,26 ; 7,0	0,035	5,2	1,1 ; 9,4	0,013	0,11	0,04 ; 0,18	0,002	0,12	0,05 ; 0,19	0,001
Exposition de l'enfant au ohMPHP à 2 mois			0,51			0,56			0,025			0,026
<LOD												
>LOD	-3,9	-15 ; 7,8	0,51	-4,2	-19 ; 10	0,56	-0,25	-0,47 ; -0,03	0,025	-0,25	-0,48 ; -0,03	0,026
Exposition de l'enfant au ohMPHP à 12 mois	5,7	1,3 ; 10	0,011	8,4	2,9 ; 14	0,003	0,15	0,06 ; 0,24	0,001	0,16	0,06 ; 0,25	0,001

<sup>1</sup>Correspond au seuil utilisé pour les analyses principales.

<sup>2</sup>Changement dans les indices d'alpha diversité quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multipliée par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 2.

<sup>3</sup>IC : Intervalle de Confiance.

Tableau XVIII : Analyse de sensibilité - Associations ajustées entre les expositions chimiques et la diversité phylogénétique de Faith du microbiote intestinal chez les enfants d'un an de la cohorte SEPAGES, en utilisant deux seuils de raréfaction différents.

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	Diversité phylogénétique de Faith					
	Seuil 5 000 (n=350) <sup>1</sup>			Seuil 10 000 (n=339)		
	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Exposition maternelle à l'éthylparabène au 3<sup>ème</sup> trim.</b>	-6,4	-12 ; -0,33	0,039	-5,6	-13 ; 1,6	0,13
<b>Exposition de l'enfant au butylparabène à 2 mois</b>			0,040			0,050
<LOD	—	—		—	—	
>LOD	21	1,0 ; 42	0,040	24	0,04 ; 48	0,050
<b>Exposition maternelle au bisphénol A au 3<sup>ème</sup> trim.</b>	4,9	-3,6 ; 13	0,26	6,0	-4,0 ; 16	0,24
<b>Exposition de l'enfant au bisphénol S à 2 mois</b>			0,043			0,14
<LOD	—	—		—	—	
>LOD	18	0,57 ; 35	0,043	16	-5,0 ; 36	0,14
<b>Exposition maternelle à l'oxoMiNP au 2<sup>ème</sup> trim.</b>	-7,0	-16 ; 1,8	0,12	-9,4	-20 ; 0,76	0,070
<b>Exposition maternelle au cxMiNP au 2<sup>ème</sup> trim.</b>	-10	-21 ; 0,54	0,063	-14	-26 ; -1,2	0,031
<b>Exposition de l'enfant au MEOHP à 12 mois</b>	12	2,4 ; 22	0,015	16	4,2 ; 27	0,008
<b>Exposition de l'enfant au MECPP à 2 mois</b>	40	-2,8 ; 83	0,066	50	0,62 ; 98	0,047
<b>Exposition de l'enfant au MECPP à 12 mois</b>	12	1,3 ; 22	0,027	16	3,7 ; 29	0,011
<b>Exposition de l'enfant au MEHHP à 12 mois</b>	12	2,1 ; 21	0,017	15	4,1 ; 27	0,008
<b>Exposition de l'enfant au MEHP à 12 mois</b>	18	6,9 ; 28	0,001	22	10 ; 35	<0,001
<b>Exposition de l'enfant au MMCHP à 2 mois</b>	43	12 ; 73	0,007	49	14 ; 85	0,007
<b>Exposition de l'enfant au MnBP à 12 mois</b>	12	1,0 ; 23	0,032	15	2,4 ; 28	0,020
<b>Exposition de l'enfant au MiBP à 12 mois</b>	13	2,9 ; 22	0,011	15	3,6 ; 27	0,010
<b>Exposition de l'enfant au MBzP à 12 mois</b>	6,3	-0,79 ; 13	0,081	7,0	-1,2 ; 15	0,10
<b>Exposition de l'enfant au MEP à 12 mois</b>	10	0,63 ; 20	0,037	15	3,5 ; 26	0,010
<b>Exposition de l'enfant au ohMPHP à 2 mois</b>			0,57			0,55
<LOD	—	—		—	—	
>LOD	-9,5	-42 ; 23	0,57	-11	-49 ; 26	0,55
<b>Exposition de l'enfant au ohMPHP à 12 mois</b>	17	4,6 ; 29	0,008	23	8,4 ; 38	0,002

<sup>1</sup>Correspond au seuil utilisé pour les analyses principales.

<sup>2</sup>Changement dans les indices d'alpha diversité quand la concentration de l'exposition d'intérêt est multiplié par la fonction exponentielle, ou comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le Tableau S 2.

<sup>3</sup>IC : Intervalle de Confiance.

## Discussion

### 1. Vue d'ensemble

Dans notre cohorte française couple-enfant, nous avons observé que l'exposition maternelle à l'éthylparabène pendant le deuxième trimestre de la grossesse influençait la diversité phylogénétique de Faith et que l'exposition de l'enfant au butylparabène à 2 mois influençait la richesse spécifique et la diversité phylogénétique de Faith du microbiote des enfants à un an. Les expositions périnatales aux métabolites de phtalates ont perturbé les trois indices de diversité étudiés à l'âge d'un an. L'exposition aux métabolites DiNP au cours du deuxième trimestre, spécifiquement l'oxoMiNP et le cxMiNP, et l'exposition aux métabolites DEP à 2 mois, spécifiquement l'ohMPHP, ont été associées à une diminution de l'indice d' $\alpha$ -diversité de Shannon. Les métabolites du DEHP (à l'exception du MMCHP), les expositions aux métabolites DnBP, DiBP et DEP à 12 mois étaient tous associés à une augmentation des trois indices d' $\alpha$  diversité dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an.

Les expositions périnatales aux phénols, en particulier à l'éthylparabène au cours du troisième trimestre de la grossesse, au bisphénol A à 12 mois, à l'oxybenzone au cours du troisième trimestre et à 2 mois, étaient associées à une augmentation de l'abondance relative du phylum des Firmicutes, tandis que seule l'exposition à l'éthylparabène au cours du troisième trimestre de la grossesse était également associée à une augmentation de l'abondance relative de *Blautia*, le genre principal des Firmicutes. L'exposition maternelle au triclosan pendant le deuxième trimestre de la grossesse était associée à une augmentation du genre *Blautia* dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. Nous n'avons pas observé d'associations claires entre les expositions périnatales aux phénols et les abondances relatives des phyla Actinobacteria et Bacteroidetes et de leurs principaux genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, respectivement, à l'exception de l'exposition maternelle à l'oxybenzone au cours du deuxième trimestre de la grossesse, qui était associée à une augmentation du phylum Actinobacteria et de son genre principal *Bifidobacterium*. Les expositions postnatales aux phénols, en particulier à l'éthylparabène et au propylparabène à 12 mois, à l'oxybenzone à 2 mois et au triclosan à 2 et 12 mois, ont été associées à une diminution de l'abondance relative du phylum des protéobactéries et à une diminution de l'abondance relative d'*Escherichia Shigella*, son principal genre, dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an. Les expositions aux PFCs pendant le deuxième trimestre de la grossesse, en particulier le PFHxS, le PFOS, le PFHpS et le PFHpA, ont été associées à une diminution de l'abondance relative du genre *Escherichia Shigella* ; et le PFNA a été associé à une augmentation de l'abondance relative du phylum Actinobacteria et de son principal genre *Bifidobacterium*. Enfin, l'exposition périnatale aux métabolites de phtalates a induit des

perturbations dans la composition du microbiote intestinal d'un enfant d'un an. Plusieurs expositions aux métabolites de phtalates ont induit une augmentation de l'abondance relative du phylum des Firmicutes (MEOHP, MECPP, MEHHP, MiBP, ohMPPH à 12 mois ; MBzP à 2 mois et MEP pendant le deuxième trimestre de la grossesse) mais pas de son principal genre *Blautia*. L'abondance relative du phylum Actinobacteria et du genre *Bifidobacterium* dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an a diminué avec l'exposition au MEHP pendant le troisième trimestre de la grossesse et l'exposition à l'oxoMINCH à 2 mois, et a augmenté avec les expositions à l'ohMINCH et à l'oxoMINCH à 12 mois. Le phylum Bacteroidetes et son principal genre *Bacteroides* à un an ont augmenté avec l'exposition au MECPP à 2 mois et ont diminué avec les expositions au MBzP et au MEP pendant le deuxième trimestre de la grossesse. L'abondance relative du phylum des protéobactéries dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an a diminué avec quelques expositions postnatales aux métabolites de phtalates (métabolites MEHP et DINCH à 12 mois, et MnBP à 2 mois).

## 2. Comparaison avec la littérature

Peu d'études épidémiologiques ont analysé l'effet du triclosan sur la composition et la diversité du microbiote dans la petite enfance. Bever et *al.* (63) ont cherché à vérifier l'hypothèse selon laquelle la présence de triclosan dans le lait maternel est corrélée à des changements dans le microbiome du nourrisson. Un total de 31 échantillons de lait maternel et de selles de nourrissons, prélevés entre 8 et 13 semaines après l'accouchement, ont été analysés pour déterminer l'exposition au triclosan et la composition du microbiome fécal respectivement. Dans leur analyse d'alpha diversité, les échantillons de selles des nourrissons nourris au lait maternel avec des niveaux détectables de triclosan présentaient une diversité alpha significativement plus faible selon l'indice de Shannon ( $p = 0,025$ ), mais pas selon l'indice Chao1 ( $p = 0,97$ ). Cela suggère que si l'exposition au lait maternel contenant des niveaux détectables de triclosan n'a pas réduit la richesse (nombre total d'OTU) évaluée par l'indice Chao1, elle a entraîné une réduction de l'uniformité (indice Shannon). Ces résultats sont difficiles à comparer aux nôtres car nous n'avons pas étudié le microbiote intestinal d'enfants à la même période de développement et parce que nous n'avons pas dosé le triclosan dans la même matrice biologique. De plus, cette étude présente plusieurs limites car elle est basée sur un petit échantillon, le dosage du triclosan dans le lait maternel présente un intérêt limité car le lait maternel n'est peut-être pas la seule source d'exposition des nourrissons, et parce que les voies principales d'élimination du triclosan chez l'homme sont l'urine et les fèces. Ribado et *al.* (62) ont testé si l'exposition au triclosan dans certains produits ménagers et d'hygiène corporelle perturbait les communautés microbiennes des mères et de leurs nourrissons dans une étude randomisée avec des produits

ménagers et d'hygiène corporelle contenant du triclosan pendant la première année suivant la naissance. La randomisation dans le groupe triclosan (n=17 ménages) n'a pas été associée à une diminution de la diversité du microbiote intestinal (indice de Shannon) et de la richesse des espèces (indice Chao1) chez les nourrissons lors des visites effectuées à 2, 6 ou 10 mois après la naissance. Dans notre étude, l'exposition pré ou post-natale au triclosan n'était pas non plus associée à des changements significatifs dans la richesse ou la diversité du microbiote intestinal de l'enfant d'un an. Cependant, leurs résultats sont en désaccord avec les nôtres concernant les effets de l'exposition au triclosan sur les abondances des taxons bactériens. Ils ont comparé les taxons selon les tertiles supérieurs et inférieurs des niveaux de triclosan urinaire à 6 mois, sans tenir compte du groupe d'affectation. Les nourrissons ayant des niveaux de triclosan plus élevés ont montré un enrichissement statistiquement significatif du phylum Proteobacteria dans leurs échantillons de selles, et *Bacteroides fragilis* était enrichi chez les nourrissons ayant des niveaux de triclosan plus faibles (p-value ajustée < 0,1). Inversement, dans notre étude, l'exposition au triclosan à 2 et 12 mois a diminué l'abondance relative des protéobactéries et n'a pas été associée de manière significative aux perturbations de l'abondance relative du genre *Bacteroides* dans le microbiote intestinal des enfants d'un an. Il est difficile de dire si ce manque de concordance est dû à une faible puissance ou à de faibles niveaux d'exposition dans l'étude de Ribaldo et *al.* ou à la mesure de l'exposition dans la nôtre. Dans une étude croisée randomisée en double aveugle de Poole et *al.* (64), 16 participants au total ont reçu des produits ménagers et d'hygiène contenant du triclosan et du triclocarban ou ne contenant pas de triclosan/triclocarban pendant 4 mois, puis ont reçu les autres produits pendant 4 mois supplémentaires. Bien qu'il y ait eu une différence significative entre les concentrations de triclosan dans l'urine entre les phases exposées et non exposées, aucune différence n'a été trouvée dans la composition du microbiote dans les échantillons de selles prélevés pendant la seconde moitié de chaque période. Les niveaux de bactéries du genre *Bacteroides* ont diminué dans la phase triclosan mais aucune de ces associations n'était significative après correction pour comparaison multiple. Bien que cette étude soit limitée par la petite taille de l'échantillon et l'administration imprécise de triclosan, ses résultats sont cohérents avec les nôtres.

À notre connaissance, aucune étude épidémiologique antérieure n'a examiné l'effet de l'exposition aux bisphénols ou aux parabènes sur le microbiote intestinal des enfants. Pour cette raison, nous avons comparé nos résultats avec ceux d'études toxicologiques sur des modèles animaux. Dans notre étude, nous n'avons trouvé aucune association significative entre les expositions au BPA et les indices de diversité alpha, mais l'exposition au BPA à 12 mois était positivement associée à l'abondance relative du phylum Firmicutes dans le microbiote intestinal des enfants d'un an. Des études antérieures sur le BPA réalisées sur des modèles animaux à

différentes doses ont également révélé une modification de l'abondance relative des bactéries de la famille des Firmicutes, comme les *Ruminococcaceae* et les *Lachnospiraceae*, qui produisent des acides gras à chaîne courte (75,76,102). Une diminution des Bifidobactéries et de certains groupes de *Clostridia* a également été observée en réponse à une exposition périnatale au BPA (75,78). Un changement dans la composition bactérienne des Bacteroidetes vers les Firmicutes a été précédemment identifié comme un marqueur du risque cardiométabolique (103) et une diminution des *Bifidobacteria* et de certains groupes de *Clostridia* sont liés à l'obésité et au diabète (78,104). Dans notre étude, nous n'avons pas observé de diminution des *Bifidobacterium* au niveau du genre avec l'exposition périnatale au BPA. Outre les questions liées à la puissance et à l'erreur de classification de l'exposition (ce qui est préoccupant étant donné les très fortes variations intra-sujet du bisphénol A), cela pourrait s'expliquer par le fait que les enfants SEPAGES d'un an n'ont pas encore un microbiote mature.

Concernant les PFCs, Iszatt et al. (52) ont étudié l'effet des toxiques environnementaux présents dans le lait maternel, notamment les PFCs, de 267 mères et la composition du microbiote intestinal de leurs nourrissons à un mois. Ils ont mis en évidence que le PFOS était associé à une moindre diversité phylogénétique (-5%, IC : -9 ; -1%), et richesse spécifique (-7%, IC : -12 ; -1%). Notre étude ne confirme pas les résultats d'Iszatt et al. à deux mois, l'exposition maternelle aux PFOS pendant le deuxième trimestre de la grossesse n'était pas significativement associée à la richesse spécifique et à la diversité du microbiote intestinal des enfants SEPAGES à un an, mais le PFHxS ( $\beta = -3,2$ , CI : -6,1 ; -0,3), le PFOS ( $\beta = -3,8$ , CI : -6,8, -0,8), le PFHpS ( $\beta = -2,8$ , CI : -5,6, -0,07) et le PFHpA ( $\beta = -3,9$ , CI : -7,7, -0,09) au cours du deuxième trimestre de la grossesse étaient associés à une diminution de l'abondance relative du genre *Escherichia Shigella* chez les enfants SEPAGES à un an. Cependant, le microbiote n'a pas été évalué à la même période, les expositions ont été évaluées dans différentes matrices biologiques et à différentes périodes dans les deux études, ce qui limite la comparabilité. D'autres études sur l'influence de l'exposition prénatale aux PFCs sur le microbiote intestinal devraient être menées à partir de méconium et de selle à deux mois chez les enfants de la cohorte SEPAGES.

Dans une étude de cohorte prospective de Yang et al. (73), des nouveau-nés souffrant de détresse respiratoire qui ont reçu des perfusions intraveineuses du 1<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> jour postnatal ont été inscrits dans le groupe DEHP (n = 15), et des nouveau-nés qui n'ont pas reçu de perfusions intraveineuses durant cette période ont été inscrits dans le groupe témoin (n = 10). L'analyse des métabolites de phtalates urinaires a révélé que les concentrations calculées de DEHP des nouveau-nés traités étaient plus élevées que celles du groupe témoin (p = 0,0001). L'exposition au DEHP a modifié les communautés bactériennes en terme de diversité bêta, avec notamment

une diminution de *Rothia sp.* et de *Bifidobacterium longum* dans le groupe traité au DEHP. Dans notre étude, nous n'avons pas testé l'effet de l'exposition au DEHP sur le genre *Rothia*, en raison de sa très faible abondance relative dans le microbiote intestinal de l'enfant d'un an, mais nous avons constaté que l'exposition au MEHP, un métabolite du DEHP, pendant le troisième trimestre de la grossesse était significativement associée à une diminution du phylum Actinobacteria et du genre *Bifidobacterium*. D'autres expositions à des métabolites du DEHP (en particulier le MEOHP, le MEHHP et le MMCHP) au cours du troisième trimestre de la grossesse ont également eu tendance à diminuer l'abondance relative du genre *Bifidobacterium* dans notre étude ( $p < 0,1$ ).

### 3. Plausibilité biologique

Nous avons étudié les effets du triclosan sur le microbiote intestinal en raison de ses propriétés antimicrobiennes. Une grande variété d'effets néfastes sur la santé a été signalé dans des études animales en relation avec l'exposition au triclosan, notamment des perturbations endocriniennes, des cancers, une baisse de la fertilité et une diminution de la fonction immunitaire. (105). Le triclosan est connu pour être utilisé dans les produits cosmétiques et de soins personnels, tels que les savons, les déodorants ou les dentifrices, où il peut encore être utilisé comme agent conservateur et antimicrobien. Il est utilisé dans de nombreux produits ménagers tels que les détergents. Dans les établissements de santé, il est présent dans les antiseptiques et les désinfectants. Au sein de l'Union Européenne, le triclosan ne peut être utilisé dans les denrées alimentaires et les produits de rasage, mais il est autorisé dans les cosmétiques à une concentration maximale de 0,3 % et dans les bains de bouche à une concentration maximale de 0,2 %. La déclaration de Florence sur le triclosan et le triclocarban (106) explique la préoccupation concernant l'utilisation du triclosan, en partie parce que l'utilisation excessive de ce produit chimique peut contribuer à la résistance aux antibiotiques et antimicrobiens (107–110) et modifier le microbiome (66). L'enrichissement en protéobactéries a été associé mais n'est pas directement corrélé à une augmentation des gènes de résistance aux antibiotiques dans le microbiote intestinal humain, indépendamment de l'exposition aux antibiotiques (111). Cela suggère que les espèces de protéobactéries n'hébergent pas nécessairement des gènes de résistance aux antibiotiques dans le microbiome intestinal, mais que leur expansion peut servir de marqueur pour une résistance accrue aux antibiotiques dans une communauté. Le triclosan peut être absorbé et atteindre la circulation systémique par la muqueuse de la cavité buccale (112), par exposition cutanée à travers la peau (113,114), et, après une exposition orale, par le tractus gastro-intestinal (112,115,116). Le foie est l'organe présentant la plus forte concentration

de triclosan. Le tissu adipeux présente la deuxième plus forte concentration, suivi du cerveau (117). Le foie est le principal organe métabolisant le triclosan ; cependant, une petite quantité est métabolisée dans la peau. Le triclosan est excrété principalement par ses conjugués (114,116), sa principale voie d'élimination chez l'homme est l'urine et l'élimination fécale est la voie secondaire (115,116). Concernant son mécanisme d'action, il s'agit d'un agent antimicrobien à large spectre et son action est principalement bactériostatique ou fongistatique, de faibles concentrations inhibant la croissance de nombreuses bactéries Gram positives (y compris certaines mycobactéries) et négatives. Le triclosan est actif sur les membranes (118) mais des études ont également indiqué que ses propriétés d'inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et d'autres bactéries proviennent du fait qu'il bloque la biosynthèse des lipides en inhibant spécifiquement l'énoyl-acyl carrier protein (ACP) réductase NADH-dépendante, FabI (119). FabI est un polypeptide chez les plantes et les bactéries (y compris les mycobactéries) mais fait partie d'un polypeptide complexe chez les animaux et les champignons. En microbiologie, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration la plus faible d'un agent antibactérien, qui empêche la croissance visible d'une ou plusieurs bactéries, et la concentration minimale bactéricide (CMB) est la concentration minimale d'un agent antibactérien qui entraîne la mort de la bactérie. Plus la CMI est proche de la CMB, plus le composé est bactéricide. Le spectre du triclosan comprend une activité élevée (CMI faibles souvent de l'ordre de 0,01-0,1 mg/L) contre les staphylocoques, certains streptocoques, certaines mycobactéries, *Escherichia coli* et *Proteus spp.* Les entérocoques sont beaucoup moins sensibles que les staphylocoques, et *Pseudomonas aeruginosa* est résistant (120).

Les parabènes sont utilisés comme agents conservateurs dans les cosmétiques et les produits de soins personnels en raison de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques, ainsi que dans les aliments ou les produits pharmaceutiques. Les contacts cutanés avec des cosmétiques ou des produits de soins corporels contenant des parabènes représentent l'une des voies d'exposition potentielles pour la population générale. L'exposition peut également se produire par voie orale lors de la consommation d'aliments ou de produits pharmaceutiques contenant des parabènes ou lors de l'ingestion de poussière domestique (121). Cependant, l'utilisation des parabènes dans l'industrie alimentaire diminue dans l'Union Européenne en raison de réglementations plus strictes (le propylparabène a été retiré de la liste des additifs alimentaires autorisés). La contamination de l'eau par les parabènes semble être principalement due à leur utilisation dans les cosmétiques et les produits de soins personnels. Après une exposition orale, les parabènes sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal, puis distribués dans le corps humain sans se bioaccumuler. Ils sont ensuite hydrolysés en acide para-

hydroxybenzoïque, le principal métabolite, par des estérases présentes dans la peau, le foie et les muqueuses digestives et respiratoires. L'acide para-hydroxybenzoïque est ensuite excrété soit directement dans l'urine, soit après sulfo- ou glucuroconjugaison ou conjugaison à la glycine (122). Chez le lapin, le méthylparabène absorbé par voie orale est majoritairement (86%) éliminé dans les 24 heures sous forme d'acide para-hydroxybenzoïque ou de ses conjugués. Seuls 0,2 à 0,9 % de la dose administrée sont présents sous forme inchangée dans l'urine. Chez des animaux de laboratoire, il a été observé que l'éthylparabène et le propylparabène ingérés sont complètement éliminés après 72 heures (122). Chez l'homme, les parabènes peuvent être hydrolysés en acide para-hydroxybenzoïque avant l'excrétion urinaire, mais ils peuvent également être excrétés intacts sous forme d'esters (123). La fraction des parabènes excrétée sous forme de "parabènes parents" (libres ou conjugués) par rapport à la fraction excrétée sous forme d'acide para-hydroxybenzoïque n'est pas connue. Les parabènes sont stables, efficaces dans une large gamme de pH et actifs contre un large spectre de micro-organismes. On suppose qu'ils agissent en perturbant les processus de transport membranaire ou en inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN ou de certaines enzymes clés, comme les ATPases et les phosphotransférases, chez certaines espèces bactériennes (124). Depuis juillet 2013, les produits cosmétiques vendus sur le marché de l'Union Européenne doivent être conformes au règlement n°1223/2009 du Parlement et du Conseil de novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Les parabènes figurent à l'annexe V du règlement cosmétique (liste des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques). Cette annexe autorise une concentration maximale de 0,4% pour l'éthylparabène et le méthylparabène, 0,14% pour le butyl- et le propyl-parabène et 0,8% pour un mélange d'esters (125).

Les bisphénols sont des produits chimiques de synthèse utilisés principalement dans la production de polycarbonates et de résines époxy. Le bisphénol A est défini comme un perturbateur endocrinien par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union Européenne, "préssumé toxique pour la reproduction" et classé comme substance extrêmement préoccupante (SVHC) par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Il est soupçonné d'être associé à de nombreuses maladies (diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, respiratoires et rénales, et cancers). Les bisphénols S sont utilisés depuis plusieurs années comme alternative au BPA. Les données sur la toxicité du bisphénol S manquent encore, mais certaines études montrent qu'il joue un rôle de perturbateur endocrinien similaire à celui du BPA. Les études de toxicocinétique orale chez l'homme indiquent que le BPA est absorbé de manière importante, rapide et presque complète, plus de 80% de la dose ingérée étant métabolisée par conjugaison pour former principalement du BPA-glucuronide et du BPA-sulfate dans les 5 heures suivant

l'exposition (126). La glucuronidation se produit principalement dans l'intestin et est catalysée par l'enzyme codée par le gène UGT 2B15, dont le polymorphisme peut expliquer les différences interindividuelles dans la capacité à métaboliser le BPA (127). Le BPA-conjugué est distribué dans tous les tissus, sans affinité pour un organe particulier. Le pic plasmatique est atteint en 80 minutes et la concentration diminue de façon exponentielle (temps de demi-vie = 89 minutes). Le glucuronide est libéré par le foie dans la circulation systémique et excrété dans l'urine. Chez la femme enceinte, le BPA traverse la barrière placentaire et les concentrations mesurées dans le tissu fœtal sont du même ordre de grandeur que celles mesurées chez la mère (126). Le BPA se retrouve facilement dans la circulation fœtale en raison de sa faible affinité pour l' $\alpha$ -fœtoprotéine, et la  $\beta$ -glucuronidase présente dans le placenta et le foie fœtal est susceptible d'entraîner la déconjugaison du BPA et donc l'exposition du fœtus au BPA libre (128). Comme le BPA, le BPS est métabolisé en glucuronides par les enzymes UGT et est rapidement éliminé dans les urines. Les bisphénols sont principalement éliminés par voie urinaire sous leur forme conjuguée, de manière diphasique avec une première phase d'élimination rapide en 4,5-8,5 heures après exposition orale, puis une seconde phase d'élimination plus lente : entre 8,5 et 24 heures (126).

Les PFCs sont un groupe de produits chimiques fabriqués par l'homme, utilisés dans un large éventail d'applications en tant qu'agents antitaches, anti-graisse et hydrofuges. Les PFCs sont présents dans les emballages, les assiettes en papier, les tapis résistants aux taches, les solutions de nettoyage de tapis, les liquides de lavage de pare-brise et les mousses anti-incendie, ainsi que dans certains adhésifs, cosmétiques, produits pharmaceutiques, électroniques, produits de nettoyage, cires, insecticides et peintures (129). Depuis 2009, le PFOS et ses dérivés sont inclus dans la Convention internationale de Stockholm visant à éliminer leur utilisation. Le PFOS fait déjà l'objet de restrictions dans l'UE depuis plus de 10 ans, en vertu du règlement de l'Union européenne sur les polluants organiques persistants (POP). En outre, la Convention de Stockholm réglemente l'élimination mondiale du PFOA, de ses sels et des composés apparentés au PFOA. Le PFOA est interdit en vertu du règlement sur les POP depuis le 4 juillet 2020. Il est envisagé d'inclure l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et les composés apparentés dans la Convention de Stockholm et de procéder à leur élimination mondiale. Le PFOS et le PFOA sont facilement absorbés par l'intestin. Contrairement à la plupart des produits chimiques persistants, ils se lient aux protéines plutôt qu'aux lipides et se distribuent principalement dans le sérum sanguin, les reins et le foie (130). Plusieurs PFCs ont été mesurés dans le sang du cordon ombilical humain, ce qui indique qu'ils peuvent traverser le placenta (131,132). Le PFOS et le PFOA sont faiblement éliminés et ne sont pas métabolisés. Les demi-vies humaines sont d'environ 5,4 ans pour le PFOS et 3,8 ans pour le PFOA (129). En raison de

leur utilisation répandue et de leur persistance, presque toute la population générale a maintenant des niveaux détectables de PFCs dans le sang (133,134).

Les phtalates sont des substances chimiques présentes dans de nombreux produits de consommation (emballages alimentaires, jouets, revêtements de sol en vinyle, cosmétiques, produits d'entretien ménager, peintures, etc.) Ils sont considérés comme des perturbateurs endocriniens par le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la santé. La plupart des phtalates sont également classés comme toxiques pour la reproduction (catégorie 1B) dans le cadre du règlement européen 1272/2008, relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Des effets sont suspectés sur le système reproducteur masculin et sur la fonction thyroïdienne. L'exposition prénatale pourrait perturber le développement de certains tissus ou organes, avec des conséquences sanitaires possibles à l'âge adulte, voire après plusieurs générations, par des mécanismes épigénétiques. En France, l'utilisation des phtalates est réglementée par la réglementation REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), des réglementations européennes adaptées en lois françaises et d'autres décrets spécifiques à la France. Les restrictions varient en fonction du type de produit concerné. Par exemple, pour les jouets et articles de puériculture, la décision de la Commission du 7 décembre 1999 (1999/815/CE) puis la directive 2005/84/CE ont interdit la mise sur le marché de jouets et articles de puériculture en PVC souple contenant du DINP, DEHP, DBP, DIDP, Di-n-octyl phtalate (DNOP) et BBP. L'utilisation large et variée des phtalates est susceptible d'entraîner une contamination omniprésente de l'environnement. Ainsi, l'exposition aux phtalates peut être liée à l'alimentation, à l'air intérieur ou au contact direct avec les équipements et produits dans lesquels ils sont présents. L'absorption des phtalates dépend de plusieurs facteurs, notamment de la dose, de la voie d'exposition et du poids moléculaire du composé (70). L'absorption orale des phtalates est rapide et presque complète. Chez l'homme, l'absorption digestive est d'environ 75% pour le DEHP et de plus de 90% pour le DnBP et le DiBP, 24 heures après l'exposition (135). L'absorption cutanée concerne principalement les phtalates de faible poids moléculaire, tels que le DEP et le DnBP (136). Les phtalates sont rapidement distribués dans le corps sans affinité pour un organe ou un tissu particulier et subissent ensuite plusieurs étapes de biotransformation. Tout d'abord, les composés parents sont hydrolysés en monoesters simples, via des estérases présentes notamment dans le tube digestif ou le foie. Ces monoesters sont ensuite oxydés par l'action des mono-oxygénases du cytochrome P450, puis d'autres oxydations sont possibles pour former un oxo-dérivé ou un aldéhyde (70). Les monoesters simples ou oxydés sont le plus souvent éliminés par voie urinaire, sous forme d'acide glucuronique conjugué ou non. Les

phtalates de faible poids moléculaire tels que DEP, DnBP, DiBP ou BBzP sont éliminés sous forme de monoesters simples (MEP, MnBP, MiBP, MBzP) alors que les phtalates de haut poids moléculaire, tels que DEHP ou DiNP, sont principalement éliminés sous forme de métabolites hydroxylés ou oxydés. L'élimination des phtalates est diphasique avec une première phase d'élimination rapide et une seconde phase plus lente après conjugaison à l'acide glucuronique. Selon le métabolite du phtalate, les demi-vies d'élimination sont comprises entre 2 et 48 heures (70,135).

#### **4. Forces et limites**

Notre étude est basée sur une cohorte prospective couple-enfant avec des données de questionnaire riches pour évaluer les facteurs de confusion potentiels. Nous avons procédé à une évaluation approfondie de l'exposition à 3 familles de polluants (phénols, composés perfluorés et phtalates) et les mesures de ces toxiques dans les urines et le sérum nous permettent d'étudier l'ensemble de la période postnatale chez des enfants qui ne sont pas exclusivement allaités au sein. L'ADN bactérien a été extrait d'échantillons fécaux à l'aide d'une technique dont il a été prouvé qu'elle permettait une représentation précise de la communauté microbienne globale (validée par le projet européen MetaHIT et les normes internationales sur le microbiome humain). Bien que, pour les produits chimiques à demi-vie courte et à forte variabilité intra-individuelle tels que le triclosan, les deux semaines de collecte d'urine sur lesquelles nous nous sommes appuyés ne peuvent être considérées comme représentatives de l'exposition au cours des neuf mois de grossesse, mais cette méthodologie a montré, pour une taille d'échantillon donnée, une diminution du biais dans les estimations des effets et une augmentation de la puissance par rapport aux études reposant sur un seul échantillon d'urine par sujet. (91,94). Les mesures inférieures à la limite de détection (LOD) ont été traitées selon l'approche "fill-in", une méthode qui s'est avérée limiter les biais par rapport à l'imputation simple (137). Cette approche n'a pas pu être utilisée pour certaines mesures chimiques, qui présentaient trop de valeurs inférieures à la limite de détection.

Il convient également de reconnaître certaines limites. Tout d'abord, en ce qui concerne les expositions aux PFCs, nous nous sommes concentrés sur la période prénatale (autour de 18 semaines de gestation) sans aucune information sur les expositions postnatales. L'exposition aux phénols et aux phtalates dans la cohorte SEPAGES a été étudiée plus finement, autour de 18 et 34 semaines de gestation pour les expositions prénatales, et autour de 2, 12 et 36 mois pour les expositions postnatales. Ensuite, malgré le fait que les analyses aient été ajustées pour les

facteurs de confusion potentiels, des facteurs de confusion résiduels ne peuvent être écartés. Notamment, l'exposition à d'autres toxiques que les phénols, les composés perfluorés et les phtalates, n'a pas été prise en compte dans cette étude. Cependant, d'autres études ont suggéré que les biomarqueurs de l'exposition aux phénols sont faiblement corrélés avec d'autres polluants (138,139). Enfin, les femmes de la cohorte SEPAGES avaient tendance à avoir un niveau d'éducation plus élevé, à être plus âgées et à fumer moins que la moyenne des femmes enceintes françaises (90). Le manque de représentativité n'est, en général, pas une limite dans les études étiologiques (140).

## Bibliographie

1. Microbiote intestinale (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
2. Intestinal | BIOCODEX BMI PRO [Internet]. | Biocodex Microbiote Institut. [cited 2021 Jun 29]. Available from: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/intestinal>
3. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013 Jan;62(1):146–58.
4. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Jan;14(1):20–32.
5. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 2017 Nov 8;81(4):e00036-17.
6. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*. 2014 Dec;516(7529):94–8.
7. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered*. 2016;7(1):11–20.
8. Schneider S-M, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moyses D, Hinojosa G-C, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6165–9.
9. Turrone F, Ribbera A, Foroni E, van Sinderen D, Ventura M. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008 Jun;94(1):35–50.
10. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690–703.
11. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):56–64.
12. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007 Apr;19(2):59–69.
13. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227–38.
14. Johansson MEV, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñero AM, et al. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe*. 2015 Nov 11;18(5):582–92.
15. Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, Schaffner F, Ostergren-Lundén G, Petersen LC, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature*. 2012 Mar 11;483(7391):627–31.
16. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15451–5.
17. Jakobsson HE, Rodríguez-Piñero AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep*. 2015 Feb;16(2):164–77.
18. Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Apr;294(4):G1060-1069.
19. Reikvam DH, Erofeev A, Sandvik A, Grcic V, Jahnsen FL, Gaustad P, et al. Depletion of murine intestinal microbiota: effects on gut mucosa and epithelial gene expression. *PloS One*. 2011 Mar 21;6(3):e17996.
20. Lutgendorff F, Akkermans LMA, Söderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage. *Curr Mol Med*. 2008 Jun;8(4):282–98.
21. Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:227–56.
22. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 May;31(5):533–42.

23. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2017 Oct;66(4):515–22.
24. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701–12.
25. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*. 2016 Oct;74(10):624–34.
26. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(10):1351–60.
27. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A. Link between *Helicobacter pylori* infection and idiopathic parkinsonism. *Med Hypotheses*. 2000 Aug;55(2):93–8.
28. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs*. 2016 Nov;30(11):1019–41.
29. Principaux repères sur l'autisme, [Internet]. [cited 2021 Jun 29]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
30. Cécile. Qu'est-ce que l'autisme ? [Internet]. Pro Aid Autisme. [cited 2021 Jul 1]. Available from: <http://proaidautisme.org/quest-ce-que-lautisme/>
31. Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang D-W, Adams JB. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26914.
32. Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 14;22(46):10093–102.
33. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013 Dec 19;155(7):1451–63.
34. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Feb;98(2):229–38.
35. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971–5.
36. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008 Sep;138(9):1796S-1800S.
37. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014 Apr;63(4):559–66.
38. Kumbhare SV, Patangia DV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci*. 2019 Jun;44(2):49.
39. Eggesbø M, Moen B, Peddada S, Baird D, Rugtveit J, Midtvedt T, et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2011 Jan;119(1):17–35.
40. Gut Bacteria [Internet]. Physicians Committee for Responsible Medicine. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.pcrm.org/health-topics/gut-bacteria>
41. Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, Jalil F, Khan SR, Larsson P, et al. Intestinal colonization with *Enterobacteriaceae* in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Jul;80(6–7):602–10.
42. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222–7.
43. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007 Jul;5(7):e177.
44. Lu K, Mahub R, Fox JG. Xenobiotics: Interaction with the Intestinal Microflora. *ILAR J*. 2015 Aug 31;56(2):218–27.
45. Santosa S, Farnworth E, Jones PJH. Probiotics and their potential health claims. *Nutr Rev*. 2006 Jun;64(6):265–74.
46. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim H-Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006 Jun;100(6):1171–85.

47. Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:119–42.
48. Lapanje A, Zrimec A, Drobne D, Rupnik M. Long-term Hg pollution-induced structural shifts of bacterial community in the terrestrial isopod (*Porcellio scaber*) gut. *Environ Pollut Barking Essex 1987.* 2010 Oct;158(10):3186–93.
49. Breton J, Massart S, Vandamme P, De Brandt E, Pot B, Foligné B. Ecotoxicology inside the gut: impact of heavy metals on the mouse microbiome. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013 Dec 11;14:62.
50. Liu Y, Li Y, Liu K, Shen J. Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract. *PloS One.* 2014;9(2):e85323.
51. Choi JJ, Eum SY, Rampersaud E, Daunert S, Abreu MT, Toborek M. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect.* 2013 Jun;121(6):725–30.
52. Iszatt N, Janssen S, Lenters V, Dahl C, Stigum H, Knight R, et al. Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome.* 2019 Feb 27;7(1):34.
53. Kish L, Hotte N, Kaplan GG, Vincent R, Tso R, Gänzle M, et al. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. *PloS One.* 2013;8(4):e62220.
54. Joly C, Gay-Quéheillard J, Léké A, Chardon K, Delanaud S, Bach V, et al. Impact of chronic exposure to low doses of chlorpyrifos on the intestinal microbiota in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME) and in the rat. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2013 May;20(5):2726–34.
55. Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, Hafez HM, Krüger M. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr Microbiol.* 2013 Apr;66(4):350–8.
56. Russell AD. Similarities and differences in the responses of microorganisms to biocides. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Nov 1;52(5):750–63.
57. Narrowe AB, Albuti-Lantz M, Smith EP, Bower KJ, Roane TM, Vajda AM, et al. Perturbation and restoration of the fathead minnow gut microbiome after low-level triclosan exposure. *Microbiome.* 2015;3:6.
58. Gao B, Tu P, Bian X, Chi L, Ru H, Lu K. Profound perturbation induced by triclosan exposure in mouse gut microbiome: a less resilient microbial community with elevated antibiotic and metal resistomes. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Jun 12;18(1):46.
59. Gaulke CA, Barton CL, Proffitt S, Tanguay RL, Sharpton TJ. Triclosan Exposure Is Associated with Rapid Restructuring of the Microbiome in Adult Zebrafish. *PloS One.* 2016;11(5):e0154632.
60. Ma Y, Guo Y, Ye H, Zhang J, Ke Y. Perinatal Triclosan exposure in the rat induces long-term disturbances in metabolism and gut microbiota in adulthood and old age. *Environ Res.* 2020 Mar;182:109004.
61. Zhang P, Zheng L, Duan Y, Gao Y, Gao H, Mao D, et al. Gut microbiota exaggerates triclosan-induced liver injury via gut-liver axis. *J Hazard Mater.* 2022 Jan 5;421:126707.
62. Ribado JV, Ley C, Haggerty TD, Tkachenko E, Bhatt AS, Parsonnet J. Household triclosan and triclocarban effects on the infant and maternal microbiome. *EMBO Mol Med.* 2017 Dec;9(12):1732–41.
63. Bever CS, Rand AA, Nording M, Taft D, Kalanetra KM, Mills DA, et al. Effects of triclosan in breast milk on the infant fecal microbiome. *Chemosphere.* 2018 Jul;203:467–73.
64. Poole AC, Pischel L, Ley C, Suh G, Goodrich JK, Haggerty TD, et al. Crossover Control Study of the Effect of Personal Care Products Containing Triclosan on the Microbiome. *mSphere.* 2016 May 18;1(3):e00056-15.
65. SPF. Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014-2016: results from the Esteban study [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/exposure-of-the-french-population-to-bisphenols-phthalates-parabens-glycol-ethers-brominated-flame-retardants-and-perfluorinated-compounds-in>
66. Hu J, Raikhel V, Gopalakrishnan K, Fernandez-Hernandez H, Lambertini L, Manservigi F, et al. Effect of postnatal low-dose exposure to environmental chemicals on the gut microbiome in a rodent model. *Microbiome.* 2016 Jun 14;4(1):26.
67. Substances perfluoroalkylées (PFAS) - ECHA [Internet]. [cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>

68. SPF. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-composes-perfluores-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
69. Zhang L, Rimal B, Nichols RG, Tian Y, Smith PB, Hatzakis E, et al. Perfluorooctane sulfonate alters gut microbiota-host metabolic homeostasis in mice. *Toxicology*. 2020 Feb 15;431:152365.
70. SPF. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
71. Phthalates - ECHA [Internet]. [cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/phthalates>
72. Phthalates Factsheet | National Biomonitoring Program | CDC [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 11]. Available from: [https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates\\_FactSheet.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates_FactSheet.html)
73. Yang Y-N, Yang Y-CSH, Lin I-H, Chen Y-Y, Lin H-Y, Wu C-Y, et al. Phthalate exposure alters gut microbiota composition and IgM vaccine response in human newborns. *Food Chem Toxicol*. 2019 Oct 1;132:110700.
74. Ni Y, Hu L, Yang S, Ni L, Ma L, Zhao Y, et al. Bisphenol A impairs cognitive function and 5-HT metabolism in adult male mice by modulating the microbiota-gut-brain axis. *Chemosphere*. 2021 Nov;282:130952.
75. Lai K-P, Chung Y-T, Li R, Wan H-T, Wong CK-C. Bisphenol A alters gut microbiome: Comparative metagenomics analysis. *Environ Pollut Barking Essex 1987*. 2016 Nov;218:923–30.
76. Diamante G, Cely I, Zamora Z, Ding J, Blencowe M, Lang J, et al. Systems toxicogenomics of prenatal low-dose BPA exposure on liver metabolic pathways, gut microbiota, and metabolic health in mice. *Environ Int*. 2020 Nov 19;146:106260.
77. Feng D, Zhang H, Jiang X, Zou J, Li Q, Mai H, et al. Bisphenol A exposure induces gut microbiota dysbiosis and consequent activation of gut-liver axis leading to hepatic steatosis in CD-1 mice. *Environ Pollut Barking Essex 1987*. 2020 Oct;265(Pt A):114880.
78. Malaisé Y, Menard S, Cartier C, Gaultier E, Lasserre F, Lencina C, et al. Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Sci Rep*. 2017 Nov 3;7(1):14472.
79. Javurek AB, Spollen WG, Johnson SA, Bivens NJ, Bromert KH, Givan SA, et al. Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. *Gut Microbes*. 2016 Sep 13;7(6):471–85.
80. Reddivari L, Veeramachaneni DNR, Walters WA, Lozupone C, Palmer J, Hewage MKK, et al. Perinatal Bisphenol A Exposure Induces Chronic Inflammation in Rabbit Offspring via Modulation of Gut Bacteria and Their Metabolites. *mSystems*. 2017 Oct;2(5):e00093-17.
81. Gomez MV, Dutta M, Suvorov A, Shi X, Gu H, Mani S, et al. Early Life Exposure to Environmental Contaminants (BDE-47, TBBPA, and BPS) Produced Persistent Alterations in Fecal Microbiome in Adult Male Mice. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2021 Jan 6;179(1):14–30.
82. Su H, Yuan P, Lei H, Zhang L, Deng D, Zhang L, et al. Long-term chronic exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces obesity via disruption of host lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Chemosphere*. 2022 Jan 1;287:132414.
83. Fu X, Han H, Li Y, Xu B, Dai W, Zhang Y, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure induces female reproductive toxicity and alters the intestinal microbiota community structure and fecal metabolite profile in mice. *Environ Toxicol*. 2021 Jun;36(6):1226–42.
84. Yu Z, Shi Z, Zheng Z, Han J, Yang W, Lu R, et al. DEHP induce cholesterol imbalance via disturbing bile acid metabolism by altering the composition of gut microbiota in rats. *Chemosphere*. 2021 Jan 1;263:127959.
85. Fan Y, Qin Y, Chen M, Li X, Wang R, Huang Z, et al. Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism. *J Hazard Mater*. 2020 Mar 5;385:121534.
86. Zhao T-X, Wei Y-X, Wang J-K, Han L-D, Sun M, Wu Y-H, et al. The gut-microbiota-testis axis mediated by the activation of the Nrf2 antioxidant pathway is related to prepuberal steroidogenesis disorders induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ Sci Pollut Res*. 2020 Oct 1;27(28):35261–71.

87. Deng Y, Yan Z, Shen R, Wang M, Huang Y, Ren H, et al. Microplastics release phthalate esters and cause aggravated adverse effects in the mouse gut. *Environ Int.* 2020 Oct 1;143:105916.
88. Xiong Z, Zeng Y, Zhou J, Shu R, Xie X, Fu Z. Exposure to dibutyl phthalate impairs lipid metabolism and causes inflammation via disturbing microbiota-related gut-liver axis. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2020 Dec 29;52(12):1382–93.
89. Zhang T, Zhou X, Zhang X, Ren X, Wu J, Wang Z, et al. Gut microbiota may contribute to the postnatal male reproductive abnormalities induced by prenatal dibutyl phthalate exposure. *Chemosphere.* 2022 Jan 1;287:132046.
90. Lyon-Caen S, Siroux V, Lepeule J, Lorimier P, Hainaut P, Mossuz P, et al. Deciphering the Impact of Early-Life Exposures to Highly Variable Environmental Factors on Foetal and Child Health: Design of SEPAGES Couple-Child Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Oct 14;16(20):E3888.
91. Vernet C, Philippat C, Agier L, Calafat AM, Ye X, Lyon-Caen S, et al. An Empirical Validation of the Within-subject Biospecimens Pooling Approach to Minimize Exposure Misclassification in Biomarker-based Studies. *Epidemiol Camb Mass.* 2019 Sep;30(5):756–67.
92. Haug LS, Thomsen C, Becher G. A sensitive method for determination of a broad range of perfluorinated compounds in serum suitable for large-scale human biomonitoring. *J Chromatogr A.* 2009 Jan 16;1216(3):385–93.
93. Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Frøshaug M, Broadwell SL, Becher G. Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environ Sci Technol.* 2010 Dec 15;44(24):9550–6.
94. Perrier F, Giorgis-Allemand L, Slama R, Philippat C. Within-subject Pooling of Biological Samples to Reduce Exposure Misclassification in Biomarker-based Studies. *Epidemiol Camb Mass.* 2016 May;27(3):378–88.
95. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles M-A, Slama R, et al. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiol Camb Mass.* 2014 Sep;25(5):625–35.
96. Sabaredzovic A, Sakhi AK, Brantsæter AL, Thomsen C. Determination of 12 urinary phthalate metabolites in Norwegian pregnant women by core-shell high performance liquid chromatography with on-line solid-phase extraction, column switching and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2015 Oct 1;1002:343–52.
97. Suzuki K. The developing world of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis.* 2018 Jun;9(3):266–9.
98. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet Lond Engl.* 2018 May 5;391(10132):1842–52.
99. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;26(5):627–39.
100. Integrated Microbiome Resource (IMR) [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <http://imr.bio/about.html>
101. Faith DP. Conservation evaluation and phylogenetic diversity. *Biol Conserv.* 1992 Jan 1;61(1):1–10.
102. Xu J, Huang G, Nagy T, Teng Q, Guo TL. Sex-dependent effects of bisphenol A on type 1 diabetes development in non-obese diabetic (NOD) mice. *Arch Toxicol.* 2019 Apr;93(4):997–1008.
103. Rosenfeld CS. Gut Dysbiosis in Animals Due to Environmental Chemical Exposures. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:396.
104. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One.* 2010 Feb 5;5(2):e9085.
105. Dann AB, Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol JAT.* 2011 May;31(4):285–311.
106. Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, et al. The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban. *Environ Health Perspect.* 2017 Jun 20;125(6):064501.
107. Giuliano CA, Rybak MJ. Efficacy of triclosan as an antimicrobial hand soap and its potential impact on antimicrobial resistance: a focused review. *Pharmacotherapy.* 2015 Mar;35(3):328–36.
108. Carey DE, McNamara PJ. The impact of triclosan on the spread of antibiotic resistance in the environment. *Front Microbiol.* 2015 Jan 15;5:780.

109. Hartmann EM, Hickey R, Hsu T, Betancourt Román CM, Chen J, Schwager R, et al. Antimicrobial Chemicals Are Associated with Elevated Antibiotic Resistance Genes in the Indoor Dust Microbiome. *Environ Sci Technol*. 2016 Sep 20;50(18):9807–15.
110. Pycke BFG, Crabbé A, Verstraete W, Leys N. Characterization of Triclosan-Resistant Mutants Reveals Multiple Antimicrobial Resistance Mechanisms in *Rhodospirillum rubrum* S1H. *Appl Environ Microbiol*. 2010 May;76(10):3116–23.
111. Bengtsson-Palme J, Angelin M, Huss M, Kjellqvist S, Kristiansson E, Palmgren H, et al. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct;59(10):6551–60.
112. Lin YJ. Buccal absorption of triclosan following topical mouthrinse application. *Am J Dent*. 2000 Aug;13(4):215–7.
113. Chedgzoy P, Winckle G, Heard CM. Triclosan: release from transdermal adhesive formulations and in vitro permeation across human epidermal membranes. *Int J Pharm*. 2002 Mar 20;235(1–2):229–36.
114. Moss T, Howes D, Williams FM. Percutaneous penetration and dermal metabolism of triclosan (2,4, 4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2000 Apr;38(4):361–70.
115. Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Oct;69(20):1861–73.
116. Bagley DM, Lin YJ. Clinical evidence for the lack of triclosan accumulation from daily use in dentifrices. *Am J Dent*. 2000 Jun;13(3):148–52.
117. Geens T, Neels H, Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*. 2012 May;87(7):796–802.
118. Villalaín J, Mateo CR, Aranda FJ, Shapiro S, Micol V. Membranotropic effects of the antibacterial agent Triclosan. *Arch Biochem Biophys*. 2001 Jun 1;390(1):128–36.
119. Levy CW, Roujeinikova A, Sedelnikova S, Baker PJ, Stuitje AR, Slabas AR, et al. Molecular basis of triclosan activity. *Nature*. 1999 Apr;398(6726):383–4.
120. Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett*. 2001 Aug 7;202(1):1–7.
121. Fan X, Kubwabo C, Rasmussen P, Jones-Otazo H. Simultaneous quantitation of parabens, triclosan, and methyl triclosan in indoor house dust using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Environ Monit JEM*. 2010 Oct 6;12(10):1891–7.
122. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2005 Jul;43(7):985–1015.
123. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM. Parabens as Urinary Biomarkers of Exposure in Humans. *Environ Health Perspect*. 2006 Dec;114(12):1843–6.
124. Valkova N, Lépine F, Valeanu L, Dupont M, Labrie L, Bisailon J-G, et al. Hydrolysis of 4-Hydroxybenzoic Acid Esters (Parabens) and Their Aerobic Transformation into Phenol by the Resistant *Enterobacter cloacae* Strain EM. *Appl Environ Microbiol*. 2001 Jun;67(6):2404–9.
125. SPF. Imprégnation de la population française par les parabènes: Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-parabenes-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
126. SPF. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F: Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-bisphenols-a-s-et-f-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
127. Hanioka N, Oka H, Nagaoka K, Ikushiro S, Narimatsu S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 polymorphism on bisphenol A glucuronidation. *Arch Toxicol*. 2011 Nov 1;85(11):1373–81.
128. Ginsberg G, Rice DC. Does Rapid Metabolism Ensure Negligible Risk from Bisphenol A? *Environ Health Perspect*. 2009 Nov;117(11):1639–43.
129. Webster G. Potential human health effects of perfluorinated chemicals (PFCs). :10.
130. C L, K A, C H, D L, A P-H, J S. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2021 Aug 20];99(2). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sid2nomade-1.grenet.fr/17519394/>

131. Apelberg BJ, Goldman LR, Calafat AM, Herbstman JB, Kuklennyik Z, Heidler J, et al. Determinants of fetal exposure to polyfluoroalkyl compounds in Baltimore, Maryland. *Environ Sci Technol.* 2007 Jun 1;41(11):3891–7.
132. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2004 Aug;112(11):1204–7.
133. Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Tully JS, Needham LL. Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the u.s. population: data from the national health and nutrition examination survey (NHANES). *Environ Sci Technol.* 2007 Apr 1;41(7):2237–42.
134. Kubwabo C, Vais N, Benoit FM. A pilot study on the determination of perfluorooctanesulfonate and other perfluorinated compounds in blood of Canadians. *J Environ Monit JEM.* 2004 Jun;6(6):540–5.
135. Koch HM, Christensen KLY, Harth V, Lorber M, Brüning T. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol.* 2012 Dec 1;86(12):1829–39.
136. Pan T-L, Wang P-W, Aljuffali IA, Hung Y-Y, Lin C-F, Fang J-Y. Dermal toxicity elicited by phthalates: Evaluation of skin absorption, immunohistology, and functional proteomics. *Food Chem Toxicol.* 2014 Mar 1;65:105–14.
137. Lubin JH, Colt JS, Camann D, Davis S, Cerhan JR, Severson RK, et al. Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environ Health Perspect.* 2004 Dec;112(17):1691–6.
138. Robinson O, Basagaña X, Agier L, de Castro M, Hernandez-Ferrer C, Gonzalez JR, et al. The Pregnancy Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environ Sci Technol.* 2015 Sep 1;49(17):10632–41.
139. Tamayo-Uria I, Maitre L, Thomsen C, Nieuwenhuijsen MJ, Chatzi L, Siroux V, et al. The early-life exposome: Description and patterns in six European countries. *Environ Int.* 2019 Feb;123:189–200.
140. Rothman KJ, Gallacher JEJ, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol.* 2013 Aug;42(4):1012–4.

## Annexes

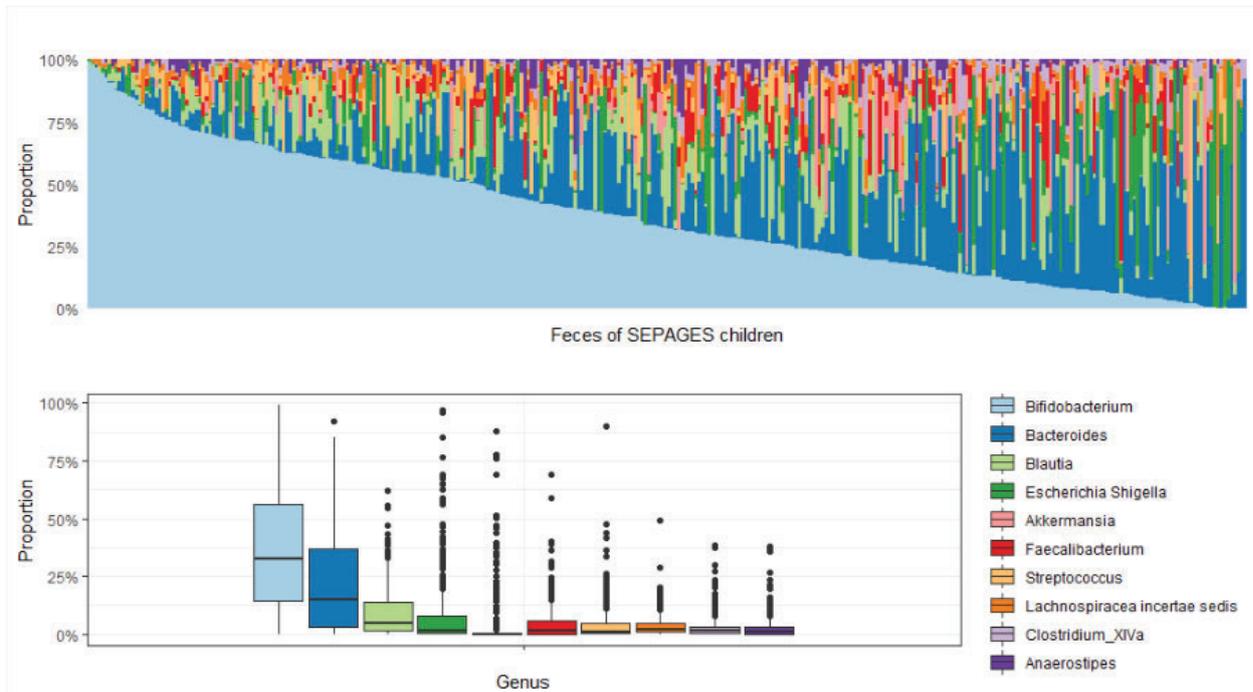


Figure 2: Distribution des 10 genres les plus abondants dans le microbiote intestinal des enfants d'un an de la cohorte SEPAGES.

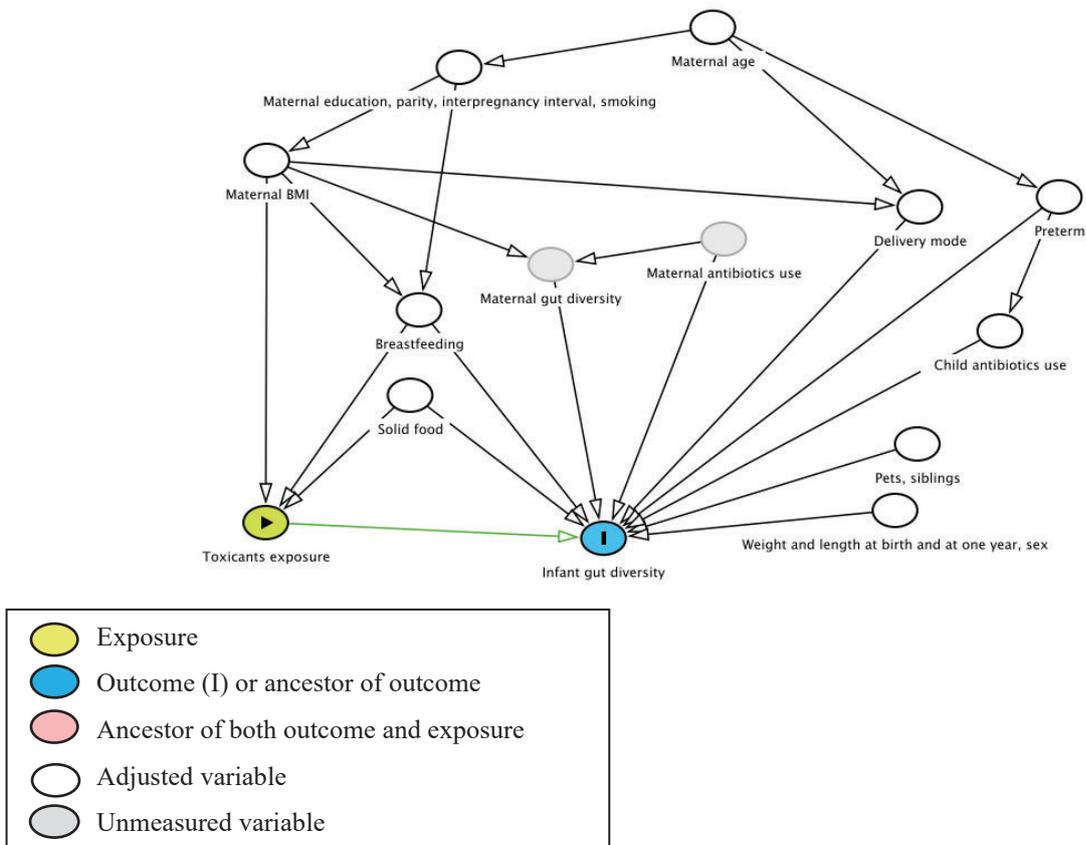


Figure 3: Graphique acyclique direct de la relation entre l'exposition aux phénols, composés perfluorés et phtalates et la diversité intestinale des nourrissons à un an.

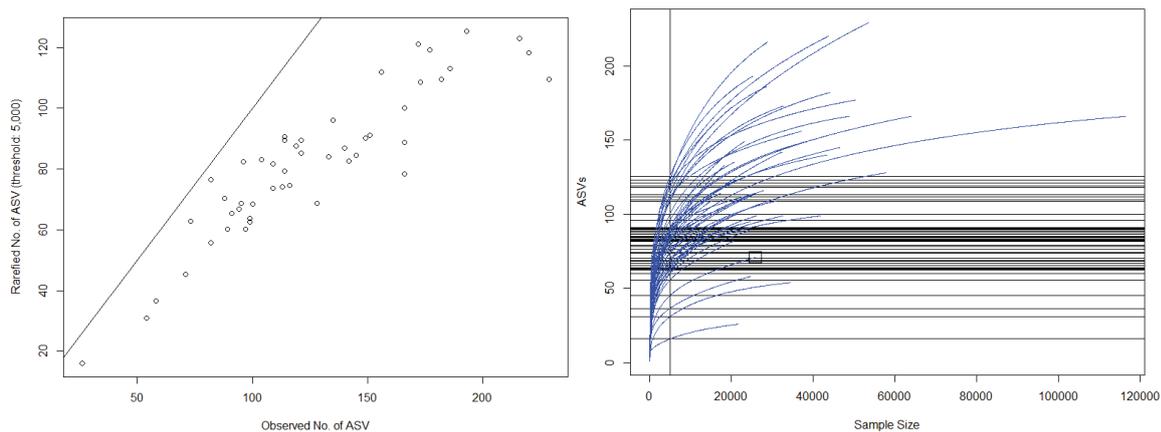


Figure 4: Graphiques de raréfaction au seuil de 5 000 pour un sous-échantillon (n=50) du microbiote intestinal d'enfants d'un an issus de la cohorte SEPAGES.

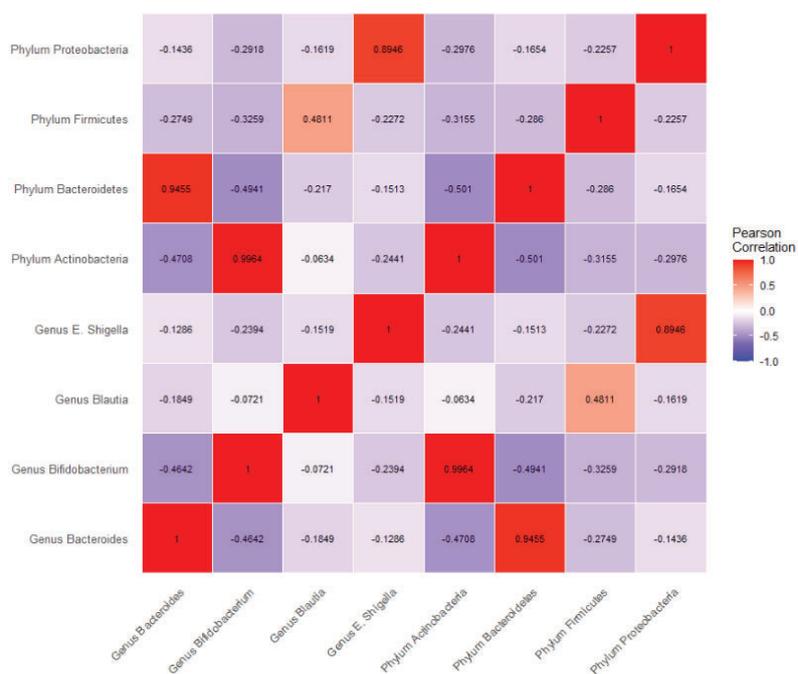


Figure 5: Carte thermique de la corrélation entre les quatre phyla et genres les plus abondants dans le microbiote intestinal des enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES.

Tableau S1 : Distribution des expositions chimiques chez les mères et les enfants inclus dans GUMME, et comparaison avec les mères et enfants exclus.

Biomarqueur et fenêtre d'exposition	Enfants de la cohorte SEPAGES						p-value <sup>2</sup>
	Inclus dans GUMME			Exclus			
	Min.	Médiane (EI)	Moyenne	Max.	N = 356'	N = 128'	
<b>Méthylparabène</b>							
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	1,1	10 (5 ; 35)	67,1	2511,8	355	13 (7 ; 43)	122
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,9	11 (5 ; 43)	308,7	18023,5	350	15 (5 ; 57)	106
Exposition de l'enfant à 2 mois	0	1 (0 ; 17)	155,6	5134,8	342	1 (0 ; 15)	85
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,2	68 (10 ; 367)	434,9	26585,8	351	52 (10 ; 158)	36
<b>Ethylparabène</b>							
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0	1 (1 ; 2)	8,6	650,3	355	1 (1 ; 3)	122
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0	1 (1 ; 2)	5,6	203,3	350	1 (0 ; 4)	106
Exposition de l'enfant à 2 mois				342			85
<LOQ			116 (34)				27 (32)
>LOQ			226 (66)				58 (68)
Exposition de l'enfant à 12 mois	0	4 (1 ; 27)	58,2	1399,7	351	2 (1 ; 21)	36
<b>Propylparabène</b>							
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0	0 (0 ; 2)	8,4	449,7	355	1 (0 ; 6)	122
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0	0 (0 ; 3)	18,1	492,4	350	1 (0 ; 10)	106
Exposition de l'enfant à 2 mois				342			85
<LOQ			125 (37)				30 (35)
>LOQ			217 (63)				55 (65)
Exposition de l'enfant à 12 mois	0	3 (0 ; 23)	95,9	10541,8	351	2 (0 ; 13)	36
<b>Butylparabène</b>							
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.				355			122
<LOQ			278 (78)				82 (67)
>LOQ			44 (12)				22 (18)
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.			33 (9,3)				18 (15)
<LOQ			350				106
>LOQ			283 (81)				65 (61)
Exposition de l'enfant à 2 mois			37 (11)				16 (15)
<LOQ			30 (8,6)				25 (24)
>LOQ			342				85
Exposition de l'enfant à 12 mois			267 (78)				61 (72)
<LOQ			75 (22)				24 (28)
>LOQ			351				36
Exposition de l'enfant à 12 mois			225 (64)				22 (61)
<LOQ			35 (10,0)				9 (25)
>LOQ			91 (26)				5 (14)

<b>Biphénol A</b>									
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0	1,83 (1,14 ; 3,23)	2,9	70,6	355	1,94 (1,29 ; 3,38)	122	0,3	
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0	1,63 (1,04 ; 3,00)	2,6	41,3	350	1,85 (1,09 ; 3,50)	106	0,2	
Exposition de l'enfant à 2 mois	0	0,70 (0,44 ; 1,22)	1,1	7,5	342	0,84 (0,53 ; 1,39)	85	0,12	
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,3	2,8 (1,8 ; 4,8)	4,5	41,7	351	3 (1 ; 7)	36	0,6	
<b>Biphénol S</b>									
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.					355		122	0,2	
<LOD					259 (73)		97 (80)		
>LOD					96 (27)		25 (20)		
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.					350		106	0,2	
<LOD					257 (73)		71 (67)		
>LOD					93 (27)		35 (33)		
Exposition de l'enfant à 2 mois					342		85	0,2	
<LOD					185 (54)		39 (46)		
>LOD					157 (46)		46 (54)		
Exposition de l'enfant à 12 mois					351		36	0,3	
<LOD					106 (30)		7 (19)		
LOD-LOQ					82 (23)		8 (22)		
>LOQ					163 (46)		21 (58)		
<b>Oxybenzone</b>									
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,1	1 (0 ; 2)	13,2	1358,9	355	0,9 (0,4 ; 3,0)	122	0,7	
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0	0,7 (0,4 ; 1,7)	6,4	827,2	350	0,86 (0,34 ; 2,35)	106	0,8	
Exposition de l'enfant à 2 mois	0	0,30 (0,17 ; 0,61)	1,3	170,7	342	0,28 (0,16 ; 0,73)	85	0,7	
Exposition de l'enfant à 12 mois	0	0,36 (0,24 ; 0,62)	1,1	108,9	351	0,39 (0,24 ; 0,86)	36	0,8	
<b>Triclosan</b>									
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0	1 (0 ; 2)	35,6	2673,9	355	1 (0 ; 3)	122	0,8	
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0	1 (0 ; 2)	29,7	840,6	350	1 (0 ; 4)	106	0,6	
Exposition de l'enfant à 2 mois	0	0,27 (0,14 ; 0,42)	0,6	26,9	342	0,22 (0,15 ; 0,38)	85	0,2	
Exposition de l'enfant à 12 mois	0	0,25 (0,16 ; 0,42)	0,8	62,7	351	0,26 (0,20 ; 0,45)	36	0,8	
<b>PFOA</b>	0,1	1,04 (0,73 ; 1,46)	1,2	18,8	340	1,17 (0,85 ; 1,68)	110	0,028	
<b>PFNA</b>	0,2	0,49 (0,37 ; 0,62)	0,5	4,3	340	0,53 (0,41 ; 0,69)	110	0,063	
<b>PFHxS</b>	0,1	0,63 (0,46 ; 0,86)	1	104,9	340	0,68 (0,46 ; 0,91)	110	0,3	
<b>PFOS</b>	0,9	3,65 (2,56 ; 4,95)	4,4	78,7	340	3,78 (2,48 ; 5,18)	110	0,7	
<b>PFDA</b>	0	0,22 (0,17 ; 0,28)	0,3	2,7	340	0,23 (0,18 ; 0,31)	110	0,11	
<b>PFUnDA</b>	0	0,15 (0,11 ; 0,19)	0,2	0,7	340	0,15 (0,10 ; 0,20)	110	0,8	
<b>PFHpS</b>	0	0,09 (0,06 ; 0,12)	0,1	6,3	340	0,09 (0,07 ; 0,13)	110	0,6	
<b>PFDoDa</b>					340		110	0,002	
<LOD					34 (10)		24 (22)		
LOD-LOQ					250 (74)		64 (58)		
>LOQ					56 (16)		22 (20)		



Exposition de l'enfant à 12 mois	0,3	3,8 (2,2 ; 6,4)	5,9	95,9	351	5,4 (2,9 ; 8,9)	36	0,050
<b>MECPP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	3,4	9,9 (7,6 ; 13,8)	13,6	309,2	355	10 (8 ; 15)	122	0,8
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	2,8	10,0 (7,4 ; 14,0)	12,3	104,5	350	10 (7 ; 14)	106	>0,9
Exposition de l'enfant à 2 mois	3,5	6,4 (5,4 ; 8,4)	7,9	62,2	115	6,9 (5,6 ; 8,4)	37	0,4
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,6	11 (7 ; 19)	16	210,2	351	15 (9 ; 23)	36	0,058
<b>MEHHP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	1,3	7 (5 ; 11)	10,5	293,5	355	7 (5 ; 12)	122	0,7
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	1,5	7,3 (4,6 ; 11,0)	9,1	100	350	7 (5 ; 10)	106	0,7
Exposition de l'enfant à 2 mois	0,3	1,11 (0,86 ; 1,53)	1,3	5,2	115	1,21 (0,89 ; 1,68)	37	0,4
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,4	5 (3 ; 9)	8,2	147,6	351	7 (4 ; 12)	36	0,091
<b>MEHP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,4	2,37 (1,50 ; 3,75)	3,7	129,3	355	2,29 (1,47 ; 3,87)	122	0,6
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,2	1,91 (1,15 ; 3,09)	2,6	23,1	350	1,98 (1,13 ; 3,13)	106	0,8
Exposition de l'enfant à 2 mois	0,2	1,96 (1,24 ; 2,70)	2,1	7,8	115	2,27 (1,55 ; 2,98)	37	0,15
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,1	2,16 (1,27 ; 3,57)	2,9	26,7	351	2,02 (1,31 ; 3,13)	36	0,9
<b>MMCHP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,5	7,5 (5,7 ; 10,4)	9,9	175,3	355	7,3 (6,0 ; 10,5)	122	>0,9
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,5	7,6 (5,7 ; 11,0)	9,3	66,4	350	7,4 (5,7 ; 9,7)	106	0,7
Exposition de l'enfant à 2 mois	0,6	3,27 (2,79 ; 3,98)	3,3	9,4	115	3,23 (2,56 ; 3,75)	37	0,5
Exposition de l'enfant à 12 mois	3,3	9,8 (6,2 ; 13,4)	11,1	60,4	89	9 (7 ; 21)	11	0,5
<b>MnBP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	1,8	10 (8 ; 16)	14,1	174,3	355	11 (7 ; 16)	122	>0,9
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	1,2	11 (8 ; 17)	13,7	66,2	350	12 (8 ; 17)	106	0,9
Exposition de l'enfant à 2 mois	1,2	4,58 (3,02 ; 6,28)	5,1	31,1	115	4,48 (3,89 ; 7,72)	37	0,13
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,5	11 (7 ; 18)	14,7	146,8	351	12 (6 ; 20)	36	0,7
<b>MIBP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	2	15 (11 ; 23)	19,1	183,1	355	16 (11 ; 26)	122	0,2
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	1,8	14 (9 ; 22)	18,2	145,7	350	18 (10 ; 30)	106	0,016
Exposition de l'enfant à 2 mois	1,5	5,9 (3,5 ; 8,1)	6,6	27,6	115	6 (4 ; 11)	37	0,2
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,4	14 (8 ; 22)	20,6	358,1	351	16 (8 ; 33)	36	0,3
<b>MBzP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,6	4,4 (3,1 ; 6,9)	6,4	163,4	355	4,7 (2,9 ; 7,0)	122	0,6
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,7	4,1 (2,8 ; 6,8)	6,9	144,6	350	4,4 (2,5 ; 6,9)	106	0,8
Exposition de l'enfant à 2 mois	0,2	0,75 (0,51 ; 1,21)	1	5,3	115	0,89 (0,53 ; 1,64)	37	0,2
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,1	3 (2 ; 8)	8,2	212,3	351	4 (2 ; 7)	36	0,8
<b>MEP</b>								
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	2,3	24 (12 ; 47)	45,6	1322,6	355	24 (13 ; 51)	122	0,7
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	1,4	20 (11 ; 42)	37,3	764,9	350	22 (11 ; 49)	106	0,6
Exposition de l'enfant à 2 mois	0,2	4,2 (3,0 ; 7,5)	7,3	72,9	115	4 (3 ; 7)	37	0,8
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,2	12 (7 ; 20)	17,7	159,8	351	13 (8 ; 22)	36	0,6

<b>ohMPPHP</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,2	0,85 (0,71 ; 1,14)	1,3	29,7	355	0,85 (0,72 ; 1,31)	122	0,5		
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,2	0,81 (0,64 ; 1,05)	1,1	32,4	350	0,85 (0,67 ; 1,11)	106	0,4		
Exposition de l'enfant à 2 mois					115		37	0,3		
<LOD					57 (50)		15 (41)			
>LOD					58 (50)		22 (59)			
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,1	0,71 (0,53 ; 1,06)	1,3	112,7	351	0,88 (0,67 ; 1,13)	36	0,056		
<b>ohMINCH</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,4	1,7 (1,2 ; 3,1)	5	107,9	355	1,7 (1,1 ; 3,3)	122	0,5		
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,2	1,6 (1,0 ; 2,7)	4,7	127,3	350	1,67 (0,99 ; 2,68)	106	>0,9		
Exposition de l'enfant à 2 mois					115		37	0,6		
<LOD					36 (31)		10 (27)			
>LOD					79 (69)		27 (73)			
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,2	2,1 (1,2 ; 3,8)	4	147,5	351	2,41 (1,32 ; 3,92)	36	0,7		
<b>oxoMINCH</b>										
Exposition maternelle au 2 <sup>ème</sup> trim.	0,4	1,5 (1,0 ; 2,5)	3,6	69,4	355	1,42 (0,96 ; 2,55)	122	0,6		
Exposition maternelle au 3 <sup>ème</sup> trim.	0,3	1,5 (1,0 ; 2,7)	3,9	93,9	350	1,54 (0,92 ; 2,39)	106	0,5		
Exposition de l'enfant à 2 mois					115		37	0,5		
<LOD					45 (39)		12 (32)			
>LOD					70 (61)		25 (68)			
Exposition de l'enfant à 12 mois	0,1	1,37 (0,78 ; 2,42)	2,5	90,6	351	1,49 (1,03 ; 2,31)	36	0,7		

<sup>1</sup> n (%).

<sup>2</sup> Test de la somme des rangs de Wilcoxon, test du chi-deux de Pearson.

Tableau S 2 : Influence des caractéristiques de la mère et de l'enfant sur la diversité du microbiote intestinal chez les enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES.

Caractéristiques	Richesse spécifique			Indice de Shannon			Diversité phylogénétique de Faith			
	N = 350/	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Effet de batch analytique</b>				0,008			0,16			0,009
Run2	213 (61%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Run3	137 (39%)	8,2	2,2 ; 14	—	0,09	-0,04 ; 0,21	—	23	5,6 ; 40	—
<b>Age au prélèvement de la selle (semaines)</b>	350	0,34	-0,66 ; 1,3	0,50	0,01	-0,01 ; 0,03	0,52	1,4	-1,4 ; 4,2	0,32
<b>Mode d'accouchement</b>				0,18			0,050			0,19
Césarienne	57 (16%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vote basse	293 (84%)	5,5	-2,7 ; 14	0,87	0,17	0,00 ; 0,34	0,35	15	-7,5 ; 38	0,81
<b>Introduction de la nourriture solide</b>										
Entre la naissance et 6 mois d'âge	252 (72%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Entre 6 mois et 12 mois d'âge	54 (15%)	-2,3	-11 ; 6,1	—	-0,12	-0,29 ; 0,05	—	-7,6	-31 ; 16	—
Non introduit à un an	44 (13%)	-0,26	-9,7 ; 9,2	—	0,03	-0,17 ; 0,22	—	1,1	-26 ; 28	—
<b>Prise d'antibiotiques durant la 1<sup>ère</sup> année</b>	98 (28%)	—	—	0,18	—	—	0,59	—	—	0,18
Non		—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui		-4,5	-11 ; 2,1	—	-0,04	-0,17 ; 0,10	—	-13	-31 ; 6,0	—
<b>Parité</b>										
Primipare	163 (47%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 enfant ou plus	187 (53%)	5,4	-7,6 ; 18	0,24	0,09	-0,18 ; 0,36	0,15	14	-23 ; 51	0,23
<b>Présence d'animaux</b>										
Non	223 (64%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	127 (36%)	3,7	-2,5 ; 9,9	>0,99	0,09	-0,04 ; 0,22	0,83	11	-6,9 ; 28	0,69
<b>Sexe de l'enfant</b>										
Fille	163 (47%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Garçon	187 (53%)	-0,01	-6,4 ; 6,3	—	0,01	-0,12 ; 0,15	—	3,6	-14 ; 21	—
<b>Tabagisme actif de la mère durant la grossesse</b>	20 (5,7%)	—	—	0,64	—	—	0,50	—	—	0,74
Non		—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui		-3,2	-17 ; 10	—	-0,09	-0,37 ; 0,18	0,093	-6,4	-44 ; 31	0,70
<b>Tabagisme passif de la mère durant la grossesse</b>	63 (18%)	—	—	0,57	—	—	0,093	—	—	0,70
Non		—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui		-2,2	-10 ; 5,5	—	-0,14	-0,30 ; 0,02	0,48	-4,2	-26 ; 18	0,025
<b>Tabagisme passif de l'enfant durant la 1<sup>ère</sup> année</b>	78 (22%)	—	—	0,016	—	—	—	—	—	—
Non		—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui		-9,6	-17 ; -1,8	—	-0,06	-0,22 ; 0,10	—	-25	-47 ; -3,2	—
<b>Intervalle inter-grossesse</b>										
Moins de 2 ans	21 (6,0%)	—	—	0,51	—	—	0,41	—	—	0,52
2 ans et plus	166 (47%)	-4,3	-17 ; 8,4	—	-0,11	-0,37 ; 0,15	—	-12	-47 ; 24	—
Primipare	163 (47%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>Niveau d'éducation de la mère</b>				0,70	—	—	0,97	—	—	0,80



Tableau S 3 : Influence des caractéristiques de la mère et de l'enfant sur les phyla majoritaires du microbiote intestinal des enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES.

Caractéristiques	Firmicutes			Actinobacteria			Bacteroidetes			Proteobacteria			
	N = 356/ %	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Effet de batch analytique</b>				0,25			0,60			0,71			0,53
Run2	218 (61%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Run3	138 (39%)	2,6	-1,8 ; 7,1		-1,3	-6,2 ; 3,6		-0,76	-4,8 ; 3,3		-1,1	-4,7 ; 2,4	
<b>Age au prélèvement de la selle (semaines)</b>	356	0,27	-0,43 ; 1,0	0,45	0,05	-0,72 ; 0,82	0,89	0,16	-0,47 ; 0,80	0,61	-0,37	-0,93 ; 0,19	0,19
<b>Mode d'accouchement</b>				0,11			0,080			0,32			0,78
Césarienne	58 (16%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Voie basse	298 (84%)	4,9	-1,1 ; 11		-5,9	-13 ; 0,71		2,7	-2,7 ; 8,1		0,68	-4,1 ; 5,5	
<b>Introduction de la nourriture solide</b>				0,42			0,48			0,48			0,81
Entre la naissance et 6 mois d'âge	256 (72%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Entre 6 mois et 12 mois d'âge	54 (15%)	-2,1	-8,4 ; 4,1		4,2	-2,7 ; 11		-1,8	-7,4 ; 3,9		-1,6	-6,6 ; 3,4	
Non introduit à un an	46 (13%)	3,6	-3,4 ; 11		0,22	-7,5 ; 7,9		-3,7	-10,0 ; 2,6		0,15	-5,5 ; 5,8	
<b>Prise d'antibiotiques durant la 1<sup>ère</sup> année</b>	98 (28%)			0,23			0,46			0,94			0,96
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	3,0	3,0	-1,9 ; 7,9		-2,0	-7,4 ; 3,4		0,17	-4,2 ; 4,6		0,11	-3,8 ; 4,0	
<b>Parité</b>													
Primipare	164 (46%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I enfant ou plus	192 (54%)	-1,3	-11 ; 8,4		4,1	-6,5 ; 15		-0,69	-9,4 ; 8,0		-1,5	-9,2 ; 6,2	
<b>Présence d'animaux</b>				0,20			0,45			0,90			0,75
Non	227 (64%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	129 (36%)	3,0	-1,6 ; 7,6		-1,9	-7,0 ; 3,1		0,26	-3,9 ; 4,4		-0,60	-4,3 ; 3,1	
<b>Sexe de l'enfant</b>				0,63			0,030			0,26			0,29
Fille	165 (46%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Garçon	191 (54%)	-1,1	-5,8 ; 3,5		-5,7	-11 ; -0,57		2,4	-1,8 ; 6,6		2,0	-1,7 ; 5,7	
<b>Tabagisme actif de la mère durant la grossesse</b>	20 (5,6%)			0,23			0,34			0,068			0,24
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	6,1	6,1	-3,8 ; 16		-5,3	-16 ; 5,6		-8,3	-17 ; 0,63		4,7	-3,2 ; 13	
<b>Tabagisme passif de la mère durant la grossesse</b>	65 (18%)			0,095			0,53			0,59			0,73
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	4,9	-4,9	-11 ; 0,85		2,0	-4,3 ; 8,3		-1,4	-6,6 ; 3,7		0,80	-3,8 ; 5,4	
<b>Tabagisme passif de l'enfant durant la 1<sup>ère</sup> année</b>	79 (22%)			0,68			0,82			0,89			0,76
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	1,2	1,2	-4,6 ; 7,0		0,72	-5,6 ; 7,1		0,36	-4,9 ; 5,6		-0,71	-5,3 ; 3,9	
<b>Intervalle inter-grossesse</b>				0,94			0,59			0,78			0,76
Moins de 2 ans	21 (5,9%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2 ans et plus	171 (48%)	0,34	-9,1 ; 9,8		-2,9	-13 ; 7,5		-1,2	-9,7 ; 7,3		-1,2	-8,7 ; 6,4	
Primipare	164 (46%)												

<b>Niveau d'éducation de la mère</b>											
2 ans ou moins après le lycée	56 (16%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,74	0,30
3-4 ans après le lycée	97 (27%)	-1,0	-7,9 ; 5,9	-0,50	-8,1 ; 7,1	-1,4	-7,7 ; 4,8	-1,4	-7,7 ; 4,8	3,9	-1,7 ; 9,4
≥5 ans après le lycée	203 (57%)	-2,2	-8,5 ; 4,1	-0,41	-7,3 ; 6,5	-2,2	-7,9 ; 3,5	-2,2	-7,9 ; 3,5	3,8	-1,2 ; 8,8
<b>Poids à la naissance</b>											
<3 Kg	74 (21%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,34	0,66
3-3,4 Kg	174 (49%)	2,6	-4,0 ; 9,1	4,6	-2,7 ; 12	-4,2	-10 ; 1,7	-4,2	-10 ; 1,7	-1,6	-6,9 ; 3,6
≥ 3,5 Kg	108 (30%)	0,70	-7,8 ; 9,2	4,1	-5,2 ; 13	-2,6	-10 ; 5,0	-2,6	-10 ; 5,0	0,08	-6,7 ; 6,8
<b>Taille à la naissance</b>											
<50 cm	131 (37%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,62	0,35
50-51 cm	141 (40%)	2,4	-3,4 ; 8,2	-0,02	-6,4 ; 6,4	2,2	-3,1 ; 7,4	2,2	-3,1 ; 7,4	-3,3	-8,0 ; 1,4
≥ 52 cm	84 (24%)	2,8	-5,1 ; 11	2,4	-6,2 ; 11	0,25	-6,8 ; 7,3	0,25	-6,8 ; 7,3	-3,7	-10 ; 2,5
<b>Poids à un an</b>											
<8,5 Kg	66 (19%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,67	0,86
8,5-9,9 Kg	192 (54%)	5,7	-0,64 ; 12	-7,4	-14 ; -0,45	1,9	-3,9 ; 7,6	1,9	-3,9 ; 7,6	1,4	-3,6 ; 6,5
≥10 Kg	98 (28%)	3,4	-4,7 ; 11	-2,4	-11 ; 6,4	-0,03	-7,3 ; 7,2	-0,03	-7,3 ; 7,2	1,3	-5,2 ; 7,7
<b>Taille à un an</b>											
<75 cm	125 (35%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,020	0,70
75-77,9 cm	124 (35%)	-3,2	-8,8 ; 2,4	-1,1	-7,3 ; 5,0	1,8	-3,3 ; 6,8	1,8	-3,3 ; 6,8	1,7	-2,7 ; 6,2
≥78 cm	107 (30%)	-2,2	-9,0 ; 4,7	3,9	-3,6 ; 11	-5,8	-12 ; 0,33	-5,8	-12 ; 0,33	2,0	-3,4 ; 7,4
<b>Age gestationnel (semaines)</b>											
	356	0,29	-1,4 ; 1,9	-2,2	-4,0 ; -0,34	0,020	0,04 ; 3,0	1,5	0,04 ; 3,0	0,044	0,70
<b>Age maternel (années)</b>											
	356	-0,14	-0,75 ; -0,47	-0,32	-1,0 ; 0,35	0,34	-0,45 ; 0,64	0,09	-0,45 ; 0,64	0,73	0,24
<b>IMC maternel avant la grossesse</b>											
<19 Kg/m <sup>2</sup>	48 (13%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,50	0,18
19-23,9 Kg/m <sup>2</sup>	223 (63%)	3,7	-2,8 ; 10	-11	-18 ; -4,1	1,5	-4,4 ; 7,4	1,5	-4,4 ; 7,4	3,0	-2,2 ; 8,2
≥24 Kg/m <sup>2</sup>	85 (24%)	6,3	-1,1 ; 14	-5,7	-14 ; 2,5	-1,2	-7,9 ; 5,5	-1,2	-7,9 ; 5,5	-0,53	-6,5 ; 5,4
<b>Durée de l'allaitement</b>											
Non allaité	29 (8,1%)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,62	0,42
<24 semaines	122 (34%)	-2,8	-11 ; 5,6	-4,1	-13 ; 5,1	4,5	-3,1 ; 12	4,5	-3,1 ; 12	3,0	-3,7 ; 9,7
24-47 semaines	122 (34%)	-1,7	-10 ; 6,8	-5,6	-15 ; 3,7	3,7	-4,0 ; 11	3,7	-4,0 ; 11	3,2	-3,5 ; 10
Encore allaité à un an	83 (23%)	-6,5	-15 ; 2,5	0,36	-9,4 ; 10	2,2	-5,9 ; 10	2,2	-5,9 ; 10	5,8	-1,4 ; 13

<sup>1</sup>n (%).

<sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des phyla comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le tableau.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de Confiance.

Tableau S 4 : Influence des caractéristiques de la mère et de l'enfant sur les genres majoritaires du microbiote intestinal des enfants d'un an dans la cohorte SEPAGES.

Caractéristiques	Blautia			Bifidobacterium			Bacteroides			Escherichia Shigella			
	N = 356 <sup>1</sup>	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value	Beta <sup>2</sup>	IC 95% <sup>3</sup>	p-value
<b>Effet de batch analytique</b>				0,20			0,48			0,70			0,22
Run2	218 (61%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Run3	138 (39%)	1,4	-0,77 ; 3,7	—	-1,7	-6,6 ; 3,1	—	-0,74	-4,6 ; 3,1	—	-1,9	-5,1 ; 1,2	—
<b>Age au prélèvement de la selle (semaines)</b>	356	0,16	-0,19 ; 0,50	0,38	0,04	-0,72 ; 0,80	0,92	0,09	-0,51 ; 0,69	0,77	-0,31	-0,80 ; 0,18	0,21
<b>Mode d'accouchement</b>				0,77			0,063			0,32			0,98
Césarienne	58 (16%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Voie basse	298 (84%)	0,45	-2,5 ; 3,4	0,70	-6,2	-13 ; 0,33	0,42	2,6	-2,5 ; 7,8	0,53	0,06	-4,1 ; 4,3	>0,99
<b>Introduction de la nourriture solide</b>													
Entre la naissance et 6 mois d'âge	256 (72%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Entre 6 mois et 12 mois d'âge	54 (15%)	-0,74	-3,8 ; 2,4	—	4,5	-2,3 ; 11	—	-1,8	-7,1 ; 3,5	—	-0,04	-4,4 ; 4,3	—
Non introduit à un an	46 (13%)	1,1	-2,4 ; 4,5	—	0,00	-7,6 ; 7,6	—	-3,1	-9,1 ; 2,9	—	-0,18	-5,1 ; 4,7	—
<b>Prise d'antibiotiques durant la 1<sup>ère</sup> année</b>	98 (28%)	—	—	0,44	—	—	0,55	—	—	0,66	—	—	0,62
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	1,0	-1,5 ; 3,4	—	—	-1,6	-7,0 ; 3,7	—	0,93	-3,3 ; 5,1	—	0,87	-2,5 ; 4,3	—
<b>Parité</b>													
Primipare	164 (46%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I enfant ou plus	192 (54%)	-0,40	-5,2 ; 4,4	0,33	4,4	-6,1 ; 15	0,47	-0,65	-8,9 ; 7,6	0,63	-3,3	-10 ; 3,5	0,48
<b>Présence d'animaux</b>													
Non	227 (64%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	129 (36%)	1,1	-1,1 ; 3,4	0,86	-1,8	-6,8 ; 3,2	0,038	1,0	-3,0 ; 4,9	0,45	-1,2	-4,3 ; 2,0	0,56
<b>Sexe de l'enfant</b>													
Fille	165 (46%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Garçon	191 (54%)	0,20	-2,1 ; 2,5	—	-5,3	-10 ; -0,28	—	1,5	-2,4 ; 5,5	—	1,0	-2,3 ; 4,2	—
<b>Tabagisme actif de la mère durant la grossesse</b>	20 (5,6%)	—	—	0,91	—	—	0,36	—	—	0,088	—	—	0,18
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	—	-0,28	-5,2 ; 4,6	0,68	-5,0	-16 ; 5,8	0,52	-7,4	-16 ; 1,1	0,43	4,7	-2,2 ; 12	0,62
<b>Tabagisme passif de la mère durant la grossesse</b>	65 (18%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	—	-0,60	-3,4 ; 2,2	—	2,0	-4,2 ; 8,3	—	-2,0	-6,9 ; 2,9	—	1,0	-3,0 ; 5,0	—
<b>Tabagisme passif de l'enfant durant la 1<sup>ère</sup> année</b>	79 (22%)	—	—	0,58	—	—	0,78	—	—	0,92	—	—	0,55
Non	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oui	—	-0,80	-3,7 ; 2,1	—	0,89	-5,4 ; 7,2	—	0,25	-4,7 ; 5,2	—	-1,2	-5,3 ; 2,8	—
<b>Intervalle inter-grossesse</b>													
Moins de 2 ans	21 (5,9%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2 ans et plus	171 (48%)	1,1	-3,5 ; 5,8	0,64	-3,2	-13 ; 7,0	0,54	-1,2	-9,3 ; 6,9	0,77	1,1	-5,4 ; 7,7	0,73

Primipare	164 (46%)					0,97	0,57			0,50
<b>Niveau d'éducation de la mère</b>		0,82								
2 ans ou moins après le lycée	56 (16%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3-4 ans après le lycée	97 (27%)	-0,26	-3,7 ; 3,2	-0,51	-8,0 ; 7,0	-2,3	-8,2 ; 3,6	-2,9	-1,9 ; 7,7	
≥5 ans après le lycée	203 (57%)	0,52	-2,6 ; 3,6	0,13	-6,7 ; 7,0	-2,9	-8,3 ; 2,5	2,0	-2,4 ; 6,4	
<b>Poids à la naissance</b>		0,087				0,45		0,45		0,67
<3 Kg	74 (21%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3-3,4 Kg	174 (49%)	3,6	0,39 ; 6,9	4,6	-2,6 ; 12	-3,5	-9,1 ; 2,2	-1,7	-6,3 ; 2,9	
≥ 3,5 Kg	108 (30%)	3,0	-1,2 ; 7,2	4,4	-4,8 ; 14	-2,3	-9,6 ; 5,0	-0,47	-6,4 ; 5,4	
<b>Taille à la naissance</b>		0,63				0,87		0,84		0,66
<50 cm	131 (37%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50-51 cm	141 (40%)	-1,2	-4,1 ; 1,7	-0,37	-6,7 ; 6,0	1,2	-3,8 ; 6,2	-1,7	-5,7 ; 2,4	
≥ 52 cm	84 (24%)	-1,8	-5,7 ; 2,1	1,5	-7,1 ; 10	0,06	-6,7 ; 6,8	-2,3	-7,8 ; 3,1	
<b>Poids à un an</b>		0,42				0,079		0,77		0,98
<8,5 Kg	66 (19%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8,5-9,9 Kg	192 (54%)	1,8	-1,4 ; 4,9	-6,8	-14 ; 0,09	1,7	-3,7 ; 7,2	-0,07	-4,5 ; 4,4	
≥10 Kg	98 (28%)	2,6	-1,4 ; 6,6	-2,3	-11 ; 6,5	0,67	-6,2 ; 7,6	0,39	-5,2 ; 6,0	
<b>Taille à un an</b>		0,64				0,29		0,033		0,21
<75 cm	125 (35%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
75-77,9 cm	124 (35%)	-0,14	-2,9 ; 2,6	-1,1	-7,2 ; 5,0	2,0	-2,7 ; 6,8	3,4	-0,48 ; 7,3	
≥78 cm	107 (30%)	-1,4	-4,8 ; 1,9	4,0	-3,4 ; 11	-4,7	-10 ; 1,2	1,6	-3,1 ; 6,3	
<b>Age gestationnel (semaines)</b>	356	-0,52	-1,3 ; 0,30	0,21	-4,0 ; -0,38	0,018	-0,08 ; 2,7	0,064	-0,89 ; 1,4	0,66
<b>Age maternel (années)</b>	356	0,00	-0,31 ; 0,30	0,98	-1,0 ; 0,29	0,27	-0,45 ; 0,59	0,79	-0,21 ; 0,64	0,33
<b>IMC maternel avant la grossesse</b>		0,83				0,004		0,30		0,078
<19 Kg/m <sup>2</sup>	48 (13%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19-23,9 Kg/m <sup>2</sup>	223 (63%)	-0,40	-3,6 ; 2,8	-11	-18 ; -4,1	0,92	-4,6 ; 6,5	2,8	-1,7 ; 7,4	
≥24 Kg/m <sup>2</sup>	85 (24%)	-1,0	-4,7 ; 2,6	-6,1	-14 ; 2,0	-2,6	-8,9 ; 3,8	-1,0	-6,2 ; 4,1	
<b>Durée de l'allaitement</b>		0,004				0,20		0,62		0,48
Non allaité	29 (8,1%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<24 semaines	122 (34%)	-4,3	-8,5 ; -0,18	-3,5	-13 ; 5,6	3,7	-3,4 ; 11	3,5	-2,4 ; 9,3	
24-47 semaines	122 (34%)	-4,7	-8,9 ; -0,50	-5,3	-15 ; 3,9	3,8	-3,5 ; 11	2,1	-3,8 ; 8,0	
Encore allaité à un an	83 (23%)	-8,0	-12 ; -3,6	1,2	-8,6 ; 11	1,7	-6,0 ; 9,3	4,3	-2,0 ; 11	

<sup>1</sup>n (%).

<sup>2</sup>Changement dans l'abondance relative des genres comparé à la catégorie de référence ; ajusté pour toutes les variables listées dans le tableau.

<sup>3</sup>IC = Intervalle de Confiance.

Tableau S 5 : Comparaison des indices d'alpha diversité à différents seuils de raréfaction.

Indices d'alpha diversité	Seuil 3 550 <sup>1</sup>	Seuil 5 000 <sup>1</sup>	Seuil 10 000 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>Richesse spécifique</b>	74 (59 ; 91)	81 (64 ; 99)	96 (78 ; 120)	<0,001
Inconnu	0	6	17	
<b>Indice de Shannon</b>	2,60 (2,25 ; 2,92)	2,60 (2,25 ; 2,93)	2,59 (2,25 ; 2,93)	>0,9
Inconnu	0	6	17	
<b>Diversité phylogénétique de Faith</b>	282 (237 ; 333)	302 (250 ; 351)	355 (305 ; 420)	<0,001
Inconnu	0	6	17	

<sup>1</sup>Médiane (Ecart Interquartile).

<sup>2</sup>Test de la somme des rangs de Kruskal-Wallis.

**THÈSE SOUTENUE PAR** : Mme Aline Davias

**TITRE :**

**EXPOSITION A TROIS FAMILLES DE POLLUANTS ET MICROBIOTE  
INTESTINAL CHEZ LES ENFANTS DE UN AN DANS LA COHORTE SEPAGES**

**Conclusion**

Cette thèse suggère qu'une exposition à des polluants tels que les phénols (en particulier l'éthylparabène, le butylparabène et le bisphénol S) et les phtalates (DINP, DEHP, DBP, DiBP et DEP ou leurs métabolites) peut influencer l' $\alpha$ -diversité du microbiote intestinal au début de la vie ; et qu'une exposition à des phénols (en particulier l'éthylparabène, le propylparabène, le bisphénol A, l'oxybenzone et le triclosan), des composés perfluorés (en particulier le PFNA, le PFHxS, le PFOS, le PFHpS et le PFHpA), et des phtalates ou apparentés (DEHP, DBP, DiBP, BBzP, DEP, DINCH ou leurs métabolites) peut influencer la teneur du microbiote intestinal en certains phyla et genres au début de la vie. Les résultats obtenus avec le triclosan, le bisphénol A et les métabolites du DEHP sont en accord avec certains travaux toxicologiques antérieurs. Cependant cette étude est la première à présenter les résultats de l'impact de l'exposition périnatale à de nombreux polluants sur le microbiote intestinal des enfants à un an issus de l'importante cohorte couple-enfant SEPAGES. Les questions du maintien éventuel de ces effets dans l'enfance et de leurs conséquences sanitaires mériteraient d'être étudiées. Des échantillons fécaux ont été recueillis jusqu'à quatre fois au cours des trois premières années de vie de l'enfant, et permettront de telles études.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :**

**LE DOYEN  
DE L'UFR DE PHARMACIE**

**LE DIRECTEUR DE THESE**

**M. le Pr. Michel SÈVE**

**M. le Dr. Rémy Slama**

**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE**

**Mme la Dr. Delphine Morin Aldebert**



# **Serment de Galien**



**« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**EXPOSITION A TROIS FAMILLES DE POLLUANTS ET MICROBIOTE  
INTESTINAL CHEZ LES ENFANTS DE UN AN DANS LA COHORTE SEPAGES**

**RESUME**

**Contexte :** Le microbiote intestinal est un ensemble de micro-organismes commensaux généralement non pathogènes, vivant en symbiose dans notre tractus gastro-intestinal. Il joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. Sa sensibilité aux facteurs externes est actuellement très peu caractérisée. Jusqu'à récemment, les outils techniques disponibles pour le décrire et étudier son rôle et sa sensibilité aux facteurs environnementaux étaient limités, mais le développement des techniques de séquençage à haut débit du matériel génétique a donné un nouvel élan à ces recherches. L'objectif de cette thèse était de contribuer à la compréhension de la sensibilité du microbiote intestinal au début de la vie à des produits chimiques spécifiques auxquels la population est largement exposée.

**Méthodes :** Nous avons étudié les associations entre l'exposition à trois familles de polluants (phénols, composés perfluorés et phtalates) et la composition du microbiote intestinal de l'enfant. Nous avons collecté 360 échantillons de selles d'enfants à un an parmi la cohorte couple-enfant SEPAGES, à partir desquels l'ADN a été extrait, amplifié et le gène de l'ARN 16S a été séquencé, permettant une assignation taxonomique. Les polluants ont été évalués dans des échantillons répétés d'urine collectés à différentes périodes pré- et post-natales pour les phénols et les phtalates et dans le sérum pour les composés perfluorés. Des modèles de régression linéaire ont permis de caractériser les associations de chaque produit chimique avec la richesse spécifique du microbiote, la diversité de Shannon et la diversité phylogénétique de Faith du microbiote intestinal, et l'abondance relative des quatre phyla et genres les plus fréquents du microbiote intestinal.

**Résultats :** Plusieurs produits chimiques ont été associés à des perturbations de la diversité et de la composition du microbiote intestinal de l'enfant ; plus précisément, la diversité du microbiote était associée aux niveaux de parabènes, de bisphénol S et de métabolites de phtalates ; et la composition du microbiote était associée aux parabènes, au bisphénol A, à l'oxybenzone, au triclosan, aux métabolites de phtalates et aux composés perfluorés.

**Conclusions :** Ces résultats suggèrent que l'exposition aux produits chimiques des familles des phénols, des composés perfluorés et des phtalates peut entraîner des perturbations à la fois dans la diversité et dans la composition du microbiote intestinal des enfants. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné la multiplicité des associations testées. Les implications potentielles de ces altérations induites par les toxiques pour la santé des enfants restent à étudier.

**MOTS CLÉS :** microbiote intestinal, expositions environnementales, cohorte couple-enfant

**SPÉCIALITÉ :** Recherche