

~~2016~~

YEAR BOOK

Santé et Environnement

**L'air que nous respirons
au quotidien est-il nocif ?**

**Les expositions aux ondes ont-elles
des conséquences sur la santé ?**

**Quel est le rôle de notre environnement
dans l'apparition des cancers ?**

« L'exposome », qu'est-ce que c'est ?



- Plus de 60 articles commentés
- 12 synthèses inédites

Édition John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge

www.jle.com

© 2016, John Libbey Eurotext

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent document, faite sans autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses ou courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41, et Code pénal, art. 425).

Toutefois des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins – 75006 Paris, auquel l'éditeur a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.

YEAR BOOK SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Édition 2016

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Denis Bard

École des Hautes Études en Santé Publique
Département MeTiS
Rennes

Frédéric-Yves Bois

Ineris
Verneuil-en-Halatte

Pierre-André Cabanes

EDF
Service des Études Médicales
Paris

Jacques Lambrozo

EDF
Directeur du Service des Études Médicales
Paris

Francelyne Marano

Professeur émérite université Paris Diderot.
Vice-présidente de la Commission spécialisée Risques liés à l'environnement (CSRE) – Haut conseil de la santé publique, Paris

Fabrice Nesslany

Institut Pasteur de Lille
Chef du Service Toxicologie
Lille

Georges Salines

Chef du bureau de la santé environnementale et de l'hygiène
Ville de Paris – Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé
Paris

Fabien Squinazi

Médecin biologiste. Ancien directeur du Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)
Paris

1.

PATHOLOGIES ET ENVIRONNEMENT

Des conséquences neurologiques de la pollution de l'air

Jacques Reis¹

¹ Hôpital de Haute-pierre
Centre hospitalier Universitaire
Service de Neurologie (Prof. Tranchant)
1, avenue Molière
67200 Strasbourg
Club de neurologie de l'environnement
France

jacques.reis@wanadoo.fr

La contamination chimique globale associée à la pollution de l'air, est impliquée dans la genèse de maladies neurologiques fréquentes, constituant un problème de santé publique émergent.

L'année 2015 s'est terminée par une excellente nouvelle pour l'humanité : les décideurs politiques ont enfin accepté de considérer que les changements climatiques représentaient « *une menace immédiate et potentiellement irréversible pour les sociétés humaines et la planète* » (déclaration finale de la COP 21). Hélas, ce n'est pas la seule menace ! Ainsi, ce qui fait notre humanité, notre cerveau, est menacé par les changements que l'homme impose à l'environnement.

Selon les études du consortium « *Global Burden of Diseases*¹ », les maladies du système nerveux constituent déjà et vont constituer un challenge majeur, tant en termes de mortalité que de morbidité. Or les traitements étiologiques sont rares ; c'est donc principalement la prévention, basée sur la connaissance des facteurs de risque, qui constituera la réponse adéquate. Parmi ceux-ci, la contamination chimique, véhiculée par l'air que nous respirons, est devenue un facteur de risque avéré, émergent mais méconnu.

Décrite en 1817 (durant la Révolution industrielle britannique) par James Parkinson, la maladie de Parkinson (MP) a vu la compréhension de sa pathogénie considérablement progresser récemment. L'hypothèse actuellement retenue est une interaction entre une susceptibilité génétique (voire épigénétique) et une exposition (plus tardive) à des facteurs environnementaux délétères. L'implication du manganèse (manganisme), en milieu professionnel (mineurs par

exemple) a été reconnue dès 1837, puis étudiée plus extensivement dans les années 1950. Rappelons que le manganèse est peut-être présent dans certains pesticides et dans les particules de matière provenant du trafic routier. Il aura fallu attendre W. Langston et les années 1980 pour que le rôle des neurotoxiques soit définitivement établi par la mise en évidence du rôle toxique du 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine MPTP² ; de jeunes patients californiens avaient présenté brutalement un syndrome parkinsonien dont la recherche causale (étiologique) a conduit à incriminer l'injection d'héroïne frelatée, contenant du MPTP et utilisée comme stupéfiant. En 2012 le rôle causal de l'exposition aux pesticides, fondé sur des arguments épidémiologiques et physiopathologiques, a conduit à la reconnaissance de maladie professionnelle du Parkinson en milieu agricole, en France. Récemment (2014-2015) quelques rares cas d'expositions professionnelles à des solvants ont aussi été reconnus en maladie professionnelle.

Comme c'est souvent le cas, la publication de cas cliniques d'intoxications majeures (accidentelles ou non, professionnelles ou non) constitue l'alerte conduisant à interroger le risque chimique dans la population générale. C'est le cas de la MP (publications récentes de 2014-2015). L'équipe de Beate Ritz (Los Angeles, Californie) a mis en évidence une augmentation du risque de MP dans les populations domici-

¹ *GBD Global Burden of Diseases*, la charge mondiale des maladies selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est une évaluation de l'état de santé mondial et des divers types de maladies touchant la population mondiale.

² MPTP est une toxine détruisant certaines cellules nerveuses (neurones) localisées dans le cerveau (substance noire) à l'origine de syndromes parkinsoniens chez l'homme, utilisée pour produire des modèles de MP chez l'animal.

liées à proximité de cultures traitées par certains pesticides et donc exposées *via* la contamination de l'air atmosphérique ! Une autre forme de contamination résulte du trafic routier urbain. Une étude américano-danoise a démontré, pour la première fois, une augmentation du risque relatif de MP, dans l'agglomération de Copenhague liée à une exposition prolongée à la pollution issue du trafic routier [1]. Le suivi rétrospectif, sur plus de 30 ans, en population générale, démontre donc sa nocivité (neurotoxique) chez des adultes jeunes, qui vont présenter des symptômes de manière retardée !

Les enfants sont aussi impactés par la pollution de l'air. C'est en 2002 que Lilian Calderón-Garcidueñas et son équipe [2] ont les premiers, attiré l'attention sur l'impact cérébral de cette pollution chez les enfants dans la ville de Mexico, mégapole connue pour sa pollution atmosphérique dramatique. Depuis de nombreuses preuves s'accumulent : études autopsiques du cerveau de chiens errants (exposés/non exposés), cliniques et épidémiologiques, biologiques et anatomopathologiques (autopsies réalisées après des décès prématurés, accidentels), provenant de plus en plus d'équipes américaines et européennes ; citons les travaux de Michelle Block (Richmond, Virginie), Jordi Sunyer (Barcelone), des équipes de Harvard. La pollution de l'air a des conséquences majeures sur le cerveau des enfants exposés : déficits cognitifs, lésions et dépôts cérébraux typiques de la maladie d'Alzheimer (inhabituels à cet âge), modifications biochimiques reflétant un stress oxydatif et une inflammation diffuse du système nerveux central. Les effets neurologiques de la pollution de l'air chez l'enfant constituent donc un enjeu majeur de santé publique, comme le souligne Jordi Sunyer [3].

L'exposition foetale est devenue un déterminant majeur des risques de maladies non transmissibles, apparaissant à l'âge adulte. Cette découverte est le résultat des remarquables travaux épidémiologiques de l'école britannique (débutés par David Barker dans les années 1980). Ceux-ci ont conduit au concept de l'origine développementale des maladies non-contagieuses (DOHaD³), concept maintenant largement admis par la communauté scientifique [4]. Il intervient pour expliquer de nombreuses pathologies (hypertension artérielle, diabète, obésité, etc.). De plus, il a été conforté par la mise en évidence de vraisemblables mécanismes épigéné-

tiques sous-jacents. L'air pollué (villes, mégapoles) fait parti des expositions délétères. La démonstration de son effet épigénétique dans la survenue de cancer et d'asthme (pour le moment) est récente.

Parmi les maladies neurodéveloppementales, les troubles autistiques par leur fréquence croissante et leurs répercussions occupent une place importante. La question des facteurs de risque environnementaux est soulevée depuis une dizaine d'années suite au constat d'une forte augmentation de l'incidence notamment en Californie. Parmi ceux-ci, c'est encore une fois la pollution de l'air (le trafic routier par exemple) qui a été incriminée dans plusieurs articles américains à l'inverse d'une étude européenne (publiée début 2016) qui ne montre aucune relation. Néanmoins ce même consortium européen a démontré un lien entre la pollution de l'air par les particules de matière (PM_{2,5}⁴), les oxydes de soufre et une réduction du périmètre crânien des enfants.

La démonstration d'un lien de causalité entre un facteur environnemental et un effet pathologique repose nécessairement sur des études épidémiologiques de qualité. Mais ceci reste insuffisant. Ainsi, il nous paraît indispensable d'attirer l'attention sur une nouvelle hypothèse physiopathologique, prometteuse, de l'autisme formulée par Gustavo Roman (Houston, Texas) [5]. Partant du rôle reconnu de longue date des hormones thyroïdiennes dans l'ontogenèse cérébrale, cet éminent neurologue a postulé, en 2007, que des perturbations thyroïdiennes (insuffisance, perturbateurs endocriniens, par exemple) pouvaient entraîner, en sus du crétinisme hypothyroïdien facilement diagnostiqué, des troubles autistiques. Les perturbateurs endocriniens, on s'en doutait, concernent aussi la neurologie.

Une autre maladie neurologique, la sclérose en plaques (SEP), apparaît aussi être impactée par la pollution atmosphérique. Des publications épidémiologiques concordantes récentes (2015-2016) ont mis en évidence un lien entre le déclenchement de poussées de SEP et la pollution de l'air (particules de matière, PM₁₀), venant confirmer quelques études plus anciennes. Reste à comprendre les mécanismes ; en effet la SEP est considérée comme une maladie auto-immune⁵ d'étiologie inconnue.

3 DOHaD est l'acronyme de *Developmental Origins of Health and Disease* Ontogenese désigne le développement progressif d'un organisme depuis sa conception jusqu'à sa forme mûre, voire jusqu'à sa mort.

4 PM est l'acronyme anglais de *Particulate Matter* et désigne des fines particules de matière en suspension de composition chimique et de poids variable, présente dans l'air par exemple.

5 Auto-immunité désigne le dysfonctionnement du système immunitaire lorsque celui-ci s'attaque aux propres constituants normaux de l'organisme.

Depuis longtemps, l'impact de la pollution de l'air a été identifié dans le domaine cardio-vasculaire. En ce qui concerne la pathologie vasculaire cérébrale, les données sont plus récentes datant d'une quinzaine d'années. Le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) de type ischémique⁶ est corrélé avec les taux d'ozone de l'air ambiant, chez l'homme de plus de 40 ans, comme le démontre l'étude utilisant le registre dijonnais des AVC [6]. Le risque est significatif pour les AVC survenant 24 heures après l'exposition, indépendamment de la pollution par les PM₁₀. Ce constat est corroboré par d'autres études notamment asiatiques. Mais comment expliquer cet effet retardé et bien sûr ce délai ? Le risque paraît majoré chez des patients plus vulnérables car présentant d'autres facteurs de risque (arythmie, tabagisme) et une plaque d'athérome carotidien qui pourrait se détacher. En 2014, une méta-analyse est

venue confirmer le rôle délétère des particules de matière apportant des arguments supplémentaires en faveur d'un consensus possible : les PM auraient un effet inflammatoire sous-tendant une augmentation du risque d'AVC.

La contamination chimique globale, véhiculée tant par l'alimentation et l'eau (ce qui est bien connu) que l'air (ce qui est maintenant prouvé) constitue un risque majeur pour le cerveau, à tout âge, touchant notamment les populations les plus vulnérables (foetus, enfants, femmes enceintes). L'origine de cette contamination est connue : pratiques agricoles, industrielles, production d'énergie d'origine fossile, transports. Or ce risque est ignoré et donc négligé par les décideurs politiques. N'est-il pas surprenant de ne pas voir figurer dans la liste des neurotoxiques [3] établie par l'Agence européenne de l'environnement, la pollution de l'air ambiant ? Tout aussi surprenant est l'absence du mot « pollution de l'air » dans le document final de la COP 21 qui s'est tenue à Paris. Mais reconnaissons tout de même que le mot « santé » apparaît trois fois dans cette déclaration !

6 L'ischémie est la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe secondaire, par exemple à une plaque d'athérome qui vient boucher une artère.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : aucun

Références

1. Ritz B, Lee PC, Hansen J, *et al.* Traffic-related air pollution and parkinson's disease in denmark : a case-control study. *Environ Health Perspect* 2015.
2. Lilian Calderón-Garcidueñas L, Torres-Jardón R, Kulesza R, Park SB, D'Angiulli A. Air pollution and detrimental effects on children's brain. The need for a multidisciplinary approach to the issue complexity and challenges. *Front Hum Neurosci* 2014 ; 8: 613.
3. Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M, *et al.* Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children : a prospective cohort study. *PLoS Med* 2015 ; 12:e1001792
4. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, *et al.* Developmental origins of health and disease : integrating environmental influences. *Endocrinology* 2015 Oct ; 156(10): 3416–21.
5. Berbel P, Navarro D, Román G. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development : etiological implications for autism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014 Sep 9 ; 5:146.
6. Henrotin JB, Besancenot JP, Bejot Y, Giroud M. Short-term effects of ozone air pollution on ischaemic stroke occurrence : a case-crossover analysis from a 10-year population-based study in Dijon, France. *Occup Environ Med* 2007 ; 64: 439-45.

Références complémentaires

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015 ; 386: 743–800.

- Schmidt CW. Beyond a one-time scandal : Europe's on-going diesel pollution problem. *Environ Health Perspect* 2016.
- Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein JM, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup Environ Med* 2014; 71(4): 275-81.
- Calderón-Garcidueñas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardón R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration : the clinical impact on children and beyond. *Rev Neurol (Paris)* 2015.
- Von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M, Ritz B. In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology* 2014 ; 25(6): 851-8.
- Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides : the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014 Oct ; 122(10): 1103-9. .
- Angelici L, Piola M, Cavalleri T, *et al.* Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environ Res* 2016 Feb ;145:68-73.
- Vojinović S, Savić D, Lukić S, Savić L, Vojinović J. Disease relapses in multiple sclerosis can be influenced by air pollution and climate seasonal conditions. *Vojnosanit Pregl* 2015 Jan ; 72(1): 44-9.
- Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA. Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke : a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2014 ; 3:e000983
- Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006; 368 (9553): 2167-78.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU PLOMB ET SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

L'exposition chronique au plomb est l'un des facteurs de risque suspectés de sclérose latérale amyotrophique. Cette méta-analyse de neuf études cas-témoins indiquant un quasi doublement du risque de survenue de la maladie en cas d'exposition professionnelle passée au plomb renforce cette présomption.

Chronic exposure to lead is one of the suspected risk factors of amyotrophic lateral sclerosis. This meta-analysis of nine case studies indicates a nearly doubled risk of the disease after past occupational exposure to lead and thus strengthens this suspicion.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie dégénérative des motoneurones, rare mais rapidement évolutive, qui survient en moyenne autour de 60 ans. Environ 10 % des cas s'expliquent par la mutation d'un gène (SOD1 ou C9orf72 le plus souvent), tandis que le rôle du polymorphisme génétique et celui de facteurs environnementaux (pesticides, métaux lourds, choc électrique, traumatisme et tabagisme notamment) sont évoqués pour 90 % des cas. L'association entre l'exposition au plomb et la SLA est explorée depuis une cinquantaine d'années et plus de 20 études épidémi-

logiques ont été réalisées, la plupart mettant en évidence un excès de risque chez les sujets professionnellement exposés. Les limites de ces études – en premier lieu l'évaluation habituellement rétrospective de l'exposition – rendent l'ensemble peu conclusif. Quelques travaux utilisant des biomarqueurs (concentration de plomb dans le sang, l'os ou le liquide céphalorachidien) et l'investigation d'un agrégat de cas de SLA autour d'une fonderie dans l'État du Missouri sont récemment venus relancer l'intérêt pour l'exploration du lien entre l'exposition au plomb et la SLA, motivant cette méta-analyse.

SÉLECTION DES ÉTUDES

Les auteurs ont interrogé huit bases de données à la recherche des études observationnelles (cohortes, cas-témoins ou transversales) publiées en langue anglaise jusqu'en septembre 2013. Vingt-et-une études ayant examiné l'association entre l'exposition professionnelle au plomb et le risque de SLA ont été identifiées, dont trois avaient inclus des populations également analysées par ailleurs. Dans ce cas, les auteurs ont conservé la première analyse, postulant que la reconstitution de l'exposition passée au plomb perdait en fiabilité avec le temps. Les 18 publications retenues comportaient cinq articles qui donnaient uniquement une estimation du risque (sous forme d'*odds ratio* [OR] ou de risque relatif) et 13 autres qui fournissaient les données de base nécessaires pour calculer un OR de SLA chez les sujets ayant été exposés par rapport aux sujets ne l'ayant jamais été (analyse « *ever versus never* »). Quatre études (dont les deux seules cohortes disponibles) avaient estimé le risque lié à l'exposition à des métaux lourds en général (incluant mais ne se limitant pas au plomb) et les neuf autres étaient focalisées sur le plomb. L'analyse principale a porté sur ce groupe de neuf études, qui

incluait une population totale de 1 228 cas de SLA (dont 191 exposés) et 1 544 témoins (dont 160 exposés) et ne présentait pas d'hétérogénéité significative ($I^2 = 14\%$). La répartition en « *funnel plot* » ne suggérait pas de biais de publication. Excès de risque de SLA La méta-analyse des neuf études aboutit à un OR égal à 1,81, avec un intervalle de confiance compris entre 1,39 et 2,36 quand un modèle à effets aléatoires est utilisé et entre 1,42 et 2,29 avec un modèle à effets fixes. La fraction des cas de SLA attribuables à l'exposition au plomb est estimée à 4,9 % (61 cas sur 1 228). La méta-analyse des quatre études dans lesquelles le facteur de risque examiné était l'exposition aux métaux lourds aboutit à un résultat proche : OR = 2,13 (IC95 : 1,33-2,42) à partir de 97 cas exposés. Les 13 études réunies donnent un OR égal à 1,87 (IC95 : 1,57-2,33). Un effet de la qualité méthodologique sur ce résultat a été recherché après avoir attribué à chaque étude un score de qualité (sur une échelle à 20 points). La méta-analyse des sept études présentant la meilleure qualité aboutit à un OR égal à 1,71 (IC95 : 1,32-2,23), légèrement inférieur à l'estimation issue de la méta-analyse des six études de moins bonne

qualité : OR = 2,23 (IC95 : 1,54-3,21). Dans leur ensemble, ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un effet de l'exposition professionnelle au plomb sur le risque de SLA. Même si la situation actuelle est plus favorable que par le passé (la pollution au plomb a été fortement réduite depuis 30 ans et les produits en contenant sont de plus en plus strictement réglementés), les efforts visant à diminuer l'exposition à ce neurotoxique méritent d'être poursuivis.

Wang MD¹, Gomes J, Cashman NR, Little J, Krewski D. A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *JOEM* 2014;56: 1235-42.

doi: 10.1097/JOM.0000000000000323

¹ Department of Epidemiology and Community Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Canada.

PESTICIDES ET DÉPRESSION : ANALYSE DANS L'AGRICULTURAL HEALTH STUDY

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

Cette analyse dans la population de l'Agricultural Health Study contribue à combler le manque de connaissances concernant les effets de l'exposition chronique aux pesticides sur le risque de dépression. Quelques molécules sont identifiées, qui pourraient faire l'objet d'investigations plus poussées chez l'animal et dans d'autres populations humaines.

This analysis of the population of the Agricultural Health Study helps to fill the gap in knowledge about the effects of chronic exposure to pesticides on the risk of depression. Several compounds have been identified and should be investigated further in animals and in other human populations.

Plus de 52 000 agriculteurs d'Iowa et de Caroline du Nord ont été recrutés pour participer à l'Agricultural Health Study (AHS) entre 1993 et 1997 à l'occasion d'une demande ou d'un renouvellement d'autorisation d'application de pesticides. Le questionnaire d'inclusion comportait la question suivante : « Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez une dépression ? ». La question était reposée plus précisément (dépression *nécessitant un traitement médicamenteux ou une psychothérapie*) dans un second questionnaire d'entrée adressé au domicile, qui a été retourné par 44 % des participants. Ceux-ci ont été réinterrogés par téléphone entre 2005 et 2010 (en moyenne 12,1 ans après l'inclusion) sur leurs antécédents de dépression et l'âge qu'ils avaient la première fois que ce diagnostic avait été posé.

Bien que cette collecte d'informations à deux reprises seulement ne permette pas de réaliser une véritable analyse longitudinale (ce qui serait important pour une maladie dont le cours évolutif peut être émaillé de guérisons et de rechutes), elle a permis de classer les 1 702 cas de dépression inclus dans cette étude (8 % d'une population totale de 21 208 hommes) en trois groupes. Le premier rassemblait 474 sujets qui avaient déclaré un diagnostic de dépression à l'entrée (dans l'un et/ou l'autre des deux questionnaires) sans confirmation au moment du suivi. Le deuxième groupe ($n = 540$) était constitué des hommes qui avaient rapporté un diagnostic de dépression aux deux temps (ce qui évoque le caractère chronique de la maladie) ou uniquement lors de l'entretien de suivi mais en signalant un âge au premier diagnostic inférieur à l'âge d'entrée. Le troisième groupe ($n = 688$) incluait les hommes indemnes de dépression au départ.

ANALYSES RÉALISÉES

L'association entre l'exposition aux pesticides et la dépression a été examinée pour 10 classes de pesticides (les quatre classes fonctionnelles : fumigants, fongicides, herbicides et insecticides ; et six classes chimiques : herbicides phénoxy et triazine, carbamates, organochlorés, organophosphorés et pyrèthrinoïdes) et pour 50 substances individuellement.

Les sujets ont été classés exposés lorsqu'ils avaient personnellement utilisé le produit (pour préparer le mélange ou pour l'appliquer) et une analyse « *ever versus never-use* » a été réalisée. L'exposition aux pesticides a également été estimée quantitativement, en nombre de jours d'utilisation cumulés, calculés à partir du nombre d'années d'utilisation et de la fréquence d'utilisation dans l'année. Quatre catégories ont

été définies : jusqu'à 56 jours (catégorie de référence), entre 57 et 225 jours, entre 226 et 457 jours, et plus de 457 jours.

Les auteurs ont également recherché des associations entre la dépression et un antécédent d'intoxication aiguë diagnostiquée par un médecin ou un épisode d'exposition accidentelle massive signalé par les sujets. De telles associations ont précédemment été rapportées dans l'AHS, ainsi que dans une cohorte d'agriculteurs du Colorado et dans une étude transversale chez des travailleurs dans des bananeraies au Costa Rica.

Les modèles prenaient en compte les données manquantes et les sorties d'étude ainsi que les facteurs de confusion potentiels suivants : l'âge au moment de l'inclusion, un diagnostic de diabète, le niveau d'études et l'État de résidence.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La dépression est associée, dans chacun des trois groupes, à l'utilisation (« everuse ») d'un fumigant ou d'un insecticide organochloré. Des associations positives sont mises en évidence avec le phosphore d'aluminium et le dibromure d'éthylène (fumigants), avec la dieldrine (organochloré) ainsi qu'avec les herbicides phénoxy et les insecticides organophosphorés diazinon, malathion et parathion. Les *odds ratio* (OR) les plus élevés concernent, dans le premier groupe (dépression déclarée à l'entrée uniquement) la classe des insecticides organochlorés (OR = 1,9 [IC95 = 1,5- 2,4]), dans le deuxième groupe (dépression aux deux évaluations) la classe des fumigants (OR = 1,8 [1,5-2,3]), et dans le troisième groupe (dépression déclarée au suivi) le phosphore d'aluminium (OR = 1,6 [1,1-2,2]). D'autres associations significatives, avec des organochlorés notamment (chlordane, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT], dieldrine, heptachlor et lindane) sont mises en évidence dans les premier et deuxième groupes seulement. Par ailleurs, toujours dans ces deux groupes uniquement, la dépression est associée au nombre de jours d'utilisation cumulés d'un pesticide quelconque (avec une tendance dose-réponse plus nette dans le premier groupe : OR successifs égaux à 1,2 [0,9-1,6], 1,4 [1-1,9] et 1,6 [1,2-2,2]), ainsi qu'à un antécédent d'intoxication aiguë (OR = 4,2 [2,7-6,6] dans le premier groupe et 2,5 [1,4-4,4] dans le deuxième) ou d'exposition accidentelle (respectivement OR = 2,3 [1,8-3,1] et 2,2 [1,6-2,9]). L'observation d'associations, moins nombreuses et/ou fortes chez les sujets qui n'avaient pas déclaré de dépression à l'inclusion, reste à expliquer.

Des erreurs de classement sont possibles mais plutôt entre le premier et le deuxième groupes. Les auteurs postulent ainsi que certains participants n'ont pas déclaré qu'ils étaient toujours déprimés au moment du suivi parce que le questionnaire était administré par téléphone (alors qu'il s'agissait de questionnaires papier à l'entrée). Une causalité inverse (la dépression augmente l'exposition aux pesticides) est concevable, par exemple parce que les sujets déprimés font moins attention à se protéger quand ils manipulent des pesticides. Toutefois, l'utilisation de gants de protection n'était pas inversement associée à la dépression et l'ajustement sur le port de gants n'a pas modifié les résultats. L'utilisation de données d'exposition collectées à l'entrée a pu obscurcir les associations avec des dépressions survenues au cours du suivi, du fait du décalage entre l'évaluation de l'exposition et l'évaluation clinique, surtout pour des insecticides organochlorés dont l'usage a beaucoup diminué.

Beard J¹, Umbach D, Hoppin J, *et al.* Pesticide exposure and depression among male private pesticides applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 984-91.

doi: 10.1289/ehp.1307450

¹ Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, États-Unis.

PRÉVALENCE DE L'AUTISME ET EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES : LES TENDANCES TEMPORELLES SONT-ELLES COHÉRENTES

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Les auteurs de ce travail ont examiné la prévalence de l'autisme aux États-Unis sous une perspective temporelle, et l'ont comparée à l'évolution des expositions à différents toxiques environnementaux désignés par les études épidémiologiques. Dans la majorité des cas, les courbes sont discordantes.

The authors of this study examined the prevalence of autism in the United States over time. They compared it to the trends in exposure to various suspected environmental factors based on epidemiological studies. In most cases, the trends are conflicting.

Aujourd'hui, aux États-Unis, le diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA) est porté chez 1 enfant sur 68. En comparaison, au début des années 1970, la prévalence de l'autisme était d'environ 1 pour 2 500. Ces chiffres, qui suggèrent une impressionnante augmentation de la prévalence de l'autisme en quelques décennies, posent deux questions : cette augmentation est-elle réelle ou reflète-t-elle une amélioration du dépistage de la maladie, autrefois sous-diagnostiquée ? Et, s'il y a réellement une flambée des cas d'autisme, quelle pourrait en être la cause ? L'état actuel des connaissances soutient l'hypothèse d'un trouble d'origine multifactorielle, résultant de l'interaction entre un terrain génétiquement favorable et des pressions environnementales. Sur la base des études épidémiologiques, une

liste de 10 facteurs de risque suspectés a été récemment publiée, qui inclut le plomb, le méthylmercure, des polychlorobiphényles (PCB), des pesticides organophosphorés et organochlorés, des perturbateurs endocriniens, les émissions des véhicules à moteur, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des polybromodiphényléthers (PBDE) et des composés perfluorés. Après avoir traité la question de l'augmentation réelle ou fictive de la prévalence de l'autisme aux États-Unis, les auteurs de ce travail ont comparé son évolution, chez les enfants nés entre 1970 et 2005, aux tendances observées concernant l'exposition à chacun des 10 facteurs environnementaux. Sans présumer d'une relation causale, une corrélation des tendances temporelles oriente vers une possible influence du facteur considéré.

AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DE L'AUTISME

Deux méthodes ont été employées pour représenter l'évolution dans le temps de la prévalence de l'autisme en fonction de l'année de naissance, à partir des rapports annuels de l'*Individuals with Disabilities Education Act* (IDEA) publiés de 1991 à 2010 (qui fournissent des données pour les enfants âgés de 6 à 17 ans, et, à partir de 2000 pour les enfants de 5 ans) complétés par les données du *California Department of Developmental Services* (CDDS) pour couvrir une période plus ancienne. La première méthode (*constant-age tracking method*) consiste à suivre la prévalence à un âge donné, constant, au fil des rapports successifs. Elle a été appliquée pour les âges de 8, 9, 10 et 11 ans. La seconde (*age-resolved snapshot method*) s'appuie sur les chiffres pour différents âges publiés dans un rapport à date donnée. Les auteurs ont utilisé les rapports de l'IDEA publiés en 2002, 2005 et 2010. L'intérêt de cette méthode tient à son indépendance par rapport

à « l'effet dépistage ». Si l'augmentation de la prévalence de l'autisme au fil du temps est due à une amélioration du dépistage, celle-ci doit théoriquement bénéficier à tous les enfants, quel que soit leur âge. La courbe de prévalence de l'autisme en fonction de l'année de naissance devrait donc être plate, même si son niveau augmente à chaque nouveau rapport, sous l'effet d'une amélioration continue du dépistage. Les deux représentations ont été confrontées et le rapport des pentes (courbe *snapshot* sur courbe *tracking*) a été calculé pour différents intervalles d'années de naissance. Les résultats suggèrent que 75 à 80 % de l'augmentation de la prévalence de l'autisme observée depuis la fin des années 1980 correspondent à une réelle augmentation. De plus, ils identifient les années 1988-1989 comme un point d'inflexion à partir duquel la prévalence de l'autisme a crû fortement.

COMPARAISON AVEC LES TENDANCES CONCERNANT LES EXPOSITIONS

Les données d'exposition ont été prioritairement recherchées dans les études de biosurveillance nationales rapportant des mesures dans des échantillons biologiques, en particulier la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). À défaut, des enquêtes provenant d'autres pays ou des revues de la littérature ont été utilisées. Les émissions des véhicules ont été estimées dans le cadre plus large d'indicateurs généraux de pollution atmosphérique. Les données de concentration de mercure dans le sang, qui ne couvraient que la période récente, ont été complétées par d'autres sources (données de consommation de poisson et de sirop de maïs à haute teneur en fructose, niveaux de mercure atmosphérique, utilisation de vaccins contenant du thiomersal). En complément, l'évolution historique des pratiques vaccinales et de la composition des vaccins (additifs à base de mercure ou d'aluminium) a été examinée, ainsi que l'éventualité d'une corrélation entre l'augmentation de la prévalence des TSA et celles de l'obésité maternelle et de maladies dysimmunitaires (asthme, maladie de Crohn, lupus et diabète de type 1). Pour la plupart des facteurs environnementaux, la tendance temporelle apparaît incompatible avec l'hypothèse de leurs rôles dans l'augmentation de

la prévalence de l'autisme. Ainsi, les tendances sont dégressives pour le plomb, les PCB et les dioxines, les pesticides organochlorés et les HAP. Il en est de même pour la pollution atmosphérique, ce qui semble contradictoire avec les résultats de récentes études épidémiologiques qui montrent des associations entre l'autisme et l'exposition des femmes enceintes aux PM_{2,5} ou à l'ozone, ou la proximité résidentielle d'une autoroute ou voie express urbaine, très empruntée notamment par les poids lourds roulant au diesel. Les courbes sont plates pour les concentrations sanguines et atmosphériques de plomb ainsi que pour les phtalates, tandis que les données concernant le bisphénol A étaient trop pauvres pour reconstituer l'évolution de l'exposition. Des hausses et des baisses sont observées pour les pesticides organophosphorés, les composés perfluorés et le thiomersal contenu dans les vaccins, mais les tendances récentes sont à la baisse. Ainsi, la courbe du thiomersal montre que l'exposition a augmenté à la fin des années 1980 et au début des années 1990, ce qui coïncide avec le début de l'ascension marquée de la prévalence de l'autisme, mais celle-ci s'est poursuivie après l'interdiction de ce conservateur dans les vaccins infantiles.

COMMENTAIRES

Ce travail utilise une méthode originale pour estimer la part réelle dans l'augmentation observée de la prévalence d'une pathologie (ici l'autisme) au fil du temps. Pour cela, les auteurs font le rapport des pentes de deux courbes, l'une étant celle des taux de prévalence de l'autisme chez les enfants d'un âge donné selon l'année d'observation (*tracking method*), l'autre étant celle des taux de prévalence de l'autisme selon l'année de naissance des enfants, observés une année donnée (*snapshot method*). Dans la première approche, on observe une augmentation (pente positive), mais on ne sait pas si elle est due à une augmentation réelle de la prévalence ou à une augmentation de la sensibilité du dépistage. C'est le problème habituel des études de tendance, que ce travail essaie de résoudre. Si l'on considère une seule année donnée d'observation (*snapshot method*), on neutralise l'effet « évolution du dépistage » : si la prévalence réelle restait constante, on devrait donc avoir *grosso modo* les mêmes taux de prévalence quelle que soit l'année de naissance, puisqu'on considère les enfants de six ans et plus et que l'autisme est en principe diagnostiqué avant 6 ans. Une augmentation de la prévalence observée avec l'année de

naissance (donc une prévalence plus élevée pour les enfants les plus jeunes) doit donc être interprétée plutôt comme une augmentation de la prévalence réelle. Si les deux pentes sont positives (ce qui est le cas), le rapport des deux pentes (*snapshot method/tracking method*) est une estimation du pourcentage de l'augmentation observée de la prévalence qui est due à une augmentation réelle de la prévalence et non à un effet « dépistage ». Cette méthode paraît intéressante, avec des limites : il est possible que si le diagnostic devient de plus en plus sensible, ceci bénéficie avant tout aux enfants les plus jeunes. Cependant, comme le font remarquer les auteurs de l'article, même dans cette hypothèse, la pente obtenue avec la « *snapshot method* » devrait être nettement plus plate que celle obtenue avec la « *tracking method* » s'il n'y avait pas d'augmentation réelle de la prévalence. Une deuxième limite est que la méthode ne peut valablement s'appliquer que pour les pathologies qui sont toutes dépistées avant un certain âge. Il ne paraît pas possible d'utiliser cette méthode pour le cancer du sein ou de la prostate par exemple, mais elle pourrait peut-être s'appliquer pour certains cancers survenant chez de jeunes enfants.

Si l'on accepte la validité de la méthode, on assiste alors à une augmentation réelle impressionnante de la prévalence de l'autisme aux États-Unis : les taux de prévalence observés ayant été multipliés par un facteur de l'ordre de 36 depuis le début des années 1970. Si 75 % de cette augmentation est réelle, l'autisme serait de l'ordre de 27 fois plus fréquent aujourd'hui qu'il ne l'était alors !

S'il reste toutefois difficile de se prononcer sur ce qui s'est passé avant la décennie 1990, la méthode utilisée dans cet article indique que la fréquence de l'autisme aurait approximativement doublé dans la décennie 1992-2002 pour laquelle on dispose des chiffres les plus fiables.

La deuxième partie de l'article s'attache à la question des causes possibles de cette augmentation, mais

avec un objectif modeste : les auteurs passent en revue une liste de dix neurotoxiques, établie lors d'un récent workshop organisé aux États-Unis, considérés comme étant les principaux contaminants chimiques suspects d'être des facteurs de risque de l'autisme. Ils examinent les tendances temporelles de l'exposition à ces différents contaminants et en déduisent que la plupart peuvent être éliminés de la liste des suspects car l'exposition à ces composés demeure inchangée ou même diminue, alors que la fréquence de l'autisme augmente. Il reste quelques facteurs pour lesquels l'exposition augmente de manière plus ou moins parallèle à la fréquence de l'autisme, ce qui ne permet donc pas de les dédouaner, mais ce qui ne suffit bien sûr pas non plus à les mettre en cause : c'est toutefois une orientation utile pour de futures recherches.

Georges Salines

Cinq facteurs environnementaux présentent une évolution temporelle cohérente avec celle de la prévalence de l'autisme : les PBDE, le glyphosate, l'obésité maternelle, les adjuvants vaccinaux à base d'aluminium, et le nombre cumulé de vaccinations. Les propriétés neurotoxiques de l'aluminium sont connues et des hypothèses mécanistiques soutenant sa possible implication dans l'autisme ont récemment été formulées. L'exposition des nourrissons à l'aluminium contenu dans les vaccins a fortement augmenté depuis le début des années 1980. Les preuves épidémiologiques se limitent toutefois à une étude qui montre une augmentation du risque d'autisme chez les garçons, associée à la pratique d'une première dose de vaccin contre l'hépatite B à la naissance. Les autres études ayant examiné le rôle de la vaccination sont négatives, mais elles étaient focalisées sur le thiomersal ou le vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole plutôt que sur l'aluminium. Le glyphosate fait exception parmi les organophosphorés, par son mécanisme de toxicité, différent de l'inhibition de la cholinestérase, et par l'augmentation de son usage agricole, qui tend à décliner pour les autres pesticides. Cependant, ce n'est qu'à partir du milieu des années 1990 que son utilisation a fortement augmenté, postérieurement à l'ascension

de la prévalence de l'autisme. L'évolution parallèle des courbes depuis peut laisser supposer que le glyphosate contribue, avec d'autres toxiques, à soutenir l'augmentation de la prévalence de l'autisme. Celle-ci apparaît par ailleurs bien corrélée à la tendance temporelle concernant l'évolution de l'obésité féminine, et l'obésité maternelle a été associée au risque de TSA dans une récente étude épidémiologique. Ces éléments incitent à rechercher une relation directe ou indirecte entre les deux conditions, et à étudier notamment les rôles de l'inflammation chronique, du stress oxydant et des altérations du microbiote.

Nevison CD¹. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Health* 2014; 13: 73.

doi: 10.1186/1476-069X-13-73

¹ Institute for Artic and Alpine Research, University of Colorado, Boulder, États-Unis.

TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE ET EXPOSITION À L'IMIDACLOPRIDE DES PRODUITS ANTI-PUCES

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

L'association entre les troubles du spectre autistique et l'exposition prénatale à l'imidaclopride contenu dans les produits de traitement antiparasitaire pour animaux domestiques a été estimée pour la première fois dans la population de l'étude CHARGE. Les résultats apparaissent très sensibles au biais de classement mais méritent plus ample attention.

The link between autism spectrum disorders and prenatal exposure to imidacloprid contained in flea and tick treatments for domestic pets has been assessed for the first time in the CHARGE study population. The results are very sensitive to misclassification bias but deserve further study.

L'imidaclopride est un insecticide de la famille des néonicotinoïdes, qui se fixe sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et inhibe, à l'instar des organophosphorés, la transmission cholinergique. Aux États-Unis, il a été enregistré comme pesticide à usage agricole en 1994, puis introduit en 1999 sur le marché grand public des produits pour animaux domestiques, comme antiparasitaire externe à usage topique. Des études de toxicologie chez le rat ont montré que l'exposition prénatale à l'imidaclopride pouvait induire des altérations neurocomportementales, mais sa toxicité potentielle pour le fœtus humain est méconnue. L'absorption cutanée peut survenir chez la femme enceinte par contact avec un animal récemment traité mais l'éventuelle exposition fœtale et la neurotoxicité qui pourraient

en résulter n'ont pas été étudiées. Ce travail dans le cadre de l'étude CHARGE (*Childhood Autism Risk from Genetics and Environment*) offre une première estimation de l'association entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'utilisation domestique de produits antiparasitaires contenant de l'imidaclopride. Les auteurs se sont efforcés de considérer les erreurs de classement exposé/non-exposé découlant de l'évaluation rétrospective de l'exposition dans les études cas-témoins. Les analyses ont été effectuées dans un échantillon de population comportant 407 enfants souffrant d'un TSA confirmé à l'inclusion et 262 enfants présentant un développement neurocomportemental normal (témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe et la région).

COMMENTAIRES

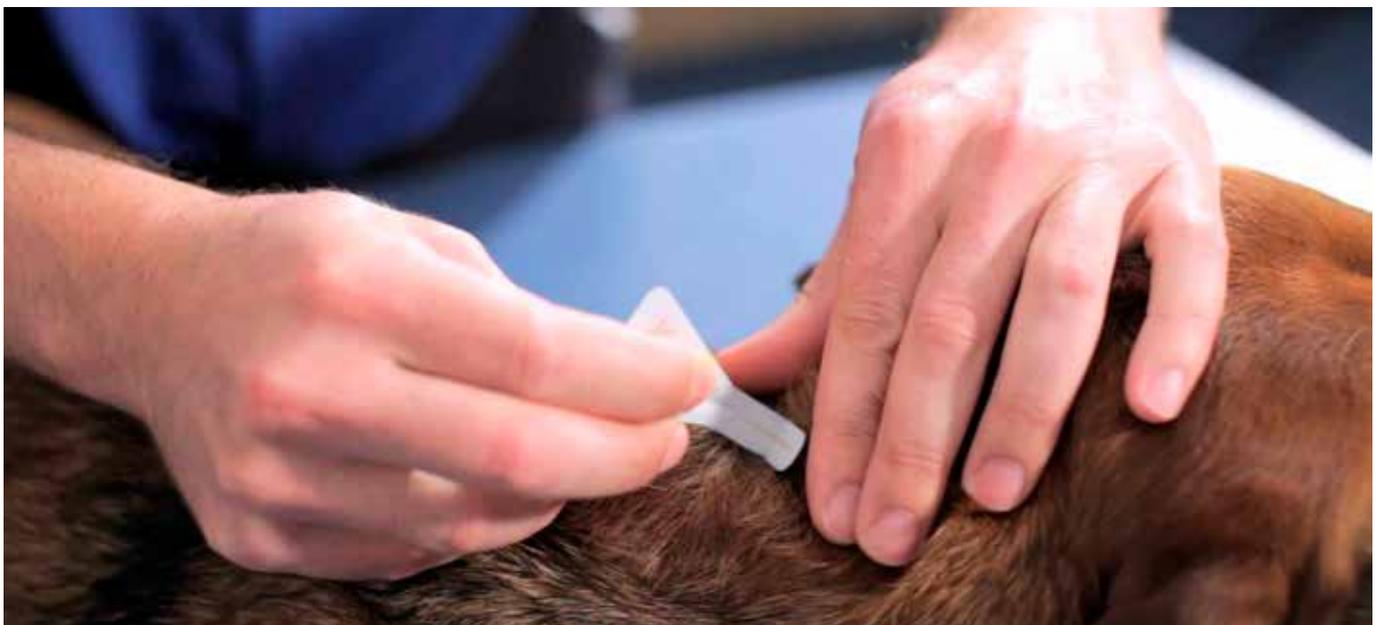
L'étude CHARGE (acronyme pour *Childhood Autism Risks from Genetics and Environment*) s'appuie sur une collection au long cours de données de population sur des cas d'enfants présentant des troubles dits du « spectre autistique » et des témoins appariés. Cette initiative de chercheurs californiens a permis d'enregistrer des cas et des témoins depuis 2003, dans le but de rechercher des facteurs de risque génétiques et environnementaux d'autisme et de retard de développement. L'idée sous-jacente est qu'il n'y a certainement pas de cause unique commune à tous les troubles regroupés sous le terme d'autisme, et qu'un seul événement ou une seule exposition toxique ne peut être responsable de l'augmentation rapide des diagnostics de ces troubles au cours des dernières décennies. Il est envisageable que, pour chaque enfant, la cascade d'événements qui

a mené à des troubles du développement soit différente. L'exploitation de la base de données CHARGE, hébergée par l'administration de l'État de Californie, a déjà donné lieu à un grand nombre de publications. Ainsi, au cours des 5 dernières années, les études ont porté d'une part sur les caractéristiques métaboliques maternelles telles que l'obésité, d'autre part sur les expositions pendant la grossesse (grippe, résidence à proximité des autoroutes, toxiques professionnels, vitamines, PBDE utilisés comme retardateurs de flamme dans les revêtements d'ameublement). Les chercheurs se sont aussi intéressés à l'origine des parents (hispaniques vs non hispaniques), au mois de conception de l'enfant (saisonnalité du risque), aux polymorphismes de certains gènes (MAO-A, DBH, 5-HTT) et au dysfonctionnement mitochondrial. Enfin, ils ont étudié les pos-

sibles dysfonctionnements du système immunitaire des enfants. Les deux études résumées ici portent sur le rôle neurotoxique des expositions chimiques pendant la grossesse. L'une traite du fait pour les mères de résider à proximité de terres agricoles traitées aux pesticides, l'autre de l'utilisation dans le foyer d'un pesticide utilisé contre les puces et les tiques des animaux de compagnie, l'imidaclopride. L'étude portant sur les risques liés au traitement des animaux domestiques contre les tiques et les puces s'est attachée à essayer de réduire autant que possible les biais de classification des expositions par une approche statistique bayésienne. L'ambition de ce travail était d'étudier précisément le risque en fonction de fenêtres de sensibilité. L'association entre l'exposition à l'imidaclopride et les symptômes évocateurs d'autisme est inégalement significative selon la période d'exposition : le risque semble plus élevé en cas d'exposition prénatale qu'en cas d'exposition pendant les premiers mois de la vie. Les auteurs soulignent la possibilité de classification imprécise des expositions, liée en particulier au caractère rétrospectif de la collecte des données et à des possibles biais de mémoire, impossibles à éliminer totalement dans les études cas-témoins. L'étude portant sur les pesticides utilisés en agriculture aboutit à une relation significative entre exposition *in utero* et troubles comportementaux relevant de l'autisme. Elle confirme l'augmentation du risque de troubles du développement lié à l'exposition aux pesticides *in utero*, en particulier au chlorpyrifos,

neurotoxique avéré dont les effets sont objectivés par des anomalies des circonvolutions cérébrales. Par ailleurs, l'aspect intéressant de cette étude est qu'elle parvient à associer certains pesticides spécifiques avec des catégories de troubles du comportement. Ainsi, l'exposition aux pyréthrinoides augmenterait les troubles décrits comme relevant de l'autisme, tandis que les carbamates seraient, eux, plus à risque d'induire des retards d'acquisition des capacités cognitives et d'adaptation. Il n'est pas surprenant que l'étude des facteurs de risque des troubles de comportement soit complexe. Comme le rappelle l'expertise collective de l'INSERM publiée en 2013, les pesticides sont, par définition, des substances destinées à lutter contre des organismes vivants considérés comme nuisibles pour d'autres organismes vivants. Ils perturbent en particulier la signalisation nerveuse ou hormonale, pour permettre le contrôle efficace du nuisible. Autrement dit, un pesticide est toujours un toxique pour la cible pour lequel il a été développé. Il peut aussi constituer un risque pour les organismes « non cibles », et si des effets neurotoxiques sont prouvés en cas d'intoxication par des fortes doses, la question est de savoir dans quelle mesure ce risque existe pour les faibles doses d'exposition. Nous avons besoin de protocoles innovants pour aller plus loin dans cette évaluation, faisant intervenir à la fois les polymorphismes génétiques pour expliquer les sensibilités différentes et de nouvelles techniques d'imagerie dynamique.

Elisabeth Gnansia



RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES

Les données d'exposition et relatives aux facteurs de confusion potentiels ont été collectées lors d'entretiens téléphoniques avec les mères, qui ont été interrogées sur leur utilisation de produits anti-puces et anti-tiques pour animaux (en spray, poudre, liquide ou autre) au cours d'une période allant de 3 mois avant la conception de leur enfant jusqu'à la fin de l'allaitement. L'ancienneté de cette période était de 4 ans en moyenne au moment de l'entretien. Les mères déclarant avoir traité un animal ont précisé le type de produit et le moment de son utilisation. Les enfants ont été classés exposés si la mère déclarait avoir employé une des deux formulations commerciales contenant environ 9 % d'imidaclopride alors sur le marché (pipettes de liquide à appliquer sur la peau). L'exposition prénatale a été considérée régulière si la mère avait suivi la recommandation d'une application mensuelle du produit à titre préventif, et occasionnelle si elle avait appliqué le produit moins d'1 fois par mois pendant sa grossesse. Deux méthodes de régression logistique (fréquentiste et bayésienne) ont été utilisées pour

calculer l'*odds ratio* (OR) d'exposition prénatale à l'imidaclopride chez les enfants présentant un TSA en comparaison aux témoins. Des analyses supplémentaires selon le moment de l'exposition (pré-grossesse, 1er, 2e et 3e trimestres, période post-natale) et son importance (régulière ou occasionnelle) ont été effectuées par la méthode fréquentiste. L'influence du biais de classement a été estimée en comparant le résultat de l'analyse principale avec le modèle bayésien « naïf », qui présuppose exactes les déclarations des mères quant à l'exposition, aux résultats d'analyses tenant compte de probabilités plausibles de faux-négatifs et de faux-positifs. En pratique, 21 scénarios de validité des déclarations des mères, entraînant des modifications des groupes exposé et non exposé, ont été obtenus en faisant varier la sensibilité de 70 à 100 % et la spécificité de 0 à 20 %. Tous les modèles étaient ajustés sur le sexe de l'enfant, son âge au moment du recueil des informations, son lieu de naissance, le niveau d'études de la mère, son origine ethnique, la parité et la possession d'un animal domestique pendant la grossesse.

ESTIMATION DE L'ASSOCIATION

Les deux méthodes statistiques aboutissent à un résultat similaire qui suggère une faible association positive non significative entre l'exposition prénatale à l'imidaclopride et les TSA : OR égal à 1,3 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,79 et 2,2 pour l'analyse fréquentiste et entre 0,78 et 2,2 pour l'analyse bayésienne. Les résultats de l'analyse stratifiée sur l'importance de l'exposition sont un OR égal à 0,69 (IC95 = 0,27-1,8) pour une exposition occasionnelle et à 2 (IC95 = 1-3,9) pour une exposition régulière. L'analyse selon le moment de l'exposition donne des OR supérieurs à 1,5 pour les 3 trimestres de grossesse, et des valeurs inférieures pour une exposition en pré-grossesse ou postnatale, mais ces estimations sont imprécises. L'ensemble de ces résultats incite à s'intéresser à la possibilité d'une relation réelle entre l'exposition à l'imidaclopride et les TSA. La fourchette des OR résultant des différents scénarios de validité des déclarations va de 0,6 dans la situation d'une sensibilité plus importante chez les cas et d'une spécificité équivalente dans les deux groupes à 4 pour une sensibilité et une spécificité plus élevées chez les témoins que chez les cas (situation contre-intuitive où les déclarations des mères d'enfants normaux reflètent mieux l'exposition réelle que celles des mères d'enfants malades). Cette forte variation de l'estimation pour des variations limitées de la sensibilité et de la spécificité indique l'importance du biais de classement différentiel.

Elle appelle à la conduite d'études de validation de l'autodéclaration rétrospective de l'exposition aux pesticides dans les études sur les troubles neurocomportementaux. Les futures vastes cohortes telles que la *National Children's Study* offrent l'opportunité de comparer les informations recueillies rétrospectivement à celles qui auront été collectées de manière prospective ou à des biomarqueurs reflétant plus précisément l'exposition prénatale.

Keil AP¹, Daniels JL, Hertz-Picciotto IH. Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (Childhood Autism Risk from Genetics and Environment) case-control study. *Environ Health* 2014; 13: 3.

doi: 10.1186/1476-069X-13-3

¹ Department of Epidemiology, University of North Carolina, Chapel Hill, États-Unis.

DDT ET JUSTICE ENVIRONNEMENTALE INTERGÉNÉRATIONNELLE

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015



S'appuyant sur une étude expérimentale qui rapporte des effets transgénérationnels du DDT, cet article appelle à revoir la décision de continuer à l'utiliser dans la lutte antivectorielle.

Based on an experimental study describing DDT's transgenerational effects, this article calls for a review of the decision to continue utilizing it in vector control.

La recherche indique que différents types d'expositions (à une malnutrition, un stress ou des agents chimiques) peuvent induire des modifications épigénétiques transmissibles à la descendance, susceptibles de favoriser l'expression de maladies sur plusieurs générations. Ce phénomène d'héritage transgénérationnel médié par l'épigénétique explique que notre état de santé puisse être influencé par les expositions que nos ancêtres ont subies. Une récente étude chez le rat montre que l'administration de dichlorodiphényltrichloro-

roéthane (DDT) à des femelles gestantes favorise le développement d'une obésité à la 3e génération, qui touche la moitié des individus et est accompagnée d'anomalies histologiques des reins, des testicules et des ovaires. L'ADN des gamètes mâles porte la signature épigénétique (méthylation de régions particulières) d'une exposition au DDT.

Ces preuves expérimentales d'effets transgénérationnels du DDT engagent à reconsidérer la décision de poursuivre son utilisation, selon les auteurs de cet article.

LA SITUATION ACTUELLE

Le DDT est interdit depuis plus de 30 ans aux États-Unis ainsi que dans la plupart des pays développés, et son élimination a été proposée en 2001 dans le cadre de la convention de Stockholm. Son utilisation a néanmoins augmenté depuis, notamment en Afrique, sous l'impulsion du programme de contrôle du paludisme de la fondation Bill & Melinda Gates. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pris position en 2006 en recommandant son utilisation pour lutter contre les insectes vecteurs à l'intérieur des habitations (programmes de pulvérisation intradomiciliaire résiduelle). La quantité de DDT répandue chaque année est estimée à plus de 5 000 tonnes et l'Inde est le plus gros pays consommateur.

Les études montrent que la pulvérisation à l'intérieur des habitations entraîne une forte exposition des occupants. La toxicité pour l'homme et l'environnement du DDT est connue, comme celle de son métabolite très persistant, le dichlorodiphényldichloroéthane (DDE). Le DDT est néanmoins préféré à d'autres insecticides qui représentent des alternatives possibles (organochlorés comme le méthoxychloré, l'aldrine, le dieldrine et l'eldrine ou molécules plus récentes comme la bifenthrine, le chlorfénapyr et le pirimiphos) pour sa longue durée d'action, qui permet de réduire la fréquence des traitements, et pour son faible coût.

REVOIR LE RAPPORT COÛT/BÉNÉFICE

L'expérimentation suggère que les arrière-petits-enfants des personnes actuellement exposées au DDT pourraient souffrir d'obésité et de maladies associées comme des affections rénales ou le syndrome des ovaires polykystiques. La prise en compte de l'impact transgénérationnel du DDT amène ainsi à réévaluer le coût de son utilisation actuelle. L'avancée des

connaissances montrera dans quelle mesure elle l'alourdit. Elle complique aussi l'évaluation des bénéfices.

Pour les personnes de la génération « F0 » (actuellement exposée), il suffit de mettre en balance les bénéfices tirés de l'exposition au DDT (réduction de la mortalité et de la morbidité liées au paludisme) face aux bénéfices de la

non-exposition (évitement d'effets toxiques). La situation est tout autre pour les personnes de la génération « F3 » dans l'hypothèse où ils sont amenés à subir les conséquences de l'exposition de leurs arrière-grands-parents. La non-utilisation du DDT n'aurait entraîné aucun préjudice pour eux, sauf à considérer qu'ils ne seraient pas nés si leurs aïeux étaient décédés trop jeunes du paludisme. Cette objection, qui peut

sembler *a priori* définitive, mérite pourtant d'être dépassée pour amener la réflexion au niveau éthique. Si les individus de la génération « F3 » n'étaient pas nés, peut-on affirmer que cette non-existence aurait été dommageable pour eux ? Est-il préférable d'assurer leur venue au monde par un moyen qui risque aussi d'altérer leur santé et leur bien-être ?

COMMENTAIRES

La longue histoire des dommages du DDT pour l'homme et son environnement se poursuit, notamment en Afrique, malgré l'interdiction de cet insecticide dans de nombreux pays, et sur recommandation d'une autorité sanitaire internationale, avec son utilisation domestique dans la lutte contre le paludisme - alors qu'il existe des alternatives possibles, mais moins avantageuses en termes de durée d'action, de fréquence des traitements et de coût financier.

L'article de Kabasenche *et al.* est l'occasion de rappeler, s'il en était besoin, que la logique gestionnaire du meilleur rapport coût-bénéfice, ainsi que la logique médicale du moindre mal, devraient respecter des limites éthiques : aux principes moraux de la non-malfaisance

et de l'obtention du consentement éclairé appliqués en médecine, il convient d'ajouter en santé publique - outre le principe de justice environnementale - celui de la juste répartition des conséquences de l'utilisation entre la génération actuelle et les suivantes.

En effet, le développement fulgurant de l'épigénétique assoit maintenant sur des bases solides de fortes présomptions d'effets transgénérationnels des expositions à cet insecticide, sur trois générations, qui n'ont pas été prises en compte par les décideurs gestionnaires du risque. Il est utile pour la santé publique de le déplorer.

Jean Lesne

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Le problème des effets transgénérationnels possibles du DDT peut servir de support pour aborder la question de la justice environnementale intergénérationnelle. La justice environnementale suppose que les bénéfices et le prix à payer des pratiques et activités qui modifient notre environnement soient équitablement répartis entre tous les individus vivant actuellement sur la planète. La dimension intergénérationnelle nous invite à examiner comment nos pratiques d'aujourd'hui vont peser sur (ou profiter à) ceux qui seront sur Terre dans 50, 100 ou 500 ans.

Pour les auteurs de cet article, la décision de poursuivre une pratique dont on soupçonne qu'elle va retentir négativement sur les générations futures viole trois principes moraux : celui de la juste répartition des bénéfices et des coûts entre la génération actuelle et les suivantes, celui de la non-malfaisance (éviter de nuire à autrui, qui s'applique même si autrui est en devenir), et celui de l'obtention d'un consentement

éclairé. Par définition, les individus à naître ne peuvent pas être consultés pour dire s'ils acceptent ou pas de courir un risque pour un bénéfice compensatoire. Ils seront soumis à une décision imposée par les générations précédentes.

À la lumière des fortes présomptions d'effets transgénérationnels du DDT et de l'existence d'alternatives, le *statu quo* - poursuivre son utilisation sur les bases actuelles - paraît difficilement défendable.

Kabasenche WP¹, Skinner MK. DDT, epigenetic harm, and transgenerational environmental justice. *Environmental Health* 2014; 13: 62.

doi: 10.1186/1476-069X- 13.62

¹ Center for Reproductive Biology, School of Politics, Philosophy, and Public Affairs, Washington, États-Unis.

ESPACES VERTS ET ISSUES DE GROSSESSE : ÉTUDE À TEL AVIV

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

Cette vaste étude qui analyse les données du registre des naissances de Tel Aviv contribue à étoffer les preuves, encore limitées, d'un effet des espaces verts environnants sur les issues de grossesse, qui provenaient jusqu'alors de travaux réalisés aux États-Unis et en Europe. Elle retrouve une influence bénéfique des espaces verts sur le poids des nouveau-nés, mais pas sur l'âge gestationnel à la naissance.

This large study analyzing the data in the Tel Aviv birth registry helps to back up the as yet limited evidence (based on work from the United States and Europe) of the effects of surrounding green space on pregnancy outcomes. The study finds that green space has a beneficial influence on the weight of newborns, but not on gestational age at birth.

En Israël, où le taux de prévalence des issues défavorables de grossesse est identique à celui des pays européens, le très faible poids de naissance est à l'origine de 75 000 journées d'hospitalisation par an et les naissances prématurées ont été la première cause de mortalité néonatale au cours de la période 2000 à 2006 prise en compte pour cette étude.

Les auteurs se sont référés au registre des naissances de Tel Aviv pour inclure 39 132 naissances vivantes d'enfants uniques, dont 5 150 cas de prématurité (âge gestationnel inférieur à 37 semaines), 506 cas de grande prématurité (âge gestationnel inférieur à 32 semaines), 2 561 cas de faible poids de naissance (moins de 2 500 g) et 310 cas de très faible poids

de naissance (moins de 1 500g). Ils ont examiné les liens entre ces différentes issues défavorables de grossesse et la présence d'espaces verts autour de la résidence de la mère, sur la base de son adresse le jour de la naissance. D'autres informations portées sur le registre ont été utilisées pour ajuster les modèles : l'âge de la mère, son statut marital, sa nationalité et la religion donnée à l'enfant. Les autres variables contrôlées étaient le sexe de l'enfant, la saison de conception, l'année de naissance et le niveau socio-économique du quartier pour toutes les analyses, ainsi que l'âge gestationnel pour l'étude des effets des espaces verts sur les risques de faible et très faible poids de naissance.



COMMENTAIRES

Il s'agit d'une étude épidémiologique à méthodologie classique d'évaluation, par une étude de cohorte rétrospective, de la relation entre la résidence des femmes à proximité d'un espace vert et différents paramètres relatifs à la naissance : poids (petit ou très petit poids), âge gestationnel, naissance prématurée et grande prématurité. La méthodologie appliquée est rigoureuse, et les auteurs ont contrôlé les facteurs que leur base de données permettait de contrôler. On peut critiquer le manque d'analyse de certains facteurs de confusion, en particulier le tabagisme actif ou passif de la mère ou sa consommation d'alcool. Ces facteurs sont essentiels lorsqu'on s'intéresse au poids de naissance, et les auteurs en sont conscients. Cependant cette étude vient s'ajouter à d'autres, jusqu'ici peu nombreuses, qui étudient depuis seulement 5 à 6 ans l'effet des espaces verts sur la grossesse. Sont citées des études espagnole, allemande, française et californienne. Les résultats obtenus sont cohérents avec ceux de ces études, ce qui tend à considérer l'effet de réduction du risque de petit poids de naissance comme plausible. L'influence des espaces verts sur la santé en général est

un sujet en plein essor, qui a donné lieu à une session complète lors du Congrès 2014 de la Société française santé environnement (Rennes, France) qui avait pour thème « Espaces verts, santé et qualité de vie ». La conférence inaugurale de cette session, présentée par Sandrine Manusset, ethno-écologue, s'intitulait « Les espaces verts, un nouvel outil des politiques de santé publique ? ». Toutes les communications portaient donc sur les liens entre espaces verts et santé, avec des indications qu'ils constituent ou devraient constituer des leviers pour la décision, tant les bienfaits sont observés à la fois sur la santé physique et mentale, sur le bien-être social, l'économie et l'écologie. Les résultats de toutes ces études sont conformes à ce qu'on attend intuitivement : les espaces verts rendent le cadre de vie plus agréable, et ne peuvent que réduire le stress, auquel diverses pathologies ont été attribuées au cours des dernières décennies. Cependant, la publication d'évaluations quantitatives et qualitatives est un phénomène récent, dont on peut penser qu'il sera un levier plus actif pour l'amélioration du cadre de vie.

Elisabeth Gnansia

MESURE DE LA VERDURE ENVIRONNANTE

L'indice de végétation par différence normalisée (*Normalized Difference Vegetation Index* – NDVI) dérivé des données acquises en septembre 2003 (images satellite de résolution 30 m x 30 m) a été utilisé pour déterminer le niveau de verdure dans un rayon de 100 m, 250 m et 500 m autour de la résidence maternelle. Pour des raisons de confidentialité, c'est le point central de la rue habitée par la mère qui a été géocodé et pas son adresse exacte. La valeur de l'indice de végétation dans les 250 m a été retenue pour l'analyse principale et les valeurs établies à partir des deux autres distances ont été utilisées pour des analyses de sensibilité. Les auteurs

ont également étudié l'effet de la proximité d'un espace vert majeur, défini ni comme un espace naturel d'une surface de plus de 5 000 m² ayant une frontière à moins de 300 m de la résidence. Ce critère alternatif a été choisi sur la base d'hypothèses concernant l'impact sur la santé de la nature en ville. La proximité d'un vaste espace vert favoriserait ainsi plus particulièrement l'activité physique, tandis que les effets bénéfiques de la végétation environnante seraient plutôt liés à une atténuation de la pollution atmosphérique, du bruit, de l'effet « îlot de chaleur urbain » et du niveau de stress.

RÉSULTATS DES ANALYSES

L'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de la valeur de l'indice de végétation est associée à une diminution significative du risque de faible poids de naissance : *odds ratio* (OR) = 0,84 (IC95 = 0,78-0,90). L'analyse fondée sur le critère

alternatif (présence *versus* absence d'un espace vert majeur à proximité) aboutit à un résultat comparable : OR = 0,89 (IC95 = 0,80-0,99). La diminution du risque de très faible poids de naissance (examinée pour la première fois dans cette

étude) n'est pas statistiquement significative (OR respectivement égaux à 0,91 [0,73-1,14] et 0,82 [0,58-1,15]) mais le nombre de cas était limité. En valeur absolue, l'effet de la verdure environnante sur le poids de naissance est de très faible ampleur : l'augmentation d'1 IIQ de l'indice de végétation et la proximité d'un espace vert majeur sont respectivement associées à un gain moyen de 19,2 g (IC95 = 13,3-25,1) et 18,1 g (IC95 = 8,7-27,6). Cet effet n'est probablement pas cliniquement significatif au niveau individuel mais son impact collectif pourrait ne pas être négligeable. Ainsi, dans la cohorte étudiée, une augmentation moyenne de 19 g du poids de naissance se traduirait par 100 diagnostics de faible poids de naissance et 20 diagnostics de très faible poids de naissance en moins. Les résultats de l'analyse principale sont robustes à la variation de la distance considérée pour mesurer l'indice de végétation (rayon de 100 ou 500 m autour de la résidence), à un ajustement supplémentaire sur l'exposition moyenne aux PM10 pendant la grossesse, comme aux analyses de sensibilité dans la sous-population des enfants nés à terme (âge gestationnel \geq 37 semaines : $n = 33\ 984$) ou de mères dont le niveau d'études était renseigné ($n = 15\ 705$). Par ailleurs, une analyse stratifiée selon le niveau socio-économique du quartier (quatre catégories) montre que l'effet de l'augmentation d'1 IIQ de l'indice de végétation environnante est plus marqué dans la catégorie la plus défavorisée : OR de faible poids de naissance = 0,72 (IC95 = 0,59-0,88) vs 0,90 (IC95 = 0,74- 1,10) dans le quartile supérieur. Ce résultat suggère que les populations les moins favorisées sont

celles susceptibles de tirer les plus grands bénéfices d'une amélioration de leur environnement de vie. Il est en accord avec les données des études antérieures sur le sujet, comme l'association avec le poids de naissance exclusivement, alors que la durée de la grossesse n'apparaît pas influencée par la végétation environnante (OR de prématurité associé à l'augmentation d'1 IIQ de l'indice de végétation = 1,01 [0,97-1,05]). Les auteurs appellent à la poursuite des investigations, tenant compte des limites de leur étude, inhérentes à l'utilisation des données d'un registre. En l'absence d'information, des facteurs de confusion potentiellement importants comme le tabagisme de la mère ou son exposition au tabagisme passif, sa consommation d'alcool, ses antécédents d'infection ou de diabète n'ont pas pu être contrôlés. Par ailleurs, des erreurs de classement quant à l'exposition ne peuvent pas être écartées en l'absence d'informations sur le budget espace-temps des femmes enceintes et sur d'éventuels déménagements en cours de grossesse.

Agay-Shay K¹, Peled A, Crespo AV, et al. Green spaces and adverse pregnancy outcomes. *Occup Environ Med* 2014; 71: 562-9.

doi: 10.1136/oemed-2014-102163

¹ Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelone, Espagne.

EXPOSITION PRÉNATALE AUX PESTICIDES AGRICOLES ET TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Cette étude renforce les preuves d'un lien entre l'exposition prénatale aux pesticides, en particulier organophosphorés, et le risque de troubles du spectre autistique. Elle suggère par ailleurs une association entre ces troubles et l'exposition aux pyréthri-noïdes ainsi qu'entre le retard de développement et l'exposition aux carbamates.

This study strengthens the evidence of a link between prenatal exposure to pesticides, particularly organophosphates, and the risk of autism spectrum disorders. It also suggests an association between these disorders and exposure to pyrethroids, and between developmental delay and carbamate exposure.

Deux précédentes études conduites en Californie, la principale région agricole des États-Unis, ont précédemment rapporté des associations entre l'exposition des femmes enceintes à certains pesticides (organophosphorés, organochlorés et bifenthrine, de la classe des pyréthri-noïdes) et le risque de trouble du spectre autistique (TSA) chez les enfants. Dans la cohorte CHAMACOS (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*), l'exposition maternelle aux organophosphorés, évaluée par le niveau des métabolites urinaires, a également été associée à une diminution du quotient intellectuel des enfants, mesuré à l'âge de 7 ans. Deux études en Équateur, dans des populations de femmes travaillant dans la floriculture, ont par ailleurs relié l'exposition prénatale à des pesticides organophosphorés, notamment au chlorpyrifos, à une altération des performances cognitives et comportementales. L'utilisation domestique de cet insecticide, avant son interdiction en 2001, avait été associée à un retard de développement psychomoteur dans une étude new-yorkaise. Sur ces bases, et tenant compte des quelques données chez l'animal et



des hypothèses mécanistiques, les auteurs de cette analyse dans la population de l'étude CHARGE (*Childhood Autism Risk from Genetics and Environment*) se sont focalisés sur quatre familles de pesticides : les organophosphorés, les organochlorés, les pyréthri-noïdes et les carbamates.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

CHARGE est une étude cas-témoins californienne qui explore un large éventail de facteurs susceptibles de contribuer aux TSA et au retard de développement, défini comme un retard d'acquisition des compétences cognitives et adaptatives. Depuis son lancement, en 2003, l'étude a inclus plus de 1 600 participants : les cas (TSA et retard de développement) sont principalement recrutés *via* les centres régionaux du *California Department of Developmental Services* (CDDS) et les témoins (appariés aux cas sur le sexe, l'âge et la région)

sont sélectionnés dans la population éligible (enfants de 2 à 5 ans, nés en Californie et ayant un parent parlant anglais ou espagnol) à partir du registre des naissances de l'État.

Une évaluation est réalisée à l'inclusion, sur la base de tests et d'outils de mesure validés, dans l'objectif de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de trouble autistique ou du développement et, pour les témoins, de vérifier la normalité du développement. Dans l'échantillon de population analysable (970 enfants sur les 1 043 participants évalués),

36 enfants entrés avec un diagnostic de retard du développement ont ainsi été reclassifiés en TSA tandis que 28 enfants chez lesquels aucun trouble n'avait été diagnostiqué ont été reclassifiés en retard de développement ($n = 26$) ou TSA ($n = 2$). L'échantillon comportait ainsi 486 enfants présentant un TSA, 168 un retard de développement et 316 un développement normal.

L'exposition prénatale aux pesticides a été estimée à partir des adresses données par les parents pour la période allant de 3

mois avant la conception jusqu'à l'accouchement et de la base de données PUR (*Pesticide Use Report*) qui recense toutes les applications professionnelles de pesticides (type, quantité, date) ayant lieu sur le territoire californien, découpé en surfaces d'un mile au carré (2,6 km²). L'exposition au cours de la période de préconception et de chacun des trimestres de la grossesse a été reconstituée à l'aide d'un modèle spatial, en considérant trois zones autour du lieu de résidence (dans un rayon de 1,25 km, 1,5 km et 1,75 km).

ANALYSES ET RÉSULTATS

Dans environ un tiers des cas, des pesticides avaient été appliqués dans un rayon de 1,5 km autour de l'habitation de la mère pendant sa grossesse et 2/3 de ces femmes avaient été exposées à plusieurs pesticides. Les agents les plus employés appartenaient à la famille des organophosphorés (le plus souvent du chlorpyrifos), devant les pyréthriinoïdes, les carbamates et les organochlorés.

Les relations entre l'exposition prénatale et le risque de TSA ou de retard de développement ont été examinées dans des modèles ajustés sur le niveau d'études du père, le statut de propriétaire du logement, la nationalité de naissance de la mère, l'origine ethnique, la prise de vitamines en début de grossesse et l'année de naissance. L'application d'organophosphorés dans un rayon de 1,25 km autour de la résidence à un moment ou l'autre de la grossesse est associée à un excès de risque de TSA (*odds ratio* [OR] = 1,6 [IC95 = 1,02-2,51]) et l'application de carbamates à proximité de l'habitation est associée à un excès de risque de retard de développement (OR = 2,48 [IC95 = 1,04-5,91]). Dans les deux cas, les OR diminuent avec l'élargissement de la zone considérée (par exemple, pour les carbamates, OR respectivement égaux à 1,65 [IC95 = 0,7- 3,89] et 1,32 [IC95 = 0,6-2,88] pour des rayons de 1,5 km et 1,75 km), ce qui évoque un gradient exposition-réponse. Les analyses plus fines du risque de TSA selon

le trimestre au cours duquel l'exposition a lieu, suggèrent un effet des organophosphorés au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse. Les associations sont, en particulier, significatives pour l'application de chlorpyrifos (étudié séparément des autres organophosphorés) dans un rayon de 1,5 km et 1,75 km au cours du 2e trimestre de grossesse (OR respectifs égaux à 3,31 [1,48-7,42]) et 2,63 [1,28-5,41]). Les analyses suggèrent par ailleurs un effet des pyréthriinoïdes en période de préconception et au 3e trimestre de grossesse. Les estimations sont toutefois imprécises et ne permettent pas d'identifier des fenêtres de sensibilité. Le nombre d'enfants présentant un retard de développement exposés aux carbamates était trop faible pour permettre de réaliser des analyses en fonction de la période d'exposition.

Shelton JF¹, Geraghty EM, Tancredi DJ, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE Study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1103-9.

doi: 10.1289/ehp.1307044

¹ Department of Public Health Sciences, University of California, Davis, États-Unis.

EXPOSITION ALIMENTAIRE AU MÉTHYLMERCURE : LES POPULATIONS LES PLUS CONCERNÉES

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Les données de 164 études de biosurveillance provenant de 43 pays ont été passées en revue dans le but d'identifier les groupes de populations exposés, par leur alimentation, à des niveaux d'apport élevés en méthylmercure, particulièrement toxique pour le cerveau foetal.

This review of 164 biomonitoring studies from 43 countries identifies the population groups exposed to high dietary levels of methylmercury, which is particularly toxic for the fetal brain.

Classé parmi les dix substances les plus préoccupantes pour la santé publique par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le mercure vient de faire l'objet d'un traité international (convention de Minamata) qui vise à en contrôler les émissions anthropiques, face au constat d'une contamination ubiquitaire de l'environnement. Sa transformation en méthylmercure organique (MeHg) a lieu dans l'environnement aquatique où il devient bioaccumulable. La consommation d'espèces aquatiques marines et d'eau douce (poissons, crustacés, fruits de mer, mammifères marins) est ainsi la principale source d'exposition humaine au MeHg.

Les données de neurotoxicité développementale du MeHg ont conduit le *Joint (FAO/OMS) Expert Committee on Food Addi-*

tives (JEFCA) à établir une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP). Par ailleurs, les agences sanitaires délivrent des conseils en termes de fréquence de consommation de poisson et de choix d'espèces, qui tiennent compte des bénéfices nutritionnels (apport en oméga 3 notamment). L'accès à ces informations est toutefois l'apanage de quelques pays riches, et elles n'atteignent pas la grande majorité des 400 millions de femmes en âge de procréer qui dépendent des ressources aquatiques pour au moins 20 % de leur apport protéique. Cette revue de la littérature sur l'imprégnation par le mercure de différents groupes de populations a été effectuée dans l'objectif d'identifier les cibles prioritaires pour les actions de surveillance et de communication.

SÉLECTION DES ÉTUDES

Les auteurs ont recherché dans les bases de données Medline et Embase les articles rapportant des niveaux de concentration de mercure dans le sang ou les cheveux de femmes (population générale, femmes enceintes ou ayant récemment accouché) et de nourrissons (jusqu'à l'âge de 12 mois). Les travaux portant sur moins de 40 sujets ont été écartés. La qualité méthodologique des études a été estimée sur trois critères : sélection des participants, mesure de l'exposition et analyse statistique.

Au total, 164 études fournissant des données intéressantes 239 groupes de populations distincts ont été retenus. Il s'agissait généralement d'enquêtes transversales (73 %) et la majorité des articles (79 %) avait été publiée après 2001. Le biomarqueur d'exposition au mercure le plus fréquemment utilisé était la concentration dans les cheveux (56 % des études) et les résultats exprimés sous forme de niveaux de concentration plasmatique ont été convertis en utilisant un rapport cheveux/sang de 250/1.

Les groupes de populations étudiés ont été répartis en six catégories sur la base des facteurs prédictifs de la charge en mercure de l'organisme : types d'aliments consommés, fréquence de consommation et lieu de vie. Les données disponibles suggèrent que la chair des mammifères marins et des poissons prédateurs au sommet de la chaîne alimentaire présente la teneur en mercure la plus élevée, avec celle des poissons provenant de zones industriellement contaminées (plusieurs parties par million [ppm]). Viennent ensuite les grandes espèces marines (jusqu'à 1 ppm), puis les espèces les plus courantes sur le marché ainsi que les poissons d'eau douce (généralement moins de 0,5 ppm) et la plupart des coquillages (souvent moins de 0,2 ppm). Par ailleurs, la consommation de produits de la mer est généralement plus importante près des côtes qu'à l'intérieur des terres et les espèces issues de la pêche commerciale sont les plus consommées en zone urbaine.



NIVEAUX DE CONTAMINATION

Les femmes et les nourrissons les plus exposés au mercure appartiennent aux populations vivant à proximité de zones d'exploitation artisanale de mines d'or. Les données poolées de 43 groupes (provenant de Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane française, Surinam et Indonésie) indiquent un niveau de concentration médian de mercure dans les cheveux de 5,4 µg/g (limite supérieure : 23,1 µg/g). Les valeurs sont beaucoup plus élevées (médiane : 8,2 µg/g et limite supérieure : 27,5 µg/g) dans le sous-groupe des riverains des zones d'orpaillage qui consomment du poisson de rivière que dans les zones urbaines (respectivement 1,4 et 11,8 µg/g).

Les populations des régions arctiques (données de 21 groupes au Canada, Groënland, Alaska, îles Féroé, Norvège et Russie) présentent également des niveaux de contamination importants (concentration médiane de mercure dans les cheveux : 2,1 µg/g, limite supérieure : 9,8 µg/g), avec des valeurs plus élevées chez les consommateurs de viande de mammifères marins et produits de la pêche (respectivement 3,6 et 24,3 µg/g) que dans le sous-groupe des sujets n'ayant pas un mode d'alimentation traditionnel (0,4 et 1,4 µg/g).

Les populations côtières, pour lesquelles l'information est la plus abondante (102 groupes étudiés) présentent des niveaux de mercure dans les cheveux variables : les valeurs médianes et maximales sont respectivement égales à 1,3 et 6 µg/g pour la côte Pacifique, à 0,4 et 2,9 µg/g pour la côte Atlantique et à 0,7 et 8,5 µg/g pour les pays méditerranéens.

L'estimation centrale est de 0,8 µg/g (limite supérieure : 4,6 µg/g) pour 25 groupes de populations consommatrices de poissons provenant de cours d'eau pollués par des rejets industriels (en Amérique du Sud, Chine, Corée, Italie, Maroc,

Kazakhstan, Roumanie, Slovaquie, Suède et Norvège) et de 0,4 µg/g (limite supérieure : 2,8 µg/g) pour 14 groupes de populations consommant régulièrement des poissons pêchés dans des cours d'eau non contaminés. Les valeurs sont identiques (médiane : 0,4 µg/g et limite supérieure : 2,9 µg/g) pour les populations résidant à l'intérieur des terres (données de 34 groupes de différents pays européens et américains ainsi que Maroc, Corée et Arabie saoudite).

Deux catégories particulièrement préoccupantes émergent donc de cette revue de la littérature : les populations des régions tropicales voisines de sites d'orpaillage et les populations arctiques ayant un mode d'alimentation traditionnel. Les niveaux de concentration de mercure dans les cheveux indiquent que la DHTP est largement dépassée dans ces deux groupes. Ils sont toutefois numériquement faibles par rapport aux vastes populations des littoraux Pacifique (notamment du sud-est asiatique) et méditerranéen dont les biomarqueurs suggèrent qu'un nombre important de femmes et d'enfants est exposé à des niveaux de MeHg proches ou excédant la limite acceptable.

Sheehan MC¹, Burke TA, Navas-Acien A, Breyse PN, McGready J, Fox MA. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization* 2014; 92: 254-69.

doi: 10.2471/BLT.12.116152

¹ Risk Sciences and Public Policy Institute, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, États-Unis.

BISPHÉNOL A ET SANTÉ REPRODUCTIVE : SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES*

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

La revue des études de reprotoxicité du bisphénol A ainsi que des études chez l'homme, publiées entre 2007 et 2013, permet de conclure à des effets sur l'ovaire, l'utérus et la prostate avec un niveau de preuve élevé.

This review examines studies published from 2007 and 2013 about the reproductive toxicity of bisphenol A, including in humans. It provides a high level of evidence justifying the conclusion that this chemical affects the ovary, the uterus, and the prostate.

Une première revue de la littérature visant à évaluer la dangerosité du bisphénol A (BPA) pour la reproduction humaine a été réalisée par un groupe d'experts réunis à Chapel Hill (Caroline du Nord) en novembre 2006. L'information épidémiologique était alors limitée à quelques études présentant des faiblesses. Les études in vivo chez l'animal montraient des résultats contradictoires mais permettaient de conclure, dans leur ensemble, à des effets sur le système reproducteur mâle. Les données chez les femelles étaient moins probantes et nécessitaient confirmation.

Cette revue des études publiées postérieurement (entre 2007 et 2013) a été effectuée dans l'objectif de synthétiser l'information récente concernant les effets expérimentaux de l'exposition au BPA sur une vingtaine de paramètres : ovogenèse et folliculogenèse, stéroïdogénèse dans les deux sexes, quantité et qualité des gamètes produites, qualité de l'endomètre, implantation et développement embryonnaire, distance anogénitale, etc. Les auteurs ont pris en compte l'espèce exposée, la dose administrée, la voie d'administration et la fenêtre d'exposition. Les résultats des études chez l'homme ont été comparés aux observations chez l'animal et l'existence d'un éclairage mécanistique a été systématiquement recherchée.



Le niveau de preuve a été jugé élevé lorsqu'un effet similaire était retrouvé dans de nombreuses études effectuées dans plusieurs espèces, même si la concordance n'était pas de 100 % (la sensibilité au BPA et donc la relation dose-réponse, ainsi que l'importance de la réponse pouvant varier d'une espèce à l'autre). Les auteurs ont conclu à un niveau de preuve limité quand quelques études seulement, mais pas la majorité, retrouvaient un même effet, et/ou en cas de discordance des données in vitro, in vivo et chez l'homme. Enfin, les données ont été jugées peu probantes lorsqu'elles provenaient d'études trop peu nombreuses, d'études in vitro uniquement ou d'études in vivo dans une seule espèce.

TOXICITÉ OVARIENNE ET UTÉRINE

Les études dans des modèles animaux ou des systèmes in vitro montrent que l'exposition développementale au BPA affecte l'entrée en méiose des cellules germinales dans l'ovaire fœtal, puis la croissance et la maturation des follicules au cours de la vie génitale (en particulier accélération de la transition folliculaire et formation de follicules multiovocytaires). À ces effets sur l'ovogenèse et la folliculogenèse s'associent des pertur-

bations de la stéroïdogénèse ovarienne, qui ont été mises en évidence chez l'homme, mais dans un petit nombre d'études seulement et dans des populations particulières (fécondation in vitro [FIV], syndrome des ovaires polykystiques [SOPK]). Dans leur ensemble, les études expérimentales soutiennent un effet du BPA sur la production d'hormones sexuelles femelles, avec des différences qui peuvent être mises sur le

compte de la période d'exposition (gestationnelle, néonatale ou postnatale), de la dose ou de l'espèce. Dans les études *in vitro*, l'effet du BPA sur la stéroïdogénèse semble dépendre de sa concentration dans le milieu et des cellules en culture : follicules antraux entiers ou cellules de la thèque ou de la granulosa isolées. Enfin, quelques études chez des femmes engagées dans des protocoles de FIV indiquent un effet du BPA sur la qualité des ovocytes, ce qui est corroboré par les études expérimentales et *in vitro*, qui montrent une altération de la maturation ovocytaire. L'ensemble de ces arguments permet de considérer qu'il existe un niveau de preuve élevé pour une toxicité ovarienne du BPA.

AUTRES EFFETS

Avec l'ovaire et l'utérus, la prostate est le troisième organe de l'appareil reproducteur pour lequel il existe un niveau de preuve élevé de la toxicité du BPA, qui provient d'études dans des modèles animaux (perturbations de la réponse stéroïdogénique et altérations morphologiques des lobes ventraux et dorsaux). Les études chez l'homme sont manquantes.

Certains résultats expérimentaux suggèrent une toxicité testiculaire du BPA mais les études chez l'homme sont discordantes, aboutissant à un niveau de preuve limité. Ce même

Il en est de même pour la toxicité utérine, sur la base d'études chez l'animal qui montrent que l'exposition au BPA altère la prolifération de l'endomètre et diminue la réceptivité utérine ainsi que les chances d'implantation embryonnaire. Les études *in vitro* soutiennent des effets sur les cellules endométriales. Jusqu'à présent, ces effets n'ont pas été correctement étudiés chez la femme, et une seule étude, toujours chez des patientes en FIV, montre une augmentation du risque d'échec d'implantation dans le dernier quartile de concentration urinaire du BPA.

niveau de preuve peut être attribué à l'hyperandrogénisme (association avec le SOPK chez la femme non soutenue par les études chez l'animal), aux effets sur la durée de la gestation, le nombre de naissances et le poids de naissance (mis en évidence dans plusieurs études chez le rongeur tandis que d'autres sont négatives), ainsi qu'à la diminution des capacités sexuelles des mâles. Les preuves d'effets sur l'oviducte, le placenta et le développement pubertaire sont insuffisantes.

PROGRÈS ATTENDUS

Les résultats des études épidémiologiques restent difficiles à interpréter pour diverses raisons d'ordre méthodologique, en particulier la nature majoritairement transversale des études qui ne permet pas d'établir une relation temporelle entre l'exposition et la réponse, et la faiblesse de l'évaluation de l'exposition qui repose généralement sur une seule mesure urinaire. Les futurs travaux devraient s'efforcer d'utiliser des méthodes de mesure de l'exposition plus représentatives de l'exposition à long-terme, et d'évaluer les effets du BPA selon la voie d'exposition, la fenêtre d'exposition et l'étape de la vie de l'individu.

Les études expérimentales passées en revue étaient difficilement comparables du fait de la diversité des protocoles, mais les auteurs soulignent qu'elles ont, pour la plupart, évalué l'effet de faibles doses de BPA, inférieures à la LOAEL (*Lowest Observable Adverse Effect Level*) de 50 mg/kg. Outre la nécessité d'examiner les effets du BPA pour des niveaux de dose

interne compatibles avec l'exposition humaine, les études devraient inclure des témoins positifs, considérer les périodes critiques de différenciation des organes reproducteurs ainsi que la vie reproductive sur toute sa durée, et mieux distinguer les effets transitoires du BPA de ses effets permanents. Par ailleurs, les connaissances concernant les interactions entre le BPA et d'autres perturbateurs endocriniens, ou encore l'alimentation et le stress, doivent être améliorées.

Peretz J¹, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser P, *et al.* Bisphenol A and reproductive health: Update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 775-86. doi: 10.1289/ehp.1307728

¹ Comparative Biosciences, University of Illinois, Urbana, États-Unis.

Cancers

Béatrice Fervers^{1,2}

¹ Centre Léon Bérard
Département cancer et environnement
28 rue Laënnec
69373 Lyon cedex 08
France

² Université de Lyon
F-69003 Lyon
France

beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr

Le nombre de nouveaux cas de cancers en France a plus que doublé en 30 ans, passant de 170 000 nouveaux cancers par an en 1980 à 385 000 en 2015. Cette augmentation est pour moitié expliquée par l'évolution démographique et le vieillissement de la population. Environ 50 % de l'augmentation (43,1 % chez l'homme et 55,1 % chez la femme) sont attribués à l'accroissement du risque lui-même ainsi qu'au dépistage et l'évolution des moyens diagnostiques [1]. Si en 2015, le rôle des facteurs environnementaux et comportementaux dans le développement des cancers ne fait plus de doute, la contribution respective de l'environnement au sens large, des facteurs génétiques et du hasard à la survenue des cancers reste un objet de controverse qui a marqué l'année 2015.

En janvier 2015, l'étude de Tomasetti et de Vogelstein [2] parue dans la revue *Science*, suggérait que le risque de cancer au cours de la vie, dans un type de tissu donné soit significativement corrélé au nombre de divisions de cellules souches¹ dans ce tissu. Selon les auteurs, deux tiers des cancers seraient ainsi liés au hasard et la survenue de mutations d'ADN « malchanceuses » lors de la division des cellules souches. Les auteurs suggèrent que moins d'un tiers des cancers soient attribuables aux prédispositions génétiques et facteurs environnementaux. C'est la part importante attribuée au hasard qui a fait l'objet d'un vif débat, associé à des critiques méthodologiques de l'étude, notamment l'exclusion de plusieurs cancers fréquents (tels que les cancers du sein ou du col utérin). Fin 2015, un groupe de chercheurs a relancé ce débat avec une publication dans la revue *Nature* [3] suggérant que la corrélation mise en évidence par Tomasetti et Vogelstein ne soit pas en mesure de distinguer de façon appropriée entre facteurs intrinsèques, « malchance »

et erreurs aléatoires dans la réplication d'ADN, et facteurs extrinsèques, tels que les rayonnements UV, des rayonnements ionisants ou autres agents cancérigènes. Sur la base de modèles mathématiques, les chercheurs concluent que les facteurs environnementaux au sens large, contribueraient au développement de 70 à 90 % des cancers et que la part du hasard soit modérée. Si l'étude de Tomasetti et Vogelstein avait suscité également des réserves de par son impact potentiellement néfaste sur les efforts de prévention, certains reprochent à Wu *et al.* de peut-être surestimer la part de l'environnement dans la survenue des cancers. La controverse n'est pas close et montre toute la difficulté, malgré les efforts de recherche, à estimer l'impact de l'environnement sur la survenue des cancers.

Les données mécanistiques et génomiques contribuent de plus en plus à la compréhension du rôle causal de certains cancérigènes à partir notamment des signatures mutationnelles². Ces derniers permettent par exemple de distinguer aujourd'hui des cancers ORL (oto-rhino-laryngologiques)

1 Les cellules souches sont des cellules indifférenciées caractérisées par leur capacité à se multiplier pour assurer le renouvellement des cellules dans l'organisme (auto-renouvellement) et à se différencier pour produire des cellules spécialisées. Elles jouent un rôle très important dans le développement et le maintien des organismes.

2 Une signature mutationnelle est définie par le type et l'étendue des modifications de l'ADN et les effets des mécanismes de réparation de l'ADN, provoquées par des facteurs extrinsèques ou intrinsèques.

dus au tabac de ceux associés au virus HPV (virus du papillome humain). Ces approches pourraient être mises à profit à l'avenir pour une prévention ciblée et personnalisée, à l'instar des approches thérapeutiques personnalisées des cancers sur la base des profils génomiques des tumeurs [4]. Afin de renforcer la prise en compte des données mécanistiques dans l'évaluation des cancérrogènes, un groupe de travail réuni par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a structuré les mécanismes cancérrogènes en dix caractéristiques [5]. Il s'agit des capacités d'un agent à :

- agir comme un électrophile³ soit directement, soit après activation métabolique ;
- être génotoxique ;
- modifier la réparation de l'ADN ou provoquer une instabilité génomique ;
- induire des modifications épigénétiques⁴ ;
- induire un stress oxydatif ;
- induire une inflammation chronique ;
- être immunosuppresseurs ;
- moduler les effets médiés par les récepteurs ;
- causer l'immortalisation ;
- et modifier la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apoptose en nutriment.

Cette classification a été appliquée aux récentes monographies du CIRC comme celles publiées en 2015 sur les pesticides [6-7].

Pesticides et cancer

Les données scientifiques en faveur d'une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer, notamment en milieu professionnel (lymphome non hodgkinien, myélome, prostate) et chez les enfants exposés *in utero* (système nerveux central, et leucémies) continuent à augmenter. En 2015, le CIRC a évalué et classé cinq pesticides organophosphorés (tétrachlorpiriphos, parathion, malathion, diazinon, glyphosate [*round up*]) [7], ainsi que deux insecticides organochlorés (lindane et 1,1,1-trichloro-

ro-2,2-bis(4-chlorophényle)éthane (DDT)), et l'herbicide acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) [6].

Le Groupe de travail a classé le glyphosate, un herbicide à large spectre, comme « cancérrogène probable pour l'Homme » (groupe 2A). L'utilisation du glyphosate, herbicide le plus produit en termes de volumes, a nettement augmenté avec le développement des cultures génétiquement modifiées résistantes au glyphosate. Des études cas-témoins en milieu professionnel ont rapporté une augmentation du risque de lymphome non-hodgkinien, persistant après prise en compte de l'effet des autres pesticides. Le glyphosate et ses formulations induisent des dommages à l'ADN chez les travailleurs ainsi que chez les résidents.

Les données mécanistiques fournissent un appui de la cancérogénicité du glyphosate et de ses formulations, et les effets observés pourraient être similaires chez les humains.

Les insecticides malathion et diazinon ont été classés « probablement cancérrogènes pour l'homme » (groupe 2A). Le malathion est utilisé en agriculture, en santé publique, et pour le contrôle résidentiel des insectes. Il continue à être produit en quantité substantielle à travers le monde. Des études cas-témoins ont rapporté des associations positives avec le lymphome non-hodgkinien et le cancer de la prostate. Le malathion induit des dommages chromosomiques et à l'ADN chez l'homme et des indications convaincantes sont en faveur d'une perturbation des voies hormonales.

Le diazinon a été appliqué en agriculture et pour le contrôle des insectes dans les foyers et les jardins. Il y a des données limitées de la cancérogénicité du diazinon chez l'homme, avec des associations positives rapportées pour les lymphomes non-hodgkiniens.

Les insecticides tétrachlorvinphos et parathion ont été classés cancérrogènes possibles pour l'homme (groupe 2B). L'utilisation du parathion a été sévèrement limitée depuis les années 1980 et le tétrachlorvinphos est interdit dans l'Union européenne.

Le lindane a été classé « cancérrogène pour l'homme » (groupe 1). L'utilisation du lindane, très persistant dans l'environnement, est interdite ou limitée dans la plupart des pays. Des études épidémiologiques ont fourni des indications suffisantes sur la cancérogénicité du lindane chez l'homme, avec une augmentation significative du risque de lymphome non-hodgkinien lors d'expositions professionnelles répétées.

3 Les agents et leurs métabolites électrophiles sont très réactifs et peuvent engendrer des altérations dans l'organisme en se fixant sur l'ADN, sur des enzymes ou de protéines régulatrices.

4 L'épigénétique désigne les processus moléculaires au niveau du génome modulant l'expression des gènes. Ces mécanismes peuvent être influencés par l'environnement et sont potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre, sans être fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN.

L'insecticide DDT a été classé « probablement cancérigène pour l'homme » (Groupe 2A). Même si la plupart des utilisations du DDT ont été interdites dans les années 1970, exceptée son administration pour la lutte contre les vecteurs de maladie, l'exposition humaine au DDT et à son métabolite le 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl)éthylène (DDE), existe encore, principalement en raison de sa persistance biologique et environnementale. La plupart des études sur les lymphomes non-hodgkiniens, le cancer du foie et le cancer des testicules ne fournissent que des indications limitées de la cancérogénéité du DDT pour l'homme.

Depuis son introduction en 1945, le 2,4-D a été largement utilisé pour contrôler les mauvaises herbes en agriculture, en sylviculture et en milieux urbains et résidentiels. Le Groupe de travail a classé le 2,4-D comme « carcinogène possible pour l'homme » (groupe 2B), sur la base d'indications inadéquates pour l'homme et d'indications insuffisantes en expérimentation animale. Les études mécanistiques ont montré que le 2,4-D induit un stress oxydatif pouvant se manifester chez l'Homme et, avec des indications plus modérées, cause des immunosuppressions.

Une autre avancée importante dans le domaine des pesticides, fut la création en 2015, du tableau N° 59 du Régime agricole permettant la reconnaissance en maladie professionnelle des lymphomes non-hodgkiniens associés à des « travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine ». L'exposition peut avoir eu lieu « lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation » ou « par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides ». Le texte fixe un délai de prise en charge de 10 ans.

Pollution atmosphérique

Suite au classement en 2013 par le CIRC de la pollution atmosphérique et des matières particulaires (PM) comme cancérigènes certains pour l'homme (groupe 1) avec un risque accru de cancer du poumon, le CIRC a publié en décembre 2015, la Monographie 109 rendant accessible en ligne l'intégralité de l'évaluation des données épidémiologiques, expérimentales chez l'animal et mécanistiques, réalisée par le groupe de travail du CIRC⁵. Une méta-analyse

récente de 20 études épidémiologiques [8], montre également une augmentation significative⁶ du risque de cancer broncho-pulmonaire de 3 % associée à une élévation de 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'exposition aux oxydes d'azote (4 % pour le NO_2 seul). Ces composés sont un bon reflet de l'exposition aux émissions du trafic routier.

Le fait qu'un risque accru de cancer du poumon associé au PM, soit observé même dans les régions où les concentrations de $\text{PM}_{2,5}$ sont inférieures aux recommandations sanitaires actuelles, souligne l'importance des politiques publiques de diminution de la pollution atmosphérique. Dans ce cadre, les résultats récents de l'évaluation d'impact sanitaire (EIS) du programme TAPAS (Transportation, Air pollution and Physical Activities, <http://tapas-program.org/>) suggèrent des bénéfices liés à l'activité physique induite par le déplacement en vélo ou lors du report vers les transports en commun, supérieurs aux risques associés à l'accroissement de l'exposition à la pollution de l'air et aux accidents de circulation. Les données permettent également d'observer une diminution de la pollution atmosphérique.

Prévention

Ces observations confortent les recommandations du code Européen contre le cancer [9] relatif à la prévention des cancers en lien avec les facteurs environnementaux et professionnels. Celui-ci souligne la complémentarité des politiques publiques de prévention et les changements de comportements individuels pour la prévention des expositions environnementales, tels qu'assurer une ventilation adéquate dans des maisons privées pour réduire la pollution de l'air intérieur, utiliser des appareils ménagers économes en énergie (chauffage, refroidissement, etc.), éviter la combustion de matières organiques telles que des débris de bois, limiter l'utilisation des voitures privées et favoriser le vélo et les transports en commun ou éliminer de façon appropriée les produits chimiques ménagers [9]. Ces recommandations complètent la version mise à jour du code Européen contre le cancer qui formule 12 recommandations afin de prévenir le cancer, notamment éviter le tabac, l'alcool et l'exposition excessive au soleil, maintenir un poids sain et être physiquement actif. Le code prône également la partici-

5 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/index.php>

6 Une augmentation de risque est dite significative lorsque la probabilité que le résultat obtenu soit le fruit du hasard est inférieure à un seuil de signification préalablement défini. Ce seuil correspond le plus souvent à une probabilité de 5%, voire de 1% ou 0,1%.

pation aux programmes organisés de dépistage des cancers colorectal, du sein et du col utérin.

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 50 % des cancers pourraient être évités par la prévention [4]. Atteindre ce chiffre, même de moitié, requiert un engagement important dans la prévention au niveau des politiques de santé

publique et de santé environnement, mais également au niveau individuel, qu'il s'agisse des facteurs comportementaux ou de la réduction de l'exposition à certains facteurs environnementaux, tels que la pollution atmosphérique ou les pesticides.

Déclaration de lien d'intérêt en rapport avec le texte publié : Aucun

Références

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides*. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013.
2. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347(6217):78-81.
3. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2015; 529:43-7.
4. Stewart BW, Bray F, Forman D, et al. Cancer prevention as part of precision medicine : 'plenty to be done'. *Carcinogenesis* 2015; 37:2-9.
5. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 2015. [Epub ahead of print]
6. Loomis D, Guyton K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol* 2015 ;16(8):891-2.
7. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015;16(5):490-1.
8. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung cancer and exposure to nitrogen dioxide and traffic : a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015;123(11):1107-12.
9. Espina C, Straif K, Friis S, et al. European Code against Cancer 4th Edition : Environment, occupation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015;39 Suppl 1:S84-92.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU TÉTRACHLOROÉTHYLÈNE ET CANCER DE LA VESSIE

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

Ce travail de méta-analyse des études chez des sujets professionnellement exposés au tétrachloroéthylène indique que son utilisation comme solvant de nettoyage à sec augmente particulièrement le risque de cancer de la vessie. Les limites de la littérature existante empêchent cependant une conclusion définitive.

This meta-analysis of studies on occupational tetrachloroethylene exposure indicates that this chemical's use as a dry-cleaning solvent noticeably increases the risk of bladder cancer. The existing literature is too scarce to provide a definitive conclusion.

Le tétrachloroéthylène (ou perchloroéthylène), qui est l'un des solvants chlorés les plus produits au monde, est aujourd'hui principalement utilisé pour le nettoyage à sec des textiles et secondairement pour d'autres applications comme le dégraissage de pièces métalliques. En 2012, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a réaffirmé son classement dans le groupe 2A (agents probable-

ment cancérogènes pour l'homme) et ajouté la vessie à la liste de ses organes cibles.

L'association entre l'exposition au tétrachloroéthylène et le risque de cancer de la vessie a été examinée ici spécifiquement chez les personnes professionnellement exposées, en particulier par un travail de nettoyage à sec.

ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

À partir du dossier d'évaluation du Circ et d'une revue de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (US EPA) datant également de 2012, les auteurs ont identifié 38 publications concernant 26 études. Une recherche dans *PubMed* n'a pas rapporté de publication supplémentaire. Dix-sept publications ont été conservées pour des méta-analyses après application des critères d'exclusion (résultats sous forme de taux de mortalité proportionnels ou standardisés, estimation de l'exposition trop floue, analyses dans une même population ou recouvrements de population, et analyses ayant fait l'objet d'une mise à jour).

Quatorze études (trois études de cohortes et 11 études cas-témoins) avaient inclus une population travaillant dans le secteur de la blanchisserie, dont sept uniquement des sujets effectuant un travail de nettoyage à sec. La population était mixte (blanchisserie ou nettoyage à sec) dans les sept autres. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse des résultats de toutes les études et une seconde restreinte à celles qui avaient spécifiquement inclus des sujets réalisant des tâches de nettoyage à sec.

L'exposition était d'origine variée dans trois études (dont une cohorte dans l'industrie aéronautique et deux études cas-témoins) qui ont été traitées séparément.

RÉSULTATS

La méta-analyse des 14 études chez des sujets travaillant dans la blanchisserie aboutit à un risque relatif (RR) de cancer de la vessie égal à 1,20 (IC95 = 1,06-1,36). Le test de Higgins n'indique pas d'hétérogénéité importante ($I^2 < 30\%$) mais le test d'egger suggère un biais de publication ($p = 0,013$).

La combinaison des résultats des études dans la catégorie « nettoyage à sec » donne un RR global égal à 1,47 (IC95 =

1,16-1,85). Ni hétérogénéité ni biais de publication ne sont détectés. Ce résultat n'apparaît pas sensible au type d'étude : le RR calculé à partir des trois études de cohortes (115 cas exposés) est égal à 1,46 (IC95 = 1,14-1,87) et celui résultant de la combinaison des quatre études cas-témoins (24 cas exposés seulement) est égal à 1,50 (IC95 = 0,80-2,84). Par ailleurs, l'exclusion d'une étude ayant un poids très impor-



tant (93 cas exposés) a un faible impact sur le résultat (RR = 1,51 [IC95 = 1,05-2,18]). L'observation d'un excès de risque de cancer de la vessie plus élevé dans cette catégorie que dans la population « tout venant » des travailleurs en blanchisserie est cohérente avec la notion d'une plus grande exposition au tétrachloroéthylène chez les sujets manipulant des solvants de nettoyage à sec. Bien que ces travailleurs soient exposés à d'autres produits chimiques, le tétrachloroéthylène est actuellement le seul agent identifié comme un cancérigène probable pour la vessie.

Les trois études incluant des sujets ayant divers métiers pouvant les exposer au tétrachloroéthylène donnent un RR global égal à 1,08 (0,82-1,42) à partir de 463 cas exposés. Les méthodes utilisées pour estimer l'exposition étaient toutefois

rudimentaires dans ces études qui se référaient au type d'emploi ou au titre du poste occupé, ce qui a pu être à l'origine d'erreurs importantes de classement.

Les auteurs regrettent également l'absence d'information sur l'importance de l'exposition dans la plupart des études. L'analyse des cinq études ayant examiné le risque de cancer de la vessie en fonction de la durée de l'emploi exposant au tétrachloroéthylène ou de l'intensité de l'exposition ne permet pas de dégager une relation dose réponse claire.

Enfin, alors que le tabagisme est estimé responsable d'environ un tiers des cancers de la vessie, aucune des études de cohortes disponibles n'a tenu compte de cet important facteur de risque. La méta-analyse des résultats de ces études dans la catégorie « nettoyage à sec » aboutit toutefois à un RR proche de celui calculé à partir des études cas-témoins dans lesquelles le tabagisme était contrôlé, ce qui suggère qu'il ne s'agit pas d'un facteur de confusion majeur.

Vlaanderen J¹, Straif K, Ruder A, Blair A, et al. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 661-6.

doi: 10.1289/ehp.1307055

¹ Section of Environment and Radiation, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PESTICIDES : MÉTA-ANALYSE

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

La revue des études épidémiologiques publiées au cours des 30 dernières années indique que l'exposition aux carbamates, aux organophosphorés, aux herbicides phénoxy et au lindane augmente le risque de lymphomes non hodgkiniens chez les agriculteurs. Les auteurs soulignent l'absence d'études provenant de pays peu développés.

The review of epidemiological studies published in the last 30 years indicates that exposure to carbamates, organophosphates, phenoxy herbicides and lindane increases the risk of non-Hodgkin lymphoma in farmers. The authors stress the lack of studies from low- and middle-income countries.

L'importante augmentation de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) au cours des 30 dernières années s'est accompagnée d'une intensification des recherches visant à identifier des facteurs de risque environnementaux. Un certain nombre d'agents auxquels sont exposés les travailleurs agricoles (pesticides, engrais, autres produits chimiques, virus et endotoxines) ont ainsi fait l'objet d'investigations. Les pesticides retiennent plus particulièrement l'attention car le début de l'augmentation de l'incidence des LNH a suivi l'introduction massive des molécules organiques de synthèse. De plus, quelques études épidémiologiques ont mis en évidence un excès de cas de LNH chez des ouvriers d'usines de production de pesticides.

L'évaluation, par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ), de la cancérogénicité de différentes molécules, est déjà ancienne, la monographie la plus contributive (volume 53) datant de 1991. La littérature épidémiologique qui traite du lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de LNH s'est beaucoup enrichie depuis.

Cette revue des articles publiés en langue anglaise à partir de 1980 intègre 33 articles parus depuis l'année 2000 sur un total de 44 publications rapportant les résultats d'études cas-témoins, à l'exception de l'*Agricultural Health Study*.

Les analyses dans cette cohorte, ayant fait l'objet de 19 articles, se distinguent par le classement des sujets exposés en différentes catégories, sur la base du nombre de jours d'utilisation cumulés, pondérés ou non sur l'intensité de l'exposition (évaluée notamment en fonction du port d'un équipement de protection et de la méthode d'application). Quatre des 19 articles rapportaient également les résultats d'analyses « *ever versus neveruse* » que les auteurs ont utilisé pour leurs méta-analyses par groupe chimique et, à chaque fois que possible (au moins deux estimations disponibles), par substance active.

Les résultats des articles rapportant des associations entre différents pesticides et différents types histologiques de LNH ont été extraits pour des méta-analyses spécifiques.

CLASSES ET SUBSTANCES ASSOCIÉES AUX LNH

Des excès de risque de LNH sont mis en évidence chez les agriculteurs exposés aux herbicides phénoxy (méta risque relatif [mRR] égal à 1,4 [IC95 = 1,2-1,6] calculé à partir de 11 estimations), carbamate/thiocarbamate (mRR = 1,4 [IC95 = 1,1-2] à partir de trois estimations) et glyphosate (mRR = 1,5 [1,1-2] : cinq estimations).

Parmi les insecticides, des associations sont identifiées avec les organophosphorés (mRR = 1,6 [1,4-1,9] : quatre estimations) et en particulier avec le malathion (mRR = 1,8 [1,4-2,2]) et le diazinon (mRR = 1,6 [1,2-2,2]), ainsi qu'avec les carba-

mates (mRR = 1,7 [1,3-2,3] à partir de trois estimations) et en particulier le carbaryl (mRR = 1,7 [1,3-2,3]) et le carbofuran (mRR = 1,6 [1,2-2,3]). Dans le groupe des organochlorés, des associations sont mises en évidence avec

le lindane (mRR = 1,6 [1,2-2,2] : quatre estimations) et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT : mRR = 1,3 [1,1-1,5] : sept estimations).

Trois associations sont identifiées dans les méta-analyses par type de LNH. L'exposition aux herbicides phénoxy est ainsi associée à un excès de risque de lymphome B diffus à grandes

cellules (mRR = 2 [1,1-3,7]) et de lymphome à cellules B (mRR = 1,8 [1,2-2,8]). Ce type de lymphome est également associé à l'organophosphoré glyphosate (mRR = 2 [1,1-3,6]).

Différentes analyses de sensibilité ont été effectuées pour examiner l'impact sur les résultats des sources d'hétérogénéité entre les études, en particulier le sexe des sujets inclus (population uniquement masculine ou mixte), la zone géographique étudiée (Amérique du Nord, Europe ou autre) et la période au cours de laquelle les LNH ont été diagnostiqués (1975-1989, 1990-1999 ou à partir de 2000). Ces analyses montrent la robustesse des associations avec les carbamates, les organophosphorés et le lindane.



DIRECTIONS POUR LES FUTURS TRAVAUX

Si cette revue de la littérature indique que l'exposition aux pesticides pourrait être un facteur de risque important de LNH chez les agriculteurs, elle révèle aussi un manque criant d'études provenant de pays peu développés. Des 44 articles, 34 sont relatifs à des études réalisées en Amérique du Nord, dont 27 aux États-Unis, et 8 rapportent les résultats d'études conduites en Europe, dont quatre en Suède. Les exceptions sont une étude néo-zélandaise et une autre australienne. Ce manque de connaissances doit être comblé sachant que les cancers hématopoiétiques représentent aujourd'hui une proportion significative des cancers de l'adulte dans les pays pauvres, que la production agricole y est importante et que le port d'équipements de protection est souvent négligé.

Les résultats des travaux émanant d'Amérique du Nord et d'Europe forment un enseignement qui pourrait s'appliquer au reste du monde, mais ils ne concernent qu'une partie des pesticides existants. Sur la base de cette revue, l'association avec le LNH a été estimée pour 13 groupes chimiques d'herbicides et 28 substances actives, cinq groupes de fongicides et 12 substances actives, et pour trois groupes d'insecticides et 40 molécules. Or, plus de 1 700 substances sont recensées. Toutes ne sont pas employées en agriculture ni commercialisées dans tous les pays : il serait intéressant d'établir la liste des produits les plus utilisés par région pour mener des investigations ciblées.

L'autre grande direction dans laquelle des progrès sont attendus est l'examen plus approfondi des effets de l'exposition aux pesticides sur chaque type de LNH. Cette famille de cancers du tissu lymphoïde forme en effet un groupe de maladies très hétérogène susceptibles de répondre à diverses étiologies. Seuls 10 des 44 articles passés en revue fournissaient des analyses selon le type histologique, nécessaires pour mettre en évidence certaines associations spécifiques.

Schinasi L¹, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 4449-4527.

doi: 10.3390/ijerph110404449

¹ Section of Environment and Radiation, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

CANCERS DU POUMON : ESTIMATION DE LA RESPONSABILITÉ DES ÉMISSIONS DES MOTEURS DIESEL

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Selon cette estimation, fondée sur des données états-uniennes et européennes, l'exposition, à la fois professionnelle et environnementale, aux émissions des moteurs Diesel, pourrait être à l'origine d'environ 6 % des décès annuels par cancer du poumon.

According to this estimate, based on data from the United States and Europe, exposure — both occupational and environmental — to emissions from diesel engines may be the cause of approximately 6% of annual deaths from lung cancer.

Les émissions des moteurs Diesel ont rejoint le groupe des agents cancérigènes pour l'homme du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) en juin 2012. Si l'Union européenne et les États-Unis étaient déjà engagés dans l'application de normes de plus en plus strictes pour limiter les rejets polluants des véhicules roulants, les réglementations sont encore balbutiantes ou inexistantes dans la plupart des pays. De plus, l'entrée en vigueur d'une nouvelle norme pour les véhicules neufs n'entraîne un résultat significatif qu'après un renouvellement suffisant de la flotte des véhicules en circulation. Enfin, les moteurs Diesel ne sont pas seulement utilisés pour équiper des véhicules roulants,

mais aussi pour diverses applications industrielles (engins de construction, d'exploitation minière, agricoles, etc.) pour lesquelles les normes d'émission sont généralement introduites avec un décalage.

Étant donné le nombre de personnes exposées dans le cadre de leur travail et l'importance de la population soumise à la pollution urbaine, l'impact de l'exposition aux particules Diesel pour la santé publique pourrait être très important. À partir des données de trois études de cohortes en milieu professionnel, ce travail offre une estimation pour le cancer du poumon.

ÉTUDES UTILISÉES

Les trois études, provenant des États-Unis, avaient été passées en revue par le groupe d'experts mandaté par le Circ pour évaluer la cancérigénicité des émissions des moteurs Diesel. Deux concernaient le secteur du transport routier et la troisième le secteur minier (extraction de minerais non métalliques). Les trois fournissaient des estimations de la relation entre l'exposition au carbone élémentaire (ou carbone-suie), considéré comme le meilleur indicateur de l'exposition aux particules Diesel, et la mortalité par cancer du poumon. Les nombres de décès dus à un cancer du poumon dans ces trois cohortes étaient respectivement de 779, 994 et 198. L'estimation de l'exposition était rétrospective mais des moyens

importants avaient été mis en œuvre et un grand nombre de mesures du carbone élémentaire dans l'atmosphère de travail avait été réalisé. La fourchette d'exposition cumulée allait de 37 à 1 036 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -années.

Une quatrième étude (cohorte d'employés d'une mine de potasse), publiée après l'évaluation du Circ, n'a pas été retenue par les auteurs de ce travail pour plusieurs raisons (faible nombre de cas, comparaison à une catégorie de référence discutable, manque d'information sur la métrique d'exposition, doute sur la méthode d'ajustement utilisée pour tenir compte de l'activité passée dans une mine d'uranium).

ESTIMATION DE L'IMPACT SUR LE CANCER DU POUMON

Les risques relatifs (RR) de mortalité par cancer du poumon rapportés dans les trois études ont été traités par métarégres-

sion. La courbe exposition-réponse produite a permis d'estimer à 0,00098 (IC95 = 0,00055-0,00141) le RR associé à une

augmentation d'1 µg/m³-année de l'exposition au carbone élémentaire. Plusieurs analyses de sensibilité, dont une incluant la quatrième cohorte, ont confirmé la robustesse de cette estimation. L'excès de risque de décès par cancer du poumon vie entière (80 ans) a été calculé, d'une part pour une exposition professionnelle durant 45 ans (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) à des niveaux moyens de concentration de carbone élémentaire de 1, 10 et 25 µg/m³, correspondant aux valeurs rapportées respectivement pour les chauffeurs de poids-lourds, les travailleurs dans le bâtiment et dans l'industrie mécanique, et, d'autre part pour une exposition environnementale à partir de la naissance à une concentration atmosphérique de 0,8 µg/m³, sur la base d'estimations concernant Vancouver. L'excès de cas de décès par cancer du poumon dû à l'exposition professionnelle s'élève respectivement à 17,200 et 689 pour 10 000 personnes, tandis que l'exposition environnementale génère un excès de 21 cas pour 10 000. Ces chiffres dépassent les excès de risque unitaires jugés acceptables pour une exposition vie entière, en Europe comme aux États-Unis, qui sont d'un cas supplémentaire pour 1 000 travailleurs exposés et d'un cas pour 100 000 dans la population générale.

La fraction de mortalité par cancer du poumon attribuable à l'exposition professionnelle a été calculée pour la population états-unienne et britannique à partir de statistiques indiquant que 5 % de la population adulte était ou avait été professionnellement exposée aux émissions de moteurs Diesel. Des travaux européens ont été utilisés pour estimer à 80 % la part de cette population faiblement exposée (niveau de concentration moyen de carbone élémentaire : 3 µg/m³) et à 20 % la part fortement exposée (concentration moyenne : 13 µg/m³). La fraction attribuable à l'exposition professionnelle (1,3 %), combinée à celle qui est

attribuable à l'exposition environnementale (4,8 %) aboutit à une fraction totale d'environ 6 %, qui se traduit par un nombre annuel de décès par cancer du poumon d'environ 2 000 au Royaume-Uni et d'environ 9 000 aux États-Unis.

Ces estimations sont assorties d'incertitudes dues, notamment, à l'extrapolation, à la population générale, de résultats concernant des cohortes de travailleurs. La fourchette des concentrations atmosphériques de carbone élémentaire incluait toutefois des valeurs basses (jusqu'à 1 µg/m³) peu éloignées de celle qui a été considérée pour l'exposition environnementale. La nature de l'exposition peut cependant être différente, les émissions de moteurs Diesel n'étant pas les seules sources de carbone élémentaire dans l'environnement général. Par ailleurs, le calcul de l'excès de risque de décès par cancer du poumon dû à l'exposition au carbone élémentaire ne tient pas compte d'un possible effet modificateur du tabagisme.

Vermeulen R¹, Silverman DT, Garshick E, Vlaanderen J, Portengen L, Steenland K. Exposure-response estimates for diesel engine exhaust and lung cancer mortality based on data from three occupational cohorts. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 172-77.

doi: 10.1289/ehp.1306880

¹ Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, Pays-Bas.

EXPOSITION AU CADMIUM ET MORTALITÉ PAR CANCER : ÉTUDE PROSPECTIVE DANS UNE POPULATION D'AMÉRINDIENS

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

L'exposition environnementale faible à modérée au cadmium est associée, dans cette étude de cohorte, à la mortalité totale par cancer ainsi qu'à la mortalité spécifique par cancer bronchopulmonaire et du pancréas.

This cohort study links low to moderate exposure to cadmium in the environment to total cancer mortality and specific mortality from lung and pancreatic cancer.

Le cadmium est un contaminant ubiquitaire de l'environnement (air, sol et eau) du fait de son utilisation industrielle dans les batteries et les piles, les revêtements anticorrosion des pièces et objets métalliques, comme stabilisant des polymères des matières plastiques, etc. Le tabagisme et la consommation de végétaux ayant poussé sur un sol contaminé et bioaccumulé du cadmium sont les principales sources d'exposition à ce métal toxique, classé parmi les agents cancérigènes pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ). La présence de sites miniers ou industriels sur le territoire et certaines activités artisanales comme la fabrication de bijoux ou la réparation de véhicules, sont des sources d'exposition supplémentaires pour les communautés indiennes des États-Unis

comme celles qui ont participé à la *Strong Heart Study* dans laquelle cette analyse a été réalisée.

Le cancer est la deuxième cause de mortalité chez les amérindiens, seul groupe ethnique dans lequel le taux de mortalité par cancer ne diminue pas, alors qu'il a baissé de plus de 1 % par an entre 1999 et 2008 dans les autres groupes. Cette analyse de l'association entre l'exposition à long terme au cadmium – estimée par la concentration urinaire – et la mortalité par cancer contribue à combler le manque de connaissances sur les facteurs de risque environnementaux de cancer dans ces populations. Par ailleurs, elle étoffe la littérature sur les effets d'une exposition faible à modérée au cadmium, moins étudiés que ceux d'une exposition professionnelle.

DONNÉES ANALYSÉES

La cohorte de la *Strong Heart Study* a été constituée par le recrutement, entre 1989 et 1991, de 4 545 hommes et femmes âgés de 45 à 75 ans appartenant à 13 communautés (d'Arizona, Oklahoma, et Dakota du Nord et du Sud). À l'entrée, les participants ont répondu à un questionnaire (caractéristiques sociodémographiques, consommation de tabac et d'alcool, état de santé), été examinés (poids, taille, pression artérielle) et ont fourni des échantillons de sang et d'urine. Après exclusion de 580 sujets pour lesquels l'échantillon d'urine était insuffisant et de 173 autres pour données manquantes (consommation de tabac ou d'alcool, indice de masse corporelle [IMC], niveau d'études), la population analysable comportait 3 792 participants.

La concentration urinaire médiane de cadmium était de 0,71 µg/g de créatinine chez les hommes (intervalle interquartile [IIQ] = 0,46-1,08) et de 1,11 µg/g chez les femmes (IIQ

= 0,74-1,71). La comparaison des moyennes géométriques (0,70 µg/g chez les hommes et 1,14 µg/g chez les femmes) aux valeurs issues de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1988-1994 (respectivement 0,28 µg/g et 0,40 µg/g) indique une exposition au cadmium nettement plus importante que dans la population générale.

La cohorte a été suivie jusqu'au 31 décembre 2008 (durée moyenne : 17,2 ans). Dans la population analysée, 219 femmes et 155 hommes étaient décédés d'un cancer, les localisations dominantes étant le poumon et le sein chez les femmes (respectivement 34 et 25 cas) et le poumon et la prostate chez les hommes (respectivement 43 et 16 cas). L'association entre la concentration urinaire de cadmium et la mortalité par cancer a été examinée, d'une part en comparant la mortalité dans le dernier tertile de concentration à la mortalité dans le premier tertile, et, d'autre part en comparant le 80e percentile

au 20^e (IIQ). Les modèles étaient ajustés sur le sexe, l'âge, le statut tabagique (non-fumeur, ex-fumeur, actuel fumeur), la consommation de tabac (en paquets-années) et l'IMC. L'ajustement a été complété pour le cancer du sein (statut pré-

ou post-ménopausique, traitement hormonal substitutif et nombre de grossesses) et celui du rein (hypertension artérielle, taux de filtration glomérulaire).

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

La concentration urinaire de cadmium est associée à la mortalité totale : *hazard ratio* (HR) = 1,85 (IC95 = 1,36-2,51) pour le 3^e versus le 1^{er} tertile et 1,30 (IC95 = 1,09-1,55) pour le 80^e vs le 20^e percentile.

L'analyse par localisation met en évidence des associations significatives avec la mortalité par cancers bronchopulmonaire et du pancréas : HR (analyse 80^e vs 20^e percentile) respectivement égaux à 2,27 (IC95 = 1,58-3,27) et 2,40 (IC95 = 1,39-4,17). Le tabagisme étant une source très importante d'exposition au cadmium, les auteurs ont postulé que l'ajustement sur le statut tabagique et la quantité consommée pouvait être insuffisant pour contrôler ce facteur de confusion. Une analyse de sensibilité a donc été effectuée en excluant les participants ayant déclaré être fumeurs à l'entrée dans la cohorte. Les associations persistent, bien que plus faibles, pour la mortalité par cancer bronchopulmonaire (HR = 2,06 [1,15-3,70]) comme par cancer du pancréas (HR = 2,22 [1,12-4,40]), ce qui suggère que l'exposition au cadmium est un facteur de risque indépendant du tabagisme pour ces deux localisations. Les résultats concernant le cancer du pancréas doivent cependant être interprétés avec prudence étant donné le petit nombre de cas (24 décès dans la population totale et 15 dans la sous-population des sujets non ou ex-fumeurs à l'entrée). Une analyse dans le sous-groupe des cancers favorisés par le tabagisme (lèvres, voies aérodigestives, estomac, colon et rectum, foie, pancréas, bronches, poumons, vessie, rein, col de l'utérus et leucémie myéloïde) montre par ailleurs un effet du cadmium dans la population totale (HR [80^e vs 20^e percentile] = 1,56 [1,24-

1,96]), atténué dans la sous-population des participants non-ou ex-fumeurs à l'entrée (HR = 1,37 [IC95 = 1-1,87]).

Certaines études chez des travailleurs fortement exposés au cadmium montrent une augmentation de la mortalité par cancer du sein et de la prostate (ou de l'incidence de ces cancers), qui n'est pas retrouvée dans cette étude. Sa puissance statistique était toutefois limitée par le petit nombre de cas de décès pour chaque type de cancer. Trois autres limites sont relevées, qui concernent : la fiabilité de la mesure de l'exposition chronique à partir d'une seule détermination des concentrations urinaires de cadmium ; l'utilisation des certificats de décès (et non d'un registre du cancer ou de dossiers hospitaliers) comme source d'information sur les causes de décès ; et l'absence de garantie que des sujets ayant un cancer non diagnostiqué n'aient pas été inclus dans la cohorte. Des analyses de sensibilité excluant les décès survenus au cours des 2 ou 5 premières années de suivi ont néanmoins abouti à des résultats similaires à ceux des analyses dans la population totale.

Garcia-Esquinas E¹, Pollan M, Tellez-Plaza M, *et al.* Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the Strong Heart Study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 363-70.

doi: 10.1289/ehp.1306587

¹ Department of Environmental Health Science, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, États-Unis.

ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES CANCERS CUTANÉS EN FONCTION DU RAYONNEMENT ULTRAVIOLET

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Après avoir montré que l'incidence des cancers cutanés en fonction du rayonnement solaire ambiant suivait une courbe en « S », les auteurs de ce travail ont estimé les valeurs basses et hautes des taux d'incidence. L'étude ne permet pas d'identifier un seuil d'exposition sans danger. En revanche, elle indique les bénéfices qui peuvent être attendus d'une éviction des rayonnements ultraviolets dans des populations à peau blanche.

After showing that the incidence of skin cancer according to ambient solar radiation follows an S-shaped curve, the authors of this study estimated the minimal and maximal incidence rates. The study does not identify a 'safe' exposure threshold. It does however indicate the expected benefits of avoiding ultraviolet rays in fairskinned populations.



Si le rayonnement ultraviolet (UV) est un facteur de risque établi de cancers cutanés, l'allure de la relation dose-réponse reste à préciser, comme la valeur d'un éventuel seuil en-dessous duquel l'exposition serait sans danger. Une courbe de type sigmoïde (en « S ») est souvent observée dans les études de carcinogénicité chez l'animal, en accord avec les connaissances relatives à la cancérogenèse, qu'il s'agisse de la théorie dominante des mutations génétiques (les mécanismes de réparation de l'ADN sont opérants jusqu'à une certaine dose avant saturation ou plusieurs mutations successives sont nécessaires pour induire un cancer) ou d'autres hypothèses

(aneuploïdie acquise au fil des divisions cellulaires, dérégulation épigénétique) qui supposent l'accumulation d'événements temps et dose-dépendants.

La relation entre l'exposition aux UV et l'incidence des cancers cutanés suit-elle une courbe en « S » ? Et si c'est le cas, peut-on en déduire une dose d'UV « sûre » et estimer le risque aux niveaux d'exposition les plus élevés ? Ce travail qui ne s'applique qu'aux sujets caucasiens (chez lesquels l'incidence du mélanome est environ 20 fois plus élevée que chez les sujets à peau noire) répond à ces questions.

MÉTHODE SUIVIE

Différents registres du cancer, bases de données et publications concernant des pays européens (Allemagne, Écosse, Irlande, Finlande, Danemark, Suède et Norvège) ainsi que l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Canada ont été utilisés pour en extraire les données épidémiologiques permettant de calculer des taux d'incidence standardisés sur l'âge dans chaque sexe pour la période 1997-2007, et pour les trois principaux types de cancers cutanés (mélanome malin, carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde ou spinocellulaire).

Un modèle de transfert radiatif tenant compte de la couverture nuageuse et de la couche d'ozone (mesures satellites sur la période 1979-1992), ainsi que de la distance Terre-soleil, a été employé pour connaître le rayonnement solaire au niveau du sol, et le spectre d'action érythémale de référence de la CIE (Commission internationale de l'éclairage) a été utilisé pour déterminer la dose d'UV érythémale effective annuelle (dose CIE en Joule/m²). Les taux d'incidence (pour chaque type de cancer et dans les deux sexes) ont été représentés en

fonction de la dose d'UV érythémale et ces représentations ont été comparées à des courbes dose-réponse générées par une fonction sigmoïde à trois paramètres (valeur maximum

du taux d'incidence, taux de croissance calculé en rapportant la différence des taux d'incidence à la différence des doses d'UV érythémale et point d'inflexion).

RÉSULTATS

Pour les trois cancers cutanés, l'équation sigmoïde décrit correctement la relation entre l'incidence et la dose d'UV. L'extrapolation à une dose nulle donne des taux d'incidence « de base » de 0,6 (carcinome épidermoïde), 9,7 (carcinome basocellulaire) et 4 (mélanome) pour 100 000 chez les femmes, et, respectivement, de 1,2, 14,3 et 2,6 pour 100 000 chez les hommes. Ces valeurs sont compatibles avec les données épidémiologiques historiques. Ainsi, pour le mélanome, les données scandinaves datant de la période 1943 à 1960 (début de l'enregistrement des cas) indiquent un taux d'incidence minimal de 1,9 pour 100 000 chez les

femmes et 1,7 chez les hommes. Les estimations actuelles de 4 et 2,6 s'accordent avec le constat d'une tendance temporelle à la hausse, pour ce type de cancer comme pour d'autres (l'incidence des cancers du sein, du côlon, de la prostate et du lymphome non hodgkinien a ainsi été multipliée par 2 à 4 depuis les années 1950 en Scandinavie). Que l'incidence du mélanome ne soit pas nulle pour une exposition nulle signifie que d'autres facteurs que les UV contribuent à la survenue de ce cancer, d'ailleurs observé sur des zones non exposées (mélanome vulvaire ou anorectal par exemple). Plusieurs de ces facteurs ont été proposés dans la littérature (facteurs traumatiques, alimentaires, hormonaux, exposition professionnelle à des cancérigènes, virus), toutefois leurs influences ainsi que le rôle de facteurs génétiques ne sont pas établis. À l'opposé, la courbe prédit des taux d'incidence maximaux de 361 ± 24 (carcinome épidermoïde), $1\,544 \pm 49$ (carcinome basocellulaire) et 36 ± 4 (mélanome) pour 100 000 chez les femmes et, respectivement, de 592 ± 35 , $2\,204 \pm 109$ et 50 ± 4 pour 100 000 chez les hommes. En postulant qu'aux niveaux d'exposition élevés, les rayonnements UV représentent le principal facteur de risque de cancers cutanés, le rapport des taux d'incidence indique qu'environ 89 % des cas de mélanome chez les femmes et 95 % des cas chez les hommes sont dûs aux UV. Ils seraient également

responsables d'environ 99,8 % des cas de carcinome épidermoïde et 99,4 % des cas de carcinome basocellulaire.

Toutefois, si les valeurs minimales peuvent être indicatives de l'incidence des cancers cutanés chez des sujets (ou sur des zones de peau) qui ne sont pas exposés aux UV de manière significative, il est moins certain que les valeurs maximales reflètent le risque de cancer dans des populations (ou sur des zones) intensément exposées, en particulier pour le mélanome. Les données épidémiologiques montrent en effet qu'à partir d'un certain seuil, l'incidence du mélanome n'augmente pas parallèlement aux doses d'UV reçues. Le risque de mélanome est ainsi plus faible chez les personnes travaillant en plein air que chez celles qui travaillent à l'intérieur. Des expositions intermittentes et intenses et les coups de soleil sont plus néfastes qu'une exposition régulière qui entraîne une réaction protectrice (synthèse de mélanine et épaissement de la peau). Ces éléments et d'autres (phototype, nombre de naevi, séjours dans des pays très ensoleillés, utilisation de cabines à UV, etc.) qui rendent la relation entre l'exposition aux UV et le risque de mélanome complexe n'ont pas été pris en compte dans cette analyse. Elle suffit néanmoins à indiquer l'ampleur du potentiel de réduction des cancers cutanés lié à une éviction de l'exposition dans des populations à peau blanche.

Juzeniene A1, Grigalavicius M, Baturaite Z, Moan J. Minimal and maximal incidence rates of skin cancer in Caucasians estimated by use of sigmoidal UV dose incidence curves. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 839-44.

doi: 10.1016/j.ijheh.2014.06.002

¹ Department of Radiation Biology, Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norvège.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET CANCERS PÉDIATRIQUES

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Au-delà d'une synthèse des connaissances sur les facteurs de risque environnementaux de cancers de l'enfance, cet article discute de la notion actuelle de fenêtres critiques au cours desquelles des expositions précoces sont susceptibles d'accroître le risque de cancer tout au long de l'existence.

In addition to summarizing what is known of the environmental risk factors for childhood cancers, this article discusses the current notion of critical windows during which early-life exposures are likely to increase the life-long risk of cancer.

Entre 1970 et 1999, en Europe, l'incidence des cancers a augmenté de 1 % par an chez les enfants de 0 à 14 ans et de 1,5 % par an chez les adolescents de 15 à 19 ans. Représentant 30,7 % des diagnostics chez les 0-14 ans à l'échelle mondiale, la leucémie reste le cancer pédiatrique le plus fréquent, devant les tumeurs du cerveau (12,4 %) et les lymphomes

non hodgkiniens (10,7 %). Une amélioration du diagnostic et des déclarations de ces cancers a pu être invoquée pour expliquer cette tendance temporelle à la hausse, mais les rapports les plus récents suggèrent que ce phénomène – qui s'affirme et tend même à s'accélérer depuis plusieurs décennies – est bien réel.

LA QUESTION DES CONTRIBUTIONS ENVIRONNEMENTALES

Si la cause de la plupart des cancers pédiatriques demeure méconnue, les études sur les jumeaux indiquent que la contribution du génome est relativement mineure par rapport à celle de l'environnement. L'identification de facteurs environnementaux pouvant expliquer l'augmentation de l'incidence des cancers pédiatriques est évidemment cruciale pour réduire le fardeau de ces cancers, mais l'enjeu va au-delà. Plusieurs éléments amènent en effet aujourd'hui à considérer que les expositions environnementales précoces pourraient peser plus fortement que les expositions à l'âge adulte dans le risque de développer un cancer tout au long de la vie.

Le champ émergent de l'épigénétique commence à jeter un nouvel éclairage sur la carcinogenèse, suggérant que l'exposition à des agents perturbateurs endocriniens au cours du développement pourrait faire le lit de cancers hormonaux comme ceux du sein et de la prostate, en interférant avec le processus d'activation/désactivation de gènes ou en pertur-

bant l'organisation et la différenciation tissulaires. Par ailleurs, la littérature fournit des preuves de vulnérabilité particulière aux substances toxiques lorsque l'exposition a lieu au cours de périodes critiques du développement, pendant la vie foetale ou la petite enfance. Le risque de dommages à l'ADN est majoré par une absorption élevée du toxique, une capacité de métabolisation hépatique limitée, l'immaturité des mécanismes de réparation de l'ADN et l'importance de la prolifération cellulaire. Ces dommages induits *in utero* persistent plus longtemps au cours des divisions cellulaires successives que ceux qui surviennent plus tard dans la vie.

Quelles expositions environnementales précoces peuvent contribuer au risque ultérieur de cancer ? Telle est la question traitée dans cet article, sur la base d'une revue des preuves provenant des études expérimentales, épidémiologiques et mécanistiques.

ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

Les facteurs pour lesquels le niveau de preuve est le plus élevé sont les rayonnements ionisants et ultraviolets (UV), des produits chimiques comme le benzène, le diéthylstilbestrol (DES) et les pesticides, des agents biologiques comme le virus d'Epstein Barr, de l'hépatite B (VHB), de l'immunodéficience humaine (VIH), le papillomavirus humain et les aflatoxines, ainsi que les consommations parentales de tabac et de drogues.

Pour certains de ces facteurs, les données permettent de cerner la fenêtre d'exposition à risque. C'est le cas, par exemple des UV, pour lesquels plusieurs études montrent que l'exposition au cours de l'enfance augmente le risque ultérieur de mélanome. Un travail australien indique ainsi que les immigrants arrivés avant l'âge de 10 ans présentent le même risque de développer un mélanome que les natifs du pays, tandis que ce risque est réduit de trois-quarts pour une arrivée après l'âge de 15 ans. Une étude européenne (Allemagne, France et Belgique) réunissant 412 cas de mélanomes diagnostiqués chez des adultes identifie un excès de risque associé à un séjour d'au moins 1 an dans un pays tropical ou subtropical (*odds ratio* [OR] = 2,7 [IC95 = 1,4-5,2] par rapport aux sujets qui ne sont pas partis), l'association étant plus forte en cas d'arrivée dans le pays chaud avant l'âge de 10 ans (OR = 4,3 [IC95 = 1,7-11,1]). Pour d'autres facteurs comme les rayonnements ionisants, la période de vulnérabilité s'étend de la préconception à l'enfance. Parmi les travaux relatifs aux rayons X utilisés en imagerie diagnostique ou en radiothérapie, une étude montre ainsi une augmentation du risque de leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants dont les pères ont subi au moins deux examens radiologiques de l'abdomen avant la conception (OR = 3,78 [1,49-9,64]). Une revue des études chez des enfants exposés établit une relation dose-réponse entre l'irradiation et le risque de développer plusieurs types de cancers (thyroïde, sein, cerveau, leucémie et carcinome basocellulaire). L'excès de risque est plus élevé quand les enfants ont été exposés jeunes et persiste toute la vie pour les tumeurs solides.

Quelques cancers spécifiques sont favorisés par une infection virale, acquise en période postnatale (comme le lymphome

de Burkitt lié au virus d'Epstein Barr), en période pré- ou postnatale (sarcome de Kaposi lié au VIH et carcinome hépatocellulaire lié au VHB) ou à l'adolescence (cancer du col de l'utérus lié au papillomavirus de types 16 et 18). Par ailleurs, les preuves d'une association entre le tabagisme parental (en périodes conceptionnelle et gestationnelle) et le risque d'hépatoblastome chez l'enfant sont jugées suffisantes, comme les preuves d'un lien entre la consommation maternelle de différentes drogues et le risque de neuroblastome.

Les auteurs relèvent un besoin urgent d'informations sur les risques de cancers associés à l'exposition à des agents chimiques au cours du développement. Bien que la plupart des substances cancérigènes identifiées aient été bannies, leur persistance fréquente dans l'environnement occasionne la poursuite de l'exposition. Les études examinant les effets d'expositions précoces excluent généralement le risque de cancer, qui est plutôt recherché dans des populations adultes, des cohortes de travailleurs exposés ou dans des études expérimentales à fortes doses. Les investigations sont souvent limitées à des hypothèses étroites et guidées par la disponibilité de techniques analytiques plus que par la plausibilité biologique. Les effets d'expositions combinées et les interactions gènes-environnement sont insuffisamment pris en compte. Étant donné la rareté de certains cancers et les limites de l'évaluation rétrospective de l'exposition, de vastes études de cohortes intégrant le recueil de données de biosurveillance et l'utilisation de biomarqueurs des expositions passées seraient nécessaires. Les collaborations internationales méritent d'être développées en ce sens.

Norman RE¹, Ryan A, Grant K, Sitas F, Scott JG. Environmental contributions to childhood cancers. *J Environ Immunol Toxicol* 2014; 2: 86-98.

doi: 10.7178/jeit.17

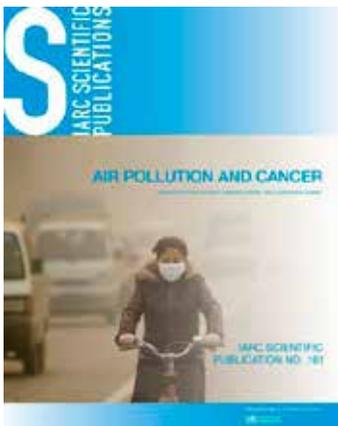
¹ University of Queensland, Children's Health and Environment Program, Queensland Children's Medical Research Institute, Royal Children's Hospital, Herston, Australie.

ESTIMATION DU RISQUE DE CANCER DU POUMON ASSOCIÉ À L'EXPOSITION AUX PARTICULES ATMOSPHÉRIQUES

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Complétant la récente évaluation de la cancérogénicité des particules atmosphériques par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), ce travail de méta-analyse fournit une estimation quantitative du risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux PM_{2,5} et aux PM₁₀.

Following the recent designation by the International Agency for Research on Cancer (IARC) of particulate matter in outdoor air as a Group 1 carcinogen, this meta-analysis provides a quantitative estimation of the risk of lung cancer linked to exposure to PM_{2.5} and PM₁₀.



Cinq articles donnaient une estimation du risque de cancer du poumon associé à l'exposition résidentielle aux PM_{2,5} et aux PM₁₀ (qui incluent les particules fines et une fraction plus grossière considérée moins toxique par sa composition et sa

Dix-huit articles rapportant les résultats de 16 études de cohortes et de deux études cas-témoins répondaient aux critères d'inclusion dans cette méta-analyse. Dix provenaient d'Amérique du Nord, cinq d'Europe, et trois d'autres parties du monde (Chine, Japon et Nouvelle-Zélande). Cinq

moins capacité de pénétration pulmonaire), neuf articles présentaient des résultats uniquement pour les PM_{2,5} et quatre autres uniquement pour les PM₁₀.

Le critère sanitaire examiné était la mortalité par cancer du poumon dans 13 études et son incidence dans les cinq autres. Étant donné le pronostic défavorable de cette localisation et le parallèle entre les taux d'incidence et de mortalité, les auteurs ont combiné les deux critères. Les résultats ont été harmonisés par conversion, s'ils étaient exprimés autrement, en risque pour une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration atmosphérique des polluants. Les méta-analyses ont été réalisées avec des modèles à effets aléatoires pour tenir compte du poids important de l'hétérogénéité entre les études dans la variance ($I^2 = 56,4\%$ pour l'effet des PM_{2,5} et 74,6 % pour celui des PM₁₀).

ESTIMATIONS GLOBALES

La méta-analyse des effets des PM_{2,5} aboutit à un risque relatif (RR) combiné de cancer du poumon associé à une augmentation de 10 µg/m³ égal à 1,09 (IC₉₅ = 1,04-1,14). L'estimation concernant les PM₁₀ est similaire mais moins précise : RR = 1,08 (IC₉₅ = 1-1,17).

L'éventuelle influence dominante d'une étude particulière sur les résultats a été recherchée par des méta-analyses excluant tour à tour chacune des études. Une association positive entre l'exposition aux particules et le risque de cancer du poumon est constamment retrouvée. Cette association apparaît robuste au niveau d'ajustement sur les facteurs de

confusion potentiels (si l'âge et le sexe étaient systématiquement contrôlés, les autres facteurs considérés variaient d'une étude à l'autre). Ainsi, les méta-analyses restreintes aux études ayant pris en compte le statut tabagique aboutissent à un RR égal à 1,10 (IC₉₅ = 1,04-1,17) pour les PM_{2,5} (calculé à partir de 11 études) et à 1,08 (IC₉₅ = 0,99-1,17) pour les PM₁₀ (à partir de huit études). L'estimation de l'effet des PM_{2,5} varie peu avec l'ajustement sur le niveau socio-économique ou de revenus (RR = 1,04 [0,96-1,12]), le niveau d'études (RR = 1,07 [1,03-1,11]) ou la profession (RR = 1,08 [1,05-1,11]). Il en est de même pour les PM₁₀.

ANALYSES PAR SOUS-GROUPES

L'exposition aux particules avait été évaluée sur la base des données de mesures de stations fixes de surveillance de la qualité de l'air dans huit études et de modélisations spatio-temporelles plus ou moins complexes dans les autres (modèles de dispersion atmosphérique des polluants ou de régression tenant compte de l'utilisation des sols). L'estimation issue de la méta-analyse des études ayant utilisé les données de stations fixes est légèrement plus élevée pour les particules fines (RR = 1,12 [1,04-1,21] *versus* 1,06 [1-1,13] pour la méta-analyse des études fondées sur la modélisation) comme pour les PM10 (RR = 1,17 [0,93-1,47] *versus* 1,07 [0,99-1,15]), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes d'études.

Au-delà de l'ajustement sur le statut tabagique, six études ayant examiné l'effet de l'exposition aux PM2,5 fournissaient des résultats séparément chez les non-fumeurs, les ex-fumeurs et les fumeurs actuels. Un excès de risque de cancer du poumon est observé chez les ex-fumeurs (RR 1,44 [1,04-2,01]) par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé (RR = 1,18 [1-1,39]) et aux fumeurs (RR = 1,06 [0,97-1,15]), mais cette analyse est limitée par le manque de précisions sur l'importance du tabagisme passé. L'interaction entre l'exposition à la fumée de cigarette et l'exposition aux particules atmosphériques (sur le risque de cancer du poumon et d'autres maladies majeures) nécessite d'être mieux étudiée. Par ailleurs, si plusieurs hypothèses susceptibles d'expliquer un moindre

effet des particules chez les fumeurs ont été formulées, les mécanismes demandent à être clarifiés.

Seules trois études rapportaient des résultats selon le type histologique de la tumeur. Les méta-analyses indiquent un excès de risque d'adénocarcinome bronchique associé à l'exposition aux PM2,5 (RR pour une augmentation de 10 µg/m³ égal à 1,40 [1,07-1,83]) et aux PM10 (RR = 1,29 [1,02-1,63]) tandis que le risque de carcinome épidermoïde n'apparaît pas augmenté.

Dans leur ensemble, ces résultats soutiennent la décision du CIRC de classer les particules en suspension dans l'air extérieur dans le groupe 1 des agents cancérigènes pour l'homme. Ils justifient une intensification des efforts visant à réduire l'exposition de la population à la pollution atmosphérique, ainsi que la poursuite des études à la recherche des composants les plus dangereux.

Hamra GB¹, Guha N, Cohen A, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 906-11.

doi: 10.1289/ehp.1408092

¹ International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DU CANCER DE LA THYROÏDE : « L'EFFET DÉPISTAGE »

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Cette analyse des données du Veterans Affairs health care system sur la période 2000-2012 soutient l'hypothèse d'un « effet dépistage » participant à l'augmentation récente et importante de l'incidence du cancer de la thyroïde aux États-Unis.

This analysis of data from the Veterans Affairs health care system between 2000 and 2012 supports the hypothesis that a screening effect is contributing to the recent significant increase in the incidence of thyroid cancer in the US.

L'incidence du cancer de la thyroïde a pratiquement triplé entre 1975 et 2009 aux États-Unis, ce qui conduit à s'interroger sur la réalité de ce phénomène. Plusieurs éléments laissent penser que les raisons essentielles en sont l'augmentation de la pratique du dépistage et l'amélioration des techniques d'imagerie médicale (qui permettent de détecter des nodules de quelques millimètres). D'une part, le type histologique de cancer dont l'incidence a le plus augmenté est le carcinome papillaire, dont l'évolution est volontiers indolente et qui est fréquemment découvert de manière fortuite (« incidentalome ») à l'occasion d'examen de la région cervicale pratiqués pour une autre raison, ou retrouvé à l'autopsie chez des sujets décédés d'une autre cause. D'autre part, l'analyse des données statistiques nationales (programme *Surveillance, Epidemiology and End Results* [SEER] du *National Cancer Institute*) montre que l'incidence de ce cancer a augmenté plus rapidement dans la fraction de la population

qui bénéficie d'un statut socio-économique élevé, d'un bon taux de couverture par une assurance maladie et d'un large accès aux services de soins. Ainsi, selon plusieurs auteurs, le cancer de la thyroïde serait actuellement surdiagnostiqué et surtraité, au prix d'une augmentation inutile de la morbidité et des coûts liés au traitement. Pour d'autres, qui s'appuient sur des rapports montrant une augmentation de l'incidence des petites comme des grosses tumeurs à différents stades d'extension, le phénomène est réel et d'origine encore inconnue.

La relation entre l'évolution du nombre de diagnostics de cancers de la thyroïde et celle du nombre d'échographies thyroïdiennes et de ponctions à l'aiguille fine pour analyse cytologique (cytoponction) a été examinée ici dans la population des usagers du système de santé des anciens combattants (*Veterans Affairs* [VA] *health care system*).

TENDANCES TEMPORELLES

Entre les années 2000 et 2012, près de 11 millions de personnes ont reçu des soins, dont 157 088 une échographie thyroïdienne et 15 576 une cytoponction (seul le premier examen de chaque type était pris en compte). Un diagnostic de cancer de la thyroïde avait été posé chez 8 870 patients dont 70 % avaient auparavant passé une échographie et/ou eu une cytoponction dans un centre du VA *health care system* (les autres avaient pu faire réaliser ces examens dans des établissements extérieurs au système).

Le nombre de diagnostics de cancers de la thyroïde était passé de 331 en 2000 à 870 en 2012, ce qui correspond à une augmentation du taux d'incidence annuel (standardisé sur l'âge) de 10,3 à 21,5 pour 100 000 personnes. L'analyse année par année montre que l'incidence du cancer a crû de façon

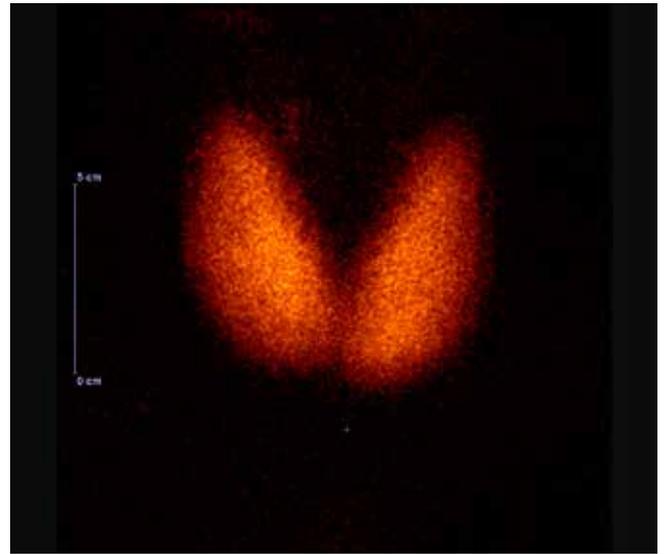
lente et régulière entre les années 2000 et 2008, au rythme de 3,81 % d'augmentation annuelle, puis que le mouvement s'est accéléré entre 2008 et 2012, avec un taux d'augmentation annuelle de 10,32 %. Dans le même temps, le nombre de personnes ayant passé une échographie thyroïdienne avait augmenté de 4 493 en 2000 à 21 450 en 2012. Le taux de pratique de l'échographie est resté stable entre 2000 (125,6 pour 100 000) et 2002 (124,5 pour 100 000) puis a augmenté de façon exponentielle à partir de 2003 pour aboutir à 572,1 pour 100 000 en 2012 (taux d'augmentation annuelle : 15,48 %). L'augmentation du nombre de personnes ayant subi une cytoponction (de 275 en 2000 à 2 234 en 2012) apparaît progressive et exponentielle, sans point d'inflexion identifiable (taux d'augmentation annuelle : 18,36 %).

INTERPRÉTATION

La corrélation directe entre l'augmentation de la pratique de l'échographie et de la cytoponction et celle des diagnostics de cancers de la thyroïde observée dans cette population renforce l'argumentation d'un « effet dépistage ». Sur la période concernée, l'augmentation du nombre des examens de la thyroïde (multiplication par 5 pour l'échographie et par 7 pour la cytoponction) est plus importante que celle des diagnostics (multiplication par 2) et la précède. Toutefois, ces résultats ne permettent pas d'exclure une augmentation réelle des cas de cancers de la thyroïde. Il est possible que le développement de la pratique d'examens de la thyroïde ait été motivée, au moins partiellement, par une augmentation du nombre des nodules thyroïdiens nécessitant une exploration. Cette étude transversale n'était pas conçue pour démontrer un lien de causalité ni pour rechercher les facteurs à l'origine de l'augmentation des examens.

Par ailleurs, les données utilisées (codes issus de la nomenclature nationale pour les actes et de la classification internationale des maladies pour le cancer de la thyroïde) ne permettent pas de connaître les indications des examens ni le type histologique des tumeurs, leur taille et leur stade de développement.

Enfin, si l'importance de la cohorte étudiée et sa relative homogénéité socioéconomique sont des points forts de ce travail, ses résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population. Les bénéficiaires de ce régime de santé présentent en effet des caractéristiques particulières en termes d'âge (population plus âgée que la population générale, ce dont les auteurs ont tenu compte en calculant



des taux d'incidence standardisés sur l'âge), mais aussi de sexe (majorité d'hommes) et d'origine ethnique (majorité de Blancs).

Zevallos JP¹, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM, Chiao EY. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer* 2015; 121: 741-6.

doi: 10.1186/1476-069X-13-118

¹ Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, University of North Carolina at Chapel Hill, États-Unis.

« BRUIT DE FOND » RADIOACTIF ET CANCERS DE L'ENFANT : ÉTUDE NATIONALE SUISSE

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Cette étude longitudinale de grande envergure suggère que le rayonnement ionisant « de fond », d'origine cosmique et terrestre, contribue au risque de leucémie et de tumeurs cérébrales de l'enfant.

This large-scale longitudinal study suggests that background ionizing radiation, from terrestrial gamma and cosmic rays, adds to the risk of leukemia and brain tumors in children.

L'exposition aux rayonnements ionisants (RI) est le seul facteur de risque environnemental avéré pour les deux principaux types de cancers de l'enfant : les leucémies et les tumeurs du système nerveux central (SNC). Toutefois, si la cancérogénicité d'une irradiation importante à modérée (bombe atomique, radiothérapie) est établie, l'effet de l'exposition banale à de faibles doses de RI (radioactivité naturelle, examens diagnostiques) est méconnu.

Dans quelle mesure l'exposition aux RI d'origine cosmique et terrestre contribue-t-elle à la survenue de cancers chez l'enfant ? Les quelques travaux menés jusqu'à présent, de type écologique en dehors de deux études cas-témoins, ne montrent généralement pas d'effet de cette radioactivité de fond, ou suggèrent, plus rarement, l'existence d'une faible influence. Cette étude longitudinale suisse d'ampleur nationale vient enrichir la littérature.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Les enfants qui avaient moins de 16 ans lors des recensements de 1990 et/ou de 2000 ont été inclus dans l'étude ($n = 2\,093\,660$). Cette population a été suivie jusqu'au 31 décembre 2008 au plus tard (sinon jusqu'à la date du 16^e anniversaire, du diagnostic d'un cancer, du départ du pays ou du décès). La consultation du registre suisse du cancer de l'enfant a permis d'identifier 1 782 cas incidents de cancers incluant

530 leucémies (dont 416 leucémies aiguës lymphoblastiques [LAL]), 328 lymphomes et 423 tumeurs du SNC.

Un modèle existant (avec un maillage spatial de 2 km x 2 km) a été utilisé pour estimer le « bruit de fond » radioactif (somme de la radioactivité d'origine cosmique et d'origine terrestre, naturelle et artificielle (résultant principalement de la déposition de césium 137 après l'accident de Tchernobyl), à l'adresse résidentielle au moment de l'entrée dans l'étude. Pour les enfants nés entre 1985 et 1990 (apparaissant dans la population de moins de 16 ans lors des deux recensements et représentant 21 % de l'effectif) qui avaient déménagé entre 1990 et 2000, l'adresse de 1990 a été mise à jour en 1995 ou en 2000 selon qu'ils habitaient depuis plus ou moins de cinq ans à l'adresse indiquée en 2000. L'intensité du « bruit de fond » radioactif (exprimé en débit de dose : nanoSievert par heure) allait de 55 à 383 nSv/h, avec une valeur moyenne de 109 nSv/h et une médiane égale à 103 nSv/h. La radioactivité terrestre d'origine naturelle en était à la fois le principal contributeur (en moyenne 50,5 %) devant le rayonnement cosmique (42 %) et terrestre d'origine artificielle (7,5 %), et le principal facteur de variation, du fait des contrastes géologiques du territoire suisse (radioactivité relativement élevée des roches cristallines du massif alpin central comparativement au sol sédimentaire de la région préalpine du Nord).



Quatre catégories d'exposition ont été définies : moins de 100 nSv/h (38,5 % de la population, constituant le groupe de référence), entre 100 et 150 nSv/h (54,8 % de la population), entre 150 et 200 nSv/h (5,7 %), et à partir de 200 nSv/h (1 %). Des modèles tenant compte du sexe et de l'année de naissance ont été utilisés pour examiner l'association entre l'exposition et le risque de cancer. Des analyses secondaires ont été réalisées après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels suivants : rang et poids de naissance de l'enfant, niveau socio-économique de la famille, nombre d'occupants par chambre, degré d'urbanisation de la commune, exposition à la pollution atmosphérique liée au trafic (sur la base de la distance entre le domicile et une autoroute), et exposition

à des champs électromagnétiques (sur la base de la proximité d'antennes de radiotélécommunication et de lignes électriques à haute tension).

Les auteurs ont recherché une tendance dose-réponse en utilisant, d'une part le débit de dose, d'autre part la dose cumulée depuis la naissance, qui était en moyenne de 9,06 mSv (médiane : 9,12 mSv, fourchette : 0,03-49,4 mSv). Enfin, des analyses de sensibilité ont été effectuées dans la population « stable », restreinte aux sujets habitant depuis plus de cinq ans (ou depuis leur naissance pour les enfants de moins de cinq ans) à l'adresse indiquée à l'entrée dans l'étude ($n = 1\,311$).

RÉSULTATS DES ANALYSES

L'étude met en évidence un excès de risque de leucémie (*hazard ratio* [HR] = 2,04 [IC95 = 1,11-3,74] et 2,12 [1,09-4,16] pour la LAL) dans la population la plus exposée (≥ 200 nSv/h), ainsi qu'une augmentation non significative du risque de tumeur du SNC (HR = 1,99 [0,98-4,05]). L'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels ne modifie pas ces résultats.

Une tendance dose-réponse est observée pour tous les types de cancers en dehors des lymphomes : HR associé à une augmentation de 100 nSv/h égal à 1,27 (IC95 = 1,06-1,52) pour l'ensemble des cancers, à 1,25 (0,90-1,75) pour les leucémies, à 1,23 (0,84-1,81) pour la LAL et à 1,32 (0,91-1,91) pour les tumeurs du SNC. Les estimations sont légèrement plus fortes dans la population « stable » sans que la tendance dose-réponse devienne significative pour chaque type de cancer individuellement (HR égal à 1,31 [0,86- 2,01] par exemple pour la LAL).

Des résultats similaires sont obtenus en utilisant la dose cumulée depuis la naissance : HR associé à une augmentation d'1 mSv égal à 1,028 (1,008-1,048) pour l'ensemble des cancers, à 1,036 (0,97-1,077) pour les leucémies, à 1,037 (0,990-1,086) pour la LAL et à 1,042 (1,002-1,084) pour les tumeurs du SNC. L'effet est renforcé dans la population stable, surtout pour les tumeurs du SNC (HR égal à 1,06 [1,015-1,106]).

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que le rayonnement ionisant « de fond » contribue au risque de leucémie et

de tumeurs cérébrales de l'enfant. Cette hypothèse plausible mérite d'être testée dans des études dans lesquelles l'exposition serait plus précisément évaluée. Le modèle utilisé ici, développé sur la base des données d'un vaste réseau de mesures couvrant tout le pays, présentait néanmoins des faiblesses qui ont pu entraîner des erreurs de classement. En particulier, l'estimation du rayonnement ionisant d'origine cosmique tenait compte de l'altitude mais pas de facteurs de variation tels que l'importance de la couverture neigeuse et l'activité solaire. Par ailleurs, c'est l'exposition extérieure qui a été estimée, alors que les enfants passent le plus clair de leur temps à l'intérieur. Enfin, bien que des efforts aient été faits pour prendre en compte la mobilité résidentielle, l'histoire résidentielle précise, qui aurait pu permettre un calcul plus juste de la dose cumulée, n'était pas connue.

Spycher B¹, Lupatsch J, Zwahlen M, et al. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 622-8.

doi: 10.1289/ehp.1408548

¹ Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Suisse.

Allergies et Environnement

Michel Aubier¹

¹ Service de Pneumologie,
Hôpital Bichat Paris
Inserm UMR 1152,
Faculté de Médecine Paris Diderot

michel.aubier@wanadoo.fr

L'année 2015 a apporté de nouveaux éléments sur l'augmentation des allergies liée au réchauffement climatique ainsi que sur les mécanismes par lesquels les interactions allergènes/polluants sont impliquées dans l'augmentation de la prévalence des allergies respiratoires et de l'asthme en particulier.

Les allergies sont en augmentation constante depuis plusieurs décennies. De multiples travaux ont montré le rôle des modifications environnementales dans la genèse de ce phénomène. Parmi celles-ci, le changement climatique et la dégradation de la qualité de l'air ont été incriminés. En 2015, de nouveaux travaux épidémiologiques et expérimentaux ont conforté les nombreuses publications de ces dix dernières années concernant le rôle de ces deux phénomènes dans l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des allergies, notamment respiratoires. Des travaux publiés en 2015 ont également apportés un éclairage important sur les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant ces allergies.

Facteurs de risque et prévention des allergies respiratoires : d'importantes études épidémiologiques publiées en 2014-2015.

Il existe maintenant de nombreux travaux qui suggèrent que la prévalence de l'asthme dans l'enfance entre différents groupes ethniques n'est pas liée à des différences génétiques, mais plutôt à des différences dans l'exposition à des facteurs environnementaux qui sont interdépendants ainsi qu'à des facteurs associés au mode de vie [1].

En Europe de l'ouest, l'asthme de l'enfance est négativement associé avec l'altitude, la variation annuelle de température et l'humidité extérieure relative, ce qui suggère que le changement climatique peut moduler la prévalence de l'asthme.

La pollution de l'air a un effet sur les réponses immunes des patients ayant une maladie allergique. L'exposition à des

particules fines (PM_{2,5} correspondant à des particules dont le diamètre est inférieur à 2,5 µm) et à l'ozone sont responsables d'exacerbations d'asthme, de recours aux urgences et d'hospitalisations pour asthme [2]. De plus, l'exposition à d'autres polluants tels les hydrocarbures aromatiques polycycliques et le dioxyde d'azote (NO₂), peut être responsable d'une diminution de la fonction respiratoire [2]. Les enfants apparaissent comme particulièrement vulnérables à ces expositions environnementales qui sont responsables d'altérations du développement pulmonaire et prédisposent à la constitution d'une inflammation des voies aériennes.

Ainsi, une étude récente [3] réalisée en Californie du Sud au cours des deux dernières décennies a montré qu'une diminution de la pollution atmosphérique suite à d'importantes mesures qui ont été prises par les autorités de cet état, a eu un impact positif important sur le développement pulmonaire des enfants vivant dans la zone concernée, et donc sur leur fonction respiratoire. Cette amélioration de la qualité de l'air a été bénéfique pour les enfants des deux sexes, avec un effet plus marqué chez les garçons, l'effet de la diminution du NO₂ sur la fonction respiratoire étant plus important chez les enfants asthmatiques [3]. Un effet bénéfique de la réduction de tous les polluants étudiés NO₂, PM_{2,5} et PM₁₀ sur le développement pulmonaire des jeunes adolescents a été observé. Ceci n'était par contre pas le cas pour la diminution de la pollution à l'ozone. Cette importante étude plaide pour une politique d'amélioration de la qualité de l'air afin de préserver le développement pulmonaire des enfants vivant en zones polluées et probablement diminuer la prévalence des maladies allergiques et de l'asthme en particulier.

Polluants atmosphériques et allergies respiratoires : les mécanismes en partie élucidés.

Des altérations de l'immunité innée et adaptative suite à l'exposition à des polluants ont récemment été décrites, notamment au niveau de la signalisation suite à l'activation des « Toll-like récepteurs »¹, de la production des « DAMP's »² et d'une réponse pro-inflammatoire de l'épithélium bronchique [4].

De plus, les polluants peuvent augmenter la production de médiateurs inflammatoires par les cellules TH2, l'IL-17 et les cellules dendritiques, et altérer les fonctions des cellules lymphocytaires T.

Un article particulièrement intéressant [5] suggère que l'exposition à des particules Diesel (DEP) est responsable d'une accumulation de cellules spécifiques d'allergènes TH2/TH17 dans le poumon et donc de la potentialisation de la réponse secondaire à l'allergène et du développement de l'asthme allergique. Cette étude qui a été réalisée sur 578 enfants de la cohorte Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study, âgés de 1 à 4 ans avec au moins un prick test³ positif et qui avait un asthme diagnostiqué à l'âge de 7ans a clairement démontrée que la coexposition à des DEP et HDM (House Dust Mite) résulte en une augmentation de l'accumulation dans le poumon de cellules mémoires TH2 et TH17 spécifiques de l'allergène HDM. Cette accumulation dans le poumon potentialise les réponses inflammatoires et allergiques secondaires à une deuxième exposition à l'allergène, promouvant ainsi le développement d'un asthme.

1 Les Toll-like récepteurs sont activés par des protéines virales et impliqués dans le déclenchement de l'immunité innée

2 Les DAMP's (pour Damage-Associated Molecular Patterns) sont des molécules « danger » qui activent notamment les récepteurs Toll.

3 Le prick test est un test cutané permettant de déterminer la sensibilisation d'un individu à un allergène

Ce mécanisme pourrait contribuer à l'augmentation de la prévalence de l'asthme allergique observée chez les enfants qui ont une exposition précoce à des niveaux élevés de DEP issue de la circulation routière.

La pollution biologique revisitée

L'augmentation de la température, de l'humidité et de la concentration en CO₂ de l'atmosphère favorise la croissance des plantes et, par conséquent la production de pollen. La période de pollinisation est ainsi prolongée et les petits grains de pollen produits sont plus allergisants [6].

Le rôle des lipides dans le processus allergisant a été récemment décrit. De nombreux allergènes comme les pollens, HDM, les phanères d'animaux et les cafards contiennent des sites de ligands pour les lipides qui augmentent la réponse allergisante TH2 [2].

La caractérisation des allergènes et leur potentiel allergisant par le biais de mécanismes différents de la voie classique des IgE est une des voies de recherche importante pour la compréhension des mécanismes de la réaction inflammatoire allergique et sa prévention.

Conclusion

Les travaux récents publiés en 2014-2015 confirment le rôle de l'environnement dans l'aggravation des maladies allergiques respiratoires. Elles mettent également en lumière au niveau moléculaire des mécanismes qui pourraient expliquer le rôle des polluants atmosphériques dans la genèse des maladies allergiques. De plus en plus de données montrent également qu'une diminution de la pollution atmosphérique, notamment particulaire, a des effets bénéfiques sur le développement et la fonction pulmonaire chez l'enfant

Déclaration de liens d'intérêt en rapport avec le texte publié :

Essais cliniques :

- Stallergènes (mécanismes de la désensibilisation), investigateur principal
- Étude clinique ALK, co-investigateur

Interventions ponctuelles :

- Congrès CPLF 2016 et conseils pour Stallergènes

Références

1. Deasly R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma ; is prevention possible ? Lancet 2015; 386 : 1075-1084
2. Peden DB, Bush RK. Advances in environmental and occupational disorders in 2014. J of Allergy and Clin Immunol 2015 ; 136 : 866-871.
3. Gauderman WJ, Urman R, Avol E et al. Association of improved air quality with lung development in children. N Engl J Med 2015 ; 372 : 905-913.
4. Miller R, Peden DB. Environmental effects of immune responses in patients with atopy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2014 ; 134 : 1001-1008.
5. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. J allergy Clin Immunol 2015 ; 136 : 295-303.
6. PashleyCH, Satchwell J, Edwards RE. Ragweed pollen : is climate change creating a new aeroallergen problem in the UK ? Clin ExpAllergy 2015 : 45 : 1262-1265

2.

POLLUANTS
ET SANTÉ

Champs magnétiques, champs électromagnétiques et santé

Isabelle Lagroye¹

¹ IMS
351 cours de la Libération
33400 Talence
France

isabelle.lagroye@ims-bordeaux.fr

À ce jour, il n'y a pas de relation établie entre l'exposition environnementale aux champs magnétiques 50 Hz ou aux champs électromagnétiques radiofréquences et des pathologies telles que le cancer, les maladies neurodégénératives ou l'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques, couramment appelée électro-hypersensibilité (EHS).

Contexte

Le transport et la distribution de l'électricité, les plaques à induction, les systèmes antivols et les communications sans fil sont des sources d'exposition aux champs magnétiques et électromagnétiques qui sont des agents physiques non-ionisants du spectre électromagnétique. Ces sources émettent sur une gamme de fréquences très large, des fréquences extrêmement basses (50 Hz pour le courant électrique) aux radiofréquences (de 400 MHz à 3 GHz), en passant par les fréquences intermédiaires (dans la gamme des kHz). Le développement de ces technologies, fulgurant pour les communications sans fil, a suscité des craintes dans la population avec une perception aggravée du risque par la particularité de ces champs d'être invisibles et imperceptibles et par le caractère imposé et subi de ces sources d'exposition, exception faite du téléphone mobile (mais les antennes n'y échappent pas).

Les effets possibles sur la santé des champs magnétiques 50 Hz et champs radiofréquences de l'environnement sont recherchés depuis plusieurs décennies et l'évaluation du risque a donné lieu à une classification en tant que « cancérigènes possibles pour l'homme, 2B » par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) respectivement pour la leucémie de l'enfant (2002) et le gliome (2011). Cette classification, qui indique que la relation de causalité entre l'exposition aux champs et les cancers mentionnés n'est pas établie, reste incomprise par la majorité du public et aggrave la perception du risque lié aux champs magnétiques et électromagnétiques.

État des connaissances et actualité scientifique en 2015

1. Champs magnétiques 50 Hz

Concernant les champs magnétiques 50 Hz, depuis les années 1980, des études épidémiologiques ont soulevé la question d'une possible relation entre des expositions environnementales fortes, mais rarement rencontrées dans l'environnement quotidien ($> 0,3-0,4 \mu\text{T}^1$ en moyenne sur 24 heures), et la leucémie de l'enfant [1, 2]. Leitgeb [3] a analysé les odds ratios² (OR) de toutes les études épidémiologiques publiées sur le thème des champs magnétiques 50 Hz et la leucémie de l'enfant entre 1970 et 2015, soit 48 études et 1 500 OR. La conclusion de cette étude est que l'exposition aux champs magnétiques 50 Hz n'augmente pas le risque de leucémie de l'enfant. Par ailleurs, les conclusions du projet européen Arimmora (*Advanced Research on Interaction Mechanisms of electroMagnetic exposures with Organisms for Risk Assessment*) ont été rendues publiques [4]. Ce projet avait pour but de « déterminer les mécanismes biophysiques sous-jacents et de clarifier un lien de causalité possible entre l'exposition aux champs magnétiques de très basse fréquence et le cancer, en particulier la leucémie infantile. » Il conclut qu'aucune avancée dans la compréhension des mécanismes qui pourraient intervenir n'a été obtenue.

1 Unité d'exposition au champ magnétique, le Tesla. Ici μT = micro Tesla.

2 Il donne une idée du risque de maladie chez les personnes exposées par rapport aux personnes non-exposées au facteur étudié, ici les champs magnétiques.

Par ailleurs, une étude épidémiologique avait suggéré un risque augmenté de développer une démence et notamment une maladie d'Alzheimer (MA), chez les personnes vivant en maison de retraite à moins de 50 m d'une ligne haute tension depuis plus de 10 ans [5], non confirmé par une seconde étude publiée quatre ans plus tard [6]. L'Office fédéral allemand pour la protection contre les radiations (BfS) a financé une étude expérimentale sur des modèles de souris développant deux maladies neurodégénératives, la MA et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les résultats montrent que les souris exposées en continu (16 mois pour MA et 10-12 mois pour SLA) à 1 mT (milli Tesla) développent les symptômes caractéristiques de ces maladies de façon similaire aux animaux non-exposés [7]. Cette étude est particulièrement intéressante pour les expositions professionnelles aux champs magnétiques 50 Hz (1 mT correspond à la limite d'exposition pour les professionnels) et s'avère rassurante pour des expositions à des niveaux plus faibles.

L'effet nocebo, défini comme « l'augmentation des symptômes rapportés après l'exposition à un traitement inerte », est également décrit dans le domaine environnemental. Une étude s'est intéressée à l'effet nocebo en lien avec l'installation d'une ligne à haute tension en Hollande [8]. Un questionnaire a été réalisé auprès des riverains sur leur santé et leur croyance concernant les effets délétères des lignes à haute tension (parmi plusieurs facteurs environnementaux), avant et après la mise en fonctionnement de la ligne. Différentes distances du lieu de résidence par rapport à la ligne ont été considérées : moins de 300 m (n = 229), de 300 à 500 m (n = 489) et de 500 à 2 000 m (n = 536, groupe contrôle). Des symptômes cognitifs (difficulté de concentration par exemple) et somatiques (maux de tête, mal au dos par exemple) ont été évalués. Les résultats montrent une augmentation des symptômes chez les plus proches riverains par rapport aux contrôles, qui est corrélée significativement avec la croyance en des effets sanitaires des lignes à haute tension. Les auteurs concluent qu'avant même sa mise en fonctionnement, une nouvelle ligne à haute tension a un impact négatif sur la perception de leur santé par les riverains.

2. Champs des radiofréquences

À ce jour, le seul effet biologique reproductible des champs radiofréquences pulsés de la téléphonie mobile

(type GSM³) est une modification de l'électro-encéphalogramme (EEG) du sommeil, en particulier dans la gamme de fréquences 11-16 Hz correspondant aux fuseaux de sommeil, caractéristiques de la phase de sommeil léger (pour revue [9]). Pour autant, des variations existent entre les différentes études concernant notamment les fréquences affectées, la cinétique de l'effet ou le sens de la modification (généralement un renforcement spectral).

Afin de déterminer la variabilité interindividuelle et la stabilité intra-individuelle de la réponse EEG à un signal pulsé à 2 Hz, 20 sujets sains masculins (23,3 ± 0,5 ans) ont été exposés à un signal de fréquence 900 MHz modulé à 2 Hz, sur deux nuits à deux semaines d'intervalle, pendant 30 minutes et leur EEG a été enregistré. Il s'agit d'une étude croisée randomisée, en double aveugle⁴ [10].

Dans cette étude, ce n'est pas la bande alpha qui était modifiée mais la bande delta-thêta (1-8 Hz). Les résultats montrent qu'il est difficile de prédire l'effet exact d'un signal pulsé sur l'EEG du sommeil et que peu de conséquences biologiques sont à attendre. Il est important de noter que tous les sujets de l'étude ont démontré une bonne qualité de sommeil.

L'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques (IEI-CEM), encore appelée électro-hypersensibilité (EHS), est fréquemment évoquée par les médias et les nombreuses associations qui existent en France et en Europe. Les personnes se déclarant EHS souffrent de divers symptômes subjectifs (irritation de la peau, maux de tête, difficulté de concentration, épistaxis⁵, etc.) et adoptent diverses mesures censées les protéger contre les ondes. Décrite initialement avec les installations à 50 Hz, l'IEI-CEM concerne aujourd'hui quasiment exclusivement les radiofréquences (RF). Un groupe de recherche a combiné et complété deux études précédemment publiées en évaluant le bien-être chez des personnes se déclarant EHS et exposées à des RF [11]. La première étude utilisait un protocole de provocation ouvert (15 minutes d'exposition [12]), tandis que la seconde utilisait un protocole de provocation en double aveugle (50 minutes d'exposition, [13]) sur des sujets exposés à une station de base émettant en GSM ou UMTS. La majorité des sujets de chaque

3 Le signal GSM est pulsé à 217 Hz.

4 Ni les personnes testées, ni les expérimentateurs ne savent quand l'exposition est réelle ou simulée.

5 Saignement de nez.

étude ont réalisé le test complémentaire à celui initialement réalisé, portant à 88 et 101 le nombre de sujets EHS, respectivement en test de provocation ouvert et en test en double aveugle. Le score de bien-être a été évalué au moyen de l'échelle visuelle analogue et de la déclaration des symptômes ressentis. Le but était de pouvoir augmenter la puissance statistique qui permettrait de détecter un effet, même faible, de l'exposition RF chez les personnes se déclarant EHS en comparaison avec les sujets contrôles ne rapportant aucun effet en lien avec l'exposition aux RF. Les résultats indiquent que le score de bien-être des personnes se déclarant EHS est diminué seulement lorsque les sujets sont conscients d'être exposés aux RF. Les auteurs concluent que l'effet nocebo est une hypothèse plausible pour expliquer les résultats de la plus grande étude de provocation réalisée jusqu'à présent.

Pour finir, un récent phénomène mérite d'être cité : il s'agit de journaux scientifiques prétendument à comité de lecture (*predatory journals*) et qui permettent une publication rapide d'articles moyennant le paiement des coûts de publication. Ces journaux ont généralement un titre proche de celui de journaux scientifiques à comité de lecture réputés. Les articles publiés dans ces journaux sont généralement de qualité médiocre mais le public ne peut pas faire la différence avec des articles véritablement soumis à comité de lecture. Ceci ajoute encore à une perception du risque biaisée.

Actualités réglementaires et législatives

La loi 2015-136 « relative à la sobriété, à la transparence, à l'information et une meilleure concertation en matière d'exposition aux ondes électromagnétiques », dite Loi Abeille, a été publiée en janvier 2015. Les principales mesures

concernent les enfants avec l'interdiction de la publicité à destination des moins de 15 ans pour les téléphones mobiles et l'interdiction du wi-fi dans les crèches (enfants de moins de 3 ans). Si certaines expertises scientifiques ont suggéré que le principe de précaution soit de mise pour l'utilisation du téléphone portable par les jeunes, aucune en revanche n'a identifié l'exposition aux ondes wi-fi comme un facteur de risque. Cependant, la Loi Abeille a été perçue par la majorité du public comme une « *preuve de la dangerosité des ondes électromagnétiques et du wi-fi* » avec pour effet indirect mais réel d'augmenter l'inquiétude de la population.

Perspectives et questions

La recherche sur les effets biologiques et sanitaires des champs magnétiques et électromagnétiques de l'environnement souffre toujours de résultats controversés.

Cette recherche à l'interface avec la physique est souvent mal appréhendée et des biais sont possibles en particulier avec les radiofréquences pour lesquelles des échauffements excessifs des cellules ou des tissus peuvent être obtenus par méconnaissance des lois physiques d'électromagnétisme.

L'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques fait actuellement l'objet d'une recherche importante en France, financée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (**Anses**). Il est important de comprendre la genèse des symptômes, en particulier les processus aboutissant à l'effet nocebo qui émerge comme une explication plausible, pour améliorer le vécu de ces personnes et éviter leur isolement social.

Déclaration de lien d'intérêt en rapport avec le texte publié : Aucun

Références

1. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109(3):273-84.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-ionizing radiation. Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2002;80:1-395.
3. Leitgeb N. Childhood leukemia not linked with ELF magnetic fields. *Journal of Electromagnetic Analysis and Applications* 2015;7:245-8.
4. *Final Report Summary - ARIMMORA (Advanced Research on Interaction Mechanisms of electroMagnetic exposures with Organisms for Risk Assessment)*. 2015. http://cordis.europa.eu/result/rcn/171258_en.html
5. Huss A, Spoerri A, Egger M, Rösli M; the Swiss National Cohort Study. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol* 2009 169 (2):167-75.
6. Frei P, Poulsen AH, Pedersen C, *et al.* Residential distance to high-voltage power lines and risk of neurodegenerative diseases: a Danish population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2013 177 (9):970-8.
7. Liebl MP, Windschmitt J, Besemer AS, *et al.* Low-frequency magnetic fields do not aggravate disease in mouse models of Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 2015;5:8585.
8. Porsius J, Claassen L, Smid T, Woudenberg F, Petrie KJ, Timmermans
9. DRM. Symptom reporting after the introduction of a new high-voltage power line: a prospective field study. *Environ Res* 2015;138:112-7.
10. Kwon MS, Hämäläinen H. Effects of mobile phone electromagnetic fields: critical evaluation of behavioral and neurophysiological studies. *Bioelectromagnetics* 2011;32(4):253-72.
11. Lustenberger C, Murbach M, Tüshaus L, *et al.* Inter-individual and intra-individual variation of the effects of pulsed RF EMF exposure on the human sleep EEG. *Bioelectromagnetics* 2015;36(3):169-77.
12. Eltiti S, Wallace D, Russo R, Fox E. Aggregated data from two double-blind base station provocation studies comparing individuals with idiopathic environmental intolerance with attribution to electromagnetic fields and controls. *Bioelectromagnetics* 2015;36(2):96-107.
13. Eltiti S, Wallace D, Ridgewell A, *et al.* Short-term exposure to mobile phone base station signals does not affect cognitive functioning or physiological measures in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields and controls. *Bioelectromagnetics* 2009;30(7):556-63.
14. Wallace D, Eltiti S, Ridgewell A, *et al.* Do TETRA (Airwave) base station signals have a short-term impact on health and well-being? A randomized double-blind provocation study. *Environ Health Perspect* 2010;118(6):735-41.

AMÉLIORER LA COMPRÉHENSION DU RISQUE RADIOLOGIQUE ET DE LA RADIOPROTECTION

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

L'inflation et la complexification du système de radioprotection l'ont peu à peu rendu incompréhensible pour la population selon l'auteur de cet article qui plaide pour des efforts de communication afin que ce système protecteur ne devienne pas une source de menace.

According to the author of this editorial, the system of radiation protection has escalated and become more complex, making it difficult for most people to understand. He calls for better communication to prevent this protective system from becoming a threat.

L'expérience de l'accident de Fukushima a mis en lumière un certain nombre de faiblesses du système de radioprotection. Après un article rapportant les principaux problèmes identifiés par un groupe de travail de la Commission internationale de protection radiologique, le *Journal of Radiological Protection* a publié un éditorial du secrétaire scientifique de l'organisation appelant à examiner chaque problème pour voir si la difficulté première tenait au système de radioprotection lui-même ou à un défaut de communication et de compréhension. L'auteur de ce nouvel éditorial estime pour sa part que l'élargissement du champ de la protection radiologique (des précoc-



cupations médicales initiales aux questions du développement de l'énergie nucléaire, des situations d'urgence et des legs aux générations futures) l'a progressivement détaché du sens commun. Les événements de Fukushima et précédemment de Tchernobyl indiquent que la peur des radiations – et plus particulièrement des émissions des centrales nucléaires – doit être prise en compte pour la révision du système de radioprotection. La question qui se pose n'est plus seulement de protéger les personnes contre le risque radiologique mais aussi de les protéger contre les effets délétères potentiels du système de radioprotection.

REVOIR LA PRÉSENTATION DU RISQUE

Le risque associé à une exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants est difficile à appréhender pour le public, d'autant plus qu'il est exprimé sous forme de détriment, qui véhicule une notion plus large du dommage que le risque de décès. Le principe de précaution suppose l'absence de seuil en-dessous duquel le risque d'effets stochastiques est nul, conformément à l'hypothèse du modèle linéaire sans seuil. Le risque de cancer mortel est néanmoins classiquement estimé à 5 % par Sievert (Sv) absorbé, et la limite de dose annuelle pour l'exposition du public (1 mSv/an) dérive de l'application rigide de ce facteur de risque de décès de 5 %/Sv. Elle coexiste avec d'autres valeurs limites qui s'appliquent aux milieux de travail et à l'industrie.

La complexité qui découle de cet ensemble peut conduire à percevoir les sources contrôlées de rayonnements ionisants comme plus dangereuses qu'elles ne le sont en réalité, sachant que nous vivons dans un monde naturellement radioactif où l'exposition de fond est d'au moins 2 à 3 mSv/an. L'auteur de

cet article propose donc de resituer le risque lié à une irradiation dans le contexte de la vie de tous les jours, qui s'accompagne de variations inévitables de l'exposition de l'ordre de quelques millisievert par an ou d'ampleur supérieure en fonction de décisions individuelles telles que le lieu de résidence ou le choix d'une destination de vacances. Le risque pourrait ainsi être présenté de façon concrète sur une échelle d'acceptabilité à trois niveaux : largement acceptable pour une exposition de quelques mSv/an, acceptable en fonction du bénéfice en regard pour une exposition de quelques dizaines de mSv/an, et acceptable au-delà (jusqu'à quelques centaines de mSv/an) uniquement en de rares circonstances critiques telles que sauver des vies. Sans déroger au principe protecteur de base d'une exposition aussi basse que raisonnablement possible (principe ALARA pour *as low as reasonably achievable*), cette approche permettrait de nuancer la notion de « raisonnable » et de la rendre plus pragmatique.

AMÉLIORER LES CONNAISSANCES

Inculquer au public les notions qui permettent de mieux comprendre ce que sont les radiations ionisantes et les problèmes qu'elles posent est une aspiration de longue date et un programme à long terme. Il nécessite un travail avec les enseignants des écoles, différents groupes de citoyens intéressés à plusieurs niveaux par le sujet, des politiciens,

etc. Ce travail implique un engagement des communautés qui œuvrent pour la radioprotection et la volonté d'aller à la rencontre des individus, ce que la mise à disposition d'informations pour un large public par voie écrite ou électronique ne peut remplacer.

COMMENTAIRES

Cet éditorial est intéressant à plusieurs titres : il témoigne d'une reconnaissance de l'imperfection du système de sécurité nucléaire, et donc d'une forte attente de ceux qui en perçoivent les risques, professionnels ou grand public, souvent de manière passive.

Il est moins explicite dans l'attribution des rôles des instances internationales chargées d'élaborer les normes d'exposition et les modalités de leur contrôle. La plus efficace et la plus courageuse d'entre elles est sans doute la CIPR (Commission internationale de protection radiologique), organisme à but non lucratif indépendant qui publie des rapports dont s'inspirent ensuite les États et la Commission européenne dans l'élaboration des textes de réglementation.

Le travail de la CIPR mériterait dans cet éditorial un éclairage, même critique. Il est vrai que pour quelques-uns, notamment aux États-Unis, les normes d'exposition proposées par la CIPR sont considérées comme trop contraignantes et ne sont pas adoptées. Il faut ajouter, pour interpréter le sens politique de cet éditorial, que Fukushima n'a pas eu le même retentissement en Amérique que Tchernobyl, qui avait en son temps, stoppé net le programme nucléaire civil américain en 1986.

Jean-François Lacronique

Quand une centrale nucléaire est implantée sur un site donné, elle respecte de manière évidente la réglementation en vigueur, tient compte de facteurs d'environnement, de maintenance, etc. de manière à atteindre son but : fournir de l'énergie au public. La durée de vie des centrales tend à augmenter avec, pour le public, deux événements importants, Tchernobyl (où la transparence sur les risques a été assez médiocre) et Fukushima (avec, cette fois, un travail, en particulier de l'IRSN, d'information très satisfaisant du public).

Plusieurs éléments doivent naturellement être pris en considération :

- l'amélioration des connaissances sur les risques induits par les radiations ionisantes ; celles-ci restent encore à améliorer dans le cas des faibles doses et des relations doses-effet ;
- la faible attractivité par le public du nucléaire, avec un effet d'amplification des risques dans l'esprit du public, probablement plus important que dans le domaine du risque chimique ;
- l'obligation de réaliser des installations encore plus sûres et une meilleure gestion de la protection des opérateurs et des citoyens ;
- la nécessité d'une relation confi ante entre les producteurs d'énergie nucléaire, les instituts chargés de la radioprotection et le public.

Ces items se retrouvent pour la plupart dans l'éditorial faisant l'objet des commentaires présents. Cependant, malgré son aspect synthétique et utile, il pêche sur une prise en compte modeste du contexte social dans les débats sur les risques : un risque acceptable ne peut être défi ni par la seule onction des ingénieurs honnêtes et de bonne foi... L'émergence d'opposants farouches au nucléaire disposant d'une caisse de résonance médiatique importante ne peut pas être mise de côté (cf. le récent débat public sur Cigéo - Centre industriel de stockage géologique). C'est vrai que la volonté d'une meilleure connaissance par le public des risques permet d'avancer sur ce chemin plein d'embûches, mais les solutions proposées dans ce document sont-elles à la hauteur des espoirs de l'auteur ? Du besoin ?

Il existe de vrais verrous reliés au hiatus qui s'élargit entre technologie et société qu'il faudra bien un jour prendre à bras le corps. Le cas du nucléaire est emblématique, car sa survie dans les choix énergétiques

futurs en dépend, et ce n'est pas uniquement avec une approche de type *top-down* menée par des sachants honnêtes qu'on fera avancer sereinement le sujet. Il va nous falloir trouver le courage nécessaire pour une interaction constructive avec le public, mais c'est le prix à

payer pour restaurer une confiance bien écornée de la part des citoyens (même quand il fait froid, on est bien content de disposer d'électricité chez soi, sans trop se préoccuper de son origine...).

Jean-Claude André

Les objectifs seront d'autant mieux atteints que le travail sera fourni en dehors de la pression exercée par un événement particulier et reposera sur des personnes dénuées d'intérêt partisan.

Si les leçons de Fukushima conduisent principalement à redoubler d'efforts pour éviter tout accident – dans le secteur du nucléaire comme dans les autres secteurs utilisant des sources radioactives – et améliorer la préparation et la gestion des situations de crise, elles engagent également à s'intéresser à la radioprotection sous l'angle de l'impact sociétal et de la santé mentale.

Coates R¹. Radiation protection: where are we after Fukushima ? *J Radio Prot* 2014; 34: E13-E16.

doi: 10.1088/0952-4746/34/4/E13

¹ Ancien président de la Société britannique de protection radiologique et vice-président de l'Association internationale de radioprotection.

EXPOSITION À UN CHAMP MAGNÉTIQUE D'EXTRÊMEMENT BASSE FRÉQUENCE ET LEUCÉMIE : NOUVEAU REGARD SUR LES ÉTUDES

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Cette analyse inédite de l'ensemble des résultats des études sur la relation entre l'exposition à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence et le risque de leucémie de l'enfant ajoute un argument de plus à l'encontre d'un lien causal.

This novel analysis of all of the results of studies of the relations between extremely low frequency magnetic field exposure and the risk of childhood leukemia adds further evidence against a causal association.

Bien que les données expérimentales ne soutiennent pas la plausibilité d'une association entre l'exposition à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) et la leucémie infantile, ce sujet continue de motiver la réalisation d'études épidémiologiques depuis la publication, en 1979, d'une étude cas témoins dans laquelle l'exposition avait été estimée d'après le code de câblage électrique autour du domicile (*wiring code*). L'accumulation des études ne parvient pas à faire le clair sur la réalité de cette association, ce que traduit le classement des CM-EBF par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) dans le groupe 2B des agents « possiblement cancérogènes pour l'homme ». En 35 ans de recherches, diverses méthodes ont été utilisées pour évaluer l'exposition au CM-EBF en l'absence d'identification d'un mécanisme biologique pouvant expliquer des effets cancérogènes, qui aurait permis de déterminer la métrique d'exposition adéquate. Aucun rationnel ne justifie donc qu'une méthode soit rejetée *a priori* ou jugée plus pertinente qu'une autre, et les résultats de toutes les études devraient pouvoir être consi-



dérés ensemble. Ce n'est pas le cas dans les méta-analyses, contraintes d'opérer une sélection restrictive d'études suffisamment comparables, en particulier pour l'évaluation de l'exposition.

Cette nouvelle analyse des données épidémiologiques, n'excluant aucune étude, constitue donc une approche originale. Tous les résultats (exprimés sous forme d'*odds ratio* [OR]) rapportés dans 36 études sur la leucémie de l'enfant ont été classés, d'une part selon la date de publication, et, d'autre part, selon le nombre de cas exposés. Le premier classement repose sur l'hypothèse de travail suivante : l'accumulation de l'expérience scientifique au fil du temps s'est accompagnée d'améliorations en termes de conception et de méthodologie des études ; s'il existe une relation causale entre l'exposition au CM-EBF et le risque de leucémie, elle doit se manifester par une tendance à rapporter des associations significatives qui s'affirment dans le temps. L'hypothèse qui fonde le second classement est que la puissance statistique d'une étude, et donc la fiabilité des résultats, augmentent avec le nombre de cas exposés.

RÉSULTATS

La représentation graphique des résultats des études selon leur date de publication ne dégage aucune tendance temporelle, ni dans un sens, ni dans l'autre. Les OR se répartissent de part et d'autre de la valeur « 1 », indiquant tantôt une

augmentation du risque de leucémie, tantôt sa diminution. Le nombre total d'OR au-dessus de 1 (résultats significatifs et non significatifs rassemblés) est toutefois plus important que le nombre d'OR en-dessous de cette ligne. La seconde

représentation graphique est comparable à la première (OR tantôt au-dessus, tantôt en-dessous de 1, et plus nombreux au-dessus) mais elle offre un éclairage intéressant : les résultats statistiquement significatifs sont issus d'études qui ont inclus un petit nombre de cas exposés. Plus ce nombre augmente, plus la valeur des OR se rapproche de 1.

La même tendance est observée avec les résultats de 13 études sur les cancers de l'enfant à l'exception de la leucémie : les OR s'éparpillent d'autant plus de part et d'autre de la valeur « 1 » que le nombre de cas exposés est faible,

et seules des études ayant inclus moins de 100 cas exposés rapportent des OR statistiquement significatifs. La représentation des résultats de cinq études sur la relation entre l'utilisation de divers appareils électriques et divers cancers de l'enfant (incluant la leucémie) confirme ce resserrement des OR autour de 1 avec l'augmentation du nombre de cas exposés, alors que le type d'exposition diffère (par son caractère intermittent, son intensité beaucoup plus élevée et son orientation vers une partie du corps) de l'exposition résidentielle au CM-EBF émis par les lignes de transport d'électricité à haute tension.

QU'EN DÉDUIRE ?

Cette nouvelle analyse de la littérature révèle une tendance uniforme au rapprochement des OR autour de la valeur « 1 » avec l'augmentation du nombre de cas exposés, quels que soient la source d'exposition, la méthode utilisée pour évaluer l'exposition, le type d'exposition et le type de cancer étudié. Cette tendance s'observe pour la leucémie comme pour les tumeurs cérébrales ou d'autres cancers pour lesquels tout lien avec l'exposition à un CM-EBF a été exclu. L'effet « faible nombre de cas exposés » fournit une explication à l'apparente augmentation quasi exponentielle des OR de leucémie quand l'exposition résidentielle au champ magnétique passe de 0,2 à 0,4 microteslas (μT). Ce qui était difficilement interprétable comme un effet dose-réponse à partir d'un seuil de 0,2 μT étant donné les connaissances relatives à des niveaux d'exposition beaucoup plus importants, semble résulter simplement de la tendance à une augmentation des OR avec la diminution du nombre de cas exposés. Deux questions demeurent : jusqu'où aller pour que la certitude soit suffisamment certaine ? – combien

d'études supplémentaires seraient encore nécessaires pour exclure l'hypothèse d'un lien entre l'exposition au CM-EBF et la leucémie – et jusqu'où aller pour atteindre un niveau de sécurité suffisamment sûr pour satisfaire la demande irréaliste d'un risque zéro alors que nos choix de tous les jours tiennent compte d'un niveau de risque résiduel acceptable. Ces questions concernent plus les politiques que les scientifiques selon l'auteur de cet article, qui estime qu'il est temps de déclasser les CM-EBF du groupe 2B.

Leitgeb N¹. Childhood leukemia not linked with ELF magnetic fields. *Journal of Electromagnetic Analysis and Application* 2014; 6: 174-83.

doi: 10.4236/jemaa.2014.67017

¹ Institute of Health Care Engineering with European Notified Body of Medical Devices, Graz University of Technology, Graz, Autriche.

COMMENTAIRES

Quelles chances a cet article d'être suivi dans ses conclusions, qui sont d'obtenir un déclassement des rayonnements d'extrêmement basses fréquences, ceux des lignes à haute tension, du groupe 2B du Centre international de recherche contre le cancer ? Elles sont sans doute nulles, bien que la méthodologie proposée soit plutôt innovante, tout en utilisant, mieux que les méta-analyses, les résultats des études de cohortes

publiées ces 25 dernières années. Mais le sujet est tellement chargé d'émotion (il s'agit de maladies très lourdes de l'enfant) que le doute restera présent, et que d'autres études seront réclamées, même si aucun mécanisme biologique ne peut être invoqué sérieusement pour expliquer une éventuelle causalité. Le sujet n'est donc pas en voie d'épuisement.

Jean-François Lacronique

RISQUE D'INTERFÉRENCE ENTRE LES IMPLANTS MÉDICAUX ET LES CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES BASSES FRÉQUENCES

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Omniprésents dans notre environnement domestique, professionnel et dans les lieux publics, les champs électromagnétiques sont susceptibles d'interférer avec les implants médicaux actifs dont le fonctionnement repose sur une électronique plus ou moins complexe. Cet article présente la problématique concernant les champs électromagnétiques basses fréquences (0-100 kHz).

Electromagnetic fields – present everywhere in our domestic and working environments and in public spaces – are likely to interfere with relatively complex electronic active medical implants. This article present the issue in the case of low-frequency electromagnetic fields (0-100 kHz).

Un nombre croissant de personnes bénéficie d'implants médicaux tels que des stimulateurs cardiaques (*pacemakers*) et des défibrillateurs – qui sont les dispositifs médicaux actifs implantés (DMAI) les plus répandus – mais aussi des pompes à insuline ou délivrant d'autres médicaments, des implants auditifs et, plus rarement, des neuro- ou myostimulateurs. Ces progrès technologiques permettent aux porteurs d'implants de retrouver une autonomie et une vie active, y compris professionnellement pour certains d'entre eux, et d'évoluer librement dans l'espace privé et public où les sources de champs électromagnétiques (CEM) sont de plus en plus nombreuses et variées.

Quel est le risque d'interférence entre ces champs et les dispositifs médicaux électroniques et quel est le risque

subséquent de dysfonctionnement problématique ? Le risque d'interférence est en réalité complexe à analyser, comme l'explique cet article, car il ne dépend pas seulement de l'intensité du champ et de la durée d'exposition, mais aussi de facteurs propres au type d'implant qui lui confèrent une sensibilité variable (dispositif sans sonde ou avec sonde implantée, de mesure ou de stimulation, uni- ou bipolaire) et de ses paramètres de programmation, ainsi que de sa localisation dans le corps et de la morphologie du porteur. Quant à la pertinence clinique d'une interférence électromagnétique, sa traduction en un dysfonctionnement plus ou moins grave, elle dépendra, par exemple pour un *pacemaker*, du niveau de dépendance du cœur vis-à-vis de l'implant et de sa vulnérabilité à une stimulation asynchrone ou à un rythme de stimulation élevé.

LA COMPATIBILITÉ ÉLECTROMAGNÉTIQUE

La compatibilité électromagnétique est l'aptitude d'un appareil ou d'un système à fonctionner dans son environnement électromagnétique de façon satisfaisante et sans produire lui-même des perturbations électromagnétiques intolérables pour tout ce qui se trouve dans cet environnement. Tous les appareils mis sur le marché doivent garantir un seuil en deçà duquel une perturbation électromagnétique ne vient pas gêner leur bon fonctionnement. Ce niveau d'immunité est établi par l'étude du fonctionnement de l'appareil dans un milieu présentant un niveau de perturbations donné.

L'évaluation de la possibilité d'un dysfonctionnement du DMAI suit le cheminement physique de l'interférence électromagnétique. La mise en œuvre expérimentale nécessite la définition et la modélisation d'une source d'émission de perturbations (caractérisant l'exposition environnementale), d'un fantôme équivalent du tissu biologique dans lequel le champ pénètre et d'un mode de transfert de l'énergie au récepteur de perturbations (l'appareil « victime ») ou « couplage », qui peut être de type galvanique (par conduction) ou par rayonnement. Le porteur d'implant, en tant que milieu de couplage, est une composante essentielle de l'interaction qui rend ce type d'étude de compatibilité électromagnétique particulière.

LA DIFFICULTÉ D'APPRÉHENDER TOUTES LES SITUATIONS

La diversité des situations dans lesquelles le porteur d'implant peut se trouver et le cumul possible de plusieurs sources de CEM dans son environnement limitent la pertinence d'une approche unique de l'exposition en compatibilité électromagnétique des implants actifs. En pratique, il est impossible de prévoir si une interférence électromagnétique aura lieu étant donné la multitude des cas d'exposition possibles. Les implants cardiaques actuels sont relativement bien protégés contre les effets des CEM courants. Dans l'environnement public, le risque d'interférence est néanmoins possible avec les portiques de surveillance électronique (portiques antivols) généralement composés de bobines générant un champ magnétique dont la fréquence de fonctionnement peut aller de quelques centaines de Hertz à 2,45 GHz pour des champs dont l'amplitude et la forme sont très variés (modulés, pulsés, etc.). La restriction aux niveaux de référence recommandés ne peut pas empêcher que des interférences se produisent en deçà de ces valeurs. Les situations pouvant entraîner un risque d'interférence doivent donc être identifiées afin d'informer le porteur d'implant des précautions à prendre (éviter, par exemple, de stationner auprès d'un portique ou de rester appuyé dessus à la caisse d'un magasin).

Les expositions les plus importantes se rencontrent généralement dans l'environnement professionnel où les champs issus d'installations industrielles sont très variables. Ainsi, les fours à induction utilisés dans les procédés de traitement des métaux fonctionnent dans une bande allant de 50 Hz à quelques MHz, à des niveaux pouvant atteindre 6 mT. Le personnel travaillant au sein d'installations mettant en œuvre des électrolyseurs peut se trouver en présence de champs statiques atteignant 50 mT. Ces procédés mettent en jeu des champs magnétiques d'une intensité supérieure à celle qui est susceptible, *a priori*, d'engendrer des dysfonctionnements. Après la publication de la directive européenne 2004/40/CE (remplacée par la directive 2013/35/CE), des procédures d'évaluation de risque ont été élaborées pour les porteurs

de DMAI en milieu professionnel. Une première norme européenne générique a été publiée en 2010 (CENELEC 2010), qui a engendré d'autres normes spécifiques à chaque type d'implant. La procédure développée dans les normes EN 50527 constitue une base suffisante pour l'analyse du risque d'interférence, à l'aide de plusieurs outils possibles d'évaluation des interactions électromagnétiques (simulation informatique, simulation expérimentale *in vitro* ou études cliniques). La possibilité de retour d'un salarié implanté à un poste de travail exposant aux CEM nécessite la collaboration de plusieurs acteurs (médecin du travail, médecin spécialiste, fournisseur du DMAI et organisme de mesure) pour une évaluation des risques associant compétences techniques et médicales.

L'environnement médico-hospitalier, avec ses sources particulières de CEM (bistouri électrique, imagerie par résonance magnétique [IRM], thérapie par stimulation électromagnétique, *monitoring*, etc.) peut poser des problèmes spécifiques. Les porteurs d'implants ne doivent pas être traités avec des équipements de diathermie à ondes courtes, même si l'implant a été désactivé. La présence d'un implant est considérée comme une contre-indication à l'IRM, mais cette position commence à être remise en cause dans un esprit d'évaluation bénéfice/risque et des *pacemakers* « IRM compatibles » ont été récemment développés.

Kourtiche D¹, Nadi M, Souques M, Magne I. Implants médicaux et champs électromagnétiques basses fréquences 0-100 KHz. *Radioprotection* 2014; 49: 241-48.

doi: 10.1051/radiopro/201412

¹ Université de Lorraine-CNRS, UMR 7198, Institut Jean Lamour, Faculté des sciences et technologies, Vandoeuvre, France.

EXPOSITION AU CHAMP MAGNÉTIQUE D'EXTRÊMEMENT BASSE FRÉQUENCE ET LEUCÉMIE DE L'ENFANT : ÉTUDE CAS-TÉMOINS ITALIENNE

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Cette nouvelle étude d'ampleur nationale fondée sur des mesures du champ magnétique dans la chambre des enfants ne montre aucune association avec la leucémie quand l'exposition est traitée comme une variable continue. Les analyses catégorielles aboutissent à des relations dose-effet incohérentes.

This new Italian nationwide study based on measurements of the magnetic field in children's bedrooms shows no association with leukemia in analyses based on continuous exposure, while analyses based on categorical variables are characterized by incoherent exposure-outcome relationships.

Conduit dans le cadre du projet SETIL (étude épidémiologique multicentrique à la recherche de facteurs de risque de leucémie, lymphome non hodgkinien et neuroblastome de l'enfant), ce travail a impliqué 15 équipes de recherche dans 14 provinces italiennes couvrant 78 % de la population cible des enfants de 0 à 10 ans. La base de données nationale des cancers pédiatriques a été utilisée pour identifier 745 cas de leucémie diagnostiqués entre 1998 et 2001. Deux témoins par cas (appariement sur le sexe, la date de naissance et la

province) ont été recherchés dans la population générale. L'étude a été proposée par les hémato-oncologues aux parents des enfants malades, généralement après la phase d'induction du protocole de chimiothérapie. Les médecins de famille ont été avertis de l'intention d'inclure les enfants (cas et témoins) et ont eu la possibilité d'y faire objection. Les familles ont été contactées pour finaliser leur participation et convenir d'un rendez-vous téléphonique avec les deux parents.

COMMENTAIRES

L'évaluation de l'exposition est toujours difficile à faire dans les études épidémiologiques : quel paramètre mesurer ; quand, comment et où le mesurer ; opter pour une estimation, un modèle, etc. ? En ce qui concerne les champs magnétiques on ne sait toujours pas quel paramètre pourrait être associé à l'augmentation du risque de leucémie chez l'enfant. Cet article illustre bien l'im-

portance du choix du critère d'exposition. Les auteurs ont eu le mérite de publier tous les résultats associés au choix de la moyenne arithmétique, de la moyenne géométrique ou des différents percentiles. Ils devraient inspirer les autres équipes de recherche.

Pierre-André Cabanes

COLLECTE DES DONNÉES

Le questionnaire administré aux parents incluait leur niveau d'études, leur parcours professionnel, l'histoire reproductive de la mère, la durée de la grossesse, le poids de naissance, les éventuelles anomalies congénitales et maladies génétiques (dont trisomie 21), le mode d'alimentation du nourrisson, l'histoire médicale de l'enfant depuis la naissance (dont exposition aux rayons X, maladies et vaccinations), le parcours résidentiel depuis la grossesse (avec, pour chaque adresse, des questions

sur le type d'environnement urbain ou rural, l'importance du trafic routier et la proximité de lignes de transport d'électricité à haute tension et de stations de radiodiffusion), l'exposition domestique aux produits chimiques (en particulier solvants, pesticides et fumée de tabac), l'exposition maternelle pendant la grossesse et celle de l'enfant aux équipements électriques, et l'histoire scolaire de l'enfant (incluant l'âge d'entrée dans un établissement et la taille des classes).

Les parents ont été invités à participer à une campagne de mesure du champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) à l'intérieur du logement selon une méthodologie pré-testée dans une étude pilote. Les appareils de mesure portables (calibrés à 50 Hz et effectuant un échantillonnage toutes les 30 secondes) étaient protégés par des boîtes en plastique scellées, placés dans la chambre de l'enfant, sous ou à proximité du lit, et ne devaient pas être changés de place.

Les familles des cas ont répondu au questionnaire en moyenne 15 mois après la date du diagnostic et les familles témoins en

moyenne 18 mois après la date de référence correspondante. Le délai moyen entre l'interview et la mesure du CM-EBF était respectivement de 1,5 et 1,7 mois. Les taux de participation ont été plus importants parmi les cas que parmi les témoins pour l'interview (92 % versus 71 %) comme pour la mesure du CM-EBF (82 % vs 61 %). Celle-ci a pu être réalisée chez 609 cas et 904 témoins : la valeur moyenne du champ magnétique était de 0,04 microteslas (μT) et moins de 2 % des sujets étaient exposés à un champ dépassant 0,3 μT , en accord avec les estimations disponibles pour les enfants européens.

ANALYSES ET RÉSULTATS

La relation entre l'exposition au CM-EBF et le risque de leucémie a été examinée par une analyse de régression logistique dans une population de 412 cas et 578 témoins (soit respectivement 55 et 39 % de la population éligible) satisfaisant aux critères suivants : différence entre la date de naissance du cas et de son (ses) témoin(s) ne dépassant pas 15 jours, logement actuel correspondant au logement occupé 1 an avant la date du diagnostic (date de référence pour les témoins), mesure du CM-EBF pendant au moins 24 h.

De nombreuses covariables ont été considérées en tant que facteurs de confusion potentiels : caractéristiques individuelles (dont poids de naissance, allaitement, rang dans la fratrie), parentales (dont âge de la mère et du père à la naissance, niveau d'études, tabagisme), du domicile (maison ou appartement, surface, densité du trafic automobile de proximité), saison de la mesure, délai entre le diagnostic et l'interview, etc. Seul le niveau d'études atteint par la mère et le père est apparu capable d'influencer l'association entre l'exposition et la leucémie et a finalement été pris en compte.

Le risque de leucémie n'est pas associé à l'exposition quand celle-ci est traitée comme une variable continue : odds ratio (OR) pour une augmentation d'1 μT du niveau moyen du CM-EBF (c'est alors la moyenne arithmétique qui est utilisée) égal à 0,89 (IC95 : 0,19-4,2). L'analyse restreinte à la leucémie aiguë lymphoblastique (356 cas et 499 témoins) donne un OR égal à 1,13 (IC95 : 0,21-5,96). Lorsque des catégories d'exposition sont définies, le risque de leucémie apparaît augmenté pour une faible exposition (0,1 à 0,2 μT) par rapport à la catégorie de référence (moins de 0,1 μT) puis diminué pour une exposition supérieure à 0,2 μT , que la valeur considérée soit la moyenne arithmétique (OR successifs : 1,87 [1,04-3,34] et 0,79 [0,35-1,79]) ou la moyenne géométrique (OR = 1,72 [0,95-3,13] pour une exposition comprise entre 0,1 et 0,2 μT et OR = 0,42 [0,13-1,37] pour une exposition dépassant 0,2 μT). Les intervalles de confiance dans la catégorie d'exposition élevée

n'incluent pas l'estimation centrale dans la catégorie d'exposition faible.

Une catégorisation fondée sur la valeur du CM-EBF au 95^e percentile à la place de la valeur moyenne renverse la tendance : l'OR de leucémie est plus important dans la catégorie supérieure (OR = 1,22 [0,73-2,02]) que dans la catégorie inférieure (OR = 0,80 [0,52-1,22]). Le passage d'une catégorisation en trois niveaux à une catégorisation en quatre niveaux (moins de 0,1 μT , 0,1 à 0,2 μT , 0,2 à 0,3 μT , plus de 0,3 μT) modifie encore le profil pour le rapprocher de celui obtenu quand la métrique d'exposition utilisée est la moyenne : OR successifs égaux à 0,81 (0,53-1,25), 2,24 (1,03-4,88) et 0,75 (0,38-1,50).

Différentes analyses de sensibilité ont été réalisées, dont une incluant une population de 1 370 sujets (540 cas et 830 témoins) satisfaisant aux critères d'une mesure du CM-EBF pendant au moins 24 h dans le logement occupé 1 an avant la date du diagnostic (la durée moyenne de mesure du CM-EBF était de 62 h), mais pas au critère strict d'une différence maximum de 15 jours entre les dates de naissance des cas et de leurs témoins. Les résultats sont identiques à ceux de l'analyse principale mais les odds ratio diminuent avec l'élargissement de la population.

Salvan A¹, Ranucci A, Lagorio S, Magnani C on behalf of the SETIL Research Group. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 2184-204.

doi: 10.3390/ijerph120202184

¹ Institute for System Analysis and Computer Science « Antonio Ruberti », IASI-CNR, Rome, Italie.

CONNAISSANCES RELATIVES À L'EXPOSITION ET PERCEPTION DES RISQUES DES RADIOFRÉQUENCES

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Un abaissement du niveau d'exposition de la population aux champs de radiofréquence émis par les systèmes de communication sans fil améliorera-t-il leur acceptabilité ? La réponse à cette question n'est pas simple comme l'indique ce travail.

Will lowering the level of exposure to the radiofrequency electromagnetic fields emitted by wireless communication systems make them more acceptable to the population? This article shows that the answer to this question is not that simple.

L'étude a été conduite dans le cadre du projet européen LEXNET (*Low EMF exposure future networks*) qui explore les solutions techniques pour une réduction de l'exposition aux champs électromagnétiques de radiofréquence (CEM-RF). Cette réduction vise, d'une part, à satisfaire le principe de précaution (prévention d'éventuels effets sanitaires liés à l'exposition), et, d'autre part, à améliorer l'acceptation, par la population, du développement du réseau de télécommunication sans fil. Toutefois, il n'est pas garanti que l'exposition soit jugée plus acceptable par le public parce qu'on l'aura informé qu'elle a diminué. Tout dépend de la perception du risque de l'exposition aux CEM-RF : est-elle fondée sur la connaissance de l'exposition ? (auquel cas la perception de l'exposition et celle du risque évoluent dans le même sens) ou est-elle totalement subjective et indépendante de la connaissance de l'exposition ? (dans ce cas, même une très faible exposition peut être perçue comme faisant courir un risque substantiel).

La relation entre la connaissance de l'exposition et la perception du risque a été explorée dans cette enquête réalisée entre avril et septembre 2013 auprès de citoyens de huit pays (Allemagne, France, Espagne, Portugal, Roumanie, Serbie, Monténégro et Belgique). S'agissant d'une enquête en ligne, seuls des sujets ayant un accès Internet y ont participé. L'échantillon analysé ($n = 3\,097$) n'est donc pas représentatif de la population générale (ce qui empêche de généraliser les résultats de l'enquête) : il se caractérise par un âge moyen jeune (33,7 ans), une surreprésentation masculine (60 %) et un niveau d'études élevé (durée moyenne de la scolarité : 16,7 ans). La majorité des répondants étaient en activité professionnelle (56,9 %) ou étudiants (28,9 %). Cet échantillon représente un segment de la société intéressé par les nouvelles technologies et utilisateur de moyens de communication sans fil, qui joue un rôle important dans le débat public sur les dangers des CEM-RF.



PERCEPTION DU RISQUE DE DIFFÉRENTES SOURCES

Des images illustrant neuf situations générant une exposition à des radiofréquences étaient présentées : présence d'un mât d'antennes relais sur le toit d'une école, voisin utilisant son téléphone portable, présence d'un routeur WiFi à proximité ou à distance, communication téléphonique, utilisation du téléphone pour naviguer sur Internet, utilisation d'un ordinateur portable posé sur les genoux, connexion d'un ordinateur à Internet *via* un smartphone, et visionnage d'une émission télévisée. Le sujet devait indiquer le niveau de risque perçu pour la santé, sur une échelle de 1 (pas dangereux) à 5 (très dangereux).

La présence d'antennes relais sur le toit d'une école est considérée comme la source d'émission de CEM-RF la plus dangereuse, avec un score moyen de 3,34 et un classement en tête dans tous les pays. Les deux autres situations obtenant des scores élevés sont la communication téléphonique avec un portable (en moyenne 2,93) et l'utilisation d'un ordinateur portable sur les genoux (2,82). Le niveau de risque associé aux autres situations est moindre, avec des scores allant de 2,57 (pour la connexion d'un ordinateur à Internet via un smartphone) à 2,24 (pour la présence éloignée d'un routeur WiFi).

COMMENTAIRES

L'étude qui nous est présentée traite de perception des risques en ce qui concerne les champs électromagnétiques. Dans la mesure où les travaux scientifiques qui ont recherché des effets de ces expositions sur la santé n'ont jusqu'ici pas apporté de certitude quant à une possible augmentation du risque de certaines pathologies, il importe plus que jamais de s'intéresser à la perception du risque et d'explorer différents critères. Tout ce qui concerne « les ondes » a en effet tendance à glisser vers des débats très émotionnels, déjà évoqués dans *Environnement, Risques et Santé* par Yannick Barthe dans son article de 2013 intitulé *L'expertise scientifique : un retour d'expérience – Le cas du « GT radiofréquences »* (2008-2009). Une autre expérience plus récente est celle du magazine *Que Choisir* de janvier 2015, qui a publié un article intitulé *Ondes électromagnétiques – Le jeu trouble des associations*.

Le courrier des lecteurs qui a suivi reflète remarquablement la controverse, avec la satisfaction exprimée par les scientifiques s'opposant à la colère des associations. Le débat reprend avec vigueur depuis quelques semaines, parce que si les craintes exprimées jusqu'ici ont concerné surtout l'utilisation de téléphones mobiles

et la proximité d'antennes-relais dans la vie personnelle, le développement d'expériences telles que les espaces dynamiques de travail ou le travail à distance suscite des questions liées à l'augmentation des expositions dans le cadre professionnel. Le travail de Freudstein *et al.* mentionne la notion de « Savoir subjectif ». Ce concept est utilisé en marketing pour désigner ce que le consommateur croit savoir. Dans ce contexte, associer les mots « Savoir » et « subjectif » nous semble un oxymore. Le savoir subjectif sur les champs électromagnétiques n'est pas expliqué, mais plus troublant encore est que les auteurs différencient celui qui est « approprié » de celui qui ne l'est pas. S'agissant de lien potentiel entre CEM et risque sanitaire, dans la mesure où aucun effet n'est reconnu à ce jour par les scientifiques, comment différencier le savoir « adéquat » du savoir « inadéquat »? La seule interprétation que nous avons pu en faire est que les personnes interrogées ont classé comme importants les paramètres testés dans les études épidémiologiques à visée étiologique : proximité de la source, intensité du champ, fréquence de l'exposition, nombre de sources.

Elisabeth Gnansia

CONNAISSANCE DES FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION

La seconde partie de l'enquête visait à évaluer la connaissance des facteurs influençant l'exposition sur le risque. La question posée était la suivante : « De quoi dépend le risque potentiel pour la santé des champs électromagnétiques émis par un téléphone portable, une station de base ou une autre source ? ». Sept facteurs étaient proposés : la durée de l'exposition, la proximité de la source, la fréquence de l'exposition, la puissance du champ, le nombre de sources environnantes, le moment de l'exposition, et la taille de la source. Les sujets devaient indiquer leur niveau d'accord avec la proposition

sur une échelle de 1 (pas du tout d'accord) à 5 (tout à fait d'accord).

L'ordre des sept facteurs est identique dans tous les pays : la durée de l'exposition et l'intensité du champ arrivent en tête avec des scores moyens de 4,47, devant la distance (4,37), la fréquence de l'exposition (4,28) et le nombre de sources (4,05). La taille de l'émetteur et le moment de l'exposition obtiennent des scores faibles (respectivement 2,65 et 1,93 en moyenne).

IMPACT DES CONNAISSANCES SUR LA PERCEPTION DU RISQUE

Une analyse de régression montre que tous les facteurs hormis la distance sont prédictifs de la perception du risque lié aux CEM-RF. Néanmoins, ces facteurs n'expliquent qu'environ 10 % de la variance de la perception du risque. Les auteurs ont réalisé une analyse plus fine, séparant quatre situations (station de base, communication téléphonique, routeur WiFi à proximité et routeur WiFi éloigné) et considérant deux groupes de répondants. Un premier groupe, dont les connaissances ont été jugées adéquates, était constitué des 708 sujets ayant attribué des scores élevés (4 ou 5) aux facteurs « durée de l'exposition, puissance du champ, distance de la source, fréquence de l'exposition, nombre de sources », et des scores faibles (1 ou 2) aux facteurs « taille de la source » et « moment de l'exposition ». Le second groupe (connaissances inadéquates) réunissait les 89 répondants ayant attribué des scores faibles (1 à 3) aux cinq premiers facteurs et élevés (3 à 5) aux deux derniers. Quelle que soit la situation, le niveau de risque perçu est plus élevé dans le groupe des sujets ayant des connaissances adéquates. La différence entre les deux groupes n'est toutefois significative que pour la communication téléphonique (scores moyens de 2,98 dans le groupe « connaissances adéquates » et 2,61 dans le groupe « connaissances inadéquates », $p = 0,003$) et les différences de connaissances n'expliquent que 3 % de la variance.

L'influence d'autres facteurs a été recherchée : l'âge, le sexe, l'ouverture aux nouvelles technologies (évaluée en demandant au sujet de se comparer à deux personnages prompts à essayer toute innovation technologique à la maison, au travail et pendant leur temps libre), l'orientation politique et la position dans l'échelle sociale. L'attrait pour les nouvelles technologies est constamment associé à une moindre perception du risque (sans différence significative, toutefois, pour la station de base), tandis que l'orientation politique est sans influence et que les autres facteurs ont une influence variable en fonction des sources. Ces facteurs réunis n'expliquent que 6 % de la variance de la perception du risque, ce qui incite à poursuivre la recherche de ses déterminants.

Freudenstein F¹, Wiedemann P, Varsier N. Exposure knowledge and risk perception of RF EMF. *Frontiers in Public Health / Radiation and Health* 2015; 2: 289.

doi: 10.3389/fpubh.2014.00289

¹ Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Allemagne

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU CHAMP MAGNÉTIQUE D'EXTRÊMEMENT BASSE FRÉQUENCE ET MALADIE DE PARKINSON

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015



Étant donné l'omniprésence des champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence dans notre environnement, il est important d'explorer leur effet potentiel sur le risque de maladie neurodégénérative. L'absence d'association entre l'exposition professionnelle et le risque de maladie de Parkinson dans cette méta-analyse de onze études est rassurante.

In view of the ubiquity of extremely low frequency magnetic fields in our environment, their potential effect on the risk of neurodegenerative disease requires study. This meta-analysis of 11 studies shows a reassuring lack of association between exposure at the workplace and risk of Parkinson's disease.

Pour cette troisième revue de la littérature sur le lien entre l'exposition à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) et la maladie de Parkinson, les auteurs ont retenu 11 articles publiés en langue anglaise entre 1998 et 2015 dans des revues à comité de lecture, à l'issue d'une recherche dans Embase et Medline, ainsi que dans une base de données spécialisée. La sélection comportait sept études de cohortes (dont cinq cohortes industrielles et deux en population générale) et quatre études de type cas-témoins, qui rapportaient des estimations du risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition professionnelle au CM-EBF. Les cas de maladie de Parkinson avaient été identifiés à

partir de certificats de décès dans neuf études et de registres hospitaliers dans les deux autres. Le nombre de cas était faible (45 et 68) dans deux études de cohortes industrielles, d'une à plusieurs centaines (entre 117 et 609) dans six études, et important dans trois études en population générale, en Suède ($n = 6\ 101$) et aux États-Unis ($n = 1\ 477$ dans une étude et $n = 33\ 678$ dans une autre couvrant 22 États).

L'évaluation de l'exposition reposait sur un historique complet de la vie professionnelle dans cinq études, sur le poste occupé le plus longtemps dans trois autres, et sur une information ponctuelle (type d'emploi au moment du recueil des données) dans les trois dernières.

MÉTA-ANALYSES

Lorsque les articles présentaient des estimations du risque de maladie de Parkinson pour plus de deux niveaux d'exposition au CM-EBF (par exemple élevé *versus* le plus faible et modéré *versus* le plus faible), des méta-analyses internes ont été effectuées afin d'obtenir une seule estimation résultant de la comparaison de toutes les catégories d'exposition confondues au groupe de référence.

L'hétérogénéité des résultats était modérée ($I^2 = 46\%$), avec un risque relatif (RR) compris entre 0,74 (IC95 : 0,47-1,18) et 1,42 (IC95 : 0,76-2,64). La méta-analyse à l'aide d'un modèle à effets aléatoires n'indique pas d'excès de risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition professionnelle à un CM-EBF : métaRR = 1,05 (IC95 : 0,98-1,13).

Les auteurs ont extrait les estimations concernant les groupes les plus exposés en termes d'intensité et/ou de durée et procédé à une seconde méta-analyse, dont le résultat est

similaire à celui de la première : métaRR = 1,05 (IC95 : 0,92-1,20).

RECHERCHE DES CAUSES D'HÉTÉROGÉNÉITÉ

La diversité des sources d'informations utilisées pour évaluer l'exposition pouvant être un facteur d'hétérogénéité, les études ont été regroupées selon ce critère et des méta-analyses ont été réalisées séparément. La combinaison des résultats des quatre études de cohortes dans lesquelles les informations provenaient de registres professionnels aboutit à un RR de maladie de Parkinson chez les sujets les plus exposés égal à 1,07 (IC95 : 0,87-1,33). Le résultat est voisin (RR = 1,06 [0,93-1,20]) pour les trois études dans lesquelles des certificats de décès avaient été consultés pour connaître le principal poste occupé au cours de la carrière du sujet. L'estimation produite à partir des résultats des deux études qui avaient utilisé les données d'un recensement est proche (RR = 1,04 [0,99-1,09]), ainsi que celle découlant de la combinaison des résultats des deux études dans lesquelles les informations relatives à l'histoire professionnelle reposaient sur un questionnaire ou des entretiens (RR = 0,98 [0,72-1,32]).

La sous-déclaration de la maladie de Parkinson sur les certificats de décès est probable, ce qui peut réduire la puissance

statistique d'une étude ou être à l'origine de biais. Seules deux études, l'une dans une cohorte professionnelle, l'autre en population générale, avaient utilisé des registres hospitaliers pour identifier les cas. Leur analyse combinée n'indique pas de relation entre l'exposition au CM-EBF et le risque de maladie de Parkinson : RR = 0,81 (IC95 : 0,67-1). Enfin, la représentation des études sur un graphique en entonnoir (*funnel plot*) n'évoque pas de biais de publication (test d'Egger : $p = 0,7$).

Huss A¹, Koeman T, Kromhout H, Vermeulen R. Extremely low frequency magnetic field exposure and Parkinson's disease – a systematic review and metaanalysis of the data. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 7348-56.

doi: 10.3390/ijerph120707348

¹ Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Pays-Bas.

RISQUE DE LEUCÉMIE ET DE LYMPHOME CHEZ LES TRAVAILLEURS DU NUCLÉAIRE

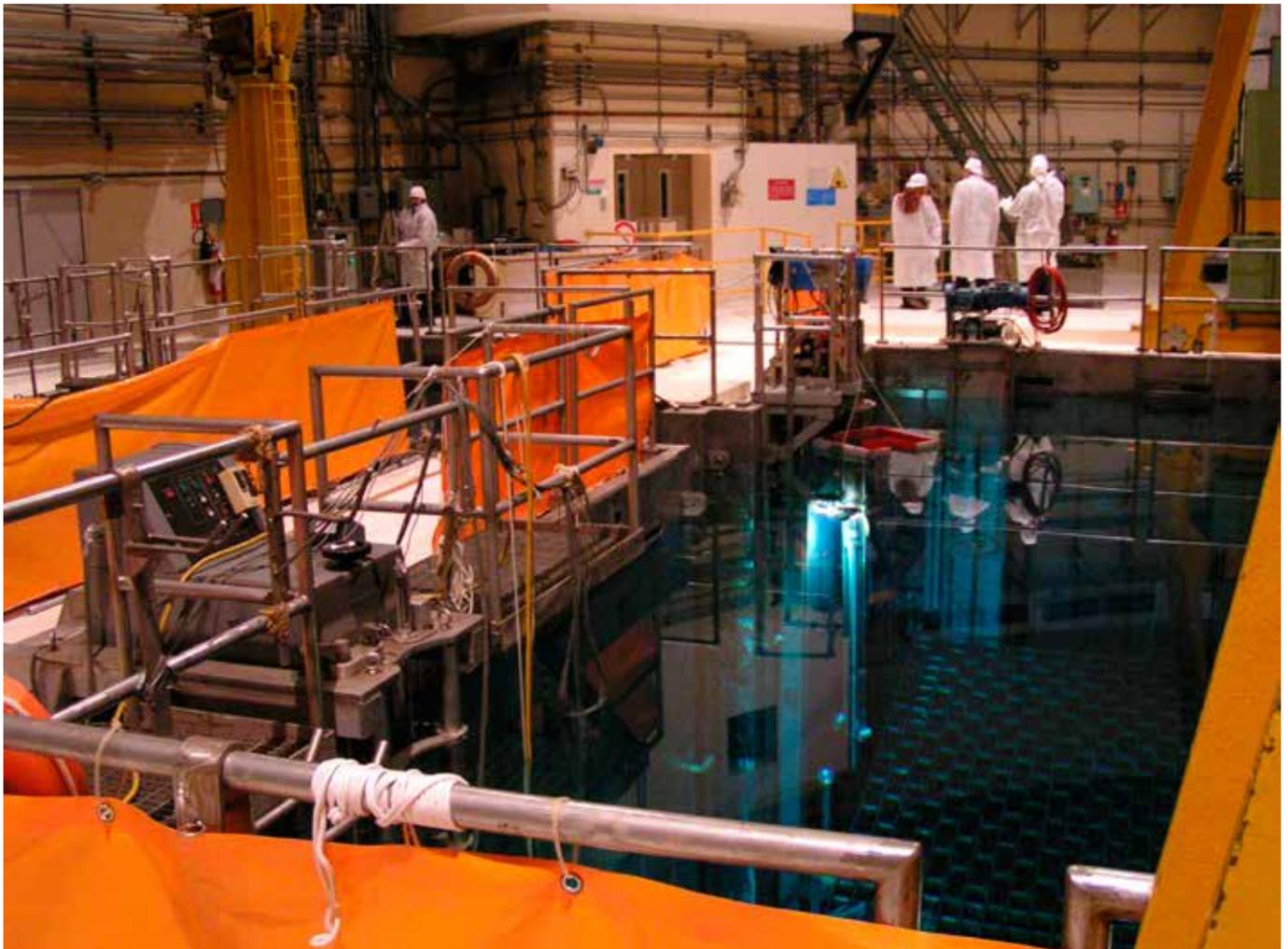
Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Montrant un excès de risque de mortalité par leucémie, et en particulier par leucémie myéloïde chronique, chez les travailleurs les plus exposés du secteur nucléaire, cette vaste étude internationale confirme le bien-fondé des mesures de radioprotection en cas d'exposition répétée ou prolongée à des rayonnements ionisants.

This vast international study indicates an excess risk of mortality from leukemia and especially from chronic myeloid leukemia in the most exposed nuclear industry workers. It confirms the need for radioprotection for workers exposed repeatedly or for prolonged periods to ionizing radiation.

L'élaboration des normes de radioprotection s'est principalement appuyée sur les données du suivi épidémiologique des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, en 1945. Ce suivi a notamment permis d'établir la relation entre l'exposition à des rayonnements ionisants (RI) et un excès subséquent de cas de leucémie, majoritairement

de type myéloïde. Toutefois, les caractéristiques de l'exposition alors subie par les populations – exposition aiguë à fort débit de dose – sont éloignées de ce qui est aujourd'hui le plus souvent observé (dans le cadre, par exemple, d'exams médicaux ou d'une activité professionnelle encadrée) : l'exposition répétée ou prolongée à de faibles doses de RI.



L'étude INWORKS (*International Nuclear Workers Study*) répond au besoin de renforcer les bases scientifiques de la protection contre les risques sanitaires radio-induits par des expositions chroniques ou répétées à faibles doses et débits de dose. Elle inclut des travailleurs du secteur de l'industrie nucléaire en France (CEA, AREVA, EDF), au Royaume-Uni et aux États-Unis, qui ont travaillé pendant au moins un an, dont l'exposition externe aux RI a été mesurée (port d'un dosimètre personnel), et qui ont fait l'objet d'une surveillance post-exposition prolongée. Les trois cohortes avaient auparavant participé à l'étude internationale des 15 pays, dont une analyse, publiée en 2005, montrait une association

entre la dose de RI cumulée et la mortalité par leucémie (la leucémie lymphoïde chronique [LLC] pour laquelle un effet de l'exposition aux RI n'a pas été démontré avait été exclue de l'analyse). L'estimation produite à partir de 196 cas de décès survenus au cours d'un suivi d'une durée moyenne de 13 ans était toutefois peu précise (excès de risque relatif par Sievert = 1,93 [IC90 : < 0-7,14]).

Les cohortes française, britannique et états-unienne avaient contribué à plus de 80 % des cas de décès par leucémie dans l'étude des 15 pays. Leur élargissement, ainsi que la prolongation du suivi des travailleurs, permettent d'affiner l'estimation du risque de surmortalité lié à l'exposition.

DONNÉES ANALYSÉES

La population étudiée s'élève à 308 297 travailleurs (87 % d'hommes), dont 59 003 participants à la cohorte française (période d'étude : 1968-2004), les cohortes étatsunienne et britannique rassemblant respectivement 101 428 et 147 866 sujets (périodes d'étude : 1944-2005 et 1946-2001). La durée moyenne du suivi est de 27 ans (± 12) et le nombre total de personnes-années de 8,22 millions.

La dose cumulée à la moelle osseuse est en moyenne de 15,9 milliGray (mGy). La valeur médiane est de 2,1 mGy (intervalle interquartile : 0,3-11,7), et les valeurs au 10e et 90e percentiles sont respectivement de 0 et 40,8 mGy.

Les causes de décès ont été identifiées sur la base des certificats de décès et de la classification internationale des maladies. Les leucémies (hors LLC) ont été à l'origine de 531 décès : le type le plus fréquent était la leucémie aiguë myéloblastique (LAM : $n = 254$), devant la leucémie myéloïde chronique (LMC : $n = 100$). Par ailleurs, 814 décès consécutifs à un lymphome (dont 710 cas de lymphome non hodgkinien [LNH]) et 293 décès dus à un myélome multiple ont été enregistrés.

COMMENTAIRES

Cette publication porte sur la cohorte des travailleurs du nucléaire : *International Nuclear Workers Study* (INWORKS), incluant 308 297 personnes (ce qui correspond à un suivi de 8,2 millions de personnes/années) travaillant ou ayant travaillé dans le secteur du nucléaire en France (CEA, AREVA, EDF), aux États-Unis (*Department of Energy and Defence*) et au Royaume-Uni (employés de l'industrie nucléaire inclus dans le registre national des travailleurs sous rayonnements).

Les auteurs montrent un excès de risque de mortalité par leucémie (sans les leucémies lymphoïdes chroniques) de 2,96 par Gray (IC 90 % : 1,17 – 5,21) et, en se focalisant sur les leucémies myéloïdes chroniques, de 10,45 par Gray (IC 90 % : 4,48 – 19,65). L'intervalle de confiance a été choisi à 90 % car l'analyse était unilatérale. Cet excès de risque confirme l'ordre de grandeur du risque déjà mis en avant notamment dans la cohorte des 15 pays, mais aussi, et ce malgré la notable diffé-

rence de débit de dose, dans la cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki.

Pour les auteurs, cette étude apporte des preuves solides en faveur d'une association entre la leucémie et les faibles expositions sur le long terme aux rayonnements ionisants.

De fait, il s'agit de très faibles expositions puisque la dose moyenne est de 1,1 mGy par an et de 16 mGy en cumulé. Quant à la dose cumulée médiane, elle est de 2,1 mGy et le 90e percentile est à 41 mGy. Dans le matériel supplémentaire, les auteurs donnent les excès de risque par classe d'exposition. Si l'on considère l'ensemble des leucémies hors LLC, seul le RR pour une dose cumulée entre 200 et 300 mGy est significatif (RR = 2,3 [1,46 – 3,62]). Il n'y a pas de relation dose-réponse régulière. Ce n'est pas le cas de la leucémie myéloïde chronique, pour laquelle le RR est significatif pour la

classe de dose 50-100 mGy (RR = 1,87 [1,05 -3,35]) et plus élevé pour les expositions supérieures à 200 mGy.

Ainsi, pour les expositions inférieures à 50 mGy, ce qui concerne près de 90 % des travailleurs du nucléaire dans cette étude, ce travail n'apporte pas de preuve d'augmentation du risque (RR de 1,01 pour l'ensemble des leucémies hors LLC et de 0,71 pour les myéloïdes chroniques).

Il faut aussi remarquer que les facteurs de confusion tabac, alcool et les autres expositions professionnelles (les secteurs industriels sont notablement différents d'un pays à l'autre), notamment au benzène, n'ont pas été pris en compte.

Pierre-André Cabanes

AUGMENTATION DU RISQUE DE LEUCÉMIE

Les analyses ont été effectuées avec des modèles stratifiés par pays, par sexe, ainsi que par période calendaire et tranche d'âge (intervalles de 5 ans). Pour tenir compte des périodes d'induction et de latence entre l'exposition et le décès, l'effet de la dose cumulée a été examiné avec un décalage de 2 ans pour la leucémie et de 10 ans pour le lymphome et le myélome multiple.

L'étude montre une relation dose-réponse d'allure linéaire entre la dose cumulée et la mortalité par leucémie (hors LLC), avec un excès de risque relatif (ERR) de 2,96 par Gy (IC90 : 1,17-5,21). Cette estimation de l'effet leucémogène de très faibles doses de RI accumulées sur une longue période (dose annuelle moyenne : 1,1 mGy) est proche de l'estimation fondée sur le suivi de la cohorte des survivants des bombardements atomiques (ERR par Sv = 2,63 [IC90 : 1,50-4,27] dans la population des hommes exposés entre les âges de 20 et 60 ans). L'analyse par type de leucémie indique que la relation observée est essentiellement due à une surmortalité par LMC : ERR par Gy = 10,45 (IC90 : 4,48-19,65). Les résultats concernant les formes aiguës sont un ERR par Gy égal à 1,29 (IC90 : -0,82- 4,28) pour la LAM et à 5,80 pour la LAL (à partir de 30 cas seulement, borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % non estimable [NE], et borne supérieure à 31,57). Les estimations sont imprécises pour les lymphomes (ERR = 0,47 [IC90 : -0,76-2,03] pour le LNH et ERR = 2,94 [IC90 : NE-11,49] pour le lymphome de Hodgkin), ainsi que pour le myélome multiple (ERR = 0,84 [IC90 : -0,96-3,33]). L'ajustement sur le statut socio-économique (indicateur : catégorie d'emploi) ou sur la contamination interne (estimée en l'absence de mesure) ne modifie pas la relation entre l'exposition externe et le risque de décès par leucémie.

Après exclusion des sujets ayant été exposés à un rayonnement neutronique, l'ERR est de 4,19 (IC90 : 1,42-7,80) pour la leucémie en général (sur la base de 453 décès) et de 9,55 (IC90 : 2,39-21,7) pour la LMC (79 décès).

L'excès de risque de mortalité par leucémie est retrouvé après exclusion tour à tour de chaque cohorte : ERR par Gy égal à 2,95 (1,13-5,24) quand la cohorte française est exclue, à 2,32 (0,03-5,33) quand il s'agit de la cohorte britannique, et à 3,68 (1,09-7,29) après exclusion de la cohorte états-unienne. Fournissant de solides arguments pour considérer que l'exposition répétée ou prolongée à de faibles doses et débits de dose de RI augmente le risque de leucémie, cette étude conforte l'importance du respect du principe de base de la radioprotection : optimiser la protection des personnes exposées afin de réduire leur exposition au niveau le plus bas possible. En dehors des expositions professionnelles et du cas particulier de la radiothérapie, les examens médicaux à visée diagnostique représentent la principale source d'exposition aux RI. Son importance s'accroît, comme le montre l'évolution de la dose annuelle moyenne par personne aux États-Unis, entre les années 1982 (0,5 mGy) et 2006 (3 mGy). La nécessité de mettre en balance les bénéfices de ces examens au regard de leurs risques est confirmée par les résultats de cette étude.

Leuraud K¹, Richardson B, Cardis E, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *The Lancet Haematology* 2015; 2: e276-e281.

doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0

¹ Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France.

Les perturbateurs endocriniens : 25 ans déjà

Robert Barouki^{1,2}

¹ Inserm UMR-S 1124
Centre universitaire des Saints-Pères
Université Paris Descartes
12, rue de l'École de médecine
75006 Paris
France

² Service de biochimie métabolique
et protéomique
Hôpital Necker Enfants malades
149, rue de Sèvres
75015 Paris
France

robert.barouki@parisdescartes.fr

S'il faut attribuer une date de naissance aux perturbateurs endocriniens (PE), la conférence de Wingspread en 1991 serait un choix assez judicieux. C'est là que différents chercheurs ont ouvert ce nouveau chapitre de la santé environnementale et de la toxicologie, bien que ses prémices soient bien antérieures [1]. Vingt-cinq ans donc, la majorité, un rayonnement incontestable auprès de très nombreux scientifiques, mais une identité qui reste contestée par certains et pas des moindres, puisque l'Europe continue à hésiter sur la définition même et sur l'impact possible. Pourtant, de nombreuses instances comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou les sociétés savantes n'hésitent pas ; il s'agit bien de substances exogènes modifiant l'homéostasie endocrinienne¹ et entraînant de ce fait des manifestations pathologiques. Cette définition est assez exigeante, la plus grande difficulté étant de montrer que les effets toxiques sont bien liés au dérèglement endocrinien. On parlera alors, selon le poids des preuves, de perturbateurs endocriniens avérés, probables ou suspectés, voire possibles, un peu comme ce qui se passe pour les cancérigènes. C'est aux politiques ensuite d'avoir la charge de fixer les seuils de réglementation en fonction du niveau des preuves.

Mais pourquoi tant de polémiques, pourquoi tant de controverses ? Une manière d'envisager cette question serait d'examiner la question des PE au travers du prisme de l'approche réglementaire traditionnelle. On peut dire que les PE incarnent tout ce que la réglementation traditionnelle peut craindre. Si la réglementation traditionnelle privilégie les relations linéaires entre la dose et l'effet (plus il y en a et plus c'est toxique), si elle privilégie aussi les effets avec seuil qui permettent de fixer des valeurs limites, les PE résistent à cette loi et présentent dans un certain nombre

de cas des relations dose-réponse non monotones² rendant l'extrapolation particulièrement périlleuse [2]. Ils semblent aussi avoir des effets à faible dose, en tout cas pour certains d'entre eux [3]. Pas facile dans ces conditions de fixer des seuils. Si la réglementation vise à identifier un nombre restreint de tests, réalisés dans des conditions précises et bien définies, les PE ont initialement révélé leur toxicité dans des expériences issues de laboratoires académiques qui ont tendance à échapper à la standardisation. On peut comprendre la nécessité d'avoir des tests standardisés mais la nature de ces tests doit évoluer et c'est d'ailleurs ce qui

¹ Le système endocrinien recouvre de nombreuses régulations positives et négatives qui maintiennent un profil hormonal temporel déterminé (parfois cyclique, parfois régulé par l'environnement nutritionnel, etc.). Une perturbation même limitée de cet équilibre peut avoir des conséquences cliniques importantes.

² Les courbes non monotones impliquent une inversion de la pente. Par exemple il peut y avoir une augmentation de l'effet toxique avec la dose (pente positive) suivie d'une inflexion et d'une diminution (pente négative).

se passe à présent puisqu'une batterie de tests permet de mieux évaluer, du moins partiellement, certains effets toxiques des PE. Par ailleurs, les PE exercent leurs effets les plus convaincants pendant des périodes de vulnérabilité³ liées au développement, ce qui souligne l'importance de l'état de l'organisme cible, ainsi que du mode de traitement, de la période exacte, etc., pour révéler la toxicité d'un PE. Avouons que ces conditions sont assez déstabilisantes pour une démarche consistant à limiter le nombre de tests et à les normaliser. Ce constat ne doit pas nous amener à opposer réglementation et recherche académique, bien au contraire ; il s'agit plutôt de rapprocher ces deux facettes du champ environnement et santé. Les nouveaux défis posés par les PE doivent faire évoluer la réglementation, dans le cadre de ce qu'il est convenu d'appeler les « sciences de la réglementation (*regulatory sciences*) ».

Mais que peut-on dire aujourd'hui de la toxicité des PE ? Il est vrai qu'au début, les choses paraissaient assez simples. On s'intéressait à des substances susceptibles d'interférer avec les stéroïdes sexuels, principalement celles qui pouvaient mimer ou moduler les effets de l'œstradiol en interagissant avec le ou les récepteur(s) de cette hormone, et celles qui pouvaient empêcher les effets des androgènes en se liant au récepteur de ces hormones et en se comportant comme un antagoniste. On comprend bien là la notion de perturbation (ou de *disruption* en anglais). Cet intérêt était et demeure légitime, et c'est ainsi qu'on a beaucoup étudié certains pesticides et des plastifiants comme les bisphénols et les phtalates. Bien que ces récepteurs aient une palette de rôles très large, la sphère reproductive était bien au premier plan dès le début, vite rejointe par d'autres. Ces récepteurs étant aussi impliqués en cancérogenèse, on s'est donc aussi intéressé aux cancers hormono-dépendants comme ceux du sein et de la prostate. Il faut reconnaître que même pour ces cancers hormono-dépendants, les effets des PE ne sont pas toujours très cohérents avec leurs mécanismes d'action, notamment lorsque l'on pense aux effets des phyto-œstrogènes ou aux propriétés des cellules souches cancéreuses qu'on dévoile progressivement. Par ailleurs, il ne faut pas oublier l'aspect temporel des relations entre les expositions et les effets. Une analyse épidémiologique robuste des effets

des PE devrait tenir compte des profils d'exposition au cours du temps et remonter parfois à des expositions anciennes qui sont souvent incertaines. Nous ne discuterons pas plus en détail ces différents aspects.

Progressivement la recherche a commencé à ouvrir de nouvelles perspectives et je n'en citerais que deux. D'abord le développement neuro-cognitif⁴ ; il faut bien reconnaître que de nombreux travaux récents indiquent que l'exposition à certains PE pendant la période périnatale a des conséquences sur le développement neurologique et cognitif. Cela peut bien entendu être lié aux récepteurs stéroïdiens, mais d'autres cibles sont à envisager comme la fonction thyroïdienne ou l'homéostasie des neurotransmetteurs, voire d'autres mécanismes développementaux. Un autre système s'est aussi révélé être une cible privilégiée des PE : le système immunitaire, avec divers impacts sur l'immunosuppression, les maladies auto-immunes, les allergies et l'inflammation. Dans ces deux cas, le système nerveux et le système immunitaire, il n'est pas évident que le mécanisme endocrinien soit au premier plan (bien qu'il puisse interférer). On peut donc penser que le terme PE est devenu assez générique d'un mécanisme toxique plus global conduisant à la perturbation de l'homéostasie physiologique et du développement. C'est un glissement sémantique comme on en voit parfois en sciences.

Le développement du concept de perturbation endocrinienne a aussi permis d'éclairer des connaissances anciennes qu'on peut à présent appréhender différemment. Prenons l'exemple d'une substance toxique connue depuis des décennies, la dioxine, au sujet de laquelle on pensait tout savoir. En effet, on savait depuis les années 1970 que la dioxine agissait par l'intermédiaire d'un récepteur de haute affinité appelé AhR (pour *Arylhydrocarbon Receptor*). Après liaison à la dioxine, ce récepteur induit toute une série de gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques⁵ avec la particularité que les enzymes codées par ces gènes ne sont pas capables de métaboliser la dioxine et donc de l'éliminer. On pensait que c'était là un mécanisme possible de toxicité de ce composé persistant, ce qui est

3 Une approche moderne de la toxicologie implique de tenir compte non seulement de la dose, du mode de traitement et de sa durée, mais aussi de l'organisme cible. Il existe des périodes du développement où les effets toxiques sont plus manifestes, notamment les périodes fœtales et la petite enfance. Il peut y avoir une vulnérabilité liée à une augmentation de l'exposition, à des facteurs génétiques, comportementaux et pathologiques. Nous ne discuterons pas ici des nuances entre susceptibilité et vulnérabilité.

4 Il est bien connu que le développement des fonctions cérébrales se poursuit après la naissance. Les capacités cognitives s'apprécient grâce à des tests qui évaluent le bon développement de l'enfant.

5 Molécule étrangère à l'organisme qui peut être naturelle ou artificielle. Un xénobiotique n'est pas nécessairement toxique. Il existe un système biologique de détection et d'élimination de certains xénobiotiques présentant des caractères physico-chimiques précis (hydrophobicité, réactivité chimique).

certainement le cas, mais on n'en savait pas plus. On pensait notamment que ces inducteurs enzymatiques étaient de possibles promoteurs de cancérogenèse, mais les mécanismes restaient flous. Plus récemment, on a montré que l'inactivation du récepteur AhR avait des effets très significatifs sur les systèmes hépatique, immunitaire, cardiovasculaire et neurologique, ainsi que sur la fertilité, l'ensemble en absence de tout xénobiotique. Ainsi, ce récepteur a des effets physiologiques propres et n'est pas uniquement un récepteur de xénobiotiques comme la dioxine. Depuis, on lui a trouvé des ligands endogènes notamment des métabolites du tryptophane. On en vient à la notion que la dioxine et d'autres polluants ligands du AhR pourraient exercer leurs effets toxiques en détournant ce récepteur de ses fonctions physiologiques habituelles, ce qui correspond à un mécanisme assez proche de celui des perturbateurs endocriniens [4]. On voit bien que ce mécanisme est assez large et concerne de nombreuses substances.

Pourquoi donc y a-t-il tant de controverses concernant les effets des PE, même si l'on se limite aux effets les plus classiques de ces substances ? Outre les aspects économiques sur lesquels nous reviendrons, il existe une raison importante qui est celle de la difficulté de mettre en évidence un effet de type PE. En effet, selon la définition même d'un PE, il ne s'agit pas seulement de montrer qu'une substance module les actions hormonales et qu'elle a des effets toxiques, mais il faut en plus montrer que ces effets toxiques sont bien liés aux effets endocriniens, ce qui n'est pas toujours simple à faire. On aura sans doute du mal à établir ce lien dans beaucoup de cas, ce qui fait qu'on aura plus souvent affaire à des PE probables qu'à des PE avérés. Une autre raison de fond est la difficulté à établir le lien entre un PE et une pathologie dans les populations humaines. En effet, la plupart des effets PE observés à faible dose concernent des expositions pendant la période périnatale avec des effets toxiques qui

apparaissent plus tard dans la vie, donc à distance de l'exposition. Il s'agit donc d'effets différés qui doivent être recherchés sur le long terme [5]. Il n'est pas aisé de rechercher ce type d'effets dans les populations humaines. Pour cela, il faudrait pouvoir reconstituer les expositions, ce qui est difficile et entaché d'incertitude, ou disposer de cohortes et d'études longitudinales, ce qui est long. Pour cette raison, on dispose pour la plupart des PE d'arguments expérimentaux assez solides mais dans beaucoup de cas, les arguments chez l'homme sont plus sujets à controverse.

Devant de telles difficultés, il peut être tentant de repousser les décisions, d'autant que certains milieux économiques s'inquiètent de retombées possibles d'une réglementation des PE pour leurs secteurs. Mais c'est oublier les conséquences économiques de l'inaction, sans parler des risques sanitaires. Un groupe de chercheurs multidisciplinaire conduit par Leo Trasande [6] s'est attaqué à cette question en suivant une procédure de travail rigoureuse et plutôt conservatrice. Il ressort qu'en ne tenant compte que de quelques cibles pathologiques et des PE les plus en vue, le coût annuel pour l'Union européenne dépasse les 150 milliards d'euros (avec une marge d'incertitude assez large). Ces chiffres exorbitants donnent une idée de l'ampleur du préjudice économique et sanitaire lié à la non-prise de décision. Il est à noter que les impacts des PE sur les fonctions cognitives (QI notamment) constituent la part principale des coûts économiques.

Les PE auront marqué l'histoire de la toxicologie et de la santé environnementale. Il faut espérer qu'après les controverses et les dénis, on en arrive rapidement à aborder leurs effets avérés et potentiels avec plus de sérénité et de réalisme. Dans un contexte empreint parfois d'incertitude, c'est une analyse rationnelle des effets de ces substances qui est nécessaire. Dans ces conditions, on a besoin d'encore plus de science. L'âge de raison, enfin ?

Déclaration de lien d'intérêt en rapport avec le texte publié : Aucun

Références

1. Zoeller RT, Bergman A, Becher G, *et al.* A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* 2014; 13: 118.
2. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environmental Health* 2015; 14: 13.

3. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, *et al.* Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012 ; 33:378-455.
4. Guyot E, Chevallier A, Barouki R, Coumoul X. The AhR twist: ligand-dependent AhR signaling and pharmaco-toxicological implications. *Drug Discov Today* 2013 ; 18:479-86.
5. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health* 2012 ; 27;11:42.
6. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, *et al.* Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1245-55.

EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : FAIRE AVANCER LE DÉBAT

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Passant en revue les sujets de désaccord entre scientifiques à propos des effets sanitaires des perturbateurs endocriniens, cet article fait la part des choses entre ceux qui donnent lieu à de faux-débats et ceux qui méritent réellement discussion, en proposant des pistes de réflexion pour des échanges plus constructifs.

This article reviews the conflicting opinions between scientists about the health impacts of endocrine-disrupting chemicals. It draws a line between those that give rise to false debates and those that are really worth discussing, and suggests pathways towards more constructive debates.

La question des effets sanitaires potentiels des perturbateurs endocriniens fait l'objet d'un vif débat qui semble opposer deux points de vue inconciliables si l'on s'en réfère aux réactions déclenchées par plusieurs publications récentes résumant les connaissances en la matière. Ce fut le cas pour le rapport conjoint du Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « *State of the science of endocrine disrupting chemi-*

als », auquel de nombreux experts de plusieurs pays avaient collaboré et qui a été publié en 2013. L'analyse critique de ce rapport qui reprend, en les étoffant, les objections précédemment formulées, a été choisie comme base de travail par les auteurs de cet article. Leur objectif était d'identifier les principales zones de désaccord et de formuler des propositions pour sortir d'un débat relativement stérile.

ADOPTER UNE DÉFINITION COMMUNE

Plusieurs définitions d'un perturbateur endocrinien (PE) ont été successivement proposées par différents groupes d'organisations gouvernementales et de sociétés savantes depuis 1996. Selon celle de l'OMS (Programme international sur la sécurité chimique – IPCS), qui date de 2002, un PE est « *une substance (ou un mélange) exogène qui altère une (des) fonction(s)*

du système endocrinien et entraîne en conséquence des effets néfastes pour la santé d'un organisme, de sa descendance, ou d'une sous-population ». Le fait que des termes cruciaux comme système endocrinien et fonction endocrine ne signifient pas la même chose pour tout le monde est au cœur de la polémique.

Les auteurs s'élèvent contre une conception étriquée du système endocrinien, qui résume son rôle au maintien de l'homéostasie de l'organisme (température corporelle, balance hydro-électrolytique, constantes biologiques, etc.) face aux fluctuations des conditions extérieures. Selon cette perspective, l'altération d'une fonction endocrine est reflétée

par des concentrations plasmatiques hormonales en dehors des limites d'une réponse adaptative jugée normale. Or, d'une part, les hormones jouent aussi des rôles importants dans le développement, l'organisation et la différenciation tissulaires (aspect essentiel à considérer dans le cadre des effets des PE), d'autre part, toute perturbation hormonale ne se traduit pas forcément par un changement des concentrations plasmatiques. Pour les auteurs, un PE devrait être considéré comme une substance exerçant des effets néfastes *via* une interaction avec les récepteurs hormonaux (de type agoniste ou antagoniste, mais pouvant aussi entraîner des effets différents de ceux de l'hormone) ou toute interférence avec la production, le transport ou le métabolisme de l'hormone, modifiant sa biodisponibilité pour son récepteur. À ce titre, la définition proposée en 2012 par l'*Endocrine Society* (« *substance exogène [ou mélange] qui interfère avec n'importe quel aspect de l'action d'une hormone* ») présente l'intérêt d'avoir remplacé la notion de fonction endocrine par celle d'activité hormonale.

S'ENTENDRE SUR LES CRITÈRES DE JUGEMENT

Si les effets néfastes (*adverse effects*) sous-entendent pour tous « toxicité », ils sont diversement appréciés. Les auteurs proposent de travailler à l'adoption d'une définition pertinente pour les PE, sur la base de la formulation de l'IPCS en 2004 (« *modification biochimique, détérioration fonctionnelle, ou lésion pathologique qui affecte la performance de l'organisme ou réduit sa capacité à répondre à un stress environnemental supplémentaire* »), qui prend en compte la possibilité d'effets directs et immédiats comme d'induction d'un phénotype qui se révélerait ultérieurement défavorable.

En parallèle, il est nécessaire de développer les critères d'évaluation des effets d'une substance à activité hormonale pour les études de laboratoire. Face au champ du possible (les hormones intervenant virtuellement dans le développement et le fonctionnement de tout système et organe) et au souhait de pouvoir examiner l'impact différé d'une exposition, les critères recommandés dans les lignes directrices existantes (*guideline endpoints*) apparaissent très limités. Leur sensibilité est actuellement comparée à celle d'autres critères non reconnus (dont l'utilisation alimente le débat sur la validité des études) dans un travail collaboratif impliquant le *National Institute of Environmental Health Science* (NIEHS), le *National Toxicology Program* (NTP) et la *Food and Drug Administration* (FDA). Ce projet (« Clarity-BPA ») devrait favoriser la validation de nouveaux critères et leur intégration dans la liste des critères de référence.

Les discussions sur les effets possibles des PE portent également sur les notions de puissance et de dose. Concernant

le premier point, les auteurs mettent en garde contre une comparaison trop générale entre l'activité de la substance et celle de l'hormone naturelle, une substance pouvant être, par exemple, faiblement oestrogénique dans un contexte donné et équipotente au 17 β -estradiol sur un autre critère de jugement. La puissance devrait donc être discutée en mentionnant l'effet spécifique étudié, et en gardant en tête l'importance de l'influence de la période d'exposition sur les effets d'un PE, comme d'une hormone. L'absence de définition consensuelle d'une faible dose ne devrait pas bloquer le débat selon les auteurs qui estiment que les trois définitions existantes sont toutes valides mais que la référence choisie devrait être précisée (dose inférieure à celles habituellement utilisées dans les études toxicologiques, dans la fourchette des expositions humaines ou entraînant des concentrations plasmatiques observées chez les humains). En revanche, ils proposent d'abandonner le sujet de la dose seuil en-dessous de laquelle l'exposition serait sans conséquence, même s'il est intéressant d'un point de vue scientifique. Il est en effet peu probable qu'une valeur seuil unique puisse être identifiée pour tous les effets possibles d'un PE, surtout à l'échelle de la population, sachant la variabilité interindividuelle dans la sensibilité aux effets d'une substance chimique. L'existence de valeurs seuils ne peut être ni prouvée ni réfutée avec les moyens actuels. Sur ce point comme sur d'autres, la discussion doit être empreinte d'humilité : notre compréhension du système endocrinien et de la façon dont agissent les hormones est loin d'être parfaite, il faut donc accepter nos limites à la compréhension du mécanisme d'action des PE.

S'ACCORDER SUR UN NIVEAU DE PREUVE SUFFISANT

Tous les critères de causalité de Bradford Hill ne pourront pas s'appliquer au cas particulier des PE. Concernant par exemple la force de l'association entre l'exposition et l'effet émanant des études épidémiologiques, il faut considérer que l'exposition aux PE est ubiquitaire et qu'il n'existe aucun groupe de population témoin non exposé. De plus, l'exposition aux substances chimiques est multiple. Enfin, les pathologies dont l'incidence ou la gravité sont susceptibles d'être augmentées par l'exposition aux PE sont multifactorielles. La relation temporelle entre l'exposition et l'effet peut être difficile à établir dans le cas d'effets différés, voire intergénérationnels. La relation dose-réponse peut être complexe et variable

selon le type d'action au niveau du récepteur hormonal. Des adaptations doivent donc être réalisées en fonction de l'importance et de la pertinence de chaque critère et un accord doit être trouvé sur les informations nécessaires à réunir pour conclure à un niveau de preuve suffisant. La question de la causalité ne doit pas être traitée isolément mais placée dans le contexte de la réglementation sur la production et l'usage des substances chimiques, en mesurant toutes les conséquences d'une décision éventuellement erronée (interdire une substance qui n'est pas dangereuse ou autoriser une substance qui l'est).

COMMENTAIRES

Cet article marque un réel pas en avant pour mieux appréhender les risques des perturbateurs endocriniens (PE). Les controverses sur le sujet ont été et sont très nombreuses, souvent portées par la défense d'intérêts particuliers de toute nature, avec des conséquences potentiellement dommageables pour la justesse des politiques à conduire. Tout commence par la définition de l'objet étudié. Celle des PE est problématique depuis 1996, les auteurs de l'article proposent une définition plus précise et plus courte, donc par principe plus appropriée. Cependant, leur proposition : « *un PE est une substance chimique – ou un mélange de substances chimiques – exogène, qui interfère avec l'action des hormones quelle qu'en soit la nature* » reste ambiguë puisqu'il est indiqué ensuite que l'action des hormones doit être entendue comme « activation des récepteurs hormonaux ». Pourquoi dès lors ne pas adopter cette définition encore plus précise : « *un PE est une substance chimique (...) exogène, qui interfère avec l'activation des récepteurs hormonaux* » ? D'autre part, il semble qu'il ne soit question que des produits artificiels (industriels), excluant ainsi des PE naturels, le soja par exemple, apportés par l'alimentation. Ce n'est guère cohérent dans une optique d'évaluation des risques. Le développement sur la définition de ce qu'est un effet nocif (ou « adverse ») marque aussi un progrès, puisque les auteurs s'inscrivent dans un mouvement à l'œuvre depuis quelques années, où la pensée strictement déterministe qui domine encore la toxicologie se voit questionnée. Il est rappelé par exemple qu'il est impossible de déterminer un seuil d'effet *au niveau des populations* pour un agent quelconque. Les auteurs ne vont cependant pas jusqu'au bout de la démarche, laissant entendre que la limite est imposée par l'état actuel de la technique, alors qu'il est impossible, d'une part,

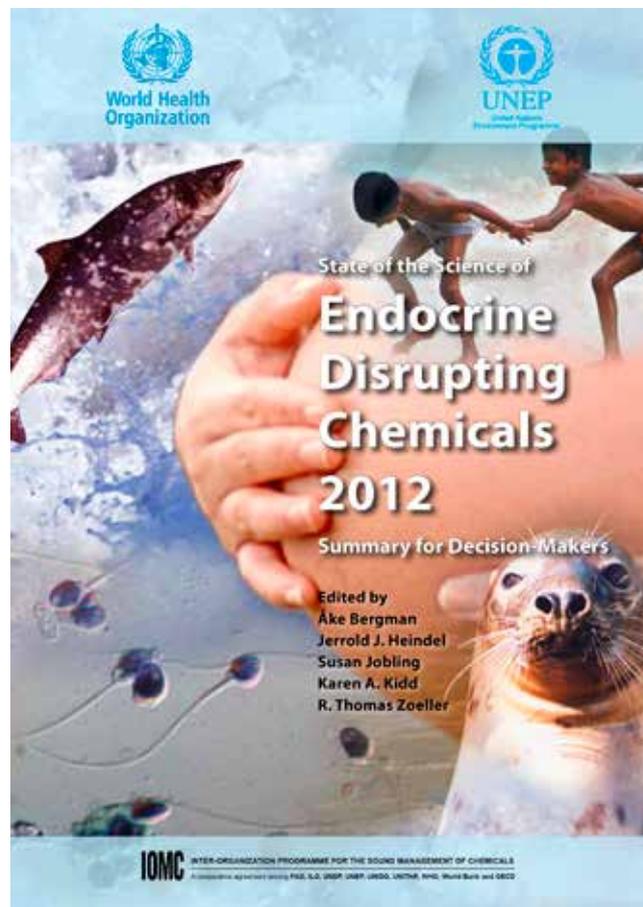
de démontrer l'absence d'un seuil, et d'autre part, lorsqu'un seuil existe en réalité, il ne peut être qu'approché. Par ailleurs, les auteurs utilisent l'approche des épidémiologistes pour porter un jugement de causalité, celle proposée par AB Hill en 1965, comme par d'autres toxicologues ces derniers temps. On ne peut que s'en féliciter, quoique les auteurs ne saisissent pas certains aspects de la démarche épidémiologique : par exemple, il est indiqué qu'estimer la force de l'association entre exposition et effet de santé est ici problématique, car il n'y a pas de groupe de populations non exposé aux PE. Or il suffit qu'il existe des gradients d'exposition.

Enfin, le concept de faible dose est brièvement discuté, mais la conclusion se limite à un plaidoyer pour trouver une définition universellement acceptable. Il faut reconnaître que la question de l'allure de la relation dose-effet pour les PE, en-deçà du plateau de saturation des récepteurs hormonaux, ainsi que la confrontation des observations expérimentales avec les réalités épidémiologiques, demandent un travail fouillé et spécifique.

Denis Bard

Encore un bon sujet de controverse : les perturbateurs endocriniens semblent en effet perturber en premier lieu les débats scientifiques et politiques. Thomas Zoeller

et al. constatent que la dispute oppose deux « camps » ayant des points de vue apparemment irréconciliables. Les auteurs appartiennent clairement à l'un de ces deux camps. On trouve ainsi parmi les signataires de fameux « endocrinoactivistes » : Andreas Kortenkamp, premier auteur d'un volumineux rapport à la Commission européenne sur le sujet, qui s'est attiré les foudres des « endocrinosceptiques », Niels Skakkebaek, auteur de l'hypothèse de la dysgénésie testiculaire, Laura Vandenberg



berg, premier auteur d'une vaste revue sur les effets aux basses doses et les relations dose-effet non monotones qui avait fait l'objet d'une brève dans ERS, Vol 11, n°5 de septembre-octobre 2012... Mais ils évitent, dans cet article, de balayer le point de vue de leurs opposants en le mettant sur le compte de conflits d'intérêt. On peut trouver ce registre critique ailleurs, et plus volontiers sous la plume de journalistes : voir par exemple l'article de Stéphane Horel et Brian Bienkowski dans *Environmental Health News* *Perturbateurs endocriniens : conflits d'intérêts à haute dose* ou le récent rapport publié également par Stéphane Horel sur le site de *Corporate Europe Observatory*, *A toxic affair, how the chemical lobby blocked action on hormone disrupting chemicals*.

Zoeller *et al.* préfèrent analyser les raisons « scientifiques » qui provoquent l'échauffement des esprits : problèmes de définition, de choix des critères d'évaluation, de doses, de seuils (ou d'absence de seuils), de méthodologie dans la conduite des revues de la littérature, de jugement de causalité basé sur une interprétation dif-

férente des critères de Hill. Ils font même preuve d'une prise de recul assez saine sur leur propre position en écrivant qu'« *il est peut-être dans la nature humaine de juger qu'une analyse est bien conduite lorsqu'on est en accord avec ses conclusions* ». A cet égard, ce « pas en avant » proposé pour le débat semble être aussi une main tendue. L'article se termine d'ailleurs par une série de propositions visant à dépasser les polémiques et à avancer dans le débat. Il demeure qu'il n'est pas simple lorsqu'on veut agir dans le domaine des perturbateurs endocriniens d'éviter deux écueils : l'inaction « en attendant d'en savoir plus » d'une part (ce qui peut signifier se laisser manipuler par les intérêts industriels), et la décision insuffisamment fondée, précipitée et éventuellement contre-productive (substituer en permanence des risques inconnus à ceux qu'on commence à connaître n'étant généralement pas une très bonne idée pour la santé publique).

Georges Salines

Zoeller RT¹, Bergman A, Becher G, *et al.* A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* 2014; 13: 118.

doi: 10.1186/1476-069X-13-118

¹ University of Massachusetts, Amherst, États-Unis.

RELATIONS DOSE-RÉPONSE NON MONOTONES : QUELLE PLAUSIBILITÉ ? (LAGARDE)

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Une relation dose-réponse dont le profil n'est pas conventionnel complique l'évaluation du risque lié à l'exposition à la substance. Les auteurs de cet article proposent une méthode en cinq étapes afin d'évaluer la fiabilité d'une relation de ce type préalablement à son utilisation.

An unconventional dose-response relation complicates the risk assessment of exposure to a substance. The authors of this article propose a five-step method to assess the reliability of this type of relation before it is used.

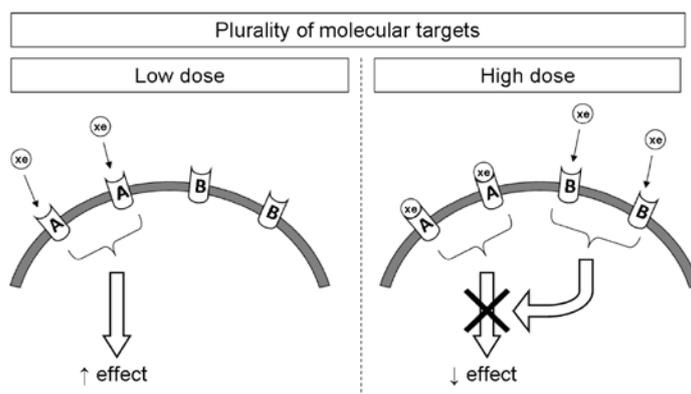
Des relations dose-réponse non linéaires ou non monotones, caractérisées par des courbes dont la pente change de direction dans la gamme des doses testées, sont aujourd'hui régulièrement décrites pour les perturbateurs endocriniens. Une telle relation dose-réponse défie le principe de Paracelse selon lequel la dose fait le poison, ainsi que ce qui est communément admis pour l'évaluation du risque : une fois détectable (au-dessus de la dose sans effet nocif observé [NOAEL pour *no observed adverse effect level*]), la réponse d'un organisme à un toxique augmente graduellement avec le niveau d'exposition jusqu'à une limite haute (*maximal effect level*), au-delà de laquelle l'augmentation de la dose n'amplifie plus la réponse. Les notions conventionnelles de seuils ne s'appliquent ni à une courbe en U (réponses maximales dans les fourchettes de doses les plus faibles et les plus élevées) ni à une courbe en cloche ou en U inversé (réponses maximales

aux doses intermédiaires). Une toxicité tendant vers l'infini pour des doses se rapprochant de zéro n'étant pas imaginable, une courbe en U laisse supposer qu'en-dessous de la plus faible dose testée, une valeur existe en deçà de laquelle la réponse diminue. Dans le cas d'une courbe en cloche, dont la partie ascendante peut permettre d'extrapoler une NOAEL par modélisation, la diminution subséquente de la réponse interroge sur de possibles effets toxiques non spécifiques à hautes doses.

La plausibilité d'une relation dose-réponse non monotone mérite d'être vérifiée avant d'affronter les difficultés générées par son utilisation pour l'évaluation du risque. À cet effet, les auteurs de cet article ont développé une méthodologie qu'ils ont appliquée au bisphénol A (BPA) dans le cadre de son évaluation par l'Agence française de sécurité sanitaire.

APPROCHE SUIVIE

Une recherche dans la littérature publiée jusqu'en janvier 2012 a permis d'identifier 51 études (20 études *in vitro*, 29 *in vivo*, et deux études épidémiologiques) décrivant un ou plusieurs profils (au total 170) de relations dose-réponse non monotones pour des hormones naturelles (17 β -œstradiol majoritairement) et différentes substances : en premier lieu le BPA et également des alkylphénols, des phytoestrogènes, des polychlorobiphényles (PCB), le diéthylhexylphtalate (DEHP), le diéthylstilbestrol et des pesticides organochlorés.



Les deux études épidémiologiques ont été écartées en amont. L'analyse des données fournies par la première (mettant en évidence un excès de risque de sarcome des tissus mous plus élevé pour une faible exposition à la dioxine que pour une exposition plus importante) ne permettait pas d'établir clairement l'existence d'une relation dose-réponse non monotone. Dans la seconde (rapportant des associations entre l'exposition à différents polluants organiques persistants et diverses anomalies métaboliques), la classification caté-

gorielle empêchait de relier un niveau d'exposition spécifique à un effet donné. La qualité des 49 études expérimentales a été jugée dans un premier temps sur la base du score de Klimisch, et les études de catégorie 1 (fiable sans restriction) ou 2 (fiable avec restrictions) ont été examinées plus avant afin d'évaluer la force des relations dose-réponse décrites. Le premier critère a été le nombre de doses testées (au moins quatre étant requises), puis la disponibilité d'un nombre de données individuelles suffisant pour une analyse statistique et son caractère concluant. Dans le cas, courant, de données

trop rares, les auteurs ont établi un score de plausibilité statistique sur la base des critères proposés par Calabrese et Baldwin pour une relation dose-réponse de type hormétique (incluant le nombre de doses entraînant une réponse statistiquement différente du témoin, l'amplitude de la réponse et la reproductibilité des résultats), qui ont été adaptés pour une courbe en U ou en cloche. À l'issue de ces quatre étapes, un niveau de plausibilité modéré à élevé a été attribué à 82 profils de relations dose-réponse non monotones parmi les 162 examinés.

ARGUMENTS MÉCANISTIQUES

Les auteurs ont recherché des éléments biologiques pouvant renforcer la plausibilité de la relation observée (mécanisme d'action connu ou proposé et soutenu par des données expérimentales) ou, à l'inverse, l'affaiblir (cytotoxicité à haute dose ou effets de type physico-chimique).

Différentes hypothèses mécanistiques étaient formulées dans 31 études, la plus fréquente étant l'induction d'effets opposés (par exemple agonistes puis antagonistes) selon la dose testée, ce qui peut être dû à l'existence de plusieurs

cibles moléculaires ayant une affinité plus ou moins élevée pour la substance. Suivant leurs niveaux de concentration, des substances telles que le BPA, le 17 β -estradiol, les phytoestrogènes et le diéthylstilbestrol peuvent ainsi activer de manière différentielle les récepteurs aux estrogènes de type α ou β , ce qui contribue à un profil dose-réponse non monotone. Par ailleurs, l'augmentation de l'exposition peut induire un mécanisme de rétrocontrôle hormonal, la désensibilisation des récepteurs et la diminution de leur expression, ou encore la saturation d'une voie métabolique.

APPLICATION AU CAS PARTICULIER DU BPA

Les auteurs ont analysé 49 profils de relations dose-réponse non monotones issus de 10 études *in vivo* chez la souris ou le rat, qui rapportaient différents types d'effets du BPA, incluant des effets sur la réponse de la glande mammaire à la progestérone, sa sensibilité aux estrogènes, la tumérogenèse mammaire, la morphologie de l'utérus et sa richesse en récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, la fertilité et la fécondité, le comportement sexuel et l'expression de gènes de la lipogenèse. Aucune des études n'avait été conduite conformément aux lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et/ou aux Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), mais les protocoles étaient bien décrits, les résultats étaient suffisamment détaillés, et toutes ont été classées catégorie 2 sur la base du score de Klimisch. Les auteurs relèvent en particulier les efforts visant à contrôler une contamination externe par du BPA ou des composés à activité estrogénique provenant des matériaux de la cage et des abreuvoirs, des aliments, de l'eau et de la litière. Une étude (rapportant cinq relations dose-réponse non monotones) a été éliminée car seules deux doses de BPA avaient été testées. Le nombre de doses allait de 4 à 8 (incluant le groupe témoin négatif)

dans les autres études. Les données disponibles ont permis d'évaluer la plausibilité statistique de 43 relations dose-réponse sur 44, aboutissant à conserver 20 relations ayant un niveau de plausibilité modéré, élevé ou très élevé, issues de trois études. Leurs auteurs proposaient deux types d'explications mécanistiques : la pluralité des cibles moléculaires et le rétrocontrôle négatif. Les hypothèses étaient étayées par des travaux complémentaires dans deux études dont les résultats peuvent être considérés pour l'évaluation du risque, tandis que ceux de la troisième demandent confirmation.

Lagarde F¹, Beausoleil C, Belcher SM, *et al.* Nonmonotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environmental Health* 2015; 14: 13.

doi: 10.1186/1476-069X-14-13

¹ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Maisons-Alfort, France.

ESTIMATION DU COÛT DE L'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS L'UNION EUROPÉENNE

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Cet important travail suggère que l'exposition aux perturbateurs endocriniens induit des coûts sanitaires substantiels pour l'Union européenne, dominés par le coût de la neurotoxicité développementale des organophosphorés.

This important work suggests that exposure to endocrine-disrupting chemicals has substantial health costs for the European Union. The greatest of which is the cost of the developmental neurotoxicity of organophosphates.

Une importante somme de connaissances produite au cours des 20 dernières années montre que l'activité hormonale peut être perturbée par une grande variété de composés chimiques incluant le diéthylstilbestrol, des polychlorobiphényles (PCB), des dioxines, des perfluoroalkylés, des solvants, des phtalates, le bisphénol A (BPA), le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), des pesticides organophosphorés et organochlorés et des polybromodiphényléthers (PBDE). L'Union européenne (UE), qui s'est dotée des moyens d'encadrer la production et l'utilisation des produits chimiques (*via*, notamment, le règlement REACH [*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*] et une législation

spécifique pour les pesticides et les biocides), est actuellement engagée dans une réflexion sur les tests à appliquer aux perturbateurs endocriniens (PE) et sur les critères qui doivent conduire à décider de restreindre, interdire ou autoriser leur présence sur le marché. Dans ce cadre, la Commission européenne a commandé une évaluation de l'impact économique pour l'industrie d'une réglementation des PE. En parallèle et dans l'objectif d'éclairer le pouvoir politique sur les bénéfices sanitaires et économiques associés à attendre d'une telle réglementation, un groupe de scientifiques a pris l'initiative de produire une estimation quantitative des coûts de l'exposition aux PE dans l'UE.

COMMENTAIRES

Cela fait plusieurs années que la question des perturbateurs endocriniens (PE) n'est plus seulement un enjeu sanitaire mais aussi un enjeu politique. Sur le plan toxicologique, la controverse porte sur les effets à faible dose des PE, notamment lorsque l'exposition a lieu pendant la période foetale. Les arguments en faveur de tels effets toxiques se sont accumulés ces dernières années, y compris chez l'homme. Mais il sera difficile, voire impossible, de lever complètement les incertitudes pour certains composés, et il est donc nécessaire d'agir dans le cadre du principe de précaution. C'est là que des arguments de nature économique sont soulevés par certains, qui mettent en avant le coût d'une interdiction ou d'une restriction de certaines substances alors que les preuves de toxicité sont encore entachées d'incertitude. Ce type d'argument peut sembler très convaincant à des décideurs confrontés à une crise économique sévère et qui hésitent à prendre des mesures aux impli-

cations économiques potentiellement néfastes. En réalité, il manquait à ce débat au moins deux éclairages critiques. Le premier est qu'il faut caractériser l'incertitude, comme le font d'ailleurs des organisations internationales concernant la cancérogénicité des substances. Il y a plus qu'une nuance entre une substance dont les propriétés de perturbation endocrinienne sont probables et celles dont ces propriétés sont simplement possibles. L'autre point important a trait au débat strictement économique. S'il semble compréhensible de tenir compte des coûts de l'interdiction d'une substance, il est tout aussi nécessaire de calculer le coût de l'inaction, notamment ce que coûterait à la société le maintien de substances nocives sur le plan sanitaire. Le groupe conduit par Trasande, qui s'est réuni pour la première fois dans les locaux de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) à Paris, a tenté de répondre à ces deux défis en calculant les

coûts économiques engendrés par les effets sanitaires des PE tout en tenant compte, dans ses calculs, du degré de certitude des effets en question. Ce groupe aboutit à des chiffres impressionnants, dominés par le coût de la perte de quotient intellectuel, qui devraient conduire les décideurs à réfléchir sérieusement. Chaque année qui passe sans action coûte presque autant que la dette

grecque (ce qu'a rappelé récemment Stéphane Foucart dans un éditorial du Monde) ! Même économiquement, l'inaction est coûteuse. Le passage du terme « toxique » du champ sanitaire au champ économique (rappelons nous les « emprunts toxiques ») n'a jamais semblé aussi justifié.

Robert Barouki

DÉMARCHE ET ORGANISATION DU TRAVAIL

Encadrés par un comité de pilotage, cinq panels d'experts (composés chacun de quatre à huit personnes) ont été constitués autour des problématiques sanitaires pour lesquelles les preuves d'une implication des PE sont les plus fortes, sur la base du rapport « *State of the science of endocrine disrupting chemicals* » du Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Trois groupes – « pathologies neurodéveloppementales », « obésité et diabète », et « altérations des capacités de reproduction chez l'homme » – ont publié leurs rapports [1-3] simultanément à cet article central qui expose l'approche générale et fournit une synthèse des résultats. Les rapports des groupes dédiés au cancer du sein et aux troubles de la reproduction chez la femme sont attendus.

Les cinq panels d'experts se sont réunis à Paris les 28 et 29 avril 2014 après des séances de travail bihebdomadaires par téléconférence pendant trois mois. Tous ont suivi l'approche définie par le comité de pilotage pour évaluer le niveau de preuve fourni par la littérature épidémiologique et toxicologique et pour estimer la probabilité d'une responsabilité de l'exposition aux PE dans les différentes pathologies (maladies, déficits, handicaps) considérées.

Le comité de pilotage a demandé aux experts de ne pas estimer le poids des pathologies liées à l'exposition à des substances actuellement interdites en Europe, sauf s'ils considéraient que des interventions sur les marchés extérieurs où elles sont encore autorisées pouvaient influencer la pathologie dans l'UE. Le groupe « obésité et diabète » a ainsi évalué la contribution du DDE du fait de l'utilisation encore répandue de son produit parent (le dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]) pour la lutte antivectorielle, de son transport à longue distance et de sa persistance dans l'environnement, tandis que la contribution des expositions aux PCB et à l'hexachlorobenzène, bannis par la convention de

Stockholm, n'a pas été estimée. Les critères du groupe de travail GRADE (*Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation*) de l'OMS ont été adaptés pour évaluer le niveau de preuve épidémiologique sur la base du type des études et de différents facteurs de majoration et de minoration (biais potentiels, facteurs de confusion résiduels et leurs impacts probables sur les résultats, limites de l'étude, force de la relation dose-réponse, cohérence entre les études, etc.). Les données toxicologiques ont été passées en revue à l'aune des critères établis par l'Agence de protection de l'environnement danoise pour évaluer les preuves de perturbation endocrinienne fournies par les études de laboratoire. L'approche du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), développée pour composer avec l'incertitude scientifique, a été adaptée pour estimer, à partir des preuves épidémiologiques et toxicologiques réunies, la probabilité qu'une substance ou un groupe chimique contribue à une pathologie donnée par un mécanisme de perturbation endocrinienne.

Le coût sanitaire et économique de l'exposition aux PE a été estimé pour chaque couple PE-pathologie pour lequel la probabilité d'un lien causal était très élevée (90 à 100 %), élevée (70 à 89 %), modérée (40 à 69 %) ou faible (20 à 39 %). Le poids du PE dans la pathologie a été calculé, de manière habituelle, en multipliant le taux de la pathologie dans la population (sur la base de données d'incidence ou de prévalence pour l'année 2010) par la fraction attribuable aux PE (sur la base de la relation dose-réponse) et la taille de la population. Le coût a été chiffré dans une perspective sociétale, comprenant les coûts directs (dépenses occasionnées par les soins : hospitalisation, frais médicaux, infirmiers, médicaments, matériel médical, etc.) et indirects (liés à la perte de productivité induite par la pathologie).

ESTIMATIONS PRODUITES

Le groupe « pathologies neurodéveloppementales » a conclu que l'exposition précoce aux PBDE et aux organophosphorés altérerait le quotient intellectuel (QI) avec une probabilité élevée à très élevée (entre 70 et 100 %). Le déficit cognitif a été exprimé en termes de points de QI perdus et le retard intellectuel a été défini par un QI < 70. L'exposition aux PBDE a été estimée responsable de 873 000 points de QI perdus (analyse de sensibilité : 148 000 à 2,02 millions) et de 3 290 cas de retard mental (analyse de sensibilité : entre 544 et 8 080 cas). Le coût médian annuel correspondant est de 9,59 milliards d'euros (estimation basse : 1,58 milliards et estimation haute : 22,4 milliards). L'exposition aux organophosphorés a été associée à un coût annuel très élevé de 146 milliards d'euros (entre 46,8 et 195 milliards) dû à 13 millions de points de QI perdus (entre 4,24 et 17,1 millions) et 59 300 cas de retard mental (16 500 à 84 400). L'exposition multiple aux PE a été associée, à un moindre degré, aux troubles du spectre autistique avec une probabilité faible (20-39 %), ainsi qu'au trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, avec une probabilité faible à modérée (20-69 %), les coûts correspondants étant de 199 millions (79,7-399) et 2,4 milliards (1,21-2,86). L'exposition aux phtalates a été associée, avec une probabilité modérée, à l'obésité de l'adulte et au diabète, et les coûts annuels engendrés par 53 900 cas d'obésité et 20 500 nouveaux cas de diabète chez la femme âgée ont été respectivement évalués à 15,6 milliards et 607 millions. Le groupe « obésité et diabète » a par ailleurs attribué une probabilité faible à modérée (20-69 %) au lien entre l'exposition prénatale au BPA et l'obésité de l'enfant et chiffré le coût correspondant à 1,54 milliards. L'exposition au DDE a été associée au surpoids à l'âge de 10 ans avec une probabilité modérée, entraînant un coût de 24,6 millions d'euros, ainsi qu'au diabète de l'adulte avec un coût de 835 millions d'euros.

Le groupe « altérations des capacités de reproduction chez l'homme » a chiffré à 618 000 le nombre de recours annuel à une technique d'assistance médicale à la procréation attribuable à l'exposition aux phtalates, avec une probabilité modérée et un coût associé de 4,71 milliards. Un même niveau de probabilité a été attribué au lien entre l'exposition prénatale aux PBDE et la cryptorchidie (4 615 cas et 130 millions), ainsi qu'au lien entre l'exposition aux phtalates et une concentration plasmatique de testostérone basse chez les hommes de 55 à 64 ans, associée à un coût de 7,96 milliards.

Le poids de l'exposition aux PE dans les pathologies considérées coûterait ainsi au total chaque année 191 milliards d'euros à l'UE (81,8 à 269 milliards selon les analyses de sensibilité). Des séries de simulations par la méthode de Monte-Carlo ont été réalisées en prenant, pour chaque plage de probabilité causale, son point central. Elles aboutissent à une estimation médiane de 157 milliards, correspondant à 1,23 % du produit intérieur brut (PIB) de l'UE. Une estimation proche, de 119 milliards, est obtenue en prenant la borne basse de chaque fourchette de probabilité causale.

Trasande L¹, Zoeller RT, Hass U, *et al.* Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1245-55.

doi: 10.1210/jc.2014-4324

¹ New York University (NYU) School of Medicine, New York, États-Unis.

1. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1256-66.

doi: 10.1210/jc.2014-4323.

2. Legler J, Fletcher T, Govarts E, *et al.* Obesity, diabetes and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1278-88.

doi: 10.1210/jc.2014-4326

3. Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, *et al.* Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1267-77.

doi: 10.1210/jc.2014-4325

EXPOSITION AUX PHTALATES : QUELS ALIMENTS Y CONTRIBUENT LE PLUS ?

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Les volailles, les huiles et autres corps gras ainsi que les produits crémiers sont les types d'aliments qui contiennent couramment du di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) à des niveaux de concentration élevés d'après cette revue de 17 enquêtes de surveillance des aliments.

Poultry, cooking oils, and other fats, as well as cream-based dairy products, are the types of food that most often contain di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) at high concentrations, according to this review of 17 surveys of phthalate concentrations in food.

Classés parmi les perturbateurs endocriniens, les phtalates sont suspectés d'induire un certain nombre d'effets délétères pour la santé, particulièrement en cas d'exposition précoce. L'alimentation est considérée comme la principale source d'exposition aux phtalates de haut poids moléculaire tels que le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP), le di-iso-nonylphtalate (DiNP) et le di-isodécylphtalate (DiDP) utilisés comme plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC). Associés au polymère par des liaisons chimiques non covalentes, les phtalates peuvent s'échapper de ce plastique souple présent à plusieurs étapes de la chaîne de production alimentaire (tubulure du matériel de traite, tapis roulants, gants utilisés pour manipuler les aliments, récipients et ustensiles employés pour leur transformation, films alimentaires, emballages en plastique, etc.). Tenant compte des réglementations propres à chaque pays et de la diversité des pratiques de production et de traitement des aliments, leur degré de contamination par des phtalates est susceptible de varier fortement d'une région à l'autre. Toutefois, la problématique ne connaît pas de fron-

tière à l'ère de la mondialisation du marché agroalimentaire. Elle a donné lieu à un nombre croissant de publications au cours des dernières années, dont 17 enquêtes de surveillance alimentaire (provenant d'Amérique du Nord, d'Asie et d'Europe) qui ont rapporté les niveaux de concentration de différents phtalates dans des aliments de consommation courante. Elles ont été incluses dans cette revue visant à identifier les principaux aliments pourvoyeurs de phtalates parmi 35 enquêtes publiées en anglais entre 1990 et 2013. La sélection a été opérée sur la base de trois critères : méthode d'échantillonnage validée, technique d'analyse spécifique et contrôles qualité. Par ailleurs, les auteurs ont intégré trois études transversales ayant examiné le lien entre le régime alimentaire et le niveau des métabolites urinaires des phtalates, ainsi que trois études (mesure de l'effet, sur le niveau des métabolites urinaires, du remplacement de l'alimentation habituelle par une alimentation végétarienne ou composée de plats à base de produits frais, généralement « bios » et préparés sans contact avec du plastique).



NIVEAUX DE CONTAMINATION DES ALIMENTS

La concentration du phtalate dans l'aliment a été considérée élevée lorsqu'elle atteignait ou dépassait, en moyenne, la limite de migration spécifique de 300 µg/kg, sur la base de la réglementation européenne concernant l'aptitude des matériaux au contact alimentaire. À l'opposé, une concentration moyenne inférieure à 50 µg/kg a été considérée faible. D'une manière générale, le di-iso-butylphtalate (DiBP), le di-n-butylphtalate (DnBP), le butyl-benzylphtalate (BBzP) et le DEHP sont fréquemment détectés dans une grande variété d'aliments (fréquence de détection dépassant 50 % des échantillons analysés), contrairement aux diéthylphtalate (DEP), diméthylphtalate (DMP), di-n-octylphtalate (DnOP) et DiNP (fréquence de détection comprise entre 0 et 49 %). Les enquêtes s'accordent à retrouver des niveaux de concentration élevés de phtalates dans trois types d'aliments : les volailles, les graisses (incluant les huiles, le beurre, la margarine et des corps gras comme le lard) et les produits crémiers. Ainsi, la concentration de DEHP dépasse 300 µg/kg dans plus de la moitié des échantillons de volaille. Les autres phtalates sont généralement présents à de faibles niveaux de concentration, comme dans le porc et le bœuf, qui contiennent du

DEHP à des niveaux variables (quelques valeurs approchent 300 µg/kg dans le porc, et la concentration de DEHP dans le bœuf va de la limite de détection à 1 100 µg/kg dans deux enquêtes canadiennes). Les espèces dominantes dans les graisses sont le DEHP (la concentration moyenne dépasse 300 µg/kg dans plus de la moitié des échantillons, allant de 404 à 5 592 µg/kg), le DnBP et le BBzP (dont les valeurs les plus élevées, dépassant respectivement 3 000 et 11 000 µg/kg, sont mesurées dans des échantillons canadiens). Des concentrations élevées de DEHP (allant de 413 à 1 300 µg/kg) sont retrouvées dans la crème fraîche, tandis que les autres phtalates sont indétectables. Les mesures du DEHP dans la crème glacée approchent ou parfois dépassent 300 µg/kg. Il en est de même dans le fromage, où la concentration du DEHP va de 139 à 2 271 µg/kg, et où d'autres phtalates sont détectés (DEP, DMP, DiNP). Les échantillons de yaourts, lait, œufs, pâtes, nouilles, riz, fruits et légumes ainsi que les boissons sont, d'une manière générale, faiblement contaminés (concentrations < 50 µg/kg). Les produits de la mer, le pain, les céréales et les épices présentent des niveaux de contamination variables selon les rapports.

COHÉRENCE AVEC LES ÉTUDES

Conformément aux données des enquêtes de surveillance, les études épidémiologiques associent la consommation de viandes et d'aliments gras, incluant les produits laitiers, au niveau des métabolites urinaires du DEHP. En revanche, alors que les enquêtes indiquent des niveaux de concentration du DEP faibles dans les légumes et fruits frais, deux études relient leur consommation à l'exposition au DEP. Par ailleurs, la consommation de poisson est associée au niveau du MiBP (métabolite du DiBP) dans deux études tandis que la concentration du DiBP est basse dans les échantillons de produits de la mer analysés dans les enquêtes. Ces incohérences appellent à considérer les sources non-alimentaires d'exposition au DEP et au DiBP, ainsi que l'influence de la préparation du repas (notamment cuisson et assaisonnement), les aliments analysés étant généralement bruts. De plus, à l'intérieur d'une même catégorie alimentaire, certains produits spécifiques, qu'il reste à identifier, pourraient contribuer fortement à l'exposition aux phtalates. Une étude d'intervention montre que le passage d'une alimentation carnée à un régime végétarien strict entraîne une diminution rapide et significative du niveau des métabolites urinaires du DEHP ainsi que des DEP, DnBP et DiBP, mais d'autres modifications des habitudes de vie pourraient participer aux résultats, étant

donné le contexte de l'étude (séjour dans une communauté bouddhiste s'accompagnant d'une probable diminution de l'utilisation de cosmétiques contenant des phtalates de bas poids moléculaire comme le DEP). L'une des deux études dans laquelle les sujets consommaient des produits n'ayant pas été en contact avec des emballages en plastique conclut à une diminution de l'exposition au DEHP tandis que l'autre montre l'inverse, ce qui peut s'expliquer par la découverte, après analyse, de niveaux très élevés de DEHP dans les produits laitiers frais et la coriandre.

Serrano SE¹, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phtalates and diet : A review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health* 2014; 13: 43.

doi: 10.1186/1476-069X-13-43

¹ Center for Child Health, Behavior and Development, Seattle Children's Research Institute, Seattle, États-Unis.

FAUT-IL ABANDONNER LE GAVAGE ORAL POUR ÉTUDIER LA TOXICITÉ DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Appuyé sur une revue des études expérimentales concernant le bisphénol A, cet article plaide pour l'abandon du gavage oral comme méthode d'administration par défaut pour l'évaluation des risques des perturbateurs endocriniens.

Based on a review of experimental studies of bisphenol A, this article argues that oral gavage should be abandoned as the default route of administration for hazard assessment of endocrine disrupting chemicals.

En toxicologie, l'administration intragastrique – à l'aide d'une sonde introduite par la bouche et descendue jusqu'à l'estomac – est communément utilisée pour étudier les effets d'expositions orales à des substances chimiques. Cette méthode, qui permet de contrôler précisément, à la fois la dose administrée et le moment du traitement, est classiquement employée, et parfois requise d'un point de vue réglementaire, pour évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition environnementale à des perturbateurs endocriniens,

même lorsqu'il existe d'autres voies d'entrée dans l'organisme (comme les voies cutanée et respiratoire pour les phtalates présents dans les cosmétiques tels que le diéthylphtalate [DEP]). Concernant le bisphénol A (BPA), pris pour exemple dans cet article, la population est principalement exposée *via* l'alimentation et la boisson. Pour autant, l'administration intragastrique ne constitue pas une méthode d'étude adéquate selon les auteurs, qui développent plusieurs arguments sur la base d'une revue de la littérature.

FAIBLE PERTINENCE DES DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES

Lorsque l'exposition survient avec la prise d'un aliment, la substance est en contact avec les muqueuses buccale, sublinguale, gingivale, palatale et labiale, richement vascularisées et faiblement kératinisées. L'absorption à ce niveau est plus rapide que l'absorption intestinale, et permet à la substance d'échapper à l'effet de premier passage hépatique. Une récente étude chez le chien, comparant l'administration sublinguale de BPA à son administration intragastrique, montre ainsi que la première voie d'administration aboutit à une large présence du produit parent dans la circulation systémique, tandis que 99 % du BPA circulant après administration intragastrique est un métabolite glycoconjugué. Dans une autre étude chez le singe rhésus, moins de 1 % du BPA administré par gavage est retrouvé dans le sang sous forme non conjuguée, alors que la frac-

tion biodisponible s'élève à 7 % quand le BPA est introduit dans un fruit donné aux animaux. L'introduction directe du produit dans l'estomac n'est pas la seule raison pour laquelle les données pharmacocinétiques issues des études par gavage sont peu pertinentes pour l'élaboration des hypothèses et modèles toxicocinétiques. Du fait de la difficulté technique de la procédure et du temps nécessaire, les protocoles se limitent généralement à un seul gavage quotidien. Cette administration en bolus entraîne un pic de concentration plasmatique beaucoup plus rapide, moins élevé et plus bref que l'exposition alimentaire, comme le montre une étude chez la souris (espèce chez laquelle l'absorption orale est moindre que chez le chien ou les primates en raison d'un épithélium buccal plus kératinisé).

STRESS ET COMPLICATIONS PROPRES AU GAVAGE

Une littérature fournie montre que le gavage provoque une réaction de stress rapide et prononcée. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été objectivée

chez la souris par l'augmentation de l'excrétion fécale de corticostérone, et chez le rat par l'augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Certaines études

indiquent que les effets cardiovasculaires surviennent même lorsqu'un petit volume de liquide est administré (contredisant la notion d'un stress lié à un volume excessif) et persistent pendant au moins 1 heure après le gavage. Les changements physiologiques, métaboliques (liés notamment à l'impact sur les systèmes enzymatiques de détoxification), endocriniens et comportementaux induits par le stress sont susceptibles d'interférer avec les effets de la substance à étudier. Le facteur de confusion « stress » peut augmenter le risque de faux positifs (effet attribué à tort à la substance) comme de faux négatifs (effet de la substance masqué par celui du stress). En l'absence de groupes témoins adéquats,

les résultats des études sont ainsi difficilement exploitables : un résultat positif peut seulement être interprété comme le fruit d'une interaction entre le stress induit par le gavage et l'exposition à la substance. Par ailleurs, le gavage entraîne divers états pathologiques et altérations de l'organisme qui en diminuent la valeur. Outre la perforation de l'œsophage ou de l'estomac, le gavage expose à des complications telles que l'introduction accidentelle de liquide dans la trachée et les poumons, une apoptose hépatique, un reflux gastro-œsophagien, une inflammation chronique, des saignements et une perte de poids. Certains rapports font état d'un taux de morbidité dépassant 50 %.

ALTERNATIVES

D'autres façons d'administrer une substance par voie orale existent, en l'incorporant à un aliment, en la dissolvant dans l'eau ou en l'administrant à la pipette. Toutes les méthodes présentent des avantages et des inconvénients qui nécessitent d'être considérés, en gardant en mémoire l'utilisation des données expérimentalement produites. Le gavage peut représenter le meilleur choix dans certains cas et pour certaines substances, mais ne devrait pas être employé pour le BPA et d'autres perturbateurs endocriniens au motif qu'il représente un modèle d'exposition alimentaire humaine, ce que les données ne soutiennent pas.

Par ailleurs, l'intérêt d'alternatives à la voie orale, comme les implants sous-cutanés en silastic ou les pompes osmotiques, mérite d'être examiné, particulièrement quand les sources

d'exposition sont multiples et que l'exposition est chronique. Ces dispositifs permettent de mimer une exposition constante à de faibles doses d'une substance, et de produire des concentrations plasmatiques proches de celles mesurées chez l'homme.

Vandenberg LN¹, Welshons WV, vom Saal FS, Toutain PL, Myers JP. Should oral gavage be abandoned in toxicity testing of endocrine disruptors ? *Environmental Health* 2014; 13: 46. doi: 10.1186/1476-069X-13-46

¹ Division of Environmental Health Sciences, University of Massachusetts – Amherst, School of PublicHealth, Amherst, États-Unis.

POLLUTION LIÉE AU TRAFIC ET DÉVELOPPEMENT D'UNE OBÉSITÉ CHEZ L'ENFANT

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Montrant un effet significatif de la concentration atmosphérique d'oxydes d'azote sur l'évolution de l'indice de masse corporelle entre les âges de 5 et 11 ans, cette étude californienne suggère que l'exposition à la pollution générée par le trafic pourrait favoriser l'obésité infantile.

This study from Southern California shows that atmospheric concentration of nitrogen oxide have a significant effect on growth in BMI between the ages of 5 and 11 and suggest that exposure to traffic pollution promotes childhood obesity.

Si les preuves d'une relation entre la qualité de l'environnement résidentiel et la corpulence s'accumulent, elles proviennent généralement d'études transversales qui n'excluent pas la possibilité d'une causalité inverse : les individus qui se soucient de leur poids n'ont-ils pas tendance à se

concentrer dans des lieux qui leur permettent d'avoir un style de vie actif et une alimentation saine ? Tenant compte des difficultés d'interprétation des travaux dans ce domaine, les auteurs de cette nouvelle étude ont apporté un soin particulier à l'élaboration de leurs modèles statistiques.

CADRE CONCEPTUEL

L'hypothèse à tester était la suivante : la pollution atmosphérique générée par le trafic routier favorise la constitution d'une obésité chez l'enfant.

Sur la base de la littérature expérimentale et épidémiologique existante, les différents mécanismes qui pourraient expliquer que la pollution atmosphérique contribue au développement d'une obésité ont été considérés. L'hypothèse inflammatoire est soutenue par des travaux chez la souris, qui montrent que celles qui reçoivent un régime gras et respirent un air pollué développent une adiposité viscérale et une insulino-résistance plus importantes que des souris témoins nourries de la même façon mais respirant un air pur. Il est par ailleurs envisageable que le mélange de polluants contienne des perturbateurs endocriniens obésogènes. Les affections cardiorespiratoires favorisées par l'exposition à la pollution pourraient limiter l'activité physique et faciliter ainsi la prise de poids, comme le suggèrent des travaux sur l'asthme. En dehors des émissions, le trafic, par son caractère dangereux,

dissuade les déplacements à pied ou à vélo, surtout s'agissant d'enfants, réduisant ainsi leur activité physique. L'insécurité perçue est également source de stress, comme le bruit et les vibrations, et les effets du stress sur le sommeil, le profil de sécrétion du cortisol et les prises alimentaires pourraient favoriser la prise de poids.

Les différentes voies mécanistiques ont été rassemblées en une représentation graphique des facteurs possiblement impliqués dans le lien entre la pollution et l'obésité. Cette représentation a permis d'identifier les facteurs de confusion à prendre en compte et de construire des modèles robustes. L'interprétation des résultats de l'étude s'en trouve facilitée. Ainsi, bien qu'il soit possible que les familles recherchant un mode de vie sain privilégient les zones résidentielles les moins polluées, le poids de cet effet de sélection dans la trajectoire pondérale des enfants a été réduit et l'influence de l'exposition à la pollution est apparue plus clairement.

POPULATION ET DONNÉES UTILISÉES

Les auteurs ont utilisé les données d'une cohorte de 4 550 enfants constituée avec la participation de 45 établissements scolaires du Sud de la Californie. Les enfants ont été inclus en 2002 et 2003 alors qu'ils avaient entre 5 et 7 ans et

leur croissance staturopondérale a été suivie annuellement. Les parents ont rempli un questionnaire détaillé à l'entrée de leur enfant dans la cohorte (portant en particulier sur sa santé respiratoire, ses activités sportives, son exposition à la fumée



de tabac et les caractéristiques du logement) et les informations ont été actualisées à chaque étape du suivi.

Les adresses ont été géocodées et l'environnement résidentiel a été caractérisé en termes de proximité de parcs et d'établissements de restauration rapide, d'offre de programmes récréatifs, de connectivité des rues et d'indice de végétation. Des variables socio-économiques à l'échelon du quartier (proportion de chômeurs, taux de pauvreté et taux de crimi-

nalité) ont également été considérées. L'exposition résidentielle à la pollution liée au trafic a été estimée à l'aide d'un modèle de dispersion des concentrations d'oxydes d'azote (NOx), pris comme indicateur des émissions des véhicules et bien corrélé aux concentrations de monoxyde de carbone, de dioxyde d'azote et de particules fines. La densité du trafic dans un rayon de 150 m autour du domicile a été déterminée sur la base des données de l'année 2000.

INFLUENCE DE L'EXPOSITION À LA POLLUTION

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $16,79 \pm 2,81$ kg/m² à l'entrée et de $19,35 \pm 4,21$ kg/m² cinq ans après. Les analyses avec le modèle de base (incluant le sexe, l'origine ethnique et les variables socio-économiques) montrent que son évolution est influencée à la fois par le niveau des NOx et par la densité du trafic. Cependant, l'effet de la densité du trafic sur la courbe de croissance de l'IMC n'est pas significatif dans le modèle complet prenant en compte l'asthme de l'enfant, le niveau d'études des parents, la langue utilisée pour répondre au questionnaire (anglais ou espagnol), la connectivité des rues, l'indice de végétation et le nombre

d'établissements de restauration rapide dans un rayon de 500 m autour du domicile, ainsi que l'offre de programmes récréatifs dans les 5 km. L'effet du niveau de concentration des NOx demeure en revanche significatif. Il se traduit par une différence de 13,6 % du taux moyen annuel de croissance de l'IMC entre les enfants les moins exposés (concentrations inférieures au 10^{ème} percentile) et les plus exposés (concentrations supérieures au 90^{ème} percentile). L'effet s'accumule dans le temps et aboutit à un écart de 0,4 à 0,5 point de l'IMC aux âges de 10-11 ans. L'absence d'informations concernant l'alimentation des enfants est un point faible de cette étude.

Les auteurs estiment toutefois que l'impact de variables diététiques non contrôlées sur les résultats a été limité, en s'appuyant sur une précédente analyse dans une population d'enfants plus âgés (entre 10 et 18 ans) de la même région,

qui n'a pas montré d'association entre différents indicateurs d'exposition à la pollution et l'apport calorique total ou en chacun des macronutriments.

COMMENTAIRES

Le développement de l'obésité dans la quasi-totalité des pays de la planète est un vrai sujet de santé-environnement, avec un enjeu de santé publique de plus en plus important.

Arnaud Basdevant, nutritionniste à l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et président du Plan National Obésité 2010-2013, considère que l'obésité est une maladie chronique de l'adaptation aux récentes évolutions des modes de vie, une maladie de la transition économique qui touche plus particulièrement les personnes socialement vulnérables. Les modifications de l'alimentation et la réduction de l'activité physique avec leurs déterminants sociétaux, et la prédisposition génétique à la prise de poids, source de différence de susceptibilité individuelle, sont certes des facteurs essentiels, mais les développements récents de la recherche documentent un rôle de l'environnement qui semble largement aussi important.

Les deux études épidémiologiques présentées ici, l'une sur l'effet des NOx atmosphériques chez l'enfant, l'autre sur l'exposition à la lumière la nuit chez les femmes, sont dans la lignée d'autres études de grande qualité – mais qui ont toutes leur point de faiblesse. Ces études, complétées par certaines recherches menées avec des ani-

maux de laboratoire, permettent d'incriminer le stress, le sommeil, certains médicaments, des virus, le microbiote intestinal, l'exposition à des produits chimiques notamment aux perturbateurs endocriniens.

Quel peut donc être le mécanisme biologique de cette association entre l'augmentation de la masse du tissu adipeux et des facteurs environnementaux aussi variés ? Il a été récemment découvert que le tissu adipeux est composé pour un tiers seulement d'adipocytes (susceptibles d'augmenter en volume et en nombre) et pour les deux tiers restants de cellules souches, de lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire, de cellules vasculaires et de terminaisons nerveuses. Ainsi, le stockage des graisses serait l'objet d'un dialogue entre le tissu adipeux et le reste de l'organisme (notamment le système nerveux central et l'intestin, mais aussi le foie, le cœur et les vaisseaux) *via* des messages hormonaux, immunitaires ou nerveux. Cet aperçu de la complexité du phénomène biologique rend plus acceptable pour l'esprit la complexité des causes de l'épidémie d'obésité. C'est un enjeu considérable pour la recherche dans les années à venir.

Jean Lesne

Jerrett M¹, McConnell R, Wolch J, *et al.* Traffic-related air pollution and obesity formation in children: a longitudinal, multilevel analysis. *Environmental Health* 2014; 13: 49.

doi: 10.1186/1476-069X-13-49

¹ Division of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of California, Berkeley, États-Unis.

PRISE DE POIDS PENDANT LA GROSSESSE ET EXPOSITION NÉONATALE AUX POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS

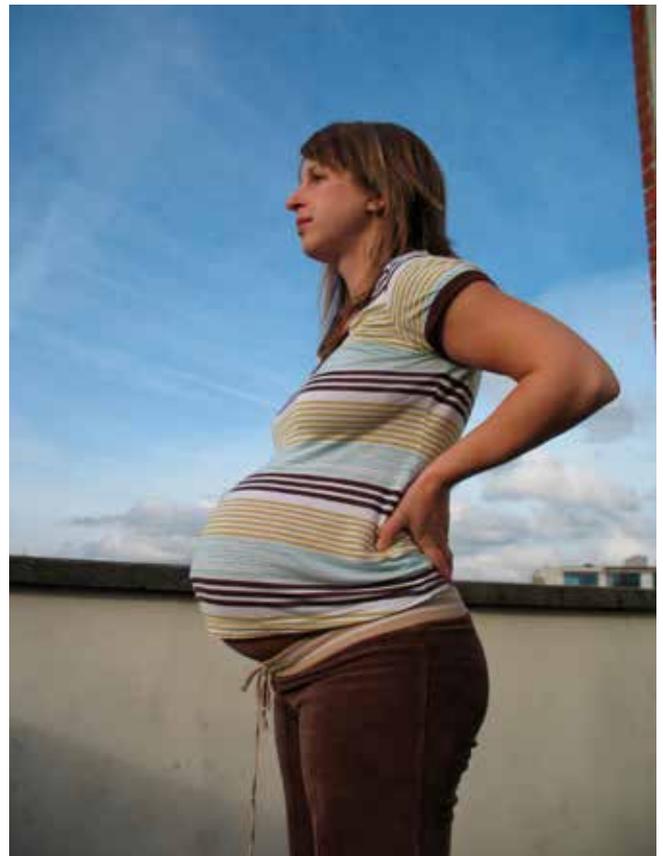
Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Cette étude indique que l'importance de la prise de poids au cours de la grossesse est un déterminant de la charge de l'organisme du nouveau-né en polluants organiques persistants. Elle incite à encourager les femmes à respecter les objectifs de gain pondéral recommandés pour alléger cette charge.

This study indicates that the amount of weight gain during pregnancy determines the burden of persistent organic pollutants in newborns. To lessen this burden, women should be encouraged to follow weight gain guidelines.

Plusieurs études dans la population générale ou chez des personnes obèses ont montré que les variations du poids étaient associées à une modification des concentrations plasmatiques de polluants organiques persistants (POP), qui augmentent en cas d'amaigrissement et diminuent en cas de prise de poids. Ce phénomène est expliqué par le rôle de compartiment de réserve du tissu adipeux pour ces substances toxiques lipophiles qui s'y accumulent. L'inflation du tissu adipeux augmente sa capacité de stockage, tandis qu'une fonte de la masse grasse entraîne le relargage des POP dans la circulation sanguine.

Bien que la grossesse s'accompagne d'une prise de poids plus ou moins importante, l'impact du gain pondéral gestationnel sur l'exposition néonatale aux POP n'a pas encore été beaucoup étudié. Les quelques travaux qui ont examiné son influence sur les concentrations de POP dans le sang et le lait maternels ou dans le sang du cordon ombilical rapportent des résultats variables. L'effet modificateur potentiel de l'indice de masse corporelle (IMC) de pré-grossesse n'a pas été



considéré, alors qu'il l'a été dans cette nouvelle étude. Elle se distingue également des précédentes par la prise en compte des recommandations de l'Institut de médecine de l'Académie nationale des sciences aux États-Unis (IOM), qui préconise une prise de poids gestationnelle comprise entre 11,25 et 15,75 kg pour les femmes ayant un IMC de pré-grossesse dans la norme, plus importante (entre 12,6 et 18 kg) pour les femmes initialement maigres, et plus modeste pour celles qui sont en surpoids (entre 6,75 et 11,25 kg) et obèses (entre 4,95 et 9 kg).

ÉTUDE AU SEIN DU PROJET INMA

La relation entre la prise de poids pendant la grossesse et les concentrations de POP dans le sang du cordon a été explorée dans la cohorte mères-enfants espagnole INMA (*Infancia y Medio Ambiente – Environment and Childhood*)

constituée entre mai 2004 et juin 2007 par le recrutement de 494 femmes au premier trimestre de leur grossesse (entre 10 et 13 semaines d'aménorrhée). Des échantillons de sang du cordon ont pu être prélevés au cours de 325 accouche-

ments : le 4,4'-DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène, métabolite du dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]) était le POP le plus abondant (taux de détection = 99,7 % et concentration médiane = 180 ng/g lipide), suivi par l'hexachlorobenzène (HCB) détecté dans 97,6 % des échantillons (concentration médiane = 50 ng/g) et le bêta-hexachlorocyclohexane (β -HCH : 90,5 % des échantillons, 17 ng/g). Trois polychlorobiphényles (PCB) étaient retrouvés dans plus de 90 % des échantillons : le PCB-153 (concentration médiane = 47 ng/g), le PCB-138 (31 ng/g) et le PCB-180 (27 ng/g). Ces niveaux étaient comparables à ceux mesurés dans d'autres populations européennes au cours de la même période et plus bas que ceux mesurés entre 1996 et 2000, ce qui reflète l'impact des mesures de restriction ou d'interdiction des POP prises depuis plusieurs décennies.

Les polybromodiphényléthers (PBDE) étaient moins souvent détectables que les polluants organochlorés et leurs niveaux de concentration étaient beaucoup moins élevés (le BDE-153 était le congénère le plus fréquent [43 % des échantillons] et

le BDE-209 celui dont la concentration était la plus élevée [en moyenne 4,1 ng/g]). Le gain pondéral gestationnel, défini comme la différence de poids entre la dernière mesure avant l'accouchement et le poids de pré-grossesse déclaré par les femmes était en moyenne égal à $14,1 \pm 5,2$ kg (de -2,9 à +34 kg). Il excédait les recommandations de l'IOM pour 55 % des femmes en surpoids et obèses, et pour 37 % des femmes normopondérales et maigres. À l'inverse, respectivement 9, 30, 14 et 20 % des femmes maigres, normopondérales, en surpoids et obèses avaient pris moins de poids que recommandé.

L'âge maternel, l'IMC de pré-grossesse, la parité, le niveau d'études, la classe sociale et la durée des périodes précédentes d'allaitement ont été considérés comme des facteurs de confusion potentiels, ainsi que l'apport alimentaire en poisson (incluant poisson maigre et gras, thon en boîte et produits de la mer), déterminé sur la base d'un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif.

EFFETS DU GAIN PONDÉRAL

Les analyses mettent en évidence des associations inverses entre le gain de poids durant la grossesse et les concentrations de POP dans le sang du cordon après ajustement sur les facteurs prédictifs identifiés (l'âge, l'IMC de pré-grossesse, le niveau d'études et la consommation de poisson), ainsi que les concentrations maternelles de POP mesurées à l'entrée, indicatives des concentrations de base avant la période de prise de poids importante. Les associations sont significatives pour la somme des PCB, le 4,4'-DDE et le β -HCH et frôlent le seuil de significativité statistique pour l'HCB, tandis qu'il s'agit d'une tendance non significative pour la somme des BDE et le 4,4'-DDT.

Les analyses stratifiées selon l'IMC de pré-grossesse révèlent des tendances variables selon le type de POP pour les enfants nés de femmes maigres : les niveaux de PBDE tendent à diminuer et ceux d'organochlorés tendent à augmenter avec la prise de poids. Dans les autres catégories d'IMC, une relation inverse est observée entre la prise de poids et les concentrations d'organochlorés comme de PBDE.

Les analyses stratifiées selon la concordance entre la prise de poids et les recommandations de l'IOM indiquent que la charge de l'organisme chez le nourrisson est plus importante lorsque les recommandations n'ont pas été atteintes,

que quand elles ont été respectées ou dépassées, avec des différences significatives pour les niveaux d'HCB, de PCB et de 4,4'-DDE. Ces résultats évoquent une mobilisation de la réserve adipeuse chez les femmes initialement maigres et/ou qui ne prennent pas suffisamment de poids au cours de leur grossesse pour faire face aux besoins exigés par le développement du placenta, du liquide amniotique, de l'utérus, du tissu mammaire et du fœtus, en particulier au troisième trimestre de grossesse. Ils soutiennent les recommandations de l'IOM et indiquent que le gain pondéral gestationnel est une covariable à prendre en compte dans les études épidémiologiques examinant les effets de l'exposition aux POP sur la santé des enfants.

Vizcaino E¹, Grimalt JO, Glomstad B, Fernandez-Somoano A, Tardon A. Gestational weight gain and exposure of newborns to persistent organic pollutants. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 873-9.

doi: 10.1289/ehp.1306758

¹ Department of Environmental Chemistry, Institute of Environmental Assessment and Water Research, Barcelone, Espagne.

CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX ET FONCTION REPRODUCTRICE MASCULINE : ANALYSE MULTIPOLLUANTS

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Cette étude, qui se démarque des précédentes par son approche « multipolluants », renforce l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux phtalates et l'altération de certains paramètres de la fonction reproductrice masculine. Elle confirme, par ailleurs, des effets du mercure et du PCB-153 déjà rapportés dans des études épidémiologiques plus classiques.

This study, which stands out from previous ones for its “multipollutant” approach, reinforces the hypothesis of a correlation between exposure to phthalates and changes to some biomarkers of male reproductive function. It also confirms the effects of mercury and PCB-153 previously reported in more conventional epidemiological studies.



L'exposition environnementale aux produits chimiques est suspectée de jouer un rôle dans la baisse de la fertilité masculine constatée depuis plusieurs décennies, même si la tendance au déclin de la qualité du sperme n'est pas unanimement reconnue. Les épidémiologistes se sont emparés de ce sujet de préoccupation et ont mis en évidence des effets de plusieurs substances appartenant à différentes classes sur divers paramètres hormonaux ou spermatiques. La responsabilité d'une substance particulière est néanmoins difficile à établir étant donné la complexité du mélange chimique ambiant et les corrélations entre les substances qui

composent son profil. Une approche « multipolluants » a donc été choisie pour cette étude, dans le but de faire émerger des associations spécifiques entre biomarqueurs d'exposition à des contaminants environnementaux et biomarqueurs de la fonction reproductrice masculine, parmi plus de 300 combinaisons exposition-effet possibles examinées simultanément. Cette démarche s'accorde avec l'évolution des modes de pensée (introduction du concept d'exposome) et des pratiques (développement des techniques de criblage à haut débit) en épidémiologie.

MODÈLE ET DONNÉES UTILISÉS

La régression linéaire multiple par la méthode des moindres carrés partiels a été utilisée pour examiner les relations entre 19 variables explicatives (biomarqueurs d'exposition) et 22 variables à expliquer (biomarqueurs de la fonction reproductrice). Cette méthode présente l'avantage, par rapport à la régression linéaire classique (par la méthode des moindres carrés ordinaire), d'être moins sensible à la multi-colinéarité entre variables explicatives, qui augmente la variance des coefficients de régression et produit des estimations instables et difficiles à interpréter.

Les données entrées dans le modèle provenaient d'une étude multicentrique (Pologne, Ukraine et Groenland) ayant inclus 1 710 couples attendant un enfant, qui avaient été recrutés entre 2002 et 2004 lors d'une visite prénatale dans un établissement participant (hôpital ou clinique). Les futurs pères ont été invités à fournir un échantillon de sang et de sperme et à répondre à un questionnaire relatif à leur mode de vie, ce que 602 d'entre eux ont accepté (206 Ukrainiens, 199 habitants du Groenland et 197 Polonais).

Les contaminants à mesurer dans le sang ont été sélectionnés en fonction du niveau de préoccupation pour leurs effets potentiels sur la santé reproductive, parmi quatre familles : les phtalates à haut poids moléculaire (plusieurs métabolites du di-2-éthylhexylphtalate [DEHP] et du diiso-nonylphtalate [DiNP]), les composés perfluorés (sulfonate de perfluorooctane [PFOS] et acides perfluorooctanoïques [PFOA], perfluorohexanoïques [PFHxS], perfluoronanoïques [PFNA] et perfluorodécanoïques [PFDA]), ainsi que deux autres composés non retenus pour l'analyse du fait d'un taux de détection inférieur à 70 %, les métaux (cadmium, plomb et mercure) et les composés organochlorés (un polychlorobi-

phényle [PCB-153], l'hexachlorobenzène [HCB] et le dichlorodiphényldichloroéthylène [*p,p'*-DDE]).

Les biomarqueurs de la fonction reproductrice appartiennent à six catégories : taux sériques d'hormones sexuelles, caractéristiques du sperme, marqueurs de l'intégrité de la chromatine des spermatozoïdes, marqueurs d'apoptose, sécrétions épидидymaires et des glandes annexes, proportion de spermatozoïdes à chromosome Y. Le modèle a été ajusté sur un jeu de covariables pertinent pour chaque biomarqueur, parmi l'âge, l'indice de masse corporelle, la durée de la période d'abstinence précédant le recueil du sperme, et le moment du prélèvement de sang.

ASSOCIATIONS DÉTECTÉES

Dix associations sont identifiées, dont huit sont retrouvées dans chacune des trois sous-populations dans une analyse de sensibilité, malgré des variations souvent importantes du niveau des biomarqueurs d'exposition (généralement plus élevés chez les habitants du Groenland, surtout pour le mercure et le PCB-153).

La concentration plasmatique de la testostérone totale apparaît inversement corrélée à celle du mono(hydroxy-isononyl)phtalate (MHiNP, métabolite du DiNP) : l'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du MHiNP est associée à une diminution de 6 % de la testostérone ($p = 0,0001$). Une association négative existe également entre la fraction libre de la testostérone et le MHiNP ($p = 0,002$), ainsi qu'avec le mono(-carboxy-isoocetyl)phtalate (MOiCP), autre métabolite du DiNP ($p = 0,043$) : leur augmentation d'un IIQ induit respectivement une diminution de 3 et 2 % de la testostérone libre. Ces résultats sont cohérents avec un effet anti-androgénique du DiNP mis en évidence expérimentalement. Ils

méritent d'être considérés dans la mesure où l'exposition de la population européenne au DiNP a dépassé l'exposition au DEHP qui fait l'objet de restrictions d'utilisation.

La testostérone libre est en revanche positivement associée au niveau du cadmium (augmentation de 5 % pour un IIQ ; $p = 0,029$), mais cette association n'est plus significative dans une analyse de régression linéaire classique avec ajustement sur le taux plasmatique de cotinine. Le tabac étant une importante source de cadmium, leurs effets sont difficiles à démêler. Une étude de toxicité chronique à faible dose chez le rat a néanmoins montré un effet du cadmium sur la testostérone, pour lequel aucun mécanisme n'est connu.

Le mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (MEHHP, métabolite du DEHP) est associé à une diminution du volume de l'éjaculat (-10 % pour une augmentation d'un IIQ ; $p = 0,0008$), ainsi que de son contenu en alpha-glucosidase, sécrétion épидидymaire (-16 % ; $p = 0,0005$). L'étude confirme enfin deux associations qui avaient été auparavant rapportées avec des modèles « simple-polluant/classe » : une association positive entre le mercure et l'inhibine B, produite par les cellules de Sertoli (+11 % par IIQ ; $p = 0,002$), et une association négative entre le PCB-153 et le pourcentage de formes mobiles de spermatozoïdes (-11 % par IIQ ; $p = 0,002$). La principale limite de cette étude est sa nature transversale, avec mesure unique des biomarqueurs. Toutefois, en dehors des phtalates, tous les contaminants considérés sont relativement stables dans le temps, de sorte qu'une détermination ponctuelle peut être considérée comme un bon reflet de l'exposition récente passée.

Lenters V¹, Portengen L, Smit L, *et al.* Phthalates, perfluoroalkyl acids, metals and organochlorine and reproductive function: a multipollutant assessment in Greenlandic, Polish and Ukrainian men. *Occup Environ Med* 2015; 72: 385-93.

doi: 10.1136/oemed-2014-10.2264

¹ Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Pays-Bas.

Pesticides et santé : un nombre de preuves grandissant

Cécile Chevrier¹

¹ Institut recherche santé environnement travail (IRSET)
UMR1085 INSERM
Université Rennes 1
Avenue Pr. Léon Bernard
35043 RENNEX cedex
France

cecile.chevrier@inserm.fr

L'exposition à des pesticides est ubiquitaire et les effets suggérés sur la santé humaine couvrent aujourd'hui de multiples systèmes et organes.

Parmi les molécules chimiques créées pour les activités humaines, les pesticides ont été conçus pour contrôler les systèmes et organismes vivants. Ils permettent ainsi de lutter chimiquement contre des organismes, tels que les herbes, les champignons, les insectes, les rongeurs. Les pesticides sont majoritairement utilisés dans le secteur de l'agriculture mais aussi par d'autres acteurs (collectivités, industries) ainsi qu'en usage domestique, en médecine humaine et vétérinaire. Des préoccupations pour l'environnement et la santé humaine sont ainsi légitimement exprimées depuis plusieurs décennies.

Un grand nombre d'études, françaises et internationales, fait état d'une contamination ubiquitaire de l'environnement par des résidus de pesticides, incluant les eaux, les sols, l'air ambiant, mais aussi l'environnement intérieur. L'Étude de l'alimentation totale française (EAT2), pilotée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), a montré que des résidus de pesticides sont détectés dans un tiers des aliments consommés par les Français (identifiant 73 substances sur 283, avec les outils analytiques aujourd'hui disponibles) [1].

L'exposition humaine est attendue lors des usages professionnels de production ou d'application de ces produits. La population générale est-elle exposée par la contamination des denrées alimentaires, et diverses autres sources telles que la proximité des lieux de vie aux zones agricoles et les phénomènes de déplacement des molécules, les usages réalisés au domicile ou dans les jardins privés pour la lutte contre les insectes nuisibles ou les mauvaises herbes, et certains médicaments antiparasitaires [2]. Les voies d'expo-

sition aux pesticides sont ainsi multiples par ingestion, inhalation ou contact cutané.

Il existe de part le monde une accumulation d'études démontrant la présence et la multiplicité des pesticides dans les prélèvements biologiques de toute la population. Pour la France, il s'agit de la stratégie nationale de biosurveillance prise en charge par l'Institut de veille sanitaire, et d'études épidémiologiques¹ qui incluent des populations potentiellement plus vulnérables face aux agressions exogènes telles que les enfants et les femmes enceintes [3].

Malgré la présence de plus de 500 substances actives autorisées en France, ces données d'imprégnation de la population générale sont actuellement pour l'essentiel orientées vers quelques familles chimiques seulement et la connaissance des déterminants de ces niveaux d'imprégnation est encore insuffisante. Une étude d'intervention² récente nord-américaine a permis de mettre en évidence que les concentrations de métabolites urinaires³ de certains pesticides (2,4-D, insecticides organophosphorés du groupe méthyl) pouvaient diminuer de moitié chez des enfants habitant en zone urbaine ou rurale s'ils consommaient des aliments d'origine biologique, mais pas pour d'autres pesticides (insecticides organophosphorés du groupe éthyl, insecticides pyréthri-

1 L'épidémiologie est l'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies de populations.

2 Ces études ont pour but d'évaluer l'efficacité d'une intervention.

3 Composés issus de la dégradation des substances étudiées (ici les pesticides).

noïdes, métolachlore) confirmant la contribution de sources d'exposition autre qu'alimentaires [4].

La littérature scientifique s'intéressant à l'impact des pesticides sur la santé humaine est dense et les atteintes potentielles sur la santé humaine sont de plus en plus variées. Une expertise collective de l'Inserm a récemment réalisé un bilan mettant en évidence des effets possibles sur la survenue de maladies neurodégénératives et de troubles cognitifs et mentaux, de cancer de différents organes et systèmes, et d'anomalies de la reproduction et du système endocrinien [5]. Ces éléments épidémiologiques sont pour l'essentiel fournis à partir d'études réalisées sur les professionnels exposés aux pesticides ou leurs familles.

Quant aux études s'intéressant à la population générale, la plupart d'entre elles se concentrent sur les premières années de la vie, en s'appuyant sur l'hypothèse que la santé des individus a une composante développementale. Cette année, un certain nombre d'études ont porté sur la famille des insecticides pyréthrinoïdes, qui sont utilisés en substitution aux insecticides organophosphorés, eux-mêmes remplaçant les insecticides organochlorés (ex : DDT, chlordécone). Elles semblent montrer que les enfants actuellement exposés à ces molécules subiraient des baisses de performance cognitive et/ou des modifications comportementales [6-9]. Ces observations n'excluent pas que ces effets, s'ils existent, soient réversibles, et ponctuels tels que ceux qui sont observés chez l'adulte en lien avec une mauvaise qualité de l'air intérieur ou plus simplement avec un facteur de stress ou de fatigue. Bien que préoccupants, ces résultats ne sont pour l'instant pas aussi alarmants que ceux des études sur les insecticides organophosphorés qui suggèrent des mécanismes d'action différents avec un rôle de l'exposition dès la grossesse sur la

santé neuro-développementale, mais aussi la croissance et la santé respiratoire des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans [10,11]. Concernant les insecticides organochlorés pour la plupart interdits dans les pays développés, les populations y sont exposées à des niveaux résiduels de contamination passée mais persistante de l'environnement ; un impact sur la santé humaine n'est pas exclu, en particulier compte tenu de leur potentiel de perturbation endocrinienne. Plusieurs travaux publiés dans l'année suggèrent une altération possible de concentrations hormonales, telles que des hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né de 3 mois lors d'une exposition prénatale au chlordécone [12], certaines hormones sexuelles mesurées dans le sang de cordon suite à l'exposition à l'heptachlore époxyde et l'alpha-endosulfan [13], l'insuline chez les fillettes de 5 ans en association avec une exposition prénatale au DDE et l'hexachlorobenzène [14]. D'autres travaux observent un retard de l'âge à la survenue de la puberté ou de la maturité sexuelle chez les garçons en association avec certains insecticides organochlorés [15], tandis que d'autres n'observent pas de lien avec le surpoids chez les adolescents [16].

Les recherches s'orientent actuellement et nécessairement vers l'identification des mélanges de pesticides présents dans nos environnements. L'étude de l'impact de ces expositions multiples, des interactions éventuelles (entre elles et avec d'autres) et de leur cumul tout au long de la vie sur la santé humaine est un défi majeur pour les futures recherches. Afin d'évaluer au mieux l'impact sanitaire global de l'usage et de la présence ubiquitaire des pesticides, les recherches multidisciplinaires incluant par exemple la toxicologie, l'écotoxicologie et l'épidémiologie doivent être encouragées.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : Aucun

Références

1. Nougadère A, Sirot V, Kadar A, *et al.* Total diet study on pesticide residues in France: levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ Int* 2012; 45:135-50.
2. Deziel NC, Friesen MC, Hoppin JA, Hines CJ, Thomas K, Freeman LE. A review of nonoccupational pathways for pesticide exposure in women living in agricultural areas. *Environ Health Perspect* 2015; 123:515-24.
3. ANSES. *Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France : synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides, ORP.* Rapport scientifique, 2010.
4. Bradman A, Quirós-Alcalá L, Castorina R, *et al.* Effect of organic diet intervention on pesticide exposures in young children living in low-income urban and agricultural communities. *Environ Health Perspect* 2015; 123:1086-93.
5. INSERM. *Pesticides. Effets sur la santé.* Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013.
6. Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, *et al.* Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int* 2015; 82:69-75.
7. Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, *et al.* Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health* 2015; 14:44.
8. Quirós-Alcalá L, Mehta S, Eskenazi B. Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children: NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect* 2014; 122:1336-42.
9. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014; 122:1103-9.
10. Engel SM, Bradman A, Wolff MS, *et al.* Prenatal organophosphorus pesticide exposure and child neurodevelopment at 24 months: an analysis of four birth cohorts. *Environ Health Perspect* 2015; Sep 29.
11. Raanan R, Balmes JR, Harley KG, *et al.* Decreased lung function in 7-year-old children with early-life organophosphate exposure. *Thorax* 2015; Dec 3.
12. Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, *et al.* Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: the Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res* 2015; 138:271-8.
13. Warembourg C, Debost-Legrand A, Bonvallot N, *et al.* Exposure of pregnant women to persistent organic pollutants and cord sex hormone levels. *Hum Reprod* 2015; Oct 22.
14. Tang-Péronard JL, Heitmann BL, Jensen TK, *et al.* Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls. *Environ Res* 2015; 142:407-13.
15. Lam T, Williams PL, Lee MM, *et al.* Prepubertal serum concentrations of organochlorine pesticides and age at sexual maturity in Russian boys. *Environ Health Perspect* 2015; 123:1216-21.
16. Tang-Péronard JL, Jensen TK, Andersen HR, *et al.* Associations between exposure to persistent organic pollutants in childhood and overweight up to 12 years later in a low exposed Danish population. *Obes Facts* 2015; 8:282-92.

EXPOSITION AUX PYRÉTHRINOÏDES ET TDAH : ANALYSE TRANSVERSALE DANS UNE POPULATION D'ENFANTS DE 8 À 15 ANS

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Cette étude dans un échantillon représentatif de la population états-unienne soutient l'hypothèse d'une relation entre l'exposition aux pesticides de la classe des pyréthri-noïdes, dont l'utilisation va croissant, et le trouble comportemental de l'enfant le plus fréquent : le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

This study of a representative sample of the US population supports the hypothesis of a relation between exposure to the increasingly-used pyrethroid pesticides and the most frequent child behavioral disorder, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).



La recherche de facteurs étiologiques du TDAH ayant conduit à suspecter un rôle de l'exposition aux organophosphorés, les deux principaux pesticides à usage domestique de cette classe ont été interdits aux États-Unis en 2000-2001. L'ascension consécutive de la consommation de pyréthri-noïdes les place aujourd'hui au premier rang des insecticides et anti-parasitaires utilisés par le grand public, comme des produits

employés pour les campagnes de désinsectisation et de lutte antivectorielle. De plus, leurs utilisations agricoles augmentent. La toxicité aiguë des pyréthri-noïdes étant moindre que celle des organosphorés, ils sont habituellement considérés comme moins dangereux. Les études expérimentales incitent néanmoins à la prudence. En particulier, la deltaméthrine et la perméthrine stimulent chez la souris l'expression des protéines membranaires du bouton présynaptique qui assurent la recapture de la dopamine, réduisant sa concentration dans la fente synaptique. La densité de ces transporteurs de la dopamine est également augmentée chez certains sujets présentant un TDAH, et le déficit dopaminergique semble jouer un rôle central dans la symptomatologie. Par ailleurs, les souris adultes exposées en période néonatale à des pyréthri-noïdes ont une activité locomotrice augmentée, et les mâles semblent plus sensibles aux effets de l'exposition que les femelles.

Ces données incitent à examiner l'hypothèse d'une relation entre l'exposition aux pyréthri-noïdes et le TDAH chez l'enfant.

POPULATION ÉTUDIÉE

Les auteurs ont utilisé les données de 687 enfants âgés de 8 à 15 ans ayant participé à la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2001-2002, seul cycle ayant comporté à la fois la recherche d'un TDAH et la mesure de biomarqueurs urinaires de l'exposition aux pyréthri-noïdes dans une fraction (34 %) de la population incluse, sélectionnée par randomisation.

La recherche d'un TDAH reposait sur l'administration d'un questionnaire parental (*Diagnostic Interview Schedule for Children* [DISC]) conçu par le *National Institute of Mental Health* pour les études épidémiologiques et cliniques. Le diagnostic de TDAH avait été établi chez 55 enfants en référence aux critères de la version en vigueur du *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM-IV). Les symptômes de

TDAH s'atténuant fréquemment avec l'âge, les auteurs ont considéré que certains adolescents qui avaient été diagnostiqués dans l'enfance pouvaient ne plus remplir ces critères actuellement. Ils ont donc élargi la population

des cas sur la base de la question d'orientation préalable à l'administration du DISC : « *un médecin ou un professionnel de la santé vous a-t-il déjà dit que votre enfant avait un TDAH ?* », à laquelle les parents de 66 enfants avaient répondu oui. Au total, 93 enfants ont été classés comme des cas sur la base du DISC et/ou de la question préalable. Les auteurs ont tenu compte de la possibilité d'erreurs de classement, le profes-

sionnel de la santé ayant établi le diagnostic de TDAH par le passé ayant pu se baser sur des critères moins stricts que ceux du DSM-IV. Des analyses secondaires ont donc été réalisées dans les deux sous-populations.

L'exposition aux pyréthri-noïdes a été estimée selon le niveau de concentration urinaire de l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), métabolite commun à plusieurs pesticides de cette classe, qui était détecté dans 78,9 % des échantillons. La concentration moyenne était égale à 1,14 µg/L et les valeurs aux 10e, 50e et 90e percentiles étaient respectivement de 0,07, 0,29 et 1,94 µg/L.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Le niveau du 3-PBA urinaire a été considéré comme une variable catégorielle (inférieur ou supérieur à la limite de détection) et l'*odds ratio* (OR) de TDAH a été déterminé après ajustement sur la créatininurie et plusieurs facteurs de confusion potentiels donnés par la littérature (sexe, âge, origine ethnique, exposition prénatale au tabac, plombémie, concentration urinaire des métabolites de pesticides organo-phosphorés, niveau de revenus du foyer, couverture santé). Le risque de TDAH apparaît plus que doublé quand le 3-PBA urinaire est détectable : OR = 2,42 (IC95 = 1,06-5,57). L'estimation est voisine dans chacune des deux sous-populations, mais moins précise étant donné les faibles effectifs : OR = 2,37 (IC95 = 0,72-7,84) et OR = 2,10 (IC95 = 0,79-5,61) quand le TDAH est défini, respectivement, sur la base du DISC et de la déclaration des parents. Une tendance dose-réponse est mise en évidence quand le niveau du 3-PBA urinaire est traité comme une variable continue : une multiplication par 10 de la concentration (correspondant approximativement à un passage du 20^e au 80^e percentile) est ainsi associée à une augmentation de 57 % de la prévalence du TDAH (OR = 1,57 [0,88-2,78]).

Des analyses stratifiées selon le sexe montrent que l'association avec un niveau de 3-PBA détectable n'est significative que chez les garçons : OR = 2,95 (1,07-8,08) vs 1,54 (0,32-7,33) chez les filles. La relation dose-réponse n'existe pas chez les filles (OR pour une multiplication par 10 du taux urinaire = 0,91), alors qu'elle est significative chez les garçons (OR = 1,43 [1,05-1,94]). Ces résultats s'accordent avec les travaux expérimentaux qui suggèrent une plus grande susceptibilité des rongeurs mâles.

Les données de l'évaluation objective ont permis d'approfondir l'analyse en examinant les effets de l'exposition

aux pyréthri-noïdes sur chacune des deux composantes du trouble : le déficit d'attention d'une part, et l'hyperactivité/impulsivité d'autre part. L'association apparaît plus forte avec le score d'hyperactivité/impulsivité qu'avec le score d'inattention dans les deux sexes, mais elle n'est pas significative chez les filles.

Les résultats de cette étude nécessitent d'être répliqués avec des améliorations méthodologiques. En particulier, les facteurs génétiques prédisposant au TDAH et d'autres facteurs potentiellement importants comme la qualité de l'alimentation et celle de l'environnement familial et social nécessiteraient d'être pris en compte. La mesure des métabolites urinaires des pyréthri-noïdes devrait être répétée dans le temps pour évaluer l'exposition chronique. Des fenêtres de susceptibilité méritent d'être recherchées en étudiant les effets d'une exposition prénatale ou à d'autres moments critiques du développement cérébral. Seules des études longitudinales permettraient d'établir un lien de causalité, ce qui pourrait avoir un impact important pour la santé publique.

Wagner-Schuman M¹, Richardson J, Auinger P, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environmental Health* 2015; 14: 44.

doi: 10.1186/s12940-015-0030-y

¹ Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, États-Unis.

PESTICIDES ORGANOCHLORÉS ET MATURATION SEXUELLE : ÉTUDE LONGITUDINALE DANS UNE COHORTE DE GARÇONS

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Cette étude contribue à étoffer une littérature encore très limitée concernant les effets des organochlorés sur le développement pubertaire. Elle suggère qu'une exposition environnementale relativement forte à l'hexachlorobenzène et au β -hexachlorocyclohexane retarde l'âge auquel la maturité sexuelle est atteinte chez les garçons.

This study adds to the still limited literature on the effects of organochlorine pesticides on pubertal development. It suggests that relatively high environmental exposure to hexachlorobenzene and β -hexachlorocyclohexane delays the age at which boys reach sexual maturity.

L'hexachlorobenzène (HCB), le β -hexa chlorocyclohexane (β -HCH) et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ont été utilisés comme insecticides ou fongicides pendant plusieurs décennies avant que leur production soit interdite dans la plupart des pays au cours des années 1980. Leur capacité à persister dans l'environnement, leur lipophilie et leur bioaccumulation tout au long de la chaîne alimentaire expliquent que les populations continuent d'y être exposées. De plus, le DDT est toujours employé dans la lutte contre le paludisme, et les HCB et β -HCH sont produits de manière non intentionnelle au cours du processus de fabrication d'autres produits chimiques chlorés.

Chez le rongeur, l'exposition fœtale et postnatale à ces composés organochlorés (ou à leurs métabolites comme le dichlorodiphényldichloroéthylène [p,p' -DDE] pour le DDT)

affecte le déroulement de la puberté dans la descendance mâle (séparation du prépuce et descente testiculaire retardées). Les preuves sont inconsistantes chez l'homme, très peu d'études ayant eu lieu, qui ont abouti à des résultats variables. Ainsi, dans une étude transversale chez des adolescents de 14-15 ans vivant dans la région flamande à forte activité agricole et industrielle, les concentrations plasmatiques d'HCB et de p,p' -DDE (ainsi que de polychlorobiphényles) étaient positivement associées au développement pubertaire. À l'opposé, les auteurs de cet article avaient précédemment montré que l'âge du déclenchement de la puberté était retardé chez les garçons de Tchapaïevsk (ville russe fortement contaminée par des composés organochlorés) présentant les concentrations plasmatiques prépubertaires d'HCB les plus élevées.

NOUVELLE INVESTIGATION DANS LA MÊME COHORTE

Poursuivant ses recherches, l'équipe s'est cette fois-ci intéressée à l'âge d'atteinte de la maturité sexuelle, défini sur les critères suivants : stade 5 (adulte) selon la classification de Tanner pour la pilosité pubienne (P5) et le développement des organes génitaux externes (G5), et volume testiculaire d'au moins 20 ml.

La population étudiée comportait 350 garçons qui avaient été inclus entre 2003 et 2005 aux âges de 8-9 ans dans une étude prospective mise en place à Tchapaïevsk, puis ont été examinés chaque année pendant huit ans par un même médecin (ce qui évite la variabilité inter-observateur dans l'établissement du stade pubertaire).

Les concentrations plasmatiques d'HCB, de β -HCH et de p,p' -DDE ont été mesurées à l'entrée et la population a été répartie par quartile. Pour chacun des trois critères de maturité sexuelle, l'âge moyen auquel il avait été atteint par les garçons les moins exposés (premier quartile de concentration) a été déterminé. Les âges moyens dans les autres groupes ont été comparés à cette valeur de référence, à la recherche d'écart statistiquement significatifs. Cette approche a été choisie tenant compte de l'hypothèse mécanistique d'une perturbation endocrinienne qui pourrait se traduire par une relation dose-réponse non linéaire.

Les modèles ont été ajustés sur les facteurs prédictifs de maturation sexuelle identifiés parmi les données collectées

à l'entrée : âge de la mère à la naissance de l'enfant, poids de naissance et âge gestationnel, durée de l'allaitement, tabagisme parental à la maison, présence du père biologique, niveau de revenus du foyer, niveau d'éducation des parents, apport calorique et en macronutriments sur la base d'un questionnaire de fréquence alimentaire, et niveau de la plombémie chez l'enfant. Les modèles ont également été ajustés sur le niveau des lipides totaux, les auteurs ayant choisi d'utiliser les concentrations d'organochlorés en pg/g de sérum. Des analyses alternatives ont été réalisées avec des

concentrations en ng/g de lipide. Des analyses de sensibilité ont par ailleurs été effectuées avec des modèles incluant l'indice de masse corporelle (IMC) et la taille, qui n'étaient pas contrôlés dans les analyses principales, ces variables à la fois corrélées aux niveaux d'organochlorés et au développement de l'enfant pouvant être des facteurs intermédiaires dans la relation examinée. L'effet d'un ajustement supplémentaire sur l'âge de la mère au moment de ses premières règles a également été évalué.

EFFETS DES ORGANOCHLORÉS

L'étude suggère que l'exposition à l'HCB ainsi qu'au β -HCH retarde l'âge de la maturité sexuelle.

Dans le 3^e quartile de concentration plasmatique d'HCB, les trois critères sont atteints avec des décalages d'âges significatifs par rapport au premier quartile : + 11,2 mois en moyenne pour le stade P5, + 5,64 mois pour le stade G5, et + 5,34 mois pour le volume testiculaire adulte. Des différences significatives sont également observées dans le dernier quartile pour P5 (+ 9,73 mois en moyenne) et le volume testiculaire (+ 5,01 mois). Une tendance dose-réponse est mise en évidence pour ces deux critères.

Pour le β -HCH, les résultats, qui vont tous dans le sens d'un retard, sont cependant moins nets et seulement significatifs pour P5 et G5 dans le 3^e quartile (décalages respectifs de + 8,67 et + 5,69 mois par rapport au premier quartile).

Concernant le p,p' -DDE, les analyses montrent des écarts d'âges minimes et dans l'un ou l'autre sens, sauf dans le dernier quartile où les trois critères sont atteints plus tard, avec un écart à la limite de la significativité pour l'acquisition d'une pilosité pubienne adulte (+ 6,19 mois en moyenne, $p = 0,05$). L'ajustement sur l'IMC et la taille atténue légèrement les effets de l'HCB et du β -HCH sur le volume testiculaire et le développement des organes génitaux externes, et fait disparaître les effets du β -HCH et du p,p' -DDE sur la pilosité, tandis que l'association entre l'HCB et la pilosité persiste.

Ces résultats obtenus dans une population de garçons très exposés ne sont pas forcément pertinents dans un autre contexte : le niveau médian d'HCB était sept fois plus élevé que dans l'étude fl amande et la valeur au 25^e percentile était près de huit fois plus élevée que la médiane dans les enquêtes de biosurveillance aux États-Unis. Par ailleurs, l'étude ne repose que sur une mesure du niveau plasmatique des organochlorés, qui a néanmoins été effectuée à une période prépubertaire potentiellement critique.

Le mécanisme par lequel les organochlorés perturberaient la maturation sexuelle nécessite d'être élucidé : de futurs travaux incluant des dosages hormonaux pourraient y contribuer.

Lam T¹, Williams P, Lee M, *et al.* Prepubertal serum concentrations of organochlorine pesticides and age at sexual maturity in Russian boys. *Environ Health Perspect* 2015; 123: (AOP).

doi: 10.1289/ehp.1409022

¹ Environmental and Occupational Medicine and Epidemiology Program, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, États-Unis.

EXPOSITION NON PROFESSIONNELLE DES FEMMES AUX PESTICIDES EN MILIEU RURAL : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Cette revue de la littérature nord-américaine fait un point des connaissances concernant les sources d'exposition aux pesticides pour les femmes qui vivent en milieu rural mais ne sont pas professionnellement exposées. Vivre avec un conjoint agriculteur et à proximité de zones agricoles conditionne l'exposition des femmes, mais celle-ci reste mal caractérisée et des progrès sont nécessaires.

This review of the North American literature summarizes current knowledge about the sources of non-occupational pesticide exposure of women living in agricultural areas. Living with a farmer or farm-worker and near agricultural zones affects exposure in women, but exposure characterization is limited and additional studies are needed.

Les effets sanitaires des pesticides ont principalement été étudiés dans des populations d'agriculteurs et d'ouvriers agricoles, majoritairement masculines. D'où une relative méconnaissance des effets chez les femmes (en particulier sur la reproduction et le risque de cancers hormonodépendants), ainsi que des voies d'exposition autres que l'exposition professionnelle proprement dite, lors de la préparation

du mélange et de son application. Si ces voies sont probablement annexes pour les travailleurs en contact direct avec les pesticides, elles pourraient expliquer pourquoi certaines études de biosurveillance en population générale montrent que les femmes qui vivent en milieu rural sont exposées à un plus grand nombre de molécules et subissent une exposition plus intense que celles qui vivent en milieu urbain.



COMMENTAIRES

L'idée d'étudier l'exposition des femmes vivant en milieu rural aux pesticides se justifie en effet par le fait que la survenue de différentes pathologies spécifiquement liées au sexe féminin ont été associées à ces molécules.

On retrouve ainsi dans la littérature une augmentation du risque de troubles classiques de la reproduction (principalement dysfertilité et anomalies du développement fœtal), mais aussi une augmentation, pour les enfants exposés *in utero*, des troubles à traduction plus tardive, comme l'atteinte des capacités d'apprentissage ou la sensibilité accrue aux infections virales (survenue d'otites moyennes en particulier). Parmi les pathologies spécifiquement liées au sexe féminin, on a associé les pesticides au risque de cancers hormono-dépendants (sein et ovaire principalement).

Les auteurs de cette revue de la littérature regrettent les insuffisances des études analysées : faiblesse des échantillons, expositions grossièrement caractérisées. La chronologie des publications (cet article a été publié en janvier 2015) aurait pu permettre de citer trois études françaises publiées en 2014 et qui décrivent des

aspects méthodologiques à mettre à profit dans les évaluations d'expositions aux pesticides [1-3].

Pour ce qui est de la pauvreté des données relatives à l'exposition par voie alimentaire, les travaux récents d'une équipe du Muséum d'Histoire Naturelle pourraient permettre de progresser, grâce à l'identification de perturbateurs endocriniens par une méthode qui rend fluorescents de petits organismes aquatiques [4].

Elisabeth Gnansia

1. Blanchard *et al.* Semivolatile organic compounds in indoor air and settled dust in 30 French dwellings. *Environ Sci Technol* 2014; 48: 3959-69.
2. Chevrier *et al.* Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: the PELAGIE mother-child cohort (France). *Environ Int* 2014; 63: 11-8.
3. Jamin *et al.* Untargeted profiling of pesticide metabolites by LC-HRMS: an exposomics tool for human exposure evaluation. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 1149-61.
4. Castillo *et al.* In vivo endocrine disruption assessment of wastewater treatment plant effluents with small organisms. *Water Sci Technol* 2013; 68: 261-8).

Quelles sont ces voies d'exposition et que sait-on de leur contribution à l'exposition des femmes en milieu rural ? Les auteurs de cette revue de la littérature en ont considéré quatre. La première est l'exposition paraprofessionnelle des conjointes d'agriculteurs et d'ouvriers agricoles qui ramènent des vêtements et des chaussures de travail contaminés à la maison (*takehome exposure*). La deuxième est la dérive des pesticides, c'est-à-dire leur transport hors de la surface traitée au cours de l'application (dérive primaire de gouttelettes de pesticides par voie aérienne) ou secondairement (volatilisation depuis la surface traitée ou envol de terre et de poussière végétale). Une troisième voie d'exposition possible

est la consommation d'aliments contenant des résidus de pesticides (notamment autoproduction de fruits et légumes) ou l'ingestion d'une eau contaminée. Enfin, l'exposition aux pesticides non agricoles, utilisés dans la maison ou à l'extérieur, dans le jardin ou la cour, a été considérée. Par ailleurs, les auteurs ont recherché des informations sur le rôle de facteurs pouvant réduire l'exposition paraprofessionnelle (comme se changer ou ôter ses chaussures avant d'entrer dans la maison), l'exposition par ingestion (laver les fruits et les légumes avant de les consommer), ou influencer d'une manière quelconque l'exposition au foyer (habitudes de ménage, d'hygiène, présence d'un animal à la maison, etc.).

LITTÉRATURE EXAMINÉE

Étant donné la diversité des pratiques agricoles et domestiques, la littérature passée en revue a été restreinte aux études réalisées en Amérique du Nord, pour plus de cohérence. Trente-cinq publications (dont 29 relatives à de « grandes » études) ont été sélectionnées, parmi lesquelles 28 rapportaient les résultats d'analyses d'échantillons de

poussière domestique ($n = 24$), d'eau ($n = 2$) ou des deux ($n = 2$). Des échantillons biologiques (urine ou sang) avaient été analysés dans 11 études, dont quatre avaient également utilisé des échantillons environnementaux. Le rôle de l'exposition paraprofessionnelle et celui de la dérive des pesticides avaient été investigués dans 22 études, alors que

les données sur l'utilisation de pesticides à usage domestique et l'exposition par ingestion étaient limitées (respectivement 9 et 4 études). Dix-huit études fournissaient des

données relatives à l'effet de différents facteurs susceptibles d'influencer l'exposition.

SYNTHÈSE ET LIMITES DES CONNAISSANCES

La littérature fournit des preuves d'associations entre le niveau de contamination de la poussière domestique ou le niveau des biomarqueurs urinaires ou sanguins et l'exposition paraprofessionnelle (associations significatives dans 19 études sur 22), ainsi qu'à un moindre degré entre le niveau de contamination de la poussière et la dérive des pesticides agricoles (dans 10 études sur 22) ou l'utilisation de pesticides non agricoles (3 études sur 9).

Les preuves d'un rôle de la voie paraprofessionnelle dans l'exposition des femmes proviennent essentiellement de la comparaison d'échantillons de poussière prélevés dans des maisons habitées par un agriculteur à des échantillons collectés dans d'autres logements. Une association significative est ainsi mise en évidence dans 15 études sur 16. Les résultats issus d'études ayant spécifiquement évalué l'exposition individuelle des femmes par la mesure de biomarqueurs sont moins probants. En particulier, les analyses d'échantillons d'urine prélevés pendant la période d'application des pesticides ne montrent pas d'augmentation des niveaux de biomarqueurs. L'augmentation de l'exposition du conjoint ne semble donc pas déterminante et d'autres facteurs pourraient jouer, comme le fait d'être dehors ou de rester à l'intérieur pendant l'application, ce qui est suggéré par les résultats de deux études. Toutefois, les précisions manquent quant à la quantité de pesticides appliqués et la durée de l'application. Par ailleurs, la fréquence de détection des molécules recherchées dans les échantillons d'urine est souvent faible.

L'exposition résidentielle à une dérive des pesticides était généralement grossièrement évaluée par la proximité de terres agricoles. Les preuves de sa contribution à l'exposition des femmes s'appuient uniquement sur les résultats d'analyses d'échantillons de poussière, qui sont applicables à tous les membres de la famille et reflètent l'exposition chronique. Une élévation des biomarqueurs qui témoignerait d'un épisode récent d'exposition aiguë n'est pas mise en évidence. Néanmoins, comme pour l'impact d'une application de pesticides par le conjoint, celui d'une dérive primaire de pesticides nécessite d'être mieux étudié. Plusieurs para-

mètres doivent être pris en compte, tels que la quantité de produit appliquée, la surface traitée, la méthode d'application, les conditions météorologiques, les propriétés physicochimiques de la molécule et le moment du recueil des échantillons biologiques. Une meilleure connaissance de l'influence respective des phénomènes de dérives primaire et secondaire est également requise. La relation entre l'usage domestique de pesticides et le niveau de contamination de la poussière mérite plus ample exploration, même si l'exposition mixte à des pesticides agricoles et non agricoles en zone rurale complique l'évaluation de leurs contributions respectives. Les données disponibles proviennent d'études réalisées dans des petites populations, qui avaient un autre objectif ; en conséquence, les questions posées étaient peu précises et peu informatives.

Pour la même raison, l'influence de différents facteurs (hygiène, habitudes de vie, etc.) susceptibles de modifier l'exposition ne peut pas être correctement examinée. Les auteurs soulignent aussi la pauvreté des données relatives à l'exposition alimentaire, alors que cette voie pourrait ne pas être négligeable si les femmes consomment des aliments qui contiennent des résidus de pesticides en quantités plus importantes que les produits commercialisés.

Des progrès dans la caractérisation de l'exposition aux pesticides des femmes qui vivent en zone agricole serviraient à la fois la recherche en épidémiologie et la santé publique.

Deziel N¹, Friesen M, Hoppin J, Hines C, Thomas K, Beane Freeman L. **A review of nonoccupational pathways for pesticide exposure in women living in agricultural areas.** *Environ Health Perspect* 2015; 123: 515-24.

doi: 10.1289/ehp.1408273

¹ Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, États-Unis.

3.

MÉTARISQUES

Pollution atmosphérique et santé

Armelle Baeza-Squiban¹

¹ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité
Unité de biologie fonctionnelle et adaptative
UMR-CNRS 8 251
Laboratoire des réponses moléculaires et cellulaires
aux xénobiotiques
5, rue Thomas-Mann
75251 Paris cedex 13
France

baeza@univ-paris-diderot.fr

La pollution atmosphérique, toujours un problème important de santé publique.

La pollution de l'air constitue toujours une préoccupation importante pour la santé publique. L'année 2015 a été marquée par plusieurs événements remarquables. Ainsi pour la première fois lors de la 68^e Assemblée mondiale de la santé qui s'est tenue en mai 2015, a été abordée la problématique des conséquences sanitaires de la qualité de l'air. Elle s'est conclue par l'adoption d'une résolution coparrainée par la France qui vise à inciter les États à agir efficacement pour réduire la pollution de l'air. Ils doivent faire prendre conscience que lutter contre la pollution de l'air permettrait de sauver des vies et de réduire les dépenses de santé.

L'année 2015 a aussi été marquée par la tenue de la COP21 à Paris. L'accord conclu fait référence à la santé ce qui constitue un réel tournant en reconnaissant l'impact du changement climatique sur la santé. Ceci fait écho à l'appel lancé en octobre par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en faveur d'une intervention d'urgence pour protéger la santé face au changement climatique. Dans le domaine de la qualité de l'air, il y a un réel co-bénéfice attendu : la réduction de certains polluants à courte durée de vie (le carbone-suie constituant les particules, l'ozone, etc.) impliqués dans le réchauffement climatique permettrait également de réduire le nombre de décès par cancers, affections respiratoires et maladies cardiovasculaires imputables à la pollution atmosphérique et qui s'élève aujourd'hui à plus de 7 millions de décès anticipés à l'échelle mondiale (OMS).

Afin de tenir compte des dernières avancées de la recherche, l'OMS a lancé en 2015 un programme de révision des valeurs guides de la qualité de l'air extérieur. La recherche est en effet toujours très active dans le domaine des effets sur la santé des polluants atmosphériques. Quelques exemples des thèmes étudiés vont suivre dont certains sont illustrés par les « Brèves » publiées dans *Environnement, Risques et Santé (ERS)* en 2015. Les travaux de recherche visent à progresser sur l'identification de marqueurs d'exposition, des composés/sources les plus impliqués dans les effets sanitaires ainsi que la mise en évidence d'effets extra-pulmonaires et notamment dans des populations sensibles comme les personnes âgées.

Quel biomarqueur d'exposition aux particules ?

Dans un souci de renforcer les associations observées en épidémiologie entre les effets sanitaires et l'exposition aux particules (PM), la possibilité de disposer de biomarqueurs d'exposition¹ pour une meilleure évaluation de l'exposition personnelle reste une préoccupation. La mesure de la charge en carbone dans les macrophages² recueillis

¹ Biomarqueur d'exposition : une substance chimique ou ses produits de dégradation présents dans un organisme permettant de mettre en évidence une exposition actuelle ou passée à cette substance.

² Cellule du système immunitaire qui a pour fonction de phagocyter les débris cellulaires et les pathogènes.

dans des crachats est une piste évoquée et testée depuis plusieurs années et qui a fait l'objet d'une revue critique pour faire le point sur les limites techniques, l'application et la validité [1]. Basée sur la biopersistance³ de la composante carbonée des PM issues des processus de combustion, la mesure de la charge en carbone se fait par visualisation en microscopie optique. Elle pourrait constituer un biomarqueur d'exposition cumulée complémentaire d'autres biomarqueurs urinaires comme le 1-nitropyrene ou la 8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) produit de l'oxydation de l'ADN qui rendent compte d'une exposition récente. L'analyse sur crachats est moins invasive, moins coûteuse et plus rapide que celle des lavages broncho-alvéolaires mais ne permet pas d'échantillonner le compartiment le plus distal de l'appareil respiratoire où se trouvent les PM les plus fines. De plus la variabilité dans la production du crachat et les difficultés méthodologiques pour déterminer la charge et la nature des particules intracellulaires nécessitent des recherches complémentaires pour rendre cette approche applicable.

Les difficultés de cette approche prennent un éclairage particulier à la lecture d'un article récent qui a démontré la présence de nanotubes de carbone⁴ dans les lavages broncho-alvéolaires d'enfants parisiens souffrant d'asthme [2]. Il souligne que la caractérisation des objets carbonés présents dans les macrophages nécessite la mise en œuvre de techniques analytiques très poussées non réalisables en routine. Elle ne peut donc reposer uniquement sur la microscopie optique.

L'utilisation d'un biomarqueur d'exposition basé sur la charge en carbone focalise sur l'implication de la composante carbonée dans les effets sanitaires mais amène à se questionner sur les autres composés potentiellement responsables des effets sanitaires.

Quels composants/sources de PM sont responsables des effets sanitaires ?

À ce jour, on dispose de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales qui soutiennent que les PM aux concentrations ambiantes ont des effets significatifs à court et long terme sur la santé. Par contre la compréhension des

composés et sources de PM responsables des effets sanitaires reste une question clé et de plus en plus de recherches visent à apporter des éléments de réponse comme celle de Bell présentée dans *ERS* en 2015 [3]. Bell montre pour une population de personnes âgées, un lien entre l'hospitalisation pour effets cardiovasculaires et l'exposition à court terme aux PM_{2,5} ainsi que trois composants de ces particules : le carbone-suie, le calcium et le vanadium⁵.

L'identification des composés responsables doit non seulement permettre une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans l'apparition des effets respiratoires et cardiovasculaires, mais aussi permettre de proposer des métriques plus adaptées que la masse globale qui est celle actuellement utilisée dans la réglementation mais qui ne reflète pas la composition des particules et donc leur potentielle dangerosité. Parallèlement il importe de progresser sur les événements en amont, à savoir l'identification des sources sur lesquelles agir pour réduire les émissions, mais aussi sur la compréhension des processus de chimie atmosphérique pour l'élaboration de modèles prédictifs des processus de vieillissement des aérosols tenant compte de l'ensemble des polluants émis (particulaires et gazeux) et des conditions météorologiques. Des interrogations se font jour sur le rôle des particules émises par l'agriculture qui sont constituées de nitrate d'ammonium et de sulfates. Alors que des études épidémiologiques montrent des associations entre ces composés et des effets sanitaires, la plausibilité biologique n'est pas confortée par les études toxicologiques.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'exclure avec certitude une source, un composé ou une classe de taille spécifique comme étant un contributeur possible aux effets des PM à court et long terme. Dans ce contexte a émergé l'idée d'une nouvelle métrique plus intégrative et basée sur les connaissances des mécanismes de toxicité des particules. Il s'agit de la mesure du potentiel oxydant qui rend compte de la capacité des particules à produire des oxydants du fait de leur composition en métaux, composés organiques ou encore de leur taille [4]. Mais compte tenu du nombre limité d'études conduites à ce jour utilisant cette nouvelle métrique, les résultats sont contradictoires et il n'est pas possible à ce stade de tirer des

3 Composé qui ne peut être métabolisé et éliminé de l'organisme.

4 Feuilles de graphène enroulés sur eux-mêmes pour former des tubes creux de grande résistance et dureté.

5 La combustion d'hydrocarbures en est une source importante de ce métal blanc, brillant, dur et ductile.

conclusions définitives sur l'intérêt ou non de cette nouvelle approche.

Pollution et populations vulnérables : les personnes âgées et la survenue d'effets extra-pulmonaires.

Nos sociétés se caractérisent par un vieillissement de la population. La pollution atmosphérique constitue un facteur de risque susceptible d'exacerber des pathologies existantes ou d'altérer l'état de santé des personnes âgées dont les capacités à faire face aux agressions est réduite par le déclin progressif des fonctions biologiques. Une revue publiée en 2015 tente de faire le point sur les polluants les plus critiques pour les personnes âgées en termes de morbidité et mortalité pour causes cardio-respiratoires [5]. Elle souligne que les personnes âgées seraient plus vulnérables aux particules qu'aux autres polluants à court terme. L'exposition chronique augmente l'incidence des patholo-

gies inflammatoires chroniques comme la broncho-pneumopathie obstructive, l'asthme et les bronchites chroniques. Mais les travaux les plus récents tels que ceux rapportés en 2015 dans *ERS* soulignent la possibilité de survenue d'autres effets sanitaires. Ainsi, Ailshire et Crimmins [6] ont montré une relation entre des atteintes de la fonction cognitive des personnes âgées et les concentrations de particules fines. Ces effets pourraient résulter d'une inflammation du tissu cérébral voire d'une translocation des particules les plus fines comme cela a été démontré expérimentalement pour les nanoparticules manufacturées⁶. L'établissement du lien causal entre l'exposition aux particules fines et l'altération des fonctions cognitives nécessitera des recherches expérimentales approfondies et des études épidémiologiques plus nombreuses et plus abouties.

⁶ Matériaux fabriqués par l'homme dont au moins une dimension est inférieure à 100 nm.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : Aucun

Références

1. Bai Y, Brugha RE, Jacobs L, Grigg J, Nawrot TS, Nemery B. Carbon loading in airway macrophages as a biomarker for individual exposure to particulate matter air pollution - A critical review. *Environ Int* 2015;74:32-41.
2. Kolosnjaj-Tabia J, Justo J, Hartmann KB, et al. Anthropogenic carbon nanotubes found in the airways of Parisian children. *EBio-Medicine* 2015; 2:1697-1704.
3. Bell ML, Ebisu K, Leaderer BP, et al. Associations of PM_{2,5} constituents and sources with hospital admissions : analysis of four counties in Connecticut and Massachusetts for persons ≥ 65 years of age. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 138-44.
4. Kelly FJ, Fussell JC. Linking ambient particulate matter pollution effects with oxidative biology and immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1340:84-94.
5. Simoni M, Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Viegi G. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis* 2015 ; 7:34-45.
6. Ailshire J, Crimmins EM. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among older US adults. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 359-66.

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE URBAINE : CORRÉLATIONS ENTRE LES DIFFÉRENTS POLLUANTS DU MÉLANGE

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Les résultats de cette campagne de mesures des polluants atmosphériques dans la ville de Montréal indiquent que la composition du mélange varie de manière importante d'une saison à l'autre et d'un endroit à l'autre. Les corrélations entre les polluants varient également dans le temps et l'espace et aucun polluant ne s'avère un indicateur idéal de la pollution pour les études épidémiologiques. La valeur indicative des oxydes d'azote, et en particulier du NO₂, apparaît toutefois relativement bonne.

The results of this campaign to measure air pollutants in Montreal, Canada, indicate that the composition of the mix varies considerably according to season and neighborhood. Correlations between the pollutants also vary according to time and space and no single pollutant was a perfect indicator of pollution for epidemiological studies. Nitrogen oxide species, and particularly NO₂, seem to be relatively good indicators.

Bien que la pollution atmosphérique urbaine soit un mélange complexe de polluants, les études sur les effets sanitaires de l'exposition à long terme utilisent souvent les données de concentration d'un seul polluant pris comme indicateur du mélange (généralement le dioxyde d'azote [NO₂]), ou s'appuient sur des modélisations de la distribution spatiale de quelques polluants couramment mesurés (le NO₂, les oxydes d'azote [NOX] et le carbone suie par exemple). Les données entrées dans les modèles proviennent de campagnes de mesures ponctuelles (sur 2 semaines habituellement) et ne sont pas forcément représentatives de la variabilité saisonnière ou annuelle.

Ces pratiques peuvent générer des erreurs dans l'attribution de l'exposition, dont l'ampleur est méconnue, qui nuisent à l'établissement de la relation exposition-effet et, in fine, à

la compréhension de l'impact sanitaire de la pollution. Afin d'améliorer la connaissance des relations entre les différents polluants et de leurs variations temporo-spatiales, des mesures de 23 polluants ont été réalisées pendant 34 jours dans la ville de Montréal, au cours de l'hiver (11 jours), de l'été (17 jours) et de l'automne (6 jours) de l'année 2009. Les polluants étaient mesurés simultanément à une fréquence comprise entre 0,5 secondes et 2 minutes, par une station mobile géolocalisée en permanence qui se déplaçait le long d'axes routiers, dans l'est de la ville (où se situe la majorité des sites industriels, notamment pétrochimiques) ou dans sa partie ouest et centre. Pour chaque segment de route et chaque polluant, les valeurs de concentration journalières et saisonnières moyennes ont été calculées, et les corrélations aux autres polluants ont été déterminées.

VARIATIONS SAISONNIÈRES

Les concentrations de tous les polluants étaient plus élevées en hiver qu'en été (jusqu'à 2 fois plus pour les particules ultra-fines [PUF = PM₁]), sauf pour l'ozone (O₃) et les composés organiques volatils (COV : benzène, isopropylbenzène, toluène et xylènes). Les corrélations entre les niveaux du NO₂ et des PUF étaient similaires au cours des deux saisons ($r = 0,71$ en hiver et $0,77$ en été), mais l'augmentation d'1 partie par milliard par volume (ppbv) de la concentration du NO₂ était associée à une plus grande augmentation du nombre des PUF

en hiver (2 281/cm³) qu'en été (1 384/cm³), ce qui signifie que dans les zones où le NO₂ est élevé, les quantités de PUF sont plus importantes en hiver qu'en été.

La corrélation entre le NO₂ et le carbone suie était supérieure en été ($r = 0,80$ versus $0,55$ en hiver) et, à l'inverse des PUF, l'augmentation d'1 ppbv du NO₂ était associée à une plus grande augmentation de la concentration de carbone suie en été (0,181 µg/m³) qu'en hiver (0,059 µg/m³). La concentration médiane de matières organiques était

supérieure en hiver (3 vs 2,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en été) et moins bien corrélée au NO_2 ($r = 0,28$ vs $0,72$ en été). La concentration médiane de composés organiques hydrocarbonés (HOA) était également plus élevée en hiver qu'en été ($0,82$ vs $0,40$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$) mais le coefficient de corrélation était identique pour les deux saisons ($r = 0,53$). Comme pour les PUF, l'augmen-

tation du niveau du NO_2 était associée à une plus grande augmentation de celui des HOA en hiver ($0,035$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$) qu'en été ($0,018$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Ces résultats indiquent que les relations entre le NO_2 et les autres polluants sont sujettes à des variations saisonnières.

CORRÉLATIONS MULTIPOLLUANTS

Sur la base de toutes les mesures (données des 34 jours combinées), l'étude montre des corrélations spatiales élevées (r allant de $0,70$ à $0,99$) entre les différentes espèces d'oxydes d'azote (monoxyde [NO], NO_2 , NOX [$\text{NO} + \text{NO}_2$], composés très oxygénés [NO_z incluant notamment le nitrate de peroxyacétyle, l'acide nitrique et le pentoxyde de diazote] et espèces totales [$\text{NO}_y = \text{NOX} + \text{NO}_z$]). D'une manière générale, le NO et les NO_y sont plus fortement corrélés aux autres polluants que le NO_2 et les NOX , ce qui suggère qu'ils constitueraient de meilleurs indicateurs de la pollution globale. Ainsi, les coefficients de corrélation avec les PUF sont respectivement de $0,63$, $0,80$ et $0,89$ pour le NO_2 , les NOX et le NO comme les NO_y . Les autres polluants issus de la combustion (CO , O_3 , PUF, HOA, matières organiques [MO]) sont bien corrélés avec la plupart des polluants (r compris entre $0,46$ et $0,55$) sauf avec le dioxyde de soufre (SO_2) et les COV dont les émissions sont plus de nature industrielle que liées au trafic routier. Les différentes fractions des matières en suspension (PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$ et PM_1) sont bien corrélées entre elles (r compris entre $0,56$ et $0,85$) et moins bien avec les espèces azotées (r compris entre $0,29$ et $0,59$). Les corrélations spatiales entre les polluants ont été examinées plus précisément dans trois quartiers de la ville offrant des contrastes en termes de sources d'émissions (importances variables du trafic, des activités industrielles et du chauffage

au bois résidentiel). Elles diffèrent notablement d'un quartier à l'autre, mais les espèces azotées sont partout celles qui sont les mieux corrélées aux autres polluants (r compris entre $0,40$ et $0,54$ pour le NO_2 , entre $0,44$ et $0,55$ pour les NOX et entre $0,43$ et $0,54$ pour les NO_y). Les PUF sont relativement bien corrélées aux autres polluants (r compris entre $0,38$ et $0,51$), contrairement aux $\text{PM}_{2,5}$. Si aucun polluant n'apparaît pouvoir jouer le rôle de parfait traceur de la pollution globale, les résultats de cette étude indiquent, dans leur ensemble, que les espèces azotées, faciles à mesurer et couramment disponibles (NO , NO_2 , NOX) peuvent être considérées comme de relativement bons indicateurs, ainsi que, dans une moindre mesure, les PUF.

Levy I¹, Roy A, Mihele C, Lu G, Narayan J, Brook JR. Evaluating multipollutant exposure and urban air quality: pollutant interrelationships, neighborhood variability, and nitrogen dioxide as a proxy pollutant. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 65-72.

doi: 10.1289/ehp.1306518

¹ Air Quality Processes Research Section, Environment Canada, Downsview, Canada.



POLLUTION LIÉE AU TRAFIC ET INFARCTUS DU MYOCARDE : UN RÔLE DU BENZÈNE ?

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Une relation entre les concentrations atmosphériques de benzène et le risque de survenue d'infarctus du myocarde est mise en évidence, pour la première fois, dans cette étude réalisée dans la zone urbaine de Strasbourg, qui en appelle d'autres pour confirmer ses résultats.

A relation between atmospheric concentrations of benzene and the risk of myocardial infarction is demonstrated for the first time in this study conducted in the Strasbourg metropolitan area. Confirmation of these results is needed.

La littérature accumulée depuis une quinzaine d'années soutient fortement l'existence d'une relation entre l'exposition à la pollution générée par le trafic routier et la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM). Si toutes les études ne s'accordent pas sur la responsabilité de chacun des polluants du mélange, une méta-analyse de 34 d'entre elles, publiée en 2012, indique un effet des particules (fractions PM10 et PM2,5), du carbone-suie ou des fumées noires, du monoxyde de carbone (CO), des oxydes d'azote (NOx) et du dioxyde de soufre (SO2). L'association avec les PM10, principalement émises par les véhicules équipés d'un moteur Diesel, est celle qui est la plus couramment mise en évidence. En revanche, l'effet du benzène, contenu dans l'essence, n'a pas été spécifiquement étudié. De rares données en milieu professionnel suggèrent que l'exposition à des niveaux de concentration élevés augmentent le risque d'arythmie cardiaque. Dans le cadre de la pollution liée au trafic, une seule étude, réalisée à Taiwan, rapporte une association entre les concentrations atmosphériques de benzène et la mortalité cardiovasculaire. L'exposition était estimée sur la base des



données d'une seule station de mesure pour l'ensemble de la population résidant dans un rayon de 10 km alentour.

Ce travail est le premier à investiguer les effets du benzène, à côté de ceux des polluants urbains habituellement considérés, sur le risque d'IDM.

POPULATION ET MÉTHODE

L'étude a été menée dans l'agglomération de Strasbourg, qui compte une population d'environ 450 000 habitants et est découpée en 190 îlots de recensement (qui constituent les mailles de base pour les informations démographiques et socioéconomiques). Un total de seize îlots regroupant moins de 250 habitants ont été exclus pour respecter les règles de confidentialité des données recueillies lors des recensements.

Tous les cas d'IDM, fatals ou non, survenus entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2007 chez des sujets âgés de 35 à

74 ans ont été pris en compte. La source était le registre des cardiopathies ischémiques du Bas-Rhin, mis en place dans le cadre du programme MONICA (*Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases*) coordonné par l'OMS (Organisation mondiale de la santé). Ce registre fournit un certain nombre de données individuelles : âge et sexe, antécédents de cardiopathie ischémique et adresse de résidence au moment de l'infarctus. Les adresses ont pu être géocodées pour 2 134 cas (sur 2 141 au total) et l'exposition a été estimée à l'échelon de l'îlot de recensement.

Un modèle de dispersion, alimenté par les inventaires d'émissions, les données atmosphériques de dioxyde d'azote (NO₂), de PM₁₀, d'ozone (O₃), de CO, de SO₂ et de benzène. Sa performance a été testée en comparant les valeurs annuelles moyennes prédites aux données des stations de surveillance pour le NO₂, l'O₃ et le SO₂, et les prédictions horaires et annuelles aux concentrations mesurées par échantillonnage passif en différents lieux et jours de l'année pour les PM₁₀, le NO₂ et le benzène. La modélisation s'est révélée fiable pour tous les polluants à l'exception du SO₂ qui n'a pas été inclus dans les analyses. Les associations entre les niveaux des différents polluants (concentration

moyenne sur 24 heures pour le NO₂, les PM₁₀, le CO et le benzène, valeur maximale d'une moyenne glissante sur 8 heures pour l'O₃) et les IDM ont été examinées à l'aide d'un modèle cas croisé dans lequel les jours témoins étaient les mêmes jours de la semaine du même mois que celui de l'événement. Les jours fériés, les périodes d'épidémies de grippe et les données météorologiques (température et pression atmosphérique maximales, humidité relative moyenne) ont été prises en compte. Les analyses ont été réalisées sans décalage temporel, avec un décalage d'1 jour (indicateurs de pollution du jour précédant l'IDM) et en moyennant les niveaux de polluants du jour et de la veille de l'IDM.

MISE EN ÉVIDENCE D'UN EFFET DU BENZÈNE

L'augmentation d'1 µg/m³ de la concentration atmosphérique de benzène est associée à une augmentation de 10,4 % (IC95 = 3-18,2) du risque d'IDM le même jour. L'excès de risque est également significatif le lendemain (+ 7,2 % [0,3-14,5]) et avec la moyenne des concentrations atmosphériques du jour et de la veille de l'IDM (10,7 % [2,7-19,2]). Les analyses stratifiées selon l'âge et le sexe montrent un effet particulièrement important du benzène sur les IDM touchant des hommes de 35 à 54 ans (augmentation concomitante du risque = 15,3 % [1-31,7]) et des femmes de 55 à 74 ans (+ 29,6 % [10,3-52,2]) en considérant la moyenne du jour et de la veille de l'infarctus.

Les associations avec les autres polluants sont moins fortes et les effets estimés se situent dans les fourchettes données par la littérature. Des associations positives significatives sont observées entre le NO₂ et le risque d'IDM chez les hommes de 35 à 54 ans et entre le NO₂ et les PM₁₀ chez les femmes de 55 à 74 ans. Les résultats concernant le benzène nécessitent d'être reproduits dans d'autres études et expliqués sur le plan mécanistique. Les associations révélées par ce travail

pourraient être dues à un facteur de confusion qui n'a pas été contrôlé, comme le niveau des PM_{2,5}. S'il s'avérait que les concentrations atmosphériques de benzène augmentent le risque de survenue d'IDM, les politiques sanitaires devraient prendre en compte, non seulement les émissions des moteurs Diesel, mais également celles des moteurs à essence.

Bard D¹, Kihal W, Schillinger C, Fermanian C, Ségala C, Glorion S, et al. Traffic-related air pollution and the onset of myocardial infarction: Disclosing benzene as a trigger ? A small-area case-crossover study. PLoS ONE 9(6): e100307.

doi: 10.1371/journal.pone.0100307

¹ Department of Epidemiology and Biostatistics, École des hautes études en santé publique (EHESP), Rennes et Sorbonne Paris Cité, France.

À LA RECHERCHE DES COMPOSANTS ET DES SOURCES DE PM_{2,5} LES PLUS DANGEREUX

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Cette étude dans la population âgée du Connecticut et du Massachusetts, qui repose sur une méthode d'analyse multivariée particulière, participe à l'avancée des connaissances concernant la toxicité cardiovasculaire et respiratoire variable des PM_{2,5} en fonction de leur composition.

This study among the 65-and-older populations of four counties in Connecticut and Massachusetts, based on multivariate time series analyses, helps to advance our knowledge of the variable cardiovascular and respiratory toxicity of PM_{2.5} according to their composition.

De plus en plus de travaux indiquent que la toxicité des particules fines PM_{2,5} dépend de leur composition chimique, variable selon leur origine, ce qui peut expliquer pourquoi les estimations concernant leurs effets sanitaires diffèrent d'un endroit à l'autre, mais aussi d'une saison à l'autre. L'identification des composants des PM_{2,5} qui contribuent le plus à un effet donné permettrait de progresser dans la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents. Il s'agit également d'un champ de recherches important pour la santé publique, qui débouche sur la possibilité de mesures ciblées sur des sources d'émission, au-delà de la simple détermination d'une limite réglementaire de concentration atmosphérique des PM_{2,5}. L'observation d'effets sanitaires pour des niveaux de concentration inférieurs à la limite réglementaire pourrait signifier qu'il n'existe pas de valeur seuil en-dessous de laquelle l'exposition aux PM_{2,5} n'est pas dangereuse, mais elle pourrait aussi s'expliquer par la richesse particulière des PM_{2,5} en certains composants toxiques.

Les possibilités de recherches sont néanmoins limitées par la disponibilité encore réduite des données de spéciation chimique des PM_{2,5}. Ainsi, aux États-Unis, la surveillance de la concentration atmosphérique des PM_{2,5} a été mise en place au niveau national à partir de 1997, et 1 387 stations de surveillance étaient en activité en 2012. À cette date, le réseau de spéciation chimique, qui a commencé à être opérationnel en 1999, ne comportait que 192 stations qui fournissent des données couvrant certaines périodes de l'année seulement.

Une autre approche a été adoptée dans cette étude qui intéresse trois comtés du Connecticut et un comté du Massachusetts. Elle a permis de disposer de pratiquement dix fois plus de données que celles qui auraient été obtenues par le biais du réseau de spéciation des PM_{2,5}. De plus, elle a permis d'examiner le risque d'hospitalisation pour maladie respiratoire ou cardiovasculaire dans la population âgée en fonction de l'exposition à différents constituants mais aussi à différentes sources de PM_{2,5}.

MÉTHODE SUIVIE

Les auteurs se sont procurés les filtres des capteurs de cinq stations du réseau de surveillance nationale des PM_{2,5} pour la période allant d'août 2000 à février 2004. Ces échantillons ont été analysés par fluorescence à rayons X afin de déterminer leur contenu en éléments précédemment identifiés comme potentiellement dangereux : aluminium (Al), brome (Br), calcium (Ca), chlore (Cl), nickel (Ni), potassium (K), soufre (S), silicium (Si), titane (Ti), vanadium (V) et zinc (Zn). Le carbone-suie a été mesuré par réflectance optique.

Les jeux de données chimiques quotidiens ainsi obtenus ont fait l'objet d'une factorisation en matrices positives (*Positive Matrix Factorization* –PMF) qui a permis de quantifier la

contribution de cinq sources : gaz d'échappement, poussière de route/croûte terrestre, combustion d'huiles, sel de mer, sources régionales (centrale thermique à charbon et autres activités).

Des analyses de séries temporelles ont ensuite été réalisées pour estimer les effets à court terme (le jour-même et avec des décalages d'1 ou 2 jours) de l'exposition aux PM_{2,5} (concentration massique), à leurs composants et à leurs sources, sur les admissions hospitalières pour cause respiratoire (bronchopneumopathie chronique obstructive et infections) ou cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiopathie ischémique, événement cérébrovascu-

laire, maladie vasculaire périphérique) dans la population des sujets de 65 ans et plus bénéficiaires de Medicare. Lorsque le modèle à un seul polluant mettait en évidence une asso-

ciation significative avec un composant des PM_{2,5}, sa robustesse était testée par ajustement progressif pour les autres composants introduits un à un.

RÉSULTATS

Respectivement 95 831 et 34 169 admissions pour maladies cardiovasculaires et respiratoires ont été enregistrées pendant la période d'étude. La concentration atmosphérique des PM_{2,5} était en moyenne égale à 14 µg/m³ (valeur médiane : 11,7 µg/m³) et la contribution des sources régionales à la masse totale des PM_{2,5} dominait (40,8 %) devant celles des émissions des moteurs des véhicules (28 %), des produits de combustion d'huiles (13,1 %), de la poussière de route (12 %) et du sel marin (1,75 %). Les analyses montrent une association entre la concentration des PM_{2,5} et les hospitalisations pour maladie cardiovasculaire seulement, et l'effet d'une augmentation du niveau des PM_{2,5} est significatif uniquement le jour-même.

La poussière de route apparaît exercer une influence sur les admissions pour cause cardiovasculaire comme respiratoire. L'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de sa contribution à la masse des PM_{2,5} (1,71 µg/m³) est associée, le même jour, à une augmentation de 2,11 % (IC95 = 1,09-3,15) des admissions pour cause cardiovasculaire et de 3,47 % (IC95 = 2,03-4,94) des admissions pour cause respiratoire, l'effet étant plus prononcé (4,51 % [3,30-6,01]) avec un jour de décalage. Les hospitalisations pour maladie respiratoire paraissent par ailleurs sensibles à la contribution du sel marin.

Trois composants des PM_{2,5} sont associés à la fois aux hospitalisations pour maladie cardiovasculaire et pour maladie respiratoire : le carbone-suie, le calcium et le vanadium. Les analyses montrent, de plus, des associations entre les admissions pour maladie cardiovasculaire et le zinc, et entre les admissions pour maladie respiratoire et les éléments suivants : Al, Cl, Ni, Si et Ti.

Ces résultats, qui ne sont pas forcément généralisables à d'autres sites ni à d'autres périodes, renforcent les preuves d'une dangerosité variable des particules fines selon leur composition et incitent à continuer les explorations en ce sens.

Bell ML¹, Ebisu K, Leaderer BP, Gent JF, Lee HJ, Koutrakis P, *et al.* Associations of PM_{2,5} constituents and sources with hospital admissions: Analysis of four counties in Connecticut and Massachusetts for persons ≥ 65 years of age. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 138-44. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1306656>

¹ Yale University, School of Forestry and Environmental Studies, New Haven, États-Unis.

EXPOSITION PÉRINATALE AUX TOXIQUES ATMOSPHÉRIQUES ET RISQUE DE LEUCÉMIE

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Cette étude alimente l'hypothèse d'un lien entre le risque de leucémie infantile et l'exposition à des niveaux ambiants de polluants atmosphériques toxiques pendant la grossesse – et plus particulièrement au cours du troisième trimestre – et durant la première année de vie.

This study provides support for the hypothesis of an association between the risk of childhood leukemia and exposure to ambient levels of toxic air pollutants during both pregnancy – and more particularly the third trimester – and the first year of life.

Moins de 10 % des cas de leucémie infantile répondent à une cause identifiable (prédisposition génétique, exposition aux rayonnements ionisants ou chimiothérapie), ce qui conduit à poursuivre la recherche d'agents environnementaux susceptibles de favoriser la survenue de ce cancer. Chez l'adulte, l'exposition professionnelle au benzène, au 1,3-butadiène et au formaldéhyde ainsi qu'un emploi dans la production de caoutchouc sont des causes établies de cancers hématopoïétiques. Bien qu'elles soient beaucoup moins nombreuses, les études sur le lien entre l'exposition professionnelle des mères et le risque de leucémie de l'enfant montrent que ce risque est augmenté par un emploi dans l'industrie mécanique et textile, et par l'exposition aux gaz d'échappement des véhicules, aux peintures, pigments, laques, poussières de bois, benzène, toluène et tétrachlorure de carbone.

Les effets de l'exposition maternelle à des niveaux plus faibles de produits chimiques demandent à être explorés étant donné la grande sensibilité du fœtus aux toxiques. Une



dizaine d'études de bonne qualité met en évidence un excès de risque de leucémie aiguë lymphoblastique (qui représente près de 80 % des cas de leucémie infantile) chez les enfants nés de mères très exposées à la pollution liée au trafic, ce qui incite à étudier le rôle de polluants atmosphériques tels que les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui émanent des gaz d'échappement.

ÉTUDE CAS-TÉMOINS EN CALIFORNIE

L'association entre l'exposition aux toxiques de l'air ambiant et le risque de leucémie a été examinée au sein d'une vaste étude californienne en population générale (*Air Pollution and Childhood Cancer Study* [APCC]). Les auteurs ont sélectionné

69 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 46 cas de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) diagnostiqués entre 1990 et 2007 chez des enfants de moins de 6 ans, pour lesquels le certificat de naissance mentionnait une

adresse proche d'une station de mesure des polluants atmosphériques (respectivement moins de 2 km pour les LAL et moins de 6 km pour les LAM). La population témoin comportait 19 209 enfants vivant à moins de 6 km d'une station (dont 2 994 dans un rayon de 2 km).

Sur la période d'étude, le réseau existant en Californie comptait 39 stations, pour la plupart installées dans des zones d'activités industrielles ou agricoles importantes ou près d'autoroutes très empruntées. La surveillance des toxiques atmosphériques (d'une soixantaine en 1990 à 189 en 2007) reposait sur un échantillonnage de 24 heures tous les 12 jours, mais toutes les substances n'étaient pas mesurées à l'année dans chaque station. Sur la base de la classification du Centre international de recherche sur le cancer (Circ), les auteurs ont sélectionné 42 substances cancérigènes avérées ou suspectées, puis ont réduit la liste à celles pour lesquelles des valeurs de mesures pouvaient être attribuées à au moins 20 cas de chaque type de leucémie.

Sur la base de l'âge gestationnel mentionné sur le certificat de naissance, le début de la grossesse a été daté et les périodes des 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres ont été définies. L'exposition moyenne a été calculée pour chaque trimestre (à partir d'au moins une valeur de mesure mensuelle), pour la durée entière de la grossesse, et pour la première année de vie de l'enfant.

Les analyses ont été effectuées avec des modèles ajustés pour l'origine ethnique de la mère, sa nationalité de naissance, l'année de naissance de l'enfant, la parité, et un indice socio-économique de quartier fondé sur sept variables (niveau d'études, revenu médian par foyer, pourcentage de personnes vivant sous le seuil de pauvreté, d'ouvriers, de chômeurs, loyer médian et valeur médiane des logements). Les résultats sont exprimés sous forme de risque associé à une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau d'exposition.

ASSOCIATIONS MISES EN ÉVIDENCE

L'exposition aux HAP totaux (benzo[b] fluoranthène, benzo[k] fluoranthène, indeno[1,2,3-cd]pyrène, dibenzo[a,h] anthracène, benzo[g,h,i]pérylène et benzo[a]pyrène) au cours du 3^e trimestre de la grossesse est associée à une augmentation du risque de LAL : *odds ratio* (OR) = 1,16 (IC95 = 1,04- 1,29). Ce risque est également augmenté par l'exposition, toujours au cours du 3^e trimestre, au benzène (OR = 1,50 [1,08-2,09]), à l'arsenic (OR = 1,33 [1,02-1,73]), au plomb (OR = 1,42 [1,02- 1,96]), au 1,3-butadiène (OR = 1,54 [1,19-1,99]) et au méta/para-xylène (OR = 1,33 [1,05-1,69]).

Le risque de LAM est augmenté avec l'exposition, au 3^e trimestre de la grossesse, au benzène (OR = 1,75 [1,04-2,96]), au toluène (OR = 1,50 [1,04- 2,16]), au méta/para-xylène (OR = 1,37 [1,01-1,85]) et au trichlorométhane (OR = 1,30 [1-1,69]).

Enfin, les expositions au butadiène (OR = 2,35 [1,02-5,39]), au toluène (OR = 2,02 [1,03-3,94]) et à l'ortho-xylène (OR = 1,88 [1,02-3,45]) au cours de la première année de vie de l'enfant sont associées à une augmentation du risque de LAM, tandis que l'exposition au sélénium apparaît augmenter le risque de LAL (OR = 1,53 [1,01-2,32]).

En fin de grossesse, les cellules souches hématopoïétiques quittent le foie et la rate du fœtus pour coloniser la moelle osseuse et le thymus (sites de production respectifs des lymphocytes B et T) et s'y multiplier rapidement. Le déve-

loppement du système immunitaire se poursuit activement après la naissance. Les résultats de cette étude suggèrent que ces périodes constituent des fenêtres de vulnérabilité à l'action de substances toxiques présentes à des niveaux de concentration relativement faibles dans l'air ambiant. Les données en milieu de travail renforcent la plausibilité d'un effet du benzène et du toluène, mais les fortes corrélations entre les concentrations atmosphériques des quatre BTEX dont la source est commune (combustion d'énergies fossiles), ne permettent pas d'identifier le polluant le plus pertinent quant au risque de leucémie. Les associations potentielles avec les HAP, l'arsenic, le plomb, le trichlorométhane et le sélénium, qui n'ont pas été rapportées précédemment, demandent confirmation. Plusieurs faiblesses de l'étude, relatives en particulier à l'évaluation de l'exposition, engagent à une interprétation prudente de ses résultats.

Heck JE¹, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 662-8. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.12.003

¹ Department of Epidemiology, Fielding School of Public Health, University of California, Los Angeles, États-Unis.

FACTEURS INFLUENÇANT L'AÉROSOL DE PARTICULES DANS LES STATIONS DE MÉTRO

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Cette étude dans le métro de la ville de Séoul enrichit les connaissances relatives à la qualité de l'air à l'intérieur des stations souterraines. Les particules y sont principalement composées d'une fraction métallique provenant des tunnels où circulent les rames. L'importance de leur mise en suspension et de leur dissémination dépend du vent induit par le déplacement des rames.

This study in the Seoul subway adds to the knowledge of air quality inside underground stations. Particulates found there are made up of a mainly metal fraction from the tunnels where the trains pass. Their suspension and dissemination vary with the train-induced wind.

Neuf lignes de métro souterraines fréquentées par 7,2 millions de passagers chaque jour sont en fonction à Séoul où plusieurs mesures ont été prises pour améliorer la qualité de l'environnement à l'intérieur des stations. Des portes palières ont ainsi été installées en 2009 le long des quais pour éviter les chutes prioritairement, mais aussi pour diminuer le niveau du bruit et des particules en suspension générés par le trafic des rames. Des graisseurs de rails ont été placés dans les virages serrés afin de réduire la poussière d'abrasion et le bruit dus au frottement des roues sur les rails. Des systèmes de ventilation qui renouvellent l'air par apport d'air frais extérieur ont été

installés, le passage d'un train laveur de rails à haute pression a été programmé quatre fois par an et les rames ont été équipées d'aimants pour récupérer les particules métalliques présentes dans les tunnels.

Ces efforts n'ont cependant pas permis de réduire de manière significative la concentration atmosphérique des PM10. Il s'est révélé nécessaire d'identifier plus précisément leurs sources d'émission et les facteurs qui déterminent leur propagation dans les stations, ce qui a été l'objet de cette étude.



ORIGINE DES PARTICULES

Les PM10 ont été mesurées et analysées en différentes zones de deux stations de deux lignes différentes : le hall d'accès aux voies situé un étage au-dessus, le quai et le tunnel. L'échantillonnage a été effectué à une hauteur de 1,5 m toutes les 30 minutes du lundi au vendredi, entre le 7 et le 11 septembre 2009 dans la première station, et du 28 février au 3 mars 2011 dans la seconde.

La concentration atmosphérique moyenne des PM10 est élevée dans les tunnels (270 µg/m³ dans celui de la première station et 191 µg/m³ dans celui de la seconde), intermédiaire sur les quais (124 et 119 µg/m³) et relativement basse dans les halls (61 et 74 µg/m³). L'analyse heure par heure montre que la concentration des PM10 dans les tunnels varie proportionnellement à la fréquence du passage des rames, les pics étant observés le matin

et en fin de journée. Pendant ces heures de pointe, la concentration des PM10 dans l'air du tunnel est 10 à 16 fois plus élevée que dans l'air extérieur, selon les données de mesure horaires fournies par le système de surveillance de la qualité de l'air de la ville. L'importance du trafic influence également la concentration des PM10 dans l'air des quais et, dans une moindre mesure, dans celui des halls.

La composition chimique est dominée par le fer, qui représente le principal composant des particules collectées dans les trois zones, mais la proportion de fer diminue du tunnel (en moyenne 43,5 %) au hall (34,6 %), tandis que la part des composés organiques volatils (COV) augmente (de 12,09 à 33,7 %), la composition des particules de l'air du quai étant intermédiaire (42,1 % de fer et 27,9 % de COV). Le cuivre est également plus présent dans les particules du tunnel (2,44 %) que dans celles du quai (0,5 %) et du hall (0,26 %), tandis que la proportion des éléments terrigènes (silice, aluminium, calcium, etc.) est plus élevée dans les particules du hall (3,26 %) que dans celles du quai (2,44 %) et du tunnel (2,13 %).

L'ensemble de ces données suggère que les poussières métalliques, qui s'accumulent dans les tunnels, où elles sont produites par la friction entre les roues et les rails, entre les disques et les semelles des freins, et entre les pantographes et les caténaires, sont mises en suspension sous l'effet du vent généré par le déplacement des rames, puis transportées vers le quai et le hall. L'importance du facteur « force du vent », dépendant de la fréquence des passages et de la vitesse des rames, a été vérifiée expérimentalement.

EFFET D'UNE DIMINUTION DE LA VITESSE

Les concentrations de PM10 mesurées dans la seconde station au cours de la période allant du 28 février au 3 mars 2011 dans les conditions habituelles (vitesse de pointe des rames égale à 75 km/h) ont été comparées aux concentrations, mesurées, au cours de la semaine du 7 au 11 mars avec une vitesse maximale limitée à 45 km/h, sauf aux heures de pointe (7h30-10h30 et 17h30-21h) où les conditions normales étaient maintenues. La vitesse moyenne des rames entre deux stations, habituellement égale à 45 km/h, a été ramenée à 40 km/h, et la vitesse du vent a été réduite de 18 % dans le tunnel et de 7 % sur le quai.

Les concentrations moyennes de PM10, qui étaient respectivement de 191, 119 et 74 µg/m³ dans le tunnel, sur le quai et dans le hall au cours de la première période, ont été réduites à 172 µg/m³ (tunnel), 98 µg/m³ (quai) et 70 µg/m³ (hall). Tenant compte de la concentration des PM10 dans l'air extérieur (en moyenne 31 µg/m³ au cours de la première période et 49 µg/m³ au cours de la seconde), l'expérience s'est traduite par une diminution de 43 % du rapport des concentrations (air intérieur sur air extérieur) dans le tunnel,

qui est passé de 6,2 à 3,5. Ce rapport a baissé de 3,8 à 2 sur le quai (- 48 %) et de 2,4 à 1,4 dans le hall (- 40 %).

Les résultats de cette étude ont permis de mettre en œuvre des moyens ayant un meilleur rapport coût/efficacité que ceux qui avaient été développés initialement, ce qui a abouti à une diminution de près de 23 % de la concentration annuelle moyenne des PM10 mesurée dans 125 stations de quatre lignes.

Park JH¹, Woo HY, Park JC. Major factors affecting the aerosol particulate concentration in the underground stations. *Indoor and Built Environment* 2014; 23: 629-39.

doi: 10.1177/1420326X12466875

¹ Department of Railroad Drive and Control, Dongyang University, Corée.

POLLUTION DE L'AIR, PRESSION ARTÉRIELLE ET AVC : ANALYSE DES DONNÉES DE COHORTES EUROPÉENNES DANS LE CADRE DU PROJET ESCAPE

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Deux nouvelles méta-analyses des données de cohortes participant à ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) viennent enrichir les connaissances relatives aux effets de l'exposition à la pollution atmosphérique sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et la pression artérielle. Les résultats de la première renforcent la suspicion d'une nocivité des particules fines même à des niveaux de concentration inférieurs à la valeur limite européenne, et ceux de la seconde suggèrent qu'une exposition importante au trafic routier augmente la pression artérielle.

Two new meta-analyses of data from cohorts taking part in ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) provide further knowledge of the effects of exposure to air pollution on strokes and blood pressure. The results of the first reinforce the suspicion that fine particles are harmful even at concentration lower than the European limits, and those of the second suggest that high exposure to road traffic increases blood pressure.

Les travaux épidémiologiques traitant de la relation entre l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique et le risque d'AVC sont encore rares et peu concluants. Il en est de

même pour les effets de la pollution sur la pression artérielle et le risque d'hypertension (HTA), d'où l'intérêt de ces deux analyses dans une vaste population européenne.

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Le protocole commun à toutes les zones de l'étude ESCAPE comportait la détermination préalable des concentrations annuelles moyennes de particules en suspension (PM_{2,5} et PM₁₀, permettant de calculer la fraction grossière PM_{2,5-10}), d'oxydes d'azote (NO_x) et de dioxyde d'azote (NO₂) à partir de mesures réalisées entre octobre 2008 et avril 2011 selon les zones. Ces données et celles de systèmes d'informations géographiques paneuropéens et locaux ont été utilisées pour développer des modèles prédictifs tenant compte de l'utilisation des sols (*land-use regression [LUR] models*) spécifiques à chaque zone. L'exposition individuelle a été estimée

sur la base de l'adresse de chaque participant au moment de son entrée dans la cohorte. Deux indicateurs d'exposition au trafic routier ont par ailleurs été créés : l'intensité et la charge du trafic. L'intensité se référerait au nombre de véhicules motorisés (quel qu'en soit le type) passant chaque jour sur la route la plus proche du domicile. La charge était le produit de l'intensité du trafic sur toutes les routes importantes (plus de 5 000 véhicules/jour) situées dans un rayon de 100 mètres autour du domicile par la longueur de ces voies dans le périmètre.

ANALYSE DU RISQUE D'AVC

Les données de 11 cohortes mises en place en Finlande, Suède, Danemark, Allemagne et Italie ont été utilisées pour cette analyse longitudinale. Les participants (111 931 au total) avaient été enrôlés entre 1992 et 2007 et suivis jusqu'en 2006 à 2010. Après exclusion des sujets présentant une

maladie cérébrovasculaire ou une coronaropathie à l'entrée, ainsi que des participants pour lesquels toutes les informations nécessaires n'étaient pas réunies, la population analysable s'élevait à 99 446 sujets, parmi lesquels 3 086 avaient

fait un AVC au cours du suivi (seuls les premiers accidents ont été pris en compte).

Les auteurs ont d'abord examiné les associations entre le risque d'AVC et l'exposition à la pollution et au trafic dans chaque cohorte, puis des méta-analyses ont été réalisées en utilisant des modèles à effets aléatoires. Les covariables contrôlées (modèle complet) étaient l'âge, l'année d'entrée dans la cohorte, le sexe, le statut marital et professionnel, le niveau d'études, le tabagisme (statut actuel, nombre d'années pour les fumeurs et ex-fumeurs, et nombre de cigarettes par jour pour les actuels fumeurs), ainsi qu'un jeu de variables socio-économiques à l'échelon de la zone étudiée (revenu moyen, indice de défaveur et taux de chômage).

Aucune relation statistiquement significative n'est mise en évidence dans l'analyse principale. L'effet le plus marqué est celui de l'exposition aux PM_{2,5} : une augmentation de 5 µg/m³ de leur concentration atmosphérique est associée à une augmentation de 19 % du risque d'AVC (*hazard ratio* [HR] = 1,19 [IC95 = 0,88-1,62]). Ce résultat n'est pas modifié par un ajustement supplémentaire sur les facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, HTA, activité physique, consommation d'alcool, indice de masse corporelle [IMC] et taux de cholestérol) : HR = 1,91 (0,96-3,82) dans la sous-population des 24 948 sujets avec informations disponibles. Il apparaît

également robuste à l'ajustement supplémentaire sur l'exposition au bruit et le degré d'urbanisation, ainsi qu'à différentes analyses de sensibilité (dont une excluant la cohorte danoise la plus influente par son importance et une autre restreinte aux sujets n'ayant pas déménagé au cours du suivi).

Des effets modificateurs de l'âge et du tabagisme sont observés. L'association entre l'exposition aux PM_{2,5} et le risque d'AVC devient ainsi significative dans la population âgée de plus de 60 ans (HR = 1,40 [1,05-1,87] pour une augmentation de 5 µg/m³) et chez les sujets n'ayant jamais fumé (HR = 1,74 [1,06-2,88]).

Les auteurs ont examiné la relation pour des niveaux de concentration des PM_{2,5} inférieurs à la limite donnée par la directive européenne sur la qualité de l'air (moyenne annuelle : 25 µg/m³). Des modèles à seuils ont été utilisés et trois valeurs seuils ont été définies : 15, 20 et 25 µg/m³. Les niveaux d'exposition étaient trop élevés dans les trois cohortes italiennes et l'une des deux cohortes allemandes, qui ont été exclues de l'analyse. Dans la population restante (*n* = 73 446), incluant des sujets dans la catégorie d'exposition la plus basse, une augmentation de 5 µg/m³ des PM_{2,5} est associée à une augmentation de 33 % du risque d'AVC (HR = 1,33 [1,01-1,77]).

EFFETS DE L'EXPOSITION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

Cette analyse transversale des effets de l'exposition à la pollution sur la pression artérielle[#] a inclus les données de 13 cohortes constituées en Finlande, Norvège, Suède, Pays-Bas, Allemagne, Suisse et Espagne, incluant un total de 113 926 participants. La pression artérielle (PA) avait été mesurée en position assise à au moins deux reprises à deux minutes d'intervalle dans toutes les cohortes sauf une dans laquelle une seule mesure avait été effectuée. L'hypertension artérielle (HTA) était définie par une PA systolique (PAS) ≥ 140 mmHg, une PA diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg, ou la prise d'un traitement antihypertenseur. Elle concernait 36 % de la population. Les effets de l'exposition à la pollution sur la PA ont été évalués séparément chez les participants prenant un traitement (13,1 % de la population) et ceux qui n'étaient pas traités.

Comme dans le précédent travail, les auteurs ont procédé à des analyses individuelles, cohorte par cohorte, avant de pratiquer des méta-analyses à l'aide de modèles à effets aléatoires. Le modèle complet incluait l'âge, le sexe, l'IMC, le statut tabagique actuel et le nombre de paquets-années, l'exposition au tabagisme passif, la consommation d'alcool,

le niveau d'activité physique, le niveau d'études et le statut professionnel (en activité, chômeur, au foyer, retraité).

La PAS et la PAD tendent à augmenter avec l'augmentation de l'exposition aux particules mais aucune association n'est statistiquement significative. Une augmentation de 5 µg/m³ de la concentration atmosphérique des PM_{2,5} est ainsi associée à une augmentation de la PAS de 0,98 mmHg (IC95 = - 0,35- 2,31) chez les participants prenant un traitement antihypertenseur et de 0,20 mmHg (IC95 = - 0,76-1,16) chez les participants n'en prenant pas. Une tendance inverse est observée entre l'exposition aux oxydes d'azote et la PAS (- 0,29 mmHg [- 0,70-0,12] pour une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration atmosphérique des NO₂ dans la population non traitée).

Les effets de l'exposition au trafic sont plus clairs que ceux de l'exposition aux polluants. Une association est ainsi identifiée entre la charge du trafic dans un rayon de 100 mètres autour du domicile et la PA, uniquement dans la population non traitée : la PAS et la PAD augmentent respectivement de 0,35 (0,02-0,68) et 0,22 (0,04-0,40) mmHg par incrément de 4 x 10⁶ véhicules x m/jour. L'*odds ratio* d'HTA est égal à 1,05 (IC95

= 0,99-1,11). Ces résultats résistent à un ajustement supplémentaire sur les niveaux des différents polluants mesurés, le niveau socio-économique du quartier et l'intensité du bruit lié au trafic (estimations en façade de la résidence). Ils amènent à évoquer un effet de polluants directement émis par les véhicules, comme les particules ultrafines, pour lesquels l'exposition n'a pas été modélisée.

Staffoglia M¹, Cesaroni J, Peters A, *et al.* Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 919-25.

doi: 10.1289/ehp.1307301

¹ Department of Epidemiology, Lazio Regional Health Service, Rome, Italie.

Fuks KB¹, Weinmayr G, Foraster M, *et al.* Arterial blood pressure and long-term exposure to traffic-related air pollution: an analysis in the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2014; 122: 896-905.

doi: 10.1289/ehp.1307725

¹ IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Düsseldorf, Allemagne.

EXPOSITION AUX PARTICULES FINES ET FONCTION COGNITIVE DANS LA POPULATION VIEILLISSANTE

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Alors que la population âgée vivant dans de grandes métropoles augmente rapidement, cette étude alimente l'hypothèse d'une contribution de la pollution particulaire au déclin cognitif lié à l'âge.

While the number of older people living in large cities is increasing rapidly, this study supports the hypothesis that particulate pollution hastens age-related cognitive impairment.

La recherche sur les effets de l'exposition aux particules en suspension dans l'air ambiant commence à fournir des arguments indiquant son impact sur la santé et le fonctionnement du cerveau. Des études chez l'animal et l'homme montrent ainsi un lien entre l'exposition à une forte pollution et l'inflammation du tissu cérébral ou l'accumulation de dépôts amyloïdes. L'exposition aux particules pourrait par ailleurs

nuire à la vascularisation cérébrale, et le cerveau vieillissant pourrait y être particulièrement sensible.

Cette analyse transversale de la relation entre l'exposition résidentielle aux PM_{2,5} et la fonction cognitive vient étoffer une littérature épidémiologique naissante. Elle présente l'intérêt d'avoir été conduite dans un vaste échantillon représentatif de la population étatsunienne âgée de 50 ans et plus.

POPULATION ET DONNÉES UTILISÉES

La population de départ était celle des 18 575 sujets ayant participé à l'étude nationale *Health and Retirement Study* (HRS) en 2004. Les auteurs ont exclu les répondants ayant déclaré un antécédent d'accident vasculaire cérébral, ceux qui résidaient dans un secteur de recensement éloigné de plus de 60 km d'une station de surveillance de la qualité de l'air ou dont l'adresse ne pouvait pas être rapportée à un secteur de recensement, ceux pour lesquels toutes les informations nécessaires à l'analyse n'étaient pas réunies, et ceux qui avaient eu besoin de l'assistance d'un proche pour répondre aux questions. L'échantillon final comportait 13 996 sujets (56 % de femmes) âgés de 50 à 102 ans (âge moyen : $64 \pm 10,4$ ans). L'évaluation cognitive reposait sur un questionnaire validé pour les enquêtes en population générale

et avait été réalisée en face à face (dans 72 % des cas) ou par téléphone. Les questions permettaient de mesurer la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, l'orientation temporelle, les connaissances et les capacités de langage. Les auteurs ont considéré le score total (sur 35 points) et deux sous-scores : de mémoire épisodique (sur 20 points) et d'état mental (sur 15 points).

L'exposition aux PM_{2,5} (concentration annuelle moyenne pour l'année 2004) a été estimée à l'échelon du secteur de recensement sur la base des données de mesures fournies par les stations de surveillance de la qualité de l'air présentes dans un rayon de 60 km autour du point central du secteur de recensement.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Quatre catégories d'exposition ont été définies, correspondant aux quartiles de la concentration des PM_{2,5}, qui allait de 4,5 à 20,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Du premier au dernier quartile, la concentration moyenne des PM_{2,5} était respectivement égale à $8,9 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $11,1 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $13 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $15,4 \pm 1,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Des modèles de régression multiniveaux ont été utilisés pour tenir compte du regroupement des participants au sein des secteurs de recensement (chacun des 4 577 secteurs comptait en moyenne 3 participants). Différentes covariables sociodémographiques (âge, sexe, origine ethnique) et socio-économiques (niveau d'études atteint, statut professionnel, niveau de revenus) ont été prises en compte, ainsi

que le statut tabagique (non-fumeur, ex-fumeur ou actuel fumeur).

L'analyse montre que le score cognitif total moyen est significativement inférieur dans les deux derniers quartiles de concentration des PM_{2,5} par rapport au premier, pris pour référence, mais la relation n'est pas linéaire : la différence est plus importante entre le troisième et le premier quartiles (coefficient bêta = -0,43 [IC95 = -0,63, -0,23]) qu'entre le quatrième et le premier ($\beta = -0,26$ [IC95 = -0,47, -0,05]), l'écart entre les troisième et quatrième quartiles n'étant pas significatif ($\beta = -0,17$ [IC95 = -0,37, 0,03]). Les résidents des secteurs les plus pollués présentent les performances cognitives de sujets ayant 1,7 à 2,8 ans de plus.

L'analyse de la relation entre l'exposition aux PM_{2,5} et chacune des deux composantes du score cognitif indique que l'altération des performances porte essentiellement sur la mémoire épisodique ($\beta = -0,35$ [-0,51, -0,19] et -0,17 [-0,33, -0,01] respectivement dans les troisième et quatrième quartiles) tandis que les scores d'état mental ne sont pas significativement moins bons dans les zones les plus polluées.

L'ajustement supplémentaire sur la durée de résidence dans le secteur de recensement ne modifie pas les résultats. Il en est de même après inclusion dans les modèles de variables sanitaires potentiellement confondantes (indice de masse corporelle et diagnostics médicaux d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, de diabète, cancer et maladie pulmonaire). Par ailleurs, l'étude ne montre pas d'interactions significatives entre le niveau des PM_{2,5} et les facteurs socio-démographiques et socio-économiques pris en compte.

D'autres facteurs potentiellement importants, comme la qualité de l'alimentation ou le niveau de stimulation cognitive, n'ont toutefois pas été considérés. L'étude présente également des limites inhérentes à la population incluse : la HRS ne couvre pas la population âgée institutionnalisée et les données des participants n'ayant pas pu répondre directement n'ont pas été analysées. L'exposition individuelle aux PM_{2,5} était estimée sur la base de leur niveau de concentration dans l'air extérieur, sans tenir compte de l'exposition en d'autres lieux (au travail, sur la route, à la maison, etc.). Toutefois, près de la moitié de l'échantillon de population inclus n'avait pas d'activité professionnelle et des études ont montré que les niveaux de PM_{2,5} dans l'air extérieur étaient bien corrélés aux niveaux dans l'air intérieur et que leur variabilité spatiale dans une même zone urbaine était relativement faible.

Le caractère transversal de l'étude ne permet pas d'établir un lien causal entre l'exposition aux PM_{2,5} et une altération des fonctions cognitives, ce qui nécessite la poursuite des travaux. Il reste également à identifier les composants des particules qui pourraient contribuer au déclin cognitif lié à l'âge.

Ailshire J¹, Crimmins EM. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among older US adults. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 359-66.

doi: 10.1093/aje/kwu155

¹ University of Southern California, Devis School of Gerontology, Los Angeles, États-Unis.

FRÉQUENTATION PRÉCOCE DE LA PISCINE ET RISQUES DE SENSIBILISATION ET D'INFLAMMATION DES VOIES AÉRIENNES

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

Des débuts à la piscine avant l'âge de 3 ans augmentent le risque ultérieur de sensibilisation aux acariens et d'inflammation des voies aériennes inférieures, facteurs prédictifs de rhinite allergique et d'asthme, selon cette étude longitudinale. Ses résultats indiquent l'importance de minimiser l'exposition des très jeunes enfants au chlore et à ses sous-produits en réglementant strictement leur utilisation ou en employant d'autres méthodes de désinfection.

This longitudinal study shows that introduction to swimming pools before the age of 3 increases the subsequent risk of sensitization to dust mites and inflammation of the lower airways, which are predictors of allergic rhinitis and asthma. Its results show the importance of minimizing exposure of very young children to chlorine and its by-products by a strict regulation of these chemicals or the use of alternative disinfection methods.



Quelques études suggèrent que les très jeunes enfants qui vont à la piscine ont un risque accru de dermatite atopique et de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison, deux manifestations d'une entrée dans la « marche allergique » qui fait craindre la survenue ultérieure d'une rhinite et d'un asthme. L'importante augmentation de la prévalence de ces maladies dans les pays développés a donné lieu à l'hypothèse hygiéniste qui met en cause le manque d'exposition à certains agents microbiens au cours du processus de

maturation du système immunitaire. Cette hypothèse peine toutefois à être confirmée et une autre émerge, qui pointe l'agression des barrières épithéliales par des facteurs environnementaux, favorisant la pénétration d'antigènes qui sont capturés par les cellules dendritiques, lesquelles engagent une réponse immunitaire de type allergique. L'exposition au chlore et à ses sous-produits comme les chloramines, dotés d'un fort pouvoir oxydant et capables d'ouvrir les jonctions intercellulaires, pourrait alors expliquer que des débuts

précoces en piscine promeuvent le développement de maladies allergiques. Des expositions répétées au chlore seraient nécessaires – ce qui suppose un certain nombre d'heures cumulées à la piscine – ainsi qu'une exposition concomitante et suffisante à des allergènes – ce qui est le cas avec les acariens présents toute l'année dans l'environnement, contrairement aux pollens.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

L'étude a été mise en place dans 30 écoles de Bruxelles et de Liège : les parents de 839 enfants de grande section de maternelle ont reçu un questionnaire relatif aux caractéristiques sociales et médicales de la famille, à l'environnement domestique et résidentiel et aux activités récréatives de l'enfant en piscine (âge auquel l'enfant a commencé à s'y rendre régulièrement et fréquence des séances). Le questionnaire et le consentement ont été retournés par 430 parents dont les enfants ont été examinés entre décembre 2007 et mars 2008 (âge moyen : 5,7 ans). L'examen comportait le dépistage d'une sensibilisation aux acariens, aux pollens et au chat par un test Rhinostick et la mesure de la concentration du monoxyde d'azote exhalé (eNO), marqueur de l'inflammation des VAI. Les investigateurs sont retournés dans les écoles deux ans après : 128 enfants en étaient partis et l'accord à participer au suivi a été obtenu pour 236 des 302 enfants restants. La population finale se composait de 196 enfants qui ont pu être réexaminés entre décembre 2009 et mars 2010 (âge moyen : 7,7 ans), les parents ayant de nouveau répondu aux ques-

L'influence d'une fréquentation de la piscine avant l'âge de 3 ans sur la sensibilisation à des allergènes respiratoires et sur l'inflammation des voies aériennes inférieures (VAI) a été examinée dans cette étude longitudinale, qui se démarque des précédentes, toutes de type transversal.

tions relatives à la fréquentation des piscines, aux expositions domestiques de l'enfant (dont animaux, fumée de tabac, eau de Javel) et à son état de santé (notamment diagnostic médical d'eczéma, de rhinite allergique et d'asthme).

Des 196 enfants, 140 avaient débuté la piscine avant l'âge de 3 ans, la popularité des activités aquatiques pour les très jeunes enfants rendant difficile le recrutement de témoins. Outre la petite taille de l'échantillon, et en particulier du groupe témoin, l'étude est limitée par le manque de données de concentration des produits chlorés dans l'eau et l'atmosphère des piscines fréquentées par les enfants. En Belgique, la réglementation relative aux piscines publiques (toutes couvertes dans le secteur étudié) impose une concentration de chlore libre dans l'eau comprise entre 0,5 et 1,5 ppm, et des concentrations inférieures à 0,8 ppm pour le chlore combiné dans l'eau et à 500 µg/m³ pour la trichloramine dans l'air. Par ailleurs, dans la zone de l'étude, les concentrations de chlore dans l'eau du robinet sont très faibles (moyenne : 65 µg/l) et la concentration de trihalométhanes ne dépasse pas 10 µg/l.

EFFETS DE L'EXPOSITION PRÉCOCE

Les deux groupes étaient comparables à la base en termes de prévalence de la sensibilisation aux acariens (13,6 % chez les enfants ayant débuté la piscine avant l'âge de 3 ans *versus* 14,3 % dans le groupe témoin), aux pollens (respectivement 17,9 et 16,1 %) et au chat (respectivement 8,6 et 12,5 %). La prévalence des maladies respiratoires était également comparable mais les enfants ayant fréquenté tôt la piscine avaient plus souvent fait l'objet d'un diagnostic d'eczéma : 32,1 % vs 16,1 %, *odds ratio* (OR) = 2,91 (IC95 : 1,23-6,89) après ajustement sur la présence d'ainés, d'animaux de compagnie, de moisissures dans la chambre et le tabagisme parental, parmi 17 variables dont l'influence a été examinée. Par ailleurs, une valeur d'eNO élevée (> 15 ppb) reflétant une inflammation des VAI était plus souvent observée dans le groupe témoin (23,2 % vs 12,1 %) sans différence statistiquement significative après ajustement sur la prématurité,

les animaux domestiques, les ainés, la fréquentation d'une crèche et une alimentation comportant du lait cru.

Le suivi montre que le risque de développer une sensibilisation aux acariens inexistante deux ans plus tôt est significativement plus important chez les enfants ayant débuté la piscine avant l'âge de 3 ans : OR = 2,93 (IC95 : 1,14-7,55) après ajustement sur la prématurité et la présence de moisissures dans la chambre. Il en est de même pour le risque d'eNO élevé : OR = 4,54 (IC95 : 1,48-13,9) après ajustement sur la prématurité, les ainés, les moisissures, l'utilisation d'eau de Javel, le tabagisme pendant la grossesse, les allergies parentales et le tabagisme parental. Ces associations apparaissent indépendantes l'une de l'autre : l'OR de sensibilisation aux acariens est très peu affecté par l'exclusion des enfants présentant un eNO élevé et vice-versa. Par ailleurs, elles ne sont pas affaiblies par l'exclusion des enfants avec une histoire d'eczéma

atopique, plus nombreux dans le groupe « piscine avant l'âge de 3 ans » à la base. La survenue d'un excès de risque significatif de sensibilisation aux acariens et d'inflammation des VAI dans ce groupe par rapport au groupe témoin entre les âges de 5,7 et 7,7 ans n'aurait pas été détectée en comparant leurs prévalences dans les deux groupes à l'âge de 7,7 ans, ce qui montre l'intérêt d'une analyse prospective des données. L'investigation des effets respiratoires de la fréquentation précoce des piscines chlorées nécessite également de choisir les bons critères sanitaires. Ainsi, l'utilisation de critères comme la sensibilisation à au moins l'un des trois allergènes respiratoires testés ou les diagnostics de rhinite et d'asthme n'auraient pas permis de différencier les deux groupes.

Une analyse tenant compte de l'importance de l'exposition montre que les enfants ayant passé plus de 30 heures à la piscine avant l'âge de 3 ans (ce qui correspond à deux séances de 30 minutes par mois au cours des trois premières années de vie, et est proche de la valeur médiane de 32 h) ont respectivement 3,3 et 4,7 fois plus de risque de présenter une

sensibilisation aux acariens et un eNO élevé que les enfants qui ont été moins exposés. Une tendance dose-réponse est mise en évidence : pour 60 h passées à la piscine (correspondant à une séance par semaine), les risques de sensibilisation aux acariens et d'eNO élevé sont respectivement multipliés par 3,6 et 5,9. Les associations sont renforcées après exclusion des cas d'antécédents d'eczéma comme d'allergies parentales et ne sont pas influencées par le temps passé à la piscine après l'âge de 3 ans et au cours du suivi.

Voisin C¹, Sardella A, Bernard A. Risk of new-onset allergic sensitization and airway inflammation after early age swimming in chlorinated pools. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 38-45.

doi: 10.1016/j.ijheh.2013.03.004

¹ Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, Faculty of Medicine, Catholic University of Louvain, Bruxelles, Belgique.

ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DOMESTIQUE À L'AMIANTE LIÉE AU TRAITEMENT DES VÊTEMENTS DE TRAVAIL

Vol. 14, n° 5, septembre-octobre 2015

Les connaissances relatives aux risques de l'exposition paraprofessionnelle à l'amiante reposent sur des études anciennes, et les données permettant de caractériser cette exposition manquent. D'où l'intérêt de cette première étude expérimentale qui simule l'exposition liée à la manipulation de vêtements de travail contaminés par de la chrysotile en vue de leur lavage.

Knowledge of the risk of take-home exposure to asbestos is based on old studies that do not provide sufficient data to characterize this exposure. This first experimental study simulating exposure during handling of chrysotile-contaminated work clothing prior to laundering is thus valuable.

C'est au début des années 1960 que les premiers cas de mésothéliome chez des personnes vivant sous le même toit que des travailleurs professionnellement exposés à l'amiante ont été rapportés à l'introduction de vêtements de travail contaminés dans le foyer. Des études ont par la suite estimé le risque de maladie lié à cette exposition qualifiée de « domestique », « indirecte » ou « paraprofessionnelle » (*take-home exposure*). Elles ont pour la plupart été réalisées au cours des années 1970 et 1980 et se sont limitées à montrer un excès d'incidence du mésothéliome chez les proches de travailleurs exposés entre 1930 et 1960, principalement à des fibres de la famille des amphiboles dont on sait aujourd'hui qu'elles sont plus cancérigènes que les serpentines (chrysotile). La méthode utilisée pour le comptage des fibres dans les filtres à air reposait à l'époque sur la microscopie optique à contraste de phase (MOCP), qui permet de déterminer le niveau d'empoussièrément, mais pas d'identifier la composi-

tion chimique des fibres ni d'accéder à leurs caractéristiques granulométriques, ce qu'a permis par la suite la microscopie électronique à transmission (MET).

Les progrès dans les techniques d'échantillonnage, d'analyse, et la meilleure connaissance de la dangerosité des fibres en fonction de leur nature et de leurs dimensions, engagent à réexaminer le risque lié à l'exposition paraprofessionnelle à l'amiante et à mieux caractériser cette exposition. Cette première étude expérimentale s'est focalisée sur la chrysotile, qui a continué d'être utilisée dans les années 1980 pour la fabrication de matériaux de garniture, de dalles de sol, de freins et d'isolants de toitures, alors que l'usage commercial des amphiboles déclinait. Son objectif était de décrire la relation entre l'exposition sur le lieu de travail (facteur supposé déterminer l'importance de la contamination des vêtements rapportés à la maison) et l'exposition de la personne qui s'occupe des vêtements à nettoyer.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

L'expérimentation a été réalisée dans une chambre étanche sous des conditions d'humidité et de température contrôlées. Un système de ventilation équipé d'un filtre à particules à haute performance fonctionnait à bas débit pendant les séances d'exposition et à haut débit au décours des séances, afin de décontaminer rapidement la pièce avant de la préparer pour la suite de la procédure.

Pour simuler l'exposition dans l'environnement de travail, six mannequins portant des vêtements étaient placés en rond autour d'un générateur d'air chargé en chrysotile à un niveau de concentration déterminé. Deux séances d'imprégnation

des vêtements d'une durée de 31 à 43 minutes ont été effectuées pour chacun des trois niveaux de concentration : faible (0 à 0,1 f/cm³), modéré (1 à 2 f/cm³) et élevé (2 à 4 f/cm³). Des échantillonnages d'air étaient réalisés en divers endroits : dans la zone de respiration des mannequins, entre eux, au centre de la pièce, et aux quatre coins. Les concentrations de chrysotile (déterminées par MET selon la méthode recommandée par l'U.S. Occupational Safety and Health Administration [OSHA]) étaient relativement uniformes et en moyenne égales à 0,01 f/cm³ (exposition faible), 1,65 f/cm³ (exposition modérée) et 2,84 f/cm³ (exposition importante).

À la fin des séances d'exposition, les vêtements étaient soit enlevés et placés dans une boîte étanche, soit laissés sur le mannequin (une procédure de chaque par niveau d'exposition) avant de faire l'objet d'une manipulation active pendant 15 minutes au cours desquelles ils étaient préparés à être lavés : secoués, brossés de la main, frottés, retournés, placés sur une pile de linge ou dans un panier, etc. Les opérateurs restaient ensuite 15 minutes de plus dans la pièce mais sans toucher le vêtement, pour simuler le temps qui peut être consacré à d'autres activités dans une lingerie (étendre le linge, le repasser, etc.). Les concentrations de chrysotile dans l'air de la pièce ont été déterminées à partir de l'analyse d'échantillonneurs personnels portés par les opérateurs à hauteur de la zone respiratoire et d'échantillonnages réalisés à des distances comprises entre 1,80 m et 3,60 m de l'opérateur, qui pourraient être celles auxquelles se trouveraient d'autres personnes présentes dans la pièce.

Les résultats confirment que l'exposition paraprofessionnelle due au traitement domestique des vêtements de travail dépend de l'importance de l'exposition professionnelle. Ainsi, après une faible exposition, le nombre de fibres de chrysotile dans l'air de la « lingerie » n'est que de 0,014 par cm³ en moyenne pendant les 15 minutes de manipulation active,

contre 0,068 à 0,097 f/cm³ après une exposition modérée à importante. Pour l'ensemble des 30 minutes de présence dans la « lingerie », les concentrations sont comprises entre 0,006 et 0,063 f/cm³, représentant 0,3 à 2,4 % de celles régnant sur le « lieu de travail ».

Après avoir calculé l'exposition moyenne pondérée sur une période de 8 heures et de 40 heures (correspondant respectivement à une journée et une semaine de travail), les auteurs ont estimé l'exposition de la personne qui s'occupe de l'entretien des vêtements en termes de pourcentage de l'exposition du travailleur, dans l'hypothèse d'un lavage quotidien des vêtements (en référence à l'exposition moyenne pondérée sur une période de 8 heures) ou d'un lavage hebdomadaire (en référence à l'exposition sur 40 heures). Dans le premier cas, l'exposition de la personne qui s'occupe des vêtements représente entre 0,2 et 1,4 % de l'exposition du travailleur. Dans le second, elle est comprise entre 0,03 et 0,27 % de l'exposition du travailleur. Les estimations sont inférieures pour les autres personnes qui se trouveraient dans la « lingerie ». Dans le scénario de cette étude, et tenant compte de la nature des fibres d'amiante utilisées, l'exposition paraprofessionnelle ne majore probablement pas le risque lié à l'exposition environnementale de fond.

LIMITES DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Les auteurs identifient plusieurs aspects de leur protocole dont les futurs investigateurs devraient tenir compte. L'immobilité des mannequins a pu favoriser la rétention de fibres de chrysotile sur les vêtements, alors qu'en situation réelle, la personne qui les porte bouge au cours de sa journée de travail. Le taux de ventilation de la pièce était probablement supérieur à celui rencontré dans de nombreux environnements domestiques, ce qui a pu réduire l'exposition des occupants de la « lingerie ». L'influence de la durée des différents gestes exécutés par la personne qui s'occupe du linge mériterait d'être considérée, de même que l'effet d'un nettoyage préalable du vêtement (le secouer ou le brosser) à l'extérieur. Enfin, si dans cette étude, le relargage des fibres était proportionnel au niveau de charge du vêtement, il existe sans doute une limite au-delà de laquelle une charge additionnelle est sans effet.

Sahmel J¹, Barlow CA, Simmons B, *et al.* Evaluation of take-home exposure and risk associated with the handling of clothing contaminated with chrysotile asbestos. *Risk Analysis* 2014; 34: 1448-68.

doi: 10.1111/risa.12174

¹ Cardno ChemRisk, Boulder, États-Unis.

Changement climatique

Jean-Pierre Besancenot¹

¹ 468, chemin des Fontaines
83470 Saint-Maximin la Sainte-Baume
France

jean-pierre.besancenot@wanadoo.fr

Malgré l'abondance et la qualité des publications scientifiques relatives aux impacts sanitaires du changement climatique, la question ne constitue encore qu'une préoccupation mineure pour les populations et un enjeu de faible poids dans les négociations internationales.

Les publications sur les impacts sanitaires du changement climatique sont de plus en plus nombreuses. Une interrogation de la base de données PubMed[®] avec la requête « *climate change and health* » fait ressortir 733 références en 2015 contre par exemple 473 en 2012, 341 en 2008 et moins de 100 pour chacune des années antérieures à 2005. La perspective de la tenue, à Paris, de la 21^e Conférence des parties (COP21) à la Convention-cadre des Nations unies sur les changements climatiques, a sans doute stimulé les recherches. Au fil du temps, on constate un certain glissement des centres d'intérêt. Si les thèmes relatifs à la pathologie infectieuse et aux maladies vectorielles ont longtemps été privilégiés, ils sont aujourd'hui devancés par les effets directs de la chaleur sur l'organisme humain, par les maladies chroniques, ainsi que par les effets indirects faisant intervenir la pollution chimique et/ou biologique de l'air.

De très nombreuses études, parfois quelque peu répétitives, continuent à analyser l'impact des vagues de chaleur récentes sur la mortalité, spécialement en milieu urbain, de façon à en tirer des enseignements sur ce que pourraient être les conséquences des périodes caniculaires du futur, que l'on s'accorde à prévoir plus fréquentes, plus intenses et sans doute plus durables. Parmi les avancées significatives de 2015, il convient toutefois de citer le fait que la population commencerait à s'adapter au réchauffement ; c'est ainsi qu'en France, y compris dans les petites villes et en milieu rural, le nombre journalier de décès chez les plus de 65 ans passe aujourd'hui par son niveau le plus bas en présence d'une température moyenne de 18,2 °C, alors que « l'optimum thermique » s'établissait à 17,8 °C entre 1982 et 1995, et à 17,5 °C entre 1968 et 1981 [1]. Il n'empêche que les 22

publications consacrées cette année à la question considèrent toutes que, par-delà une forte variabilité d'un endroit à l'autre et d'une catégorie sociale à l'autre, le réchauffement attendu se traduira inévitablement par une surmortalité estivale, notamment aux âges les plus avancés.

Dans le même temps, une étude appuyée sur 36 villes américaines et trois villes françaises réfute avec des arguments convaincants l'hypothèse selon laquelle le radoucissement des hivers pourrait, au moins en partie, compenser l'excédent de décès sévissant en saison chaude [2]. D'une part, il est faux de prétendre les hivers doux systématiquement moins meurtriers que les hivers rigoureux. D'autre part, s'il est indéniable qu'en climat tempéré, la mortalité culmine en saison froide depuis bientôt un siècle, la température n'en est pas directement responsable, si bien que le réchauffement des hivers ne devrait pas avoir l'effet bénéfique escompté. L'erreur souvent commise a été d'ignorer ou de sous-estimer ce puissant facteur de confusion qu'est l'effet saisonnier, lequel n'est qu'assez marginalement un effet thermique.

Dans le domaine des maladies infectieuses, l'attention portée au paludisme tend à s'estomper, mais l'une au moins des parutions de 2015 s'avère capitale [3]. Il y est d'abord démontré que, compte tenu des exigences du vecteur et du parasite, en termes de température et d'humidité, le continent africain est actuellement favorable à la transmission du paludisme sur une superficie bien supérieure à ce qui était supposé. Dans les projections de climat futur, la surface totale où la maladie est susceptible de sévir pourrait s'accroître légèrement (+6 % d'ici à 2080), mais les espaces à risque majeur se rétracteraient fortement (-52 % à la même

échéance) (*figure 1*), avec un déplacement de la zone à très forte endémicité de la côte guinéenne vers la branche occidentale de la vallée du grand Rift, entre le Congo et l'Ouganda. La nouvelle géographie de l'endémie palustre qui s'esquisse ainsi désigne les endroits où il serait le plus efficace de concentrer les ressources disponibles pour le contrôle du paludisme.

Des avancées non négligeables ont été réalisées à propos d'autres maladies à vecteurs, transmises par des moustiques (dengue, fièvre West Nile, etc.) ou par des tiques (borréliose de Lyme). Nos connaissances sur l'écologie du moustique tigre (*Aedes albopictus*), et par suite sur les perspectives d'extension des arboviroses¹ qu'il est susceptible de transmettre, ont été largement renouvelées [4]. La thèse dominante était jusque-là que les grands paroxysmes pluviométriques et les inondations qui s'ensuivent exercent un « effet de lessivage », réduisant de façon spectaculaire la densité des populations culicidiennes², adultes et plus encore larves ou nymphes. Mais c'est l'inverse qu'a révélé la surveillance mise en place sur le terrain au moment de la transmission autochtone du chikungunya à Montpellier, à savoir un accroissement brutal et durable du nombre de moustiques tigres et d'œufs, avec un allongement corrélatif du risque de transmission de la maladie. Alors que la température commande la dynamique saisonnière d'*A. albopictus* pendant l'été, en expliquant près de 70 % de la variation du nombre de moustiques, le relais est pris après les inondations par le cumul des précipitations sur quatre semaines, avec un pouvoir explicatif de plus de 92 %. Si ces observations sont confirmées, il conviendra de revoir les mesures de lutte contre les moustiques, d'autant que **le réchauffement climatique devrait induire un accroissement de fréquence et peut-être un renforcement d'intensité** des « épisodes cévenols » en fin d'été et en début d'automne.

Les nouveaux dangers ne sont pas qu'infectieux. La responsabilité, au moins partielle, du changement climatique a déjà été maintes fois invoquée pour expliquer la flambée des maladies allergiques, et notamment des allergies respiratoires dont la prévalence a triplé dans de nombreux pays depuis vingt ans. Mais le risque auquel on peut s'attendre en Europe à l'horizon des années 2041-2060 a été pour la première fois quantifié cette année [5]. D'ici au milieu du

siècle, en effet, les concentrations aériennes en pollen d'ambrosie, à très fort potentiel allergisant, devraient être multipliées par un facteur compris selon les endroits entre 2 et 12, l'hypothèse la plus plausible étant à l'échelle continentale une multiplication moyenne par 4,0 dans un scénario de réchauffement modéré, et par 4,5 dans un scénario de très fort réchauffement. La dispersion des graines par les activités humaines, moyens de transport et pratiques agricoles au premier chef, rendrait compte de 29 et 47 % de cette évolution. Le reste serait directement imputable à l'évolution du climat, qui permettrait à l'ambrosie de s'établir sur des territoires qui lui étaient jusque-là défavorables (Balkans, Ukraine, nord de la France, Allemagne, sud du Royaume-Uni, etc.), dans le même temps où la persistance des périodes anticycloniques à vents faibles et précipitations quasi nulles favoriserait une forte production pollinique et où l'élévation des concentrations atmosphériques en CO₂ renforcerait la teneur en allergènes des grains de pollen. On saisit, à travers de telles projections, la nécessité de mettre en place une gestion coordonnée de cette plante invasive difficile à éradiquer, ce qui suppose à la fois des inventaires botaniques minutieux et un suivi des pollens sur le long terme.

Ces résultats novateurs ne trouvent encore qu'un faible écho en dehors des milieux spécialisés. Certes, près des deux tiers des Américains (64 %) déclarent que le changement climatique peut avoir des effets préjudiciables à la santé, mais à peine 27 % d'entre eux sont capables de citer un des risques concernés et moins de 50 % souhaitent que leur gouvernement prenne des dispositions pour tenter de les réduire. Ce faible soutien des populations peut sans doute expliquer que, malgré des investigations scientifiques de plus en plus solides, le thème des impacts sanitaires du *global change* pèse toujours aussi peu dans les négociations diplomatiques ; la COP21 en a été l'illustration flagrante.

1 Les arboviroses sont des affections d'origine virale causées par des arbovirus, qui sont des virus transmis par des arthropodes, ou insectes piqueurs.

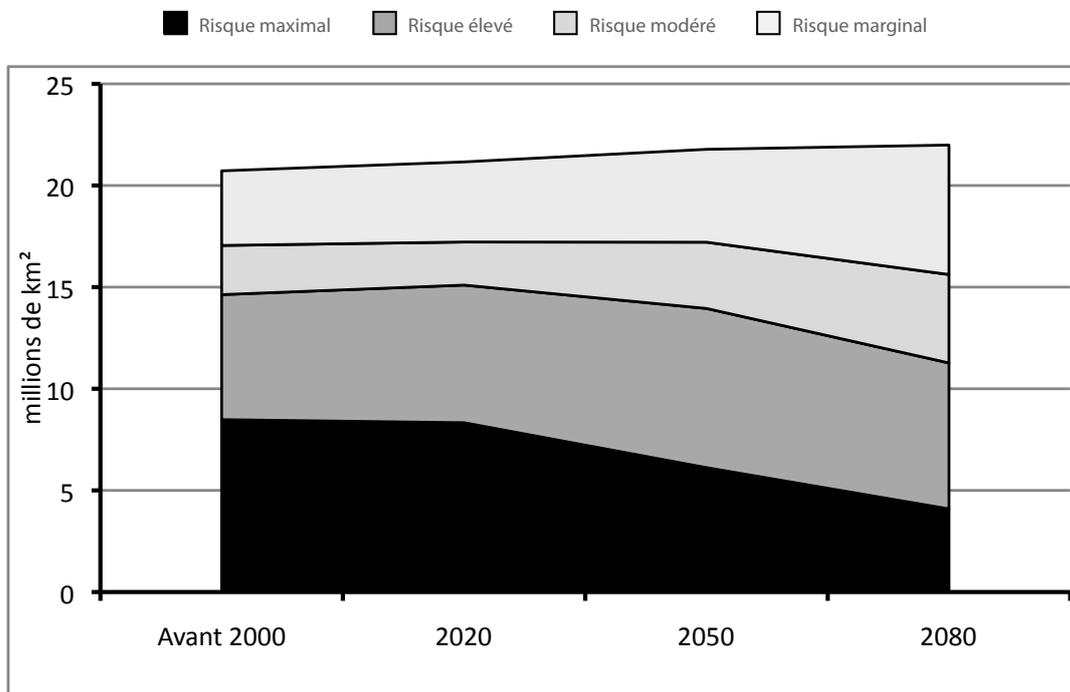
2 Ou populations de moustiques.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : aucun

Références

1. Todd N, Valleron AJ. Space-time covariation of mortality with temperature: a systematic study of deaths in France, 1968-2009. *Environ Health Perspect* 2015; 123 : 659-64.
2. Kinney PL, Schwartz J, Pascal M. Winter season mortality: will climate warming bring benefits? *Environ Res Lett* 2015; 10 : 064016.
3. Ryan SJ, McNally A, Johnson LR, et al. Mapping physiological suitability limits for malaria in Africa under climate change. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2015 ; 15 : 718-25.
4. Roiz D, Boussès P, Simard F, Paupy C, Fontenille D. Autochthonous chikungunya transmission and extreme climate events in Southern France. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; 9 : e0003854.
5. Hamaoui-Laguél L, Vautard R, Liu L, et al. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe. *Nat Clim Change* 2015 ; 5 : 766-71.

Figure 1



Évolution au 21^e siècle des superficies concernées par quatre niveaux de risque palustre sur le continent africain, dans le scénario A1B d'évolution du climat, qui postule une croissance économique très rapide, répartie de façon homogène sur la planète, avec introduction rapide de nouvelles technologies énergétiquement efficaces et utilisant les différentes sources d'énergie sans en privilégier une en particulier. D'après les estimations de Ryan et al [3].

ESTIMATION DU PHÉNOMÈNE DE DÉPLACEMENT DE MORTALITÉ EN FONCTION DE L'INTENSITÉ DE LA CHALEUR

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Estimant la part du déplacement de mortalité dans l'excès de mortalité dû à une vague de chaleur, cette étude qui compare sept villes des États-Unis montre qu'elle diminue partout avec l'augmentation des températures. Les conditions climatiques habituelles semblent déterminer le seuil de température à partir duquel la canicule commence à emporter des personnes dont l'espérance de vie n'était pas limitée.

This comparative study of seven US cities shows that the proportion of mortality displacement in excess deaths due to heat waves decreases everywhere as temperatures increase. Usual climate conditions seem to determine the temperature threshold above which people with no specifically limited life expectancy die in a heat wave.

L'observation d'une période de sous-mortalité au décours d'une période de surmortalité contemporaine d'une vague de chaleur soutient l'hypothèse d'un phénomène de déplacement de mortalité. Par nature, ce phénomène qui correspond à l'avancée dans le temps de décès survenant dans la frange de la population la plus fragile (personnes âgées, souffrant de maladies chroniques, etc.), est susceptible de varier d'un lieu à l'autre en fonction des caractéristiques démographiques et de l'état de santé général de la population. L'ampleur du déplacement de mortalité pourrait aussi dépendre d'autres facteurs expliquant l'hétérogénéité des effets d'une vague de chaleur, tels que sa sévérité (en termes de températures atteintes et de durée), le climat habituel du lieu affecté

(et donc l'état d'adaptation et de résistance de la population au stress thermique) et le moment de survenue de l'anomalie climatique au cours de la saison chaude.

Accroître les connaissances dans ce domaine permettrait d'estimer plus précisément l'impact d'une canicule sur la mortalité, en distinguant les décès qui ont été seulement précipités des décès réellement en excès. En caractérisant les événements les plus coûteux en termes de temps de vie perdu, la dangerosité d'une vague de chaleur à venir pourrait être prévue et le niveau d'alerte adapté. Cette comparaison du déplacement de mortalité en fonction de l'intensité de la chaleur dans sept villes des États-Unis aux climats contrastés permet d'avancer en ce sens.

DONNÉES UTILISÉES ET MÉTHODE

Les villes étudiées étaient Atlanta, Boston, Minneapolis, Philadelphie, Phoenix, Seattle et Saint-Louis. La période d'observation allait de 14 ans pour Atlanta, où les comptes journaliers de mortalité (toutes causes) étaient disponibles depuis 1994, jusqu'à 30 ans pour Saint-Louis disposant d'un registre depuis 1980. La durée d'observation moyenne était de 21 ans. La donnée climatique utilisée était la température apparente, qui tient compte de l'humidité et reflète mieux le stress subi par l'organisme que la température seule. Les vagues de chaleur ont été définies comme des périodes d'au moins 3 jours consécutifs avec une température apparente maximale d'après-midi au-dessus d'un certain seuil. Pour chaque ville, les auteurs ont fait varier le seuil entre le 80^e et le 100^e

percentiles de la distribution des températures au cours de la période étudiée, et les seuils permettant d'identifier au moins 10 vagues de chaleur ont été considérés pour l'analyse. Lorsqu'un même événement était identifié pour plusieurs valeurs de seuil, la valeur la plus élevée a été retenue, aboutissant à un jeu unique de seuils de température et d'événements correspondants.

L'impact de chaque vague de chaleur sur la mortalité a été estimé sur une période allant du premier jour de l'événement jusqu'à 15 jours après sa fin (ou jusqu'au début de l'événement suivant en cas de vague de chaleur intercurrente). Des analyses de séries temporelles ont été réalisées afin de compter les décès « en plus » et les décès « en moins »

par rapport à une valeur de base. Les données de tous les événements correspondant à un même seuil de température ont été moyennées, et des courbes d'excès et de déficit de mortalité en fonction du seuil ont été établies pour chaque

ville. L'importance du phénomène de déplacement de mortalité a été estimée en divisant le déficit de mortalité par l'excès de mortalité.

APPORTS DE L'ÉTUDE

Malgré la diversité des seuils de température caractérisant les vagues de chaleur d'une ville à l'autre, toutes les courbes d'excès de mortalité montrent que la surmortalité augmente avec la température. En revanche, le déficit de mortalité varie peu ou pas avec l'intensité de la chaleur et est observé même pour des seuils de température autour du 80^e percentile. La période post-événement investiguée était toutefois brève (15 jours), ce qui ne permet de capter que le déplacement de mortalité à court terme, qui touche les sujets dont l'état de santé est le plus compromis. Une plus longue période d'investigation serait nécessaire pour estimer l'éventuel impact des vagues de chaleur les plus intenses sur des groupes de sujets en meilleure santé.

Aux seuils de température les plus bas, le rapport déficit sur excès de mortalité avoisine 1 à Atlanta, Boston, Minneapolis et Saint-Louis, ce qui signifie que la quasi-totalité des décès résulte d'un déplacement de mortalité. À Philadelphie, Seattle et Phoenix, ce rapport est compris entre 0,8 et 0,9, ce qui indique que les vagues de chaleur les moins intenses ont déjà un effet significatif sur la mortalité. Le rapport déficit sur excès de mortalité diminue ensuite avec l'augmentation des températures dans toutes les villes, pour atteindre, aux seuils les plus élevés, des valeurs comprises entre 0,35 (IC95 = 0,21-0,55) à Philadelphie et 0,75 (IC95 = 0,54-

0,97) à Boston. Sa valeur moyenne est de 0,57 et excède 0,50 dans cinq des sept villes, ce qui signifie qu'environ la moitié des décès imputables aux vagues de chaleur les plus intenses sont à mettre sur le compte du déplacement de mortalité.

Ne pas prendre en compte ce phénomène dans les études épidémiologiques revient à surestimer grandement l'impact global d'une vague de chaleur sur la mortalité.

La mise en commun des résultats des différentes villes fait apparaître une relation étroite entre la température à partir de laquelle l'excès de mortalité dépasse le simple déplacement et la température apparente maximale moyenne (coefficient de corrélation $R^2 = 0,64$) ou la température estivale moyenne ($R^2 = 0,78$). Cette relation illustre le rôle de l'adaptation de la population aux conditions climatiques ambiantes et suggère que le seuil de température à partir duquel la chaleur a un effet significatif sur la mortalité est prévisible. Les données d'un nombre plus important de villes doivent toutefois être examinées avant d'en tirer une conclusion générale. De plus, il reste nécessaire de considérer d'autres variables que l'intensité de la chaleur : en premier lieu la durée de la vague de chaleur et le niveau de la pollution atmosphérique.

Saha MV¹, Davis RE, Hondula DM. Mortality displacement as a function of heat event strength in 7 US cities. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 467-74.

doi: 10.1093/aje/kwt26410.1097/EDE.0b013e3182949ae7

¹ Department of Environmental Sciences, University of Virginia, Charlottesville, États-Unis

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE, DÉNUEMENT SOCIAL ET MORTALITÉ LIÉE À LA CHALEUR

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Ce travail réalisé à partir des données de la ville de Paris suggère que l'exposition chronique à la pollution atmosphérique et le dénuement social augmentent la vulnérabilité de la population à la chaleur, avec un possible effet combiné des deux facteurs. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par de futures études qui permettront de savoir dans quelle mesure ils s'appliquent à d'autres lieux.

This study used data from Paris to suggest that chronic exposure to air pollution and social deprivation increase people's vulnerability to heat. The effect of the two factors is potentially interactive. These results need confirmation by future studies to determine the extent to which they apply to other locations.

La perspective d'une augmentation des températures estivales stimule la recherche de facteurs de vulnérabilité à la chaleur. Plusieurs conditions individuelles – comme un âge avancé – et résidentielles – faible densité d'espaces verts, urbanisme favorisant le phénomène d'îlot de chaleur, etc. – ont déjà été identifiées. L'effet des polluants atmosphériques, et de l'ozone en particulier, sur la relation température-mortalité, commence à être décrit. L'approche suivie jusqu'à

présent consiste à estimer l'impact immédiat ou à court terme de l'exposition aux polluants, sur la base de données de concentrations journalières. Cette étude dans laquelle la pollution atmosphérique a été envisagée sous l'angle d'une exposition chronique, fournit donc un autre éclairage. L'effet modificateur de la pollution sur la relation température-mortalité a été examiné conjointement avec l'effet d'un autre facteur d'intérêt : le dénuement social.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le registre des décès de la ville de Paris a été utilisé pour extraire les décès survenus pendant les mois de mai à août 2004 à 2009 chez des personnes de plus de 35 ans (les motifs n'étant pas accessibles, les sujets les plus jeunes ont été écartés pour limiter l'inclusion de décès de causes accidentelles). Au total, 46 056 décès avaient été enregistrés sur la période de l'étude, avec un compte journalier allant de 3 à 93. Chaque cas a été localisé, sur la base de son adresse, dans son quartier de résidence, correspondant à l'une des 992 unités administratives de recensement de la ville (IRIS : îlots regroupés pour l'information statistique). Le dioxyde d'azote (NO₂) a été choisi pour représenter la pollution liée au trafic, et les concentrations estivales moyennes sur la période étudiée ont été estimées à l'échelon de l'îlot de recensement à l'aide d'un modèle de dispersion à haute résolution spatiale. Les îlots ont été répartis en trois groupes d'exposition, correspondant aux tertiles de la distribution des concentrations de NO₂. Une deuxième classification en trois groupes a été effectuée, en fonction de l'indice de désavantage social, mesuré à partir de 15 variables socio-économiques et démo-

graphiques (revenu médian, répartition des niveaux d'études, des catégories professionnelles, proportion de locataires, de familles monoparentales, d'étrangers, surface des logements, etc.). Les données manquaient pour 54 îlots faiblement peuplés (zones d'activités plus que résidentielles), ce qui a exclu 160 cas de décès de l'analyse.

Météo-France a fourni les données climatiques pour la période de l'étude, et les relations entre la température moyenne (qui allait de 7 à 26° C) et la mortalité journalière ont été établies (modèles prenant en compte le taux d'humidité relative et la saisonnalité de la mortalité) pour l'ensemble de la population, selon l'âge (moins de 65 ans *versus* 65 ans et plus), le sexe, le niveau d'exposition à la pollution, et le degré de désavantage social. Afin d'estimer l'interaction entre ces deux derniers facteurs, une stratification supplémentaire a été réalisée en divisant la population en deux groupes d'exposition au NO₂ autour de la concentration médiane (51,8 µg/m³), la relation température-mortalité étant ensuite établie pour les trois catégories de désavantage social.



Les calculs subséquents – risques relatifs (RR) de décès pour chaque degré de température, proportions des décès attribuables à la chaleur (pour les 280 jours avec un RR excédant

1) et nombres de décès attribuables – ont abouti à des taux de mortalité attribuables à la chaleur pour chaque catégorie.

RÉSULTATS

Sur la base des données 2004 à 2009, la chaleur estivale peut être tenue responsable de 121 décès annuels en moyenne à Paris, ce qui, rapporté à une population d'environ 2,25 millions d'habitants, donne un taux de mortalité attribuable de 5,37 pour 100 000 (IC95 = 5,01-5,73),

comparable aux résultats d'autres études. La vulnérabilité liée à l'âge est confirmée (taux de mortalité pour 100 000 égal à 33,57 [IC95 = 31,65-35,81] à partir de 65 ans *versus* 0,78 [0,62-0,88] en-dessous ; $p = 0,001$) tandis que le sexe n'apparaît pas modifier la relation chaleur-mortalité, comme dans d'autres études. L'exposition chronique à la pollution est identifiée comme un facteur de vulnérabilité : le taux de mortalité pour 100 000 est respectivement estimé à 4,75 (4,13-5,22) dans la catégorie d'exposition la plus faible ($\text{NO}_2 \leq 50,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$), à 5,97 (5,36-6,32) dans la catégorie intermédiaire (concentration de NO_2 comprise entre 50,7 et 55,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) et à 7,89 pour une exposition à une concentration de $\text{NO}_2 > 55,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($p = 0,03$).

Le taux de mortalité augmente avec le dénuement social (passant de 4,33 [3,31-5,23] pour la catégorie la plus favorisée à 7,26 [6,74-7,85] pour la plus défavorisée), mais son effet n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,08$). La double stratification indique que l'influence du dénuement est plus marquée dans la moitié de la population la plus exposée à la pollution,

où le taux de mortalité pour 100 000 est de 3,59 (2,29-5,07) dans la catégorie favorisée, de 5,36 (4,22-6,41) dans la catégorie intermédiaire, et de 9,82 (7,79-10,93) dans la catégorie défavorisée ($p = 0,07$). En regard, dans la population moins exposée à la pollution, le dénuement social fait passer le taux de mortalité de 3,78 (2,87-5,03) à 6,92 (5,11-8,12) ; $p = 0,14$.

Ces résultats suggèrent que l'impact de la chaleur ambiante sur la mortalité est plus important dans les zones souffrant d'une pollution atmosphérique chronique, d'autant plus qu'il s'agit de quartiers défavorisés. Ils incitent à explorer l'interaction potentielle entre l'exposition à la pollution et le dénuement social, et à envisager les zones fortement polluées comme des zones vulnérables pour la mise en œuvre des plans canicules et, à plus long terme, des plans d'aménagement urbain et d'adaptation au changement climatique.

Benmarhnia T¹, Oulhote Y, Petit C, et al. Chronic air pollution and social deprivation as modifiers of the association between high temperature and daily mortality. *Environmental Health* 2014; 13: 53.

doi: 10.1186/1476-069X-13-53

¹ École des hautes études en santé publique (EHESP), Rennes, France & Université de Montréal, Canada.

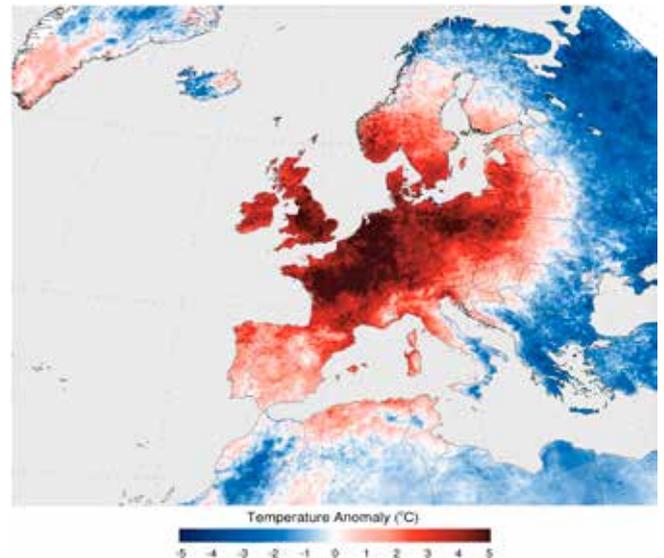
VAGUES DE CHALEUR ET MORTALITÉ : INFLUENCE DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Utilisant la base de données du projet EuroHEAT, qui a inclus neuf villes européennes, les auteurs de cette étude ont estimé l'influence de la pollution atmosphérique sur la mortalité liée aux vagues de chaleur. Un effet aggravant de la pollution à l'ozone et aux PM10 est mis en évidence.

Using the database of the EuroHEAT project covering nine European cities, the authors of this study estimated the influence of air pollution on mortality due to heat waves. The study highlighted stronger heat wave effects on high ozone and PM10 pollution days.

Si les épisodes de canicule et de pollution atmosphérique sont tous deux associés à une surmortalité, leur interaction est mal connue. L'analyse des effets à court terme de la pollution prend habituellement en compte les variables météorologiques telles que la température et l'humidité, tandis que l'ajustement sur les niveaux de polluants est plus rare dans les études qui ont examiné les effets de la chaleur. La littérature disponible compte une dizaine d'études qui montrent que la



pollution modifie la relation chaleur-mortalité et trois études qui indiquent le contraire. Les données analysées sont généralement limitées, provenant d'une ou de quelques villes d'un même pays ou État pour les études étatsuniennes qui sont les plus nombreuses. Par ailleurs, si ces études ont inclus des jours de forte chaleur estivale, aucune n'a examiné de manière spécifique l'influence de la pollution sur la mortalité associée aux vagues de chaleur.

INVESTIGATION FONDÉE SUR LES DONNÉES D'EUROHEAT

L'objectif d'EuroHEAT était d'évaluer les effets des vagues de chaleur sur la mortalité à partir des données météorologiques, de pollution et de mortalité journalières de neuf villes (Athènes, Barcelone, Budapest, Londres, Milan, Munich, Paris, Rome et Valence) pour les années 1990 à 2004. Le protocole d'analyse était standardisé et une vague de chaleur était définie par rapport aux températures mensuelles locales, comme une période d'au moins 2 jours consécutifs avec une température apparente maximale excédant le 90^e percentile, ou une période d'au moins 2 jours avec une température minimale au-dessus du 90^e percentile associée à une température maximale au-dessus de la valeur médiane. Les données de mortalité disponibles étaient la mortalité toutes causes naturelles et de causes spécifiques (cardiovasculaires, respiratoires et cérébrovasculaires selon la Classification internationale des maladies), tous âges confondus et par classes d'âges

(jusqu'à 64 ans, de 65 à 74 ans, de 75 à 84 ans et 85 ans et plus). Les données de pollution, fournies par les stations fixes de chaque ville, étaient les suivantes : concentrations journalières moyennes de dioxyde de soufre (SO₂), de PM₁₀ et de dioxyde d'azote (NO₂) mesurées sur une période de 24 h, et concentrations journalières maximales d'ozone (O₃) et de monoxyde de carbone (CO) sur une moyenne glissante de 8 h. Les jours de forte pollution à un polluant donné étaient définis par rapport à la distribution générale (incluant les données de toutes les villes) des concentrations du polluant, comme des jours où cette concentration atteignait ou dépassait le 75^e percentile. Les jours de faible pollution étaient définis par des concentrations égales ou inférieures au 25^e percentile. Les valeurs des 25^e et 75^e percentiles étaient dans la fourchette des concentrations observées dans toutes les villes pour tous les polluants.

Le modèle utilisé pour estimer l'effet d'une vague de chaleur sur la mortalité était ajusté sur la pression atmosphérique, la vitesse du vent, le mois de l'année (juin, juillet ou août), le jour de la semaine, et la tendance temporelle. L'effet confondant potentiel du niveau de concentration de chaque polluant a été estimé en introduisant tour à tour ces variables dans le

modèle. L'excès de mortalité observé durant les jours de forte pollution a été comparé à la surmortalité observée pendant les jours de faible pollution pour illustrer l'interaction entre une vague de chaleur et la pollution. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour la méta-analyse des résultats propres à chaque ville.

EFFETS DE L'OZONE ET DES PM10

Sans ajustement sur la pollution, l'effet estimé d'une vague de chaleur est une augmentation de 17,1 % (IC95 = 12,2-22,2) de la mortalité totale (toutes causes, tous âges). L'ajustement sur la pollution atténue cette association dans toutes les classes d'âges, mais les influences du NO₂, du SO₂ et du CO sont minimales (diminution d'environ 10 % de la surmortalité) par rapport à celles de l'O₃ (diminution de 15 à 25 % de la surmortalité) et surtout des PM10 (diminution d'environ 30 %).

L'analyse de l'effet d'une vague de chaleur selon le niveau de pollution confirme une influence des PM10 et de l'O₃. Ainsi, la mortalité totale augmente de 11 % (IC95 = 5,7-16,6) lorsque le niveau de pollution aux PM10 est faible (concentration atmosphérique ≤ 26 µg/m³) et de 13,1 % (IC95 = 8,8-17,5) en cas de forte pollution (PM10 ≥ 50 µg/m³). L'interaction avec l'ozone se traduit par une augmentation de 9,7 % (IC95 = 2,9-16,9) de la mortalité en cas de faible pollution (O₃ ≤ 53 µg/m³) et de 14,6 % (IC95 = 10,5-18,7) en cas de pic de pollution (O₃ ≥ 104 µg/m³). L'analyse par classes d'âge montre que l'influence de la pollution à l'ozone sur la mortalité est particulièrement importante chez les sujets âgés de 75 à 84 ans : la surmortalité est accrue de 54 % les jours de forte pollution par rapport aux jours de faible pollution. Un pic de pollution aux PM10 augmente respectivement de 36 % et de 106 % la surmortalité liée à une vague de chaleur chez les sujets âgés de 75 à 84 ans et chez ceux qui ont 85 ans et plus.

L'ampleur des interactions entre la pollution à l'O₃ ou aux PM10 et la mortalité de cause cardiovasculaire est comparable à ce qui est observé pour la mortalité toutes causes. En revanche, l'effet d'une vague de chaleur sur la mortalité de

cause respiratoire (qui est plus important que sur la mortalité cardiovasculaire) n'apparaît pas modifié de manière significative par la pollution. Il en est de même pour les décès de cause cérébrovasculaire, mais leur nombre était faible.

La pollution à l'O₃ et aux PM10 augmente la surmortalité due à une vague de chaleur quelle que soit sa durée, et l'effet est plus prononcé dans les villes du Nord que dans celles des pays méditerranéens. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence géographique, mais leur rôle n'a pas pu être examiné par manque de données socioéconomiques et relatives aux modes de vie, aux conditions de logement et à l'utilisation de la climatisation.

Les résultats de cette étude méritent d'être considérés par les scientifiques comme par les politiques. Ils indiquent aux premiers que les effets des vagues de chaleur sur la mortalité sont surestimés en l'absence d'ajustement sur les niveaux de PM10 et d'O₃, et aux seconds qu'il serait pertinent de renforcer la lutte contre la pollution atmosphérique quand une vague de chaleur est prévue.

Analitis A¹, Michelozzi P, D'Ippoliti D, et al. Effects of heat waves on mortality – Effect modification and confounding by air pollutants. *Epidemiology* 2014; 25: 15-22.

doi: 10.1097/EDE.0b013e31828ac01b

¹ Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, University of Athens, Athènes, Grèce.

CHANGEMENT CLIMATIQUE ET MALADIES LIÉES À L'EAU : ANTICIPER POUR ADAPTER LA RÉGLEMENTATION

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015



Plusieurs effets, directs et indirects, du changement climatique, s'associent pour prédire un risque de dégradation de la qualité microbiologique de l'eau, exposant à une augmentation des cas d'infections à transmission hydrique. La robustesse des réglementations européenne et états-unienne actuelles paraît insuffisante pour y faire face.

Several direct and indirect effects of climate change combine to foretell a risk that the microbiological quality of water will deteriorate and lead to an increase in the number of cases of waterborne infections. The robustness of the current European and US regulations appears insufficient to cope with this.

si les maladies infectieuses transmises par l'eau sont un lourd fardeau pour de nombreux pays pauvres, les pays économiquement développés y sont aussi confrontés malgré une législation protectrice. L'ingestion d'une eau de boisson contaminée et les activités aquatiques récréatives y sont à l'origine de la plupart des épidémies. Entre 1991 et 2002, 73 épidémies ayant entraîné 415 496 cas de maladies liées à

l'eau sont ainsi survenues aux États-Unis. Les données de 14 pays de l'Union européenne (UE) font état de 354 épidémies sur la période 2000-2007, à l'origine de 47 617 cas de maladies. Leur nombre réel est probablement très supérieur à ce qui est rapporté, les petites épidémies d'infections banales sous forme de gastroentérites aiguës n'étant souvent pas signalées et les cas isolés n'étant pas pris en compte. Les

travaux sur les conséquences du changement climatique laissent prévoir une augmentation des risques d'infections à transmission hydrique. Après avoir étudié les textes législatifs européen (directive-cadre sur l'eau [DCE] du 23 octobre

2000) et américain (*Clean Water Act* [CWA] adopté en 1972), les auteurs de cet article estiment qu'ils doivent être adaptés pour pouvoir continuer à assurer la qualité microbiologique de l'eau.

COMMENTAIRES

Dérèglement climatique et retour du péril fécal dans nos rivières

Face au changement climatique global, cette revue bibliographique traite de la qualité microbiologique des eaux naturelles et examine l'évolution réglementaire actuelle dans les régions du monde les plus riches pouvant donner l'exemple - comme l'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amérique, et celle qui serait souhaitable pour maintenir le niveau actuel de préservation des services écologiques des écosystèmes aquatiques et de protection de la santé publique.

En s'appuyant avec rigueur sur une littérature abondante, les auteurs font la démonstration convaincante que le changement climatique global pourrait conduire dans nos pays du Nord à des extrêmes de précipitation et des fluctuations saisonnières de température qui augmenteront le risque d'exposition hydrique aux micro-organismes pathogènes fécaux. Et cela plus particulièrement dans les populations vivant sur les bassins versants où l'utilisation agricole des terres est dominante, car il faut s'attendre à l'intensification de l'élevage confiné, donc à l'augmentation des volumes de déjections animales épandues sur les sols. Cette augmentation de la pollution diffuse des cours d'eau (par des agents de zoonoses) est par ailleurs complétée par celle de la pollution ponctuelle (par les pathogènes humains des rejets de station d'épuration), en raison de l'augmentation prévisible de la population. Mais l'échelle de ce changement prévisible et du risque associé pour la santé publique et la santé des écosystèmes est incertaine.

Aux États-Unis, cette menace est donc ignorée du législateur, qui n'envisage pas encore d'adapter en conséquence le cadre de gestion de la qualité des eaux naturelles, le *Clean Water Act*, basé sur des cibles de charges de polluants. Contrairement à l'Union européenne qui, elle, développe des politiques d'adaptation au changement climatique. Dans la ligne de sa nouvelle Directive cadre sur l'Eau promulguée en 2000, orientée plus globalement vers l'atteinte d'un statut écologique,

elle exige déjà des états membres la révision tous les six ans des plans de gestion des bassins versants (voir le Livre Blanc et le document guide de la Commission européenne produits en 2009 - et le Bleu pour la sauvegarde des eaux européennes produit en 2012). Progressivement les développements de sa politique de l'eau se concentrent sur le besoin d'information quantitative sur les bactéries indicatrices de contamination fécale dans les bassins versants, rejoignant là le *Clean Water Act*. Mais ces évolutions réglementaires sont encore insuffisantes : il faut pouvoir identifier localement quelles sont les eaux les plus vulnérables aux effets directs et indirects du changement climatique pour adapter la gestion des bassins versants aux transformations en cours.

C'est ici que nos auteurs, ingénieurs modélisateurs, proposent le développement de nouveaux modèles de bassins versants intégrant dynamique hydrologique, changement météorologique ajusté à l'échelle locale, processus de survie et de transport des micro-organismes, re-suspension des sédiments, etc., mais reconnaissent l'imprécision de la démarche dans l'état actuel des connaissances quand elle vise la prévision quantitative de la pollution bactérienne fécale de l'eau courante. C'est pourquoi ils recommandent d'orienter plutôt la modélisation vers la gestion du risque en simulant des scénarios du futur pertinents basés sur une représentation claire des incertitudes, qui permettent de choisir des mesures d'adaptation pertinentes et de proposer des stratégies de gestion du risque. Et cela en accord avec le quatrième rapport d'évaluation du GIEC qui encourage l'abandon de l'évaluation de l'impact du changement climatique pour l'identification de mesures pratiques d'adaptation et/ou de renforcement de la capacité d'adaptation. Mais quel dommage ! Le tableau reste totalement abstrait...

Jean Lesne

IMPACTS POSSIBLES DU CHANGEMENT CLIMATIQUE

Quatre aspects du changement climatique auront une influence sur le niveau des micro-organismes dans les eaux de surface et souterraines : la modification du régime des pluies, l'augmentation des températures, l'évolution de l'utilisation des sols et les changements des pratiques agricoles et d'élevage. Plus de la moitié des épidémies d'infections liées à l'eau recensées au cours des 50 dernières années aux États-Unis ont été précédées par des épisodes de fortes précipitations, événements dont la fréquence devrait augmenter à l'avenir. Le lessivage des sols, conjugué à la mise en suspension de sédiments, augmente le flot des micro-organismes transportés vers les eaux réceptrices. Une inondation peut par ailleurs submerger des infrastructures clés telles qu'une usine de production d'eau potable ou une station d'épuration des eaux usées. Des périodes de sécheresse favoriseront, pour leur part, une augmentation de la concentration microbienne dans les eaux usées. L'élévation de la température de

l'air entraînera une élévation de la température de l'eau, ce qui peut réduire ou stimuler la prolifération microbienne en fonction de la sensibilité de l'espèce à la chaleur. Dans le cas de bactéries pathogènes d'origine entérique, l'effet attendu est plutôt une activation de la croissance et une prolongation de la survie.

Un autre facteur important à considérer est l'impact de la modification des systèmes de production agricole, et en particulier des pratiques d'élevage, sur l'exposition humaine à des bactéries entériques zoonotiques. Diverses raisons d'ordre climatique (sols gorgés d'eau, risque de stress thermique) pourraient par exemple conduire à limiter le pâturage au profit d'un confinement des animaux à l'intérieur des bâtiments, ce qui augmente les quantités de fumier et autres effluents d'élevage produites, qui sont épandues en tant que fertilisants sur des terres agricoles.

FAIRE ÉVOLUER LA RÉGLEMENTATION

Si la DCE européenne et le CWA étatsunien partagent le même objectif général d'une réduction de la charge en polluants de l'eau, l'approche états-unienne repose sur l'application d'objectifs de réduction de charge (*Total Maximum Daily Load* [TMDL]) alors que l'approche européenne vise à atteindre un bon état des masses d'eau (bon état écologique et chimique pour les masses d'eau de surface et bon état chimique et quantitatif pour les masses d'eau souterraines). La réglementation états-unienne fait une plus large place à la qualité microbiologique de l'eau, et surtout des sources d'eau potable (de surface et souterraines) identifiées comme prioritaires. Elle ignore, en revanche, la préparation au changement climatique, tandis que la DCE reconnaît qu'il s'agit d'un enjeu majeur pour la gestion de l'eau dans l'UE. Elle a été renforcée par deux publications de la Commission européenne, l'une en 2009, l'autre en 2012, qui incitent les États membres à bien prendre en compte le changement climatique dans les plans de gestion de district hydrographique. En l'état actuel des choses néanmoins, l'attention de l'UE est focalisée sur les aspects quantitatifs du problème (possible diminution des ressources en eau disponibles) et néglige ses aspects qualitatifs (possible dégradation de l'état microbiologique de l'eau).

Les deux textes nécessitent donc d'être consolidés. L'état des connaissances s'accompagne de grandes incertitudes quant à l'ampleur des effets du changement climatique sur

la qualité de l'eau et aux risques sanitaires et écologiques qui en découleront. Dans ce contexte, les auteurs de cet article recommandent de s'appuyer sur les modèles de bassins versants déjà existants et de les développer dans la perspective de la gestion du risque plutôt que dans celle d'une recherche de prédictions précises. Les modèles doivent être améliorés pour produire des scénarios de qualité d'eau dans des conditions extrêmes de température et de précipitations, mais des incertitudes persisteront (concernant par exemple la remise en suspension de bactéries contenues dans les sédiments et la croissance ou la décroissance de populations bactériennes dans un environnement donné) et l'effort de perfectionnement ne doit pas être inutilement poursuivi au-delà de ce qui est nécessaire à la prise de décisions.

Coffey R¹, Benham B, Krometis LA, Wolfe ML, Cummins E. Assessing the effects of climate change on waterborne microorganisms: Implications for EU and US water policies. *Hum Ecol Risk Assess* 2014; 20: 724-42.

doi: 10.1080/10807039.2013.802583

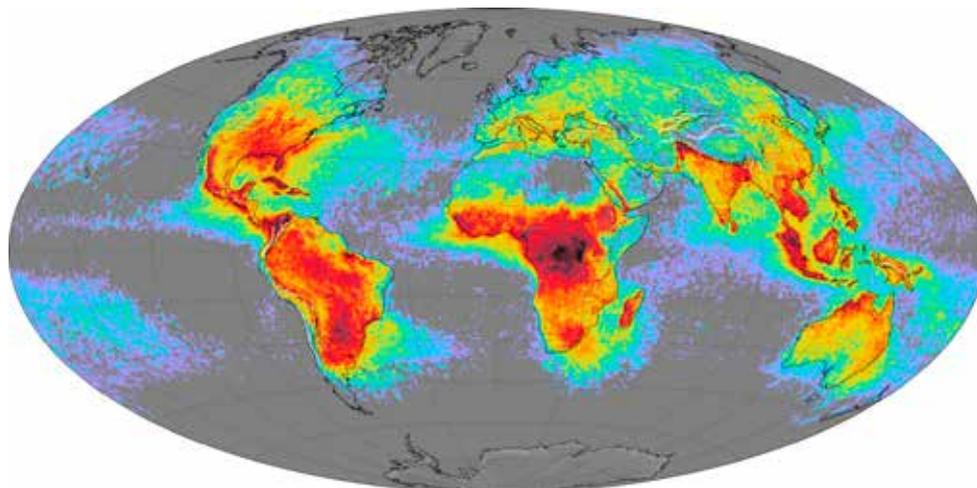
¹ UCD School of Biosystems Engineering, Agriculture and Food Science Center, University College Dublin, Irlande.

MORTALITÉ ATTRIBUABLE AU FROID ET À LA CHALEUR : ANALYSE MULTI-PAYS

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

La part de la mortalité liée à la température attribuable au froid et celle attribuable à la chaleur ont été estimées dans cette étude qui repose sur une vaste base de données et des méthodes d'analyses statistiques perfectionnées. Le froid apparaît responsable d'une proportion de décès largement plus importante que la chaleur, et le poids des températures extrêmes est faible par rapport à celui des températures modérées.

This study, using a huge database and very advanced statistical analysis methods, estimated the proportion of temperature-related deaths attributable to cold and to heat. Cold appears to cause a much greater proportion of deaths than heat, and extreme temperatures have substantially less effect compared to that of moderate but not optimum temperatures.



Motivées par le changement climatique, les premières études sur la relation entre la température ambiante et la mortalité se sont focalisées sur les températures extrêmes. La contribution relative des températures modérément élevées ou basses autour d'une valeur « optimale » (température de mortalité minimale) est encore méconnue. Par ailleurs, les mécanismes physiopathologiques qui expliquent l'augmentation du risque de mortalité aux températures « non optimales » ne sont pas complètement élucidés. Ces mécanismes sont probablement multiples, comme le suggèrent la diversité des causes de décès (cardiovasculaires, respiratoires et autres) et la faible proportion de la surmortalité imputable à des coups de chaleur et des hypothermies.

Continuer d'explorer la relation température- mortalité permettra de mieux prédire les effets du changement clima-

tique et de planifier des interventions de santé publique plus adaptées. De récentes avancées en termes de modélisation statistique permettent de réduire les difficultés liées à une relation dose-réponse par nature non linéaire, caractérisée par une temporalité différente des réponses à la chaleur (excès de risque de mortalité typiquement immédiat et durant quelques jours) et au froid (effets apparaissant progressivement et s'étendant sur plusieurs semaines).

S'appuyant sur les possibilités offertes par de nouveaux modèles, plus sophistiqués et plus souples, cette vaste analyse multi-pays de séries temporelles offre une estimation de la part de la mortalité attribuable au froid et à la chaleur d'une part, et aux températures modérées et extrêmes d'autre part.

DONNÉES UTILISÉES ET MÉTHODE

Les auteurs ont rassemblé les données (comptes journaliers de mortalité toutes causes et température moyenne quotidienne) de 384 localisations (principalement des villes et quelques régions administratives) dans 13 pays : Australie, Brésil, Canada, Chine, Corée, Espagne, États-Unis, Italie, Japon, Royaume-Uni, Suède, Taïwan et Thaïlande. La période d'observation allait de 9 ans en Thaïlande (1999-2008) à 27 ans au Japon (1985-2012) et la base de données incluait 74 225 200 décès survenus au sein de populations vivant sous des climats contrastés, avec une température moyenne au cours de la période d'observation allant de 6,5 °C au Canada à 27,6 °C en Thaïlande.

Des analyses de séries temporelles ont été effectuées pour chaque localisation individuellement dans un premier temps, permettant de décrire la relation température-mortalité spéci-

fique au lieu. Le modèle de régression utilisé tenait compte des variations temporelles à long terme (tendance) et à court terme (jour de la semaine). Un décalage de 21 jours a été choisi pour inclure les effets retardés du froid et atténuer le phénomène de déplacement de mortalité lié à la chaleur. Les auteurs ont testé la robustesse de leur modèle par des analyses de sensibilité, en modifiant la durée du décalage, l'indicateur sanitaire (mortalité de causes non accidentelles à la place de la mortalité toutes causes) et en ajustant sur le taux d'humidité et la concentration atmosphérique de polluants, lorsque ces données étaient disponibles. Ils ont ensuite combiné les résultats individuels à l'aide d'un modèle multivarié (méta-régression) tenant compte des spécificités locales en termes de température (valeur moyenne et fourchette), ainsi que d'indicateurs nationaux (socio-économiques, démographiques et relatifs aux infrastructures).

PRÉPONDÉRANCE DES EFFETS DU FROID

La température pour laquelle la mortalité est la plus faible se situe généralement entre le 80^e et le 90^e percentiles de la distribution des températures, sauf pour les localisations en zones tropicales et subtropicales (au Brésil, à Taïwan et en Thaïlande) où cette température de mortalité minimale se situe aux alentours du 60^e percentile. Le risque de mortalité s'accroît lentement et de façon linéaire en dessous de ce seuil, à l'exception de certaines localisations comme les villes de Londres et Madrid, où une augmentation abrupte et exponentielle de la mortalité survient aux froids extrêmes, comme ce qui est observé pour la chaleur intense. La métarégression indique que la température moyenne et la fourchette des températures locales contribuent moins à l'hétérogénéité de l'association température-mortalité que les indicateurs nationaux. D'autres facteurs expliquent l'hétérogénéité résiduelle, qui est modérée mais significative ($I^2 = 36,3\%$).

La fraction de la mortalité attribuable au froid et à la chaleur va de moins de 5 % (Brésil, Suède, Taïwan et Thaïlande) à plus de 10 % (Chine, Italie et Japon), et est en moyenne de 7,71 % (IC95 = 7,43-7,91). La plus grande part de l'effet est imputable au froid (7,29 % [IC95 = 7,02-7,49] versus 0,42 % [IC95 = 0,39-0,44] pour la chaleur), ce qui s'explique par des valeurs de température de mortalité minimale élevées, la plupart des températures moyennes quotidiennes n'atteignant pas cette température « optimale ».

Dans tous les pays, le froid modéré (associé à une augmentation du risque de mortalité bien plus faible que les températures extrêmes, mais nettement plus fréquent que celles-ci) est responsable de la majorité des décès liés à la température. La

fraction attribuable est globalement estimée à 6,66 % (IC95 = 6,41-6,86), tandis que la fraction attribuable aux températures extrêmes, froides et chaudes réunies, n'est que de 0,86 % (IC95 = 0,84-0,87).

Ces résultats incitent à étendre le champ des recherches et de la protection de la santé publique au-delà des seuls phénomènes de vagues de chaleur et de périodes caniculaires. Toutefois, bien qu'ils soient fondés sur d'importantes données intéressantes des populations confrontées à une large variété de conditions climatiques, ils ne peuvent pas être considérés comme globalement représentatifs, des régions entières telles que le Moyen-Orient ou le continent africain n'ayant pas été intégrées. De plus, les données utilisées provenaient essentiellement de zones urbaines. Ces limites peuvent être repoussées en étendant la base de données dans le futur. Par ailleurs, il serait nécessaire de collecter plus d'informations relatives aux caractéristiques locales qui pourraient être testées en tant que méta-variables explicatives de l'hétérogénéité, à la recherche des déterminants de la sensibilité et de la résilience aux effets de la température.

Gasparri A¹, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet* 2015; 386(9991): 369-75.

doi: 10.1016/S0140-6736(14)62114-0

¹ Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni.

CHANGEMENT CLIMATIQUE : AGIR AU NOM DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Émanant d'une commission internationale, et en particulier d'une étroite collaboration entre universitaires européens et chinois, le volumineux rapport intitulé *Health and climate change : policy responses to protect public health* appelle à considérer la menace que le changement climatique fait peser sur la santé comme l'opportunité d'opérer une profonde transformation de la société humaine.

Health and Climate Change: Policy Responses to Protect Public Health, a long report by an international commission, with particularly close collaboration between European and Chinese academic researchers, advocates that the threat that climate change poses to public health be considered an opportunity to implement a profound transformation of human society.

Fruit d'une collaboration entre deux grandes institutions britanniques – le *Lancet* et l'*University College London (Institute for Global Health)* –, un premier rapport publié en 2009 énonçait que le changement climatique pourrait être « *la plus grande menace sanitaire du XXI^e siècle* ». Six ans après, la menace se fait plus précise et imminente. Le premier message clé de ce nouveau rapport issu d'une commission élargie en termes de disciplines scientifiques et de pays représentés est le suivant : « *les effets du changement climatique sont déjà perceptibles et les projections conduisent à un*

risque inacceptable et potentiellement catastrophique pour la santé humaine ».

Mais ce rapport ne se contente pas de confirmer que le changement climatique s'annonce comme la plus grande menace sanitaire du XXI^e siècle, allant plus loin dans la démonstration, et appelant de manière plus pressante à une action politique concertée en vue de réduire de manière drastique les émissions de gaz à effet de serre. Il porte une idée nouvelle (qui constitue son deuxième message clé) : « *la lutte contre le changement climatique pourrait être la plus grande opportunité sanitaire du XXI^e siècle* ».

LA SANTÉ EN PÉRIL COMME MOTEUR DE L'ACTION

Le changement climatique menace de saper tous les progrès réalisés depuis la moitié du XX^e siècle en termes de développement, de santé et de bien-être humains. Par ses effets directs (canicules, inondations, sécheresses, tempêtes) et indirects (augmentation des concentrations atmosphériques d'ozone et de particules fines, modification des écosystèmes entraînant une extension des maladies à vecteurs et des allergies, insécurité alimentaire et sous-nutrition secondaires à une diminution de la production agricole et des ressources halieutiques, etc.).

Si la nature et l'ampleur des effets sanitaires du changement climatique sont difficiles à prédire précisément, le rapport insiste sur la nécessité de considérer que ces effets pourraient ne pas être « linéaires » (augmenter proportionnellement à l'augmentation de la température), mais qu'il y a un risque d'emballer une fois certains seuils et points

de rupture franchis. Par ailleurs, les interactions nombreuses et complexes entre les effets pourraient produire un risque global largement supérieur à la somme de « petits risques ». Enfin, selon la commission, les analyses précédentes n'avaient pas suffisamment tenu compte de facteurs de vulnérabilité sociodémographiques comme la tendance au vieillissement des populations et à leurs concentrations dans des zones urbaines de plus en plus peuplées.

Les impacts du changement climatique seront inégalement répartis. Les groupes de populations les plus pauvres ou marginalisés, les personnes malades ou handicapées, les personnes âgées et les enfants, seront les plus affectés, dans toutes les régions du globe. Là où les facteurs socioéconomiques et culturels se combinent pour fragiliser le statut des femmes et des petites filles, leur situation se dégradera. Si les plus pauvres et les plus faibles seront les premiers à souffrir,

l'interconnexion des systèmes climatiques et des écosys-

tèmes, et l'interdépendance des économies et des sociétés, impliquent que personne ne sera épargné.

LA PROTECTION DE LA SANTÉ COMME OPPORTUNITÉ DE CHANGEMENT

La santé est mondialement et gravement menacée, la réponse doit être mondiale et radicale. La lutte contre le changement climatique offre l'opportunité d'opter pour des mesures « sans regret » au vu des cobénéfices possibles en termes d'allègement du fardeau des maladies non transmissibles, de renforcement des capacités de résilience des populations, et de réduction de la pauvreté et des inégalités sociales et sanitaires à l'échelle planétaire. Motivées par la nécessité de protéger la santé et le bien-être humains contre les impacts directs et indirects du changement climatique, les actions d'atténuation entraîneront de vastes cobénéfices sanitaires, sociaux, environnementaux et économiques. Parmi les nombreux exemples donnés dans le rapport, la réduction des émissions produites par la combustion des énergies fossiles diminuera la pollution de l'air et le poids des maladies respiratoires et cardiovasculaires. Dans les pays africains où l'approvisionnement en électricité est incertain, y compris dans les hôpitaux, le développement de l'énergie

solaire offrira une alternative plus fiable et moins dangereuse que les générateurs électriques à moteurs diesel.

Les mesures d'adaptation sont également pourvoyeuses d'importants cobénéfices. À ce sujet, la commission estime que la gestion « durable » des ressources naturelles et des services écosystémiques – comme moyen de réduire la vulnérabilité et d'augmenter la résilience – est plus coûteuse que bon nombre de solutions qui font appel à l'ingénierie « dure », même si le changement climatique est un défi qui stimule positivement l'innovation technologique. Restaurer les mangroves pour protéger les zones côtières contre les tempêtes, les inondations et l'érosion des sols fournira, par exemple, de nouvelles ressources alimentaires aux populations locales. Le verdissement des villes en vue d'améliorer la qualité de l'air et de diminuer la vulnérabilité à la chaleur favorisera l'activité physique, un mode de vie plus sain et le bien-être physique et mental des habitants.

COMMENTAIRES

Les menaces du changement climatique sont grandes et nombreuses, et le temps devant nous pour réagir fort court. Le diagnostic et l'action à conduire font l'objet d'études et de propositions depuis une trentaine d'années sur la scène internationale, mais la coopération peine à se substituer à la confrontation d'intérêts économiques divergents, et les engagements contraignants sont si difficiles et lents à obtenir que le pessimisme se répand.

L'article de 53 pages publié en juin par *The Lancet* apporte opportunément avant la COP 21 une ouverture dans ce débat compliqué. Il est signé par un consortium multidisciplinaire et international de 43 experts (climatologues, géographes, sociologues, environnementalistes et écologues experts en biodiversité, mais aussi ingénieurs, experts en politique énergétique, en politiques publiques, et enfin professionnels de la santé), dont 25 Britanniques, 12 Chinois, quatre Suédois, un Allemand et un Kenyan. Cette commission est dirigée par l'Institut de santé globale de l'université de Londres.

Son but est de démontrer l'importance et l'urgence de mettre le bien-être humain et la « soutenabilité » so-

cio-économique au cœur de la problématique du changement climatique.

Ce positionnement nouveau parlera davantage au grand public qui pourra alors faire légitimement pression sur les négociations intergouvernementales, actuellement freinées par la limitation de leur champ aux impacts environnementaux et aux enjeux technologiques, économiques et financiers, dans un cadre global de croissance économique fondée sur la poursuite (« *business as usual* ») de l'extraction et de la consommation de combustibles fossiles, qui néglige les coûts cachés des impacts environnementaux et sanitaires, et résiste à toute remise en question.

L'expérience et la force d'entraînement des acteurs de la santé publique seront aussi très utiles dans ce nouveau processus pour introduire des modèles de gestion qui ont fait leurs preuves dans ce domaine : des mesures différentes et complémentaires adaptées à différents niveaux, et se renforçant mutuellement, poursuivant à la fois la prévention (atténuation) et le traitement (adaptation). La démarche se veut réaliste et responsable mais l'esprit est résolument progressiste : dans ce

monde en transition confronté à un avenir de pénuries de ressources énergétiques et matérielles non renouvelables, exposé de surcroît aux conséquences directes et indirectes encore mal connues du changement climatique, l'espérance de paix et de prospérité globale peut encore guider l'humanité. La solution principale est clairement défendue : zéro émission de gaz à effet de serre partout sur la planète, grâce au passage progressif à une économie globale décarbonée. Mais il faudra aussi agir pour que les transformations sociales qui l'accompagneront nécessairement se traduisent par la réduction des inégalités sociales, la fin de la pauvreté et le renversement de la pandémie de maladies non transmissibles.

La commission présente ici un travail de six ans. La partie la plus convaincante est la description détaillée des impacts sanitaires directs et indirects du changement climatique, et la démonstration des cobénéfices de santé associés aux mesures correctives à court terme (20 à 50 ans : adaptation) ou à plus long terme (atténuation). Les parties consacrées aux réponses politiques font un bon état des lieux du dispositif de régulation international en cours de construction et des différentes ressources financières mobilisables, mais pèchent par un excès de confiance dans le volontarisme politique et

un manque d'esprit critique vis-à-vis de certaines solutions financières, comme celle promue par les États-Unis à Kyoto et mise en œuvre notamment par l'Europe parallèlement à la taxation – appelée « *carbon pricing* » – qui est un marché du droit à polluer dont les dérives graves ont été dénoncées.

Après avoir livré 10 recommandations, la commission termine son analyse par l'annonce d'un projet très ambitieux (dont le financement n'est pas précisé) - qui se veut complémentaire mais indépendant des instances de gouvernance internationales du climat, intitulé *Countdown to 2030 : global health and climate action*. Il s'agit de suivre pendant 15 ans les progrès dans trois domaines critiques : (i) la connaissance des impacts sanitaires du changement climatique en marche ; (ii) les actions de réduction des émissions de gaz à effet de serre qui améliorent la santé publique, aux niveaux international, national et régional ; et (iii) les actions de soutien à l'adaptation et la résilience des populations et des systèmes de santé au changement climatique. On ne peut que saluer et soutenir cette initiative « *bottom-up* » qui donnera plus de poids à la voix de la Santé Publique dans l'action mondiale pour le climat.

Jean Lesne

LA SANTÉ PUBLIQUE COMME LEVIER D'ACTION

Sur la base d'exemples tels que la lutte contre le sida et les campagnes de vaccination contre la poliomyélite, l'histoire de l'humanité montre que la communauté de ceux qui œuvrent en faveur de la santé sait prendre un problème à bras-le-corps et coordonner ses efforts pour mener un combat. La santé et le bien-être sont des concepts porteurs et qui parlent à tout le monde, bien plus que les tonnes de CO₂ lâchées dans l'atmosphère ou les discours économiques et écologiques peu tangibles et difficiles à comprendre. Chaque individu, famille ou communauté, place les préoccupations relatives à la santé et au bien-être parmi ses priorités, quels que soient la culture et le niveau de développement.

L'appel à donner à la santé une place centrale et une voix forte pour accélérer les progrès en matière de lutte contre le changement climatique est un troisième message clé de ce rapport. Les professionnels de la santé doivent s'impliquer auprès de ceux qui leur font confiance pour communiquer

sur les risques sanitaires du changement climatique et les cobénéfices des mesures d'atténuation et d'adaptation. Les décideurs politiques doivent s'inspirer des leçons tirées de précédentes coopérations internationales contre d'autres menaces sanitaires. La perspective de la santé publique a le potentiel d'unir tous les acteurs autour d'une cause commune à tous les êtres humains. À ce titre, il est permis d'être optimiste.

Watts N¹, Adger WN, Agnolucci P, *et al.* Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet* 2015; published on line June 23.

doi: 10.1016/S0140-6736(15)60854-6

¹ Institute for Global Health, University College, Londres, Royaume-Uni.

RÉCHAUFFEMENT CLIMATIQUE : DOIT-ON S'ATTENDRE À UNE BAISSÉ DE LA MORTALITÉ HIVERNALE ?

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Certaines études prédisent une augmentation de la mortalité liée à la température sous l'effet du changement climatique, tandis que d'autres prédisent sa diminution, la baisse de la mortalité liée au froid dépassant la surmortalité liée à la chaleur. Pour les auteurs de ce travail, le froid n'a qu'une faible part de responsabilité dans la surmortalité hivernale à côté d'autres facteurs saisonniers. S'ils ne sont pas suffisamment contrôlés, ces facteurs corrélés à la température peuvent confondre la relation entre le froid et la mortalité.

Some studies predict an increase in temperature-related deaths associated with the effects of climate change, while others predict a decrease, with the reduction in cold-related mortality exceeding the high death rate due to heat. For the authors of this study, cold has only a limited influence on the excess mortality in winter, compared with other seasonal factors. If these temperature-related factors are not sufficiently controlled for, they can confound the relation between cold and mortality.



Si les périodes caniculaires sont associées à des pics de mortalité, c'est pendant les mois les plus froids de l'année que le taux de mortalité est généralement le plus élevé. Ce

constat laisse espérer que le réchauffement climatique entraînera une diminution de la mortalité hivernale, susceptible, pour certains auteurs, de contrebalancer, voire de dépasser, l'excès de mortalité lié à l'augmentation des températures estivales. Cette hypothèse est valide sous réserve que la surmortalité hivernale puisse être mise en grande partie sur le compte du froid. Or, dans les pays développés, la population qui passe le plus clair de son temps dans des locaux chauffés est largement protégée contre le froid qui règne à l'extérieur. D'autres facteurs qu'une température basse pourraient expliquer la surmortalité hivernale, aux premiers rangs desquels les épidémies de grippe, mais aussi plus largement d'infec-

tions respiratoires, qui pourraient être favorisées par l'exposition à un air sec et contribuer à l'élévation de paramètres sanguins (concentrations plasmatiques de fibrinogène et de cholestérol, nombre et activité des plaquettes sanguines) augmentant le risque cardiovasculaire. La mortalité hivernale pourrait également être influencée par le manque d'exercice, les excès de la période des fêtes, et d'autres facteurs saisonniers liés au mode de vie.

Afin de déterminer dans quelle mesure le froid exerce un effet direct sur la mortalité, les auteurs de ce travail ont collecté les données de mortalité totale et de température (moyenne journalière) de 36 villes des États-Unis (sur une période allant de 1985 à 2006), ainsi que des trois principales villes françaises : Paris, Marseille et Lyon (période 1971-2007). Leur hypothèse de départ était la suivante : si les températures froides sont directement responsables d'une grande partie de la mortalité hivernale, l'excès de mortalité hivernale doit être plus prononcé dans les villes où ces températures sont les plus basses et/ou dans celles où la différence entre les températures estivales et hivernales est la plus marquée.

ESTIMATION DE L'EFFET DU FROID

L'excès de mortalité hivernal a été déterminé pour chacune des 39 villes, en faisant le rapport de la mortalité hivernale (mois de décembre, janvier et février) sur la mortalité estivale (juin, juillet et août). Les auteurs ont examiné sa relation avec

la température moyenne hivernale et l'écart entre les températures moyennes estivales et hivernales.

L'excès de mortalité hivernal varie peu d'une ville à l'autre : il est compris entre 1,08 (à Miami) et 1,19 (à Marseille),

Providence, Sacramento et Salt Lake City), avec une valeur moyenne égale à 1,16. Il n'apparaît pas corrélé à la température moyenne hivernale (qui va de -5,15 °C à Madison à 20,87 °C à Miami) ni à l'écart de température entre l'été et l'hiver, dont l'ampleur va de 6,13 °C (à Los Angeles) à 25,97 °C (à Madison). Ces résultats suggèrent que le froid en lui-même n'est pas un déterminant important de la mortalité hivernale.

IMPORTANCE DU MODÈLE STATISTIQUE

Si l'influence du froid est mineure par rapport à celle d'autres facteurs saisonniers, sans un ajustement suffisant sur la saison, les modèles utilisés pour établir les relations température-mortalité pourraient surestimer les effets des basses températures. En conséquence, les projections appuyées sur ces modélisations surestiment les bénéfices attendus du réchauffement climatique. Une revue des quelques études disponibles, dont les conclusions sont disparates, suggère effectivement que la qualité du contrôle de la saison retentit largement sur l'estimation de la mortalité liée au froid.

Les auteurs ont choisi quatre villes pour examiner l'importance d'un ajustement sur la saison : Paris et New York (où le contraste des températures estivales et hivernales est net), Miami (au climat chaud et humide toute l'année) et Marseille (représentant un exemple intermédiaire). Sans ajustement, les effets du froid apparaissent beaucoup plus importants, et ceux de la chaleur moins importants, que quand l'effet de la saison est contrôlé.

La relation entre la température et la mortalité a finalement été examinée mois par mois dans les quatre villes. Sans décalage temporel, l'excès de mortalité hivernal n'apparaît pas fortement influencé par le froid, excepté en janvier à Paris et dans une moindre mesure à Marseille. Toutefois, l'excès de mortalité estival, qui apparaît quand la température dépasse 20 °C, est nettement plus important que l'excès de mortalité hivernal, qui est observé pour un petit nombre de jours en dessous de 0 °C. L'impact du froid sur la mortalité pouvant

ils s'accordent avec ceux de deux études comparant différents pays européens, qui rapportent des excès de mortalité hivernaux assez comparables entre les pays les plus chauds et les plus froids. Une troisième publication montre que le profil de variation saisonnière de la mortalité est similaire à Honolulu et à Détroit.

s'étendre sur plusieurs jours, une analyse de sensibilité a été effectuée en remplaçant la température moyenne journalière par la température moyenne des cinq jours précédant et incluant celui du décès. L'effet d'une température froide est alors plus important, mais toujours de moindre ampleur que l'effet d'une température chaude.

Le décalage temporel apparaît être un paramètre ayant une influence notable sur le résultat. Les études qui concluent à un nombre limité de décès dus aux températures froides s'appuient sur des modèles dans lesquels le décalage est limité (1 à 7 jours). À l'opposé, celles qui attribuent un grand nombre de décès au froid ont utilisé des modèles qui décrivent les effets d'une moyenne glissante de la température sur plusieurs semaines (habituellement 21 jours). Sur une période de temps aussi longue, l'effet potentiellement confondant de la saison est difficile à contrôler, même quand des variables saisonnières sont incluses dans le modèle.

Kinney P¹, Schwartz J, Pascal M, et al. Winter season mortality: will climate warming bring benefits ? *Environ Res Lett* 2015; 10.

doi: 10.1088/1748-9326/10/6/064016

¹ Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, États-Unis.

Quoi de nouveau sur les risques sanitaires des nanotechnologies ?

Fabrice Nesslany¹
Francellyne Marano²

¹ Laboratoire de toxicologie génétique
Institut Pasteur de Lille
1, rue du Professeur Calmette
59019 Lille Cedex
France

fabrice.nesslany@pasteur-lille.fr

² Laboratoire de biologie fonctionnelle
et adaptative
CNRS UMR 8251
Université Paris Diderot
4, rue MA Lagroua Weill-Hallé
75205 Paris Cedex
France

francellyne.marano@paris7.jussieu.fr

Nous sommes exposés depuis longtemps à des nanoparticules naturelles ou non fabriquées intentionnellement. Mais depuis quelques dizaines d'années, les nanotechnologies ont investi l'électronique, l'informatique, la construction automobile et aéronautique, le traitement de l'eau, etc. Les impacts sanitaires potentiels sont très mal connus mais la démonstration récente de la possibilité de franchir les barrières biologiques pour une fraction, même infime, de ces nanoparticules et leur capacité à s'accumuler dans certains organes pose la question de leur persistance et leurs effets à long terme dans un contexte d'exposition chronique.

On trouve aujourd'hui des nanomatériaux (NM) manufacturés dans de très nombreux articles et produits de consommation tels que les emballages alimentaires, les cosmétiques, les vêtements, les articles de sport, les claviers d'ordinateur, l'encre des imprimantes, la surface des vitres ou le béton autonettoyant. L'inventaire du *Project on emerging nanotechnologies* (PEN) [1] de l'Institut Woodrow Wilson donne régulièrement des informations sur leur développement international. Leur liste n'est sûrement pas exhaustive car comme cette déclaration n'est pas obligatoire, on peut penser que leur nombre est largement sous-estimé. En 2010, 440 produits étaient comptabilisés en Europe et seulement 32 en France. Dans le dernier rapport (2014) de la déclaration nationale annuelle française des substances à l'état nanoparticulaire à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) [2], sur 9 990 déclarations, il y avait 11 010 secteurs d'utilisation, 2 631 produits chimiques différents et 414 articles. Les secteurs d'utilisation « Agriculture, sylviculture, pêche » et « formulation de préparations et/ou reconditionnement (sauf alliages) » occupent les deux premières places avec respectivement 58,28 % et 19,36 % ; la « fabrication de produits alimentaires » n'arrive qu'en 4^e place avec 2,12 %, vraisem-

blablement sous-estimés car l'industrie agroalimentaire applique à la lettre la définition européenne¹. Par ailleurs, un gros utilisateur de NM est l'industrie cosmétique dans les crèmes solaires et les produits de beauté. Pour les substances, le noir de carbone, le dioxyde de silice, le carbonate de calcium, le dioxyde de titane et l'oxyde d'aluminium occupent les cinq premières places de la déclaration dans l'ordre décroissant. Ce marché génère aujourd'hui plus de 1 000 milliards d'euros de chiffre d'affaires selon l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) [3].

Quelles sont les données toxicologiques ?

Même si l'on dispose aujourd'hui d'études toxicologiques sur certains NM, les connaissances sur leurs effets sanitaires proviennent essentiellement des données obtenues pour les particules fines et ultrafines atmosphériques (PUF), en particulier les particules Diesel qui ont été classées dans le groupe 1 (cancérogène certain pour l'homme) par le

¹ Un nanomatériau doit avoir au moins une dimension inférieure à 100nm et la poudre doit comporter au moins 50% de nanoparticules.

Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Les NM et les PUF ont en commun des comportements biologiques qui restent encore largement inconnus. Ceci tient essentiellement à des propriétés associant leur très petite taille et leur surface proportionnellement considérable. Ces propriétés physico-chimiques et, en particulier, leur réactivité de surface, seraient à l'origine de leur réactivité biologique et de leur capacité potentielle à franchir des barrières biologiques et à pénétrer dans l'organisme.

Le rôle du stress oxydant a été particulièrement mis en avant comme un mécanisme fondamental capable de provoquer des réponses cellulaires multiples notamment inflammatoires et génotoxiques. Ces études expérimentales ont longtemps souffert d'un manque d'harmonisation (caractérisation des NM, protocoles d'études différents, etc.) mais elles ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes d'action des nanoparticules. En particulier, elles ont été utiles pour la détermination du rôle de certains paramètres dans la survenue des effets. Il s'agit de la taille/distribution, de la forme, de la composition chimique, de la solubilité en relation avec leur persistance dans l'organisme, de leur capacité à s'agréger et/ou à s'agglomérer [4].

L'étude des effets biologiques des nanoparticules associés à leurs propriétés physico-chimiques spécifiques a donné naissance à une nouvelle discipline, la nanotoxicologie. La question de l'utilisation des tests réglementaires pour l'évaluation de la toxicité des NM est actuellement en débat. Certains tests devront être adaptés [5] et les propriétés spécifiques des NM nécessitent le développement de nouveaux protocoles expérimentaux, en particulier pour les tests de cytotoxicité (ISO 2014).

L'évaluation de l'exposition à ces NM est difficile, car on ne connaît pas, en général le cycle de vie des produits en contenant. Par ailleurs, la métrologie des NM dans l'environnement est très complexe et il faut souligner l'initiative du club de nanométrie en la matière (*encadré 1*).

ENCADRÉ 1

Le **Club de nanométrie**, créé en 2010, est une initiative commune du Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) et du Centre de compétence en nanosciences (C'Nano). Son objectif est d'évaluer les besoins industriels dans le domaine de la métrologie des NM et de favoriser les échanges entre les laboratoires aca-

démiques, les agences gouvernementales et le secteur industriel. Depuis 2014, le Club a organisé des intercomparaisons de mesures, notamment pour les nanoparticules de SiO₂, d'or et d'hématite (gFe₂O₃).

Nicolas Feltin

Le cas du dioxyde de titane dans l'alimentation.

Le dioxyde de titane (TiO₂) est un additif alimentaire (E171) autorisé depuis 1969 car il est considéré comme non toxique avec une absorption intestinale de l'ordre de 5 %. Il est très largement utilisé pour apporter de la blancheur et de la brillance aux aliments, en particulier dans les confiseries et les gâteaux. L'exposition moyenne aux États-Unis est de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/jour chez l'adulte et de 1 à 3 mg/kg/j pour l'enfant [6]. Il est aussi largement utilisé dans les crèmes solaires. Les études toxicologiques montrent l'induction d'un stress oxydant et d'une inflammation. Récemment, une équipe du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) a mis en évidence la possibilité de passage de la barrière intestinale du TiO₂ chez l'animal [7].

D'autres publications récentes montrent qu'à des concentrations élevées (100 mg/kg/jour) chez le rat, soit près de 30 à 50 fois l'exposition humaine, les nanoparticules de TiO₂ s'accumulent dans le foie, la rate, le cœur et le cerveau [8]. L'accumulation du dioxyde de titane est vraisemblable lors d'une exposition chronique sans qu'on en connaisse les conséquences. Une autre étude chez le rat, utilisant des doses plus proches d'une exposition humaine (1 à 2 mg/kg/jour), montre effectivement une faible accumulation de titane dans la rate [9]. Ces données expérimentales ne permettent pas de tirer des conclusions sur les conséquences réelles d'une exposition humaine, mais elles démontrent que le passage de la barrière intestinale suivie d'une accumulation dans certains organes est possible.

D'autres données nouvelles concernent l'accumulation de ces nanoparticules dans les plaques de Peyer, cellules du système immunitaire intégrées dans l'épithélium de l'intestin grêle essentielles à la défense contre les infections et à la tolérance aux allergènes [10]. Parmi les nombreuses questions qui se posent actuellement, on retrouve celle du rôle possible de ces nanoparticules dans l'émergence ou la complication de maladies inflammatoires de l'intestin,

en particulier la maladie de Crohn, mais cette question qui mérite sans doute d'être investiguée, reste totalement hypothétique.

Quelle exposition environnementale aux nanotubes de carbone (NTC) ?

La structure des NTC peut être représentée par un ou plusieurs feuillets (ou parois) de graphène enroulés sur eux-mêmes ou les uns autour des autres : on distingue ainsi les nanotubes de carbone mono-paroi (ou mono-feuillet) des nanotubes de carbone multi-parois (ou multi-feuillets). Ces cylindres creux démontrent des propriétés mécaniques et électriques remarquables. Un nanotube de carbone est 100 fois plus résistant et 6 fois plus léger que l'acier à section équivalente.

Le diamètre moyen des NTC varie du nanomètre à quelques dizaines de nanomètres, jusqu'à 100 nm. Leur longueur varie également de quelques micromètres à quelques centaines de micromètres voire plus, le rapport longueur sur diamètre est donc élevé.

C'est leur caractéristique fibreuse qui a entraîné les premières interrogations sur leur toxicité respiratoire. Bien que cette toxicité fasse encore débat, il est actuellement bien établi que des nanotubes de carbone longs [11] et des gros agrégats de CNT courts peuvent induire une réaction granulomateuse². Les NM sous forme de fibres bio-persistantes se déposant au niveau des poumons peuvent induire stress oxydatif et inflammation, et pourraient être transportés vers la plèvre, conduisant finalement à la fibroplasie et néoplasie des poumons et de la plèvre [12].

Il existe en France un dispositif de surveillance épidémiologique prospective des travailleurs exposés professionnellement aux NM intentionnellement produits basé sur un suivi de cohorte de travailleurs potentiellement exposés dont l'enregistrement a débuté en janvier 2014 [13]. Cette étude très attendue porte sur le suivi des effets à moyen et long terme mais aussi sur une sélection de biomarqueurs pour étudier les effets à court terme [14].

C'est dans ce contexte scientifique, sanitaire et réglementaire, que la publication récente de Kolosnjaj-Tabi *et al.* [15] du Laboratoire d'étude des techniques et instruments d'ana-

lyse moléculaire (LETIAM) à Orsay en collaboration notamment avec l'Université Rice à Houston (États-Unis), apporte un éclairage spécifique et inédit sur la fraction nanoparticulaire présente dans les PM atmosphériques (*encadré 2*).

ENCADRÉ 2

Présence de nanotubes de carbone dans les poumons d'enfants parisiens ?

L'objectif principal de cette étude franco-américaine a été de caractériser les éléments carbonés retrouvés dans les poumons d'enfants parisiens. L'étude a été menée sur 69 liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA) prélevés à des fins de diagnostic chez des nourrissons et des enfants asthmatiques, choisis aléatoirement. Globalement, d'après les auteurs, les résultats montrent que dans tous les échantillons analysés, les matières particulaires retrouvées sont principalement composées de NTC multi-parois d'origine anthropogénique. L'analyse au microscope électronique à transmission a révélé la présence de structures ressemblant à des nanotubes de carbone agrégés avec des diamètres allant de 10 à 60 nm et des longueurs de plusieurs centaines de nm, similaires à des nanotubes de carbone à multiples parois de synthèse et comparables à des NTC retrouvés dans des prélèvements recueillis dans des pots d'échappements automobiles et sur des rebords de fenêtres à Paris.

Toutefois, l'existence de NTC provenant du trafic automobile n'a jamais été signalée à Paris, même si des auteurs américains ont précédemment caractérisés des NTC dans les échantillons d'air ambiant prélevés à El Paso et Houston aux États-Unis [16, 17]. En ce qui concerne les NTC retrouvés dans les lavages broncho-alvéolaires des enfants asthmatiques, le manque de données chiffrées ne permet pas de conclure. La taille des nanotubes de carbone observés dans les macrophages au cours de cette étude n'est potentiellement pas assez grande pour induire la formation de granulomes, cependant, si ces observations, pour le moment uniques, étaient confirmées, leur présence nécessiterait de plus amples informations sur leur devenir et sur leur éventuelle toxicité. Cette étude pose la question d'une meilleure caractérisation de la fraction ultrafine des particules atmosphériques qui reste encore très mal connue.

² Inflammation où prédominent les phénomènes de mobilisation et de prolifération cellulaire (infiltration abondante et persistante de cellules majoritairement mononucléées).

Conclusion

L'exposition aux nanoparticules naturelles, non intentionnelles ou manufacturées est quotidienne pour l'ensemble de la population. Les études récentes montrent qu'elle n'est pas uniquement respiratoire mais que l'appareil digestif est également une voie d'entrée majeure. Les impacts sani-

taires potentiels sont très mal connus mais la démonstration récente de la possibilité de franchir les barrières biologiques pour une fraction, même infime, de ces nanoparticules et leur capacité à s'accumuler dans certains organes pose la question de leur persistance et leurs effets à long terme dans un contexte d'exposition chronique.

Remerciements

Remerciements à Paul Tossa pour sa relecture.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : aucun

Références

1. Nanotech project. *The project on emerging nanotechnologies*. 2016. www.nanotechproject.org/inventories/
2. Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie. Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire. Rapport d'étude 2014. 2014. <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-nano-2014.pdf>
3. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé (FAO/OMS). *Réunion d'experts FAO/OMS sur l'application des nanotechnologies dans les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture: incidences possibles sur la sécurité alimentaire*.
4. Rapport de la réunion Rome. 2011.
5. Marano F, Guadagnini R. Que sait-on des impacts sanitaires des nanomatériaux sur la santé ? In : Lourtioz JM, Lahmani M, Dupas-Haeberlin C, Hesto P, eds. *Nanosciences et nanotechnologies. Évolution ou révolution ?* Belin, 2014 : 272-85.
6. Nessler F, Benamer L. *Genotoxicity of nanoparticles. Encyclopedia of nanotechnology*. Bharat Bhushan. Springer Science+Business Media Dordrecht, 2015.
7. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol* 2012 ; 21(46):2242-50.
8. Brun E, Barreau F, Veronesi G, et al. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *Part Fibre Toxicol* 2014 ; 25(11):13.
9. Cho WS, Kang BC, Lee JK, Jeong J, Che JH, Seok SH. Comparative absorption, distribution, and excretion of titaniumdioxide and zinc oxidenanoparticlesafterrepeated oral administration. *Part Fibre Toxicol* 2013 ; 26(10):9.
10. Tassinari R, Cubadda F, Moracci G, et al. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicology* 2014 ; 8 :654-62.
11. Bettini S, Houdeau E. Exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) : du franchissement de l'épithélium buccal et intestinal au devenir et aux effets dans l'organisme. *Biol Aujourd'hui* 2014; 208:167-75.
12. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008 ; 3 : 423-8.

13. Canu IG, Ducamp S, Delabre L, *et al.* Proposition d'une méthode de repérage des postes de travail potentiellement exposants aux nano-objets, leurs agrégats ou agglomérats (NOAA) dans les entreprises mettant en œuvre des nanomatériaux manufacturés. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2015.
14. Canu IG, Boutou-Kempf O, Delabre L, *et al.* French registry of workers handling engineered nanomaterials as an instrument of integrated system for surveillance and research. Conference series. *J Phys* 2013; 429: 6.
15. Kolosnjaj-Tabi J, Just J, Hartman KB, *et al.* Anthropogenic carbon nanotubes found in the airways of Parisian children. *EBioMedicine* 2015.
16. Murr LE, Guerrero PA. Carbon nanotubes in wood soot. *Atmos Sci Lett* 2006; 7 (4): 93-5.
17. Murr LE, Bang JJ, Esquivel EV, Guerrero PA, Lopez A. Carbon nanotubes, nanocrystalforms, and complex nanoparticle aggregates in common fuel-gas combustion sources and the ambient air. *J Nanoparticle Res* 2004 ;6 (2-3) : 241-51.

QUE SAIT-ON DE LA POLLUTION ASSOCIÉE À L'EXPLOITATION DU GAZ DE SCHISTE ?

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Alors que l'activité d'exploitation du gaz de schiste est en plein développement aux États-Unis, cet article fait le point sur les connaissances concernant les émissions polluantes et les voies d'exposition pour les populations vivant à proximité des sites d'exploitation. Tout reste à faire pour évaluer les risques de cette activité pour la santé publique.

At a time when the mining of shale and tight gas by hydraulic fracturing (fracking) is booming in the United States, this article reviews the knowledge concerning pollutant emissions and exposure routes for populations living near fracking sites. Much remains to be done to assess the risks of this activity for public health.

La part du gaz de schiste dans la production de gaz aux États-Unis est passée de 2 % en 2000 à près de 40 % en 2012 et cet essor se poursuit. Il s'accompagne de préoccupations environnementales et sanitaires liées à la méthode d'extraction qui consiste à réaliser des forages horizontaux dans la roche-mère puis à y injecter sous très haute pression un fluide de fracturation composé d'eau, d'un agent de soutènement (généralement du sable) destiné à garder les fissures créées ouvertes et de divers produits chimiques visant à empêcher la corrosion des tubes et la formation de dépôts, et à améliorer les propriétés du fluide (agents réducteurs de frottement, gélifiants, surfactants, etc.). La composition exacte de ce mélange et les quantités d'adjuvants utilisées peuvent être tenues secrètes sous le couvert de l'*Energy Policy Act* en vigueur depuis 2005, même s'il contient certains produits dont la toxicité est connue (tels que le méthanol, l'éthylène glycol, le naphtalène, le formaldéhyde, le benzène, l'éthylbenzène, le toluène et le xylène [BTEX]), et que leur mélange dans des conditions de pression et de température élevées peut générer des composés secondaires toxiques.

Les effluents qui remontent du puits (dans une proportion variable, le plus souvent estimée autour de 35 % de la quan-



tité injectée) ramènent en plus des éléments provenant de la couche géologique profonde tels que des sels (chlorures, bromures), des métaux lourds (cadmium, plomb, arsenic), des BTEX et éventuellement des radionucléides comme le radium 226. Ces effluents peuvent être stockés dans une cuve puis partiellement traités sur place et rejetés dans les eaux de surface ou utilisés pour l'irrigation de terres agricoles, ou envoyés en totalité par camions citernes vers un centre de traitement des eaux usées. Le trafic de camions citernes qui débarassent le site d'exploitation de ses rejets s'associe au trafic nécessaire à l'apport de grandes quantités d'eau, de sable et de produits chimiques, générant une pollution atmosphérique.

C'est sur cette partie de la chaîne de production de gaz de schiste, qui commence avec la fourniture des éléments constitutifs du fluide de fracturation et se termine par l'évacuation des eaux usées, que les auteurs de cet article se sont focalisés. L'article rassemble les preuves existantes d'une pollution de l'eau et de l'air, à partir d'une recherche dans la littérature scientifique publiée jusqu'au 1er février 2014, appuyée par la consultation d'autres sources d'informations pertinentes (rapports gouvernementaux, publications des sociétés d'extraction, littérature grise).

IMPACTS SUR LA QUALITÉ DE L'EAU ET DE L'AIR

La contamination de l'eau peut être secondaire à des déversements accidentels de fluide de fracturation ou d'effluents en surface, à des fuites dans le système de tubage du puits, aux infiltrations à travers la roche fracturée, à la non-étanchéité des cuves de stockage des eaux usées, ou au rejet dans l'environnement d'eaux contenant encore des résidus de produits chimiques. Beaucoup de composants du fluide de fracturation sont considérés comme des polluants dangereux de l'eau, mais les adjuvants potentiellement perturbateurs endocriniens constituent un sujet de préoccupation particulier. Des données provenant du Colorado indiquent que 37 % des substances utilisées présentent ce profil. L'analyse d'échantillons d'eaux de surface et souterraines collectés dans la zone de l'État où l'activité de production est la plus importante montre que l'eau présente des niveaux d'activité oestrogénique, anti-oestrogénique et anti-androgénique significativement supérieurs à ceux d'une eau prélevée en des sites où l'activité est moindre ou inexistante.

Plusieurs rapports font état d'une contamination de l'eau des puits privés dans les zones exploitées. Ainsi, au Texas, les données de surveillance de la qualité de l'eau montrent que les niveaux de concentration de métaux lourds ont augmenté depuis le début de l'exploitation. En Pennsylvanie, l'analyse d'échantillons d'eau provenant de 141 puits révèle la présence de méthane dans 82 % des cas, à des niveaux de concentration importants pour les puits situés à moins d'1 km d'un site d'exploitation. La dangerosité de ce gaz est liée au risque d'explosion et d'asphyxie en cas de concentra-

tions élevées dans l'air intérieur, mais la toxicité d'une exposition chronique à de faibles doses de méthane dans l'air ou l'eau n'est pas connue. De plus, la présence de méthane témoigne d'une migration d'éléments provenant du puits de gaz dans les aquifères, qui peut inclure d'autres hydrocarbures et différents composés organiques volatils (COV).

Le stockage des eaux usées en surface est un autre sujet de préoccupation, surtout en cas de pratiques visant à promouvoir l'évaporation, qui majorent l'émission de polluants dans l'atmosphère. La littérature indique que l'exploitation d'un puits s'accompagne de l'émission de plusieurs polluants dangereux incluant les BTEX, le formaldéhyde, l'hydrogène sulfuré, l'acrylonitrile, le chlorure de méthylène, des oxydes d'azote (NOx), des COV, des particules diesel et des hydrocarbures aromatiques polycycliques. En fonction des perspectives de développement en Pennsylvanie, l'exploitation du gaz de schiste contribuera, en 2020, à 6 à 20 % des émissions de NOx et à 6 à 31 % des émissions de COV de l'État. Ces deux types de polluants, ainsi que le méthane, étant des précurseurs de l'ozone, un impact important sur les concentrations atmosphériques d'ozone est attendu. L'augmentation des niveaux d'ozone est déjà constatée dans le Wyoming, le Colorado, l'Utah et le Texas. Dans le bassin d'*Upper Green River* (Wyoming), par exemple, les concentrations d'ozone en hiver, qui étaient comprises entre 30 et 40 parties par milliard (ppb) jusqu'en 2005, ont été mesurées à 140 ppb en février 2008.

QUELLES CONSÉQUENCES SANITAIRES ?

L'article met en évidence un manque criant d'études épidémiologiques qui permettraient d'établir des associations entre la contamination de l'eau et la pollution de l'air et des problèmes de santé dans les populations voisines des sites d'exploitation. Il serait particulièrement intéressant d'étudier le retentissement de cette activité sur les femmes enceintes, les jeunes enfants, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés. En l'absence d'obligation de déclarer la composition chimique du fluide de fracturation, des programmes de biosurveillance permettraient de mesurer l'exposition des populations à certains composés spécifiques.

Le personnel employé sur les sites devrait également bénéficier d'une surveillance sanitaire, en particulier de l'état de santé respiratoire du fait de l'inhalation de poussières de

silice. L'analyse de 111 échantillons d'air collectés sur 11 sites dans cinq États montre que l'exposition aux poussières de silice dépasse la limite recommandée par le *National Institute for Occupational Safety and Health* dans 68,5 % des cas.

Shonkoff SB¹, Hays J, Finkel ML. Environmental public health dimensions of shale and tight gas development. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 787-95.

doi: 10.1289/ehp.1307866

¹ Department of Environmental Science, Policy, and Management, University of California, Berkeley, États-Unis.

MÉCANISMES PSYCHOLOGIQUES CONTRIBUANT AU « SYNDROME ÉOLIEN »

Vol. 14, n° 1, janvier-février 2015

Listant les mécanismes psychologiques qui pourraient contribuer aux symptômes décrits par certains voisins de parcs d'éoliennes, les auteurs de cet article appellent les décideurs politiques, les médecins et les personnes affectées à ne pas se satisfaire de l'idée d'un lien de cause à effet avant qu'il soit prouvé.

Listing the psychological mechanisms that may contribute to symptoms described by some people living close to wind farms, the authors of this article warn policymakers, physicians, and those affected against accepting the idea of a causal link before adequate proof is found.



De tout temps, l'introduction d'une nouvelle technologie a déclenché des craintes pour la santé, qui se sont atténuées avec sa banalisation pour se reporter sur un nouveau sujet de préoccupation. L'histoire montre aussi que l'apparition de symptômes physiques a souvent été attribuée à une nouvelle technologie sans qu'on puisse en faire la preuve. L'électrosensibilité et l'hypersensibilité chimique multiple sont deux exemples contemporains de syndromes rapportés à une cause que les tests en double-aveugle ne parviennent pas à mettre en évidence.

Le « syndrome éolien » pourrait entrer dans ce cadre. Il est rapporté au bruit des turbines : d'une part, le bruit audible, dont on sait qu'il peut entraîner des problèmes de santé via le stress et des perturbations du sommeil, et, d'autre part les infrasons qui auraient un retentissement direct sur la santé, sans mécanisme explicatif clair à ce jour. Ce syndrome a été récemment défini par trois critères dont le premier est le fait de vivre à moins de 5 km d'une éolienne, d'avoir constaté une altération de son état de santé depuis son installation,

une amélioration des symptômes en s'éloignant de plus de 5 km, et leur réapparition en revenant. Le deuxième critère est la survenue ou l'aggravation, depuis la mise en service de l'éolienne, d'au moins trois des « symptômes » suivants : altération de la qualité de vie, perturbations du sommeil, gêne augmentant le niveau de stress ou de détresse morale, et désir de quitter son logement temporairement ou définitivement pour retrouver bien-être et sommeil de qualité. Ressentir au moins trois des 18 autres symptômes possibles (par exemple sensations vertigineuses, irritation ou fatigue) est nécessaire pour remplir le troisième critère. L'auteur de cette définition suggère d'écarter d'autres causes de stress dans l'environnement domestique, ainsi qu'un trouble de l'humeur, mais estime qu'il existe peu d'alternatives au fait que des symptômes présents depuis l'installation du parc à proximité du domicile et sensibles à l'éloignement soient dus aux éoliennes.

Pour les auteurs de cet article, plusieurs mécanismes psychologiques méritent pourtant d'être considérés.

COMMENTAIRES

Les auteurs abordent le très délicat domaine de la confrontation entre l'expression de troubles exprimés par des individus et l'absence de démonstration objective de lien de causalité avec le danger supposé. Il s'agit,

sur la base de l'exemple des éoliennes mais en citant d'autres situations conflictuelles passées ou présentes, de convaincre le lecteur qu'il existe également des cas d'effets nocebo dans le champ santé-environnement.

Cette synthèse bibliographique montre que des études ont été menées pour tenter de confirmer et expliquer certains des troubles exprimés mais que, dans la majorité des cas, les facteurs d'influence sont trop nombreux. L'article rappelle aussi, à travers cet exemple des éoliennes, à quel point les chercheurs travaillent activement sur les effets négatifs liés à une technologie mais très peu sur ses effets positifs. Rédigé par des

psychologues, il illustre bien, sans pour autant nier la douleur ressentie par les sujets, à quel point le dialogue, la confiance et la coopération sont indispensables entre les citoyens et les évaluateurs de risques afin de résoudre les troubles liés à l'introduction des nouvelles technologies dans la vie des citoyens.

Yves Levi

L'EFFET NOCEBO

Comme son opposé – l'effet placebo –, l'effet nocebo est bien connu en médecine pour participer aux résultats d'un traitement. Les deux reposent sur l'attente, d'effets bénéfiques, pour le premier, d'effets indésirables pour le second. L'effet nocebo est également décrit pour d'autres types d'expositions que médicamenteuses. Des symptômes associés à une intolérance alimentaire non prouvée médicalement peuvent ainsi survenir quand la personne croit avoir été exposée au facteur déclenchant. Il en est de même avec les simulacres d'exposition aux émissions d'un téléphone portable ou d'une borne Wi-Fi chez les électrosensibles.

Deux expérimentations chez des volontaires sains montrent qu'attendre, de l'exposition, qu'elle produise des symptômes concourt à leur survenue. Dans la première, les 54 sujets ont été répartis en deux groupes, l'un visionnant une

vidéo de personnes relatant des symptômes attribués à la présence d'un parc éolien, l'autre une vidéo de scientifiques expliquant que le bruit éolien est inoffensif. Ils ont été ensuite soumis à deux séquences successives de 10 minutes d'exposition à des infrasons, l'une réelle, l'autre simulée. Avant et après chaque séquence, une liste de 12 symptômes leur était soumise. Leurs fréquence et intensité étaient comparables à l'issue des deux séquences dans chaque groupe, mais significativement supérieures dans celui qui avait visionné les témoignages de syndromes éoliens. La seconde expérimentation a inclus deux groupes de 30 sujets qui ont regardé une vidéo expliquant, soit que le bruit éolien était un phénomène naturel bienfaisant pour l'état physique et le moral, soit qu'il était nocif. Ces assertions ont été largement suivies : respectivement 90 et 77 % des participants se sont sentis mieux et moins bien après avoir écouté une séquence de bruit éolien.

COMMENTAIRES

En choisissant d'étudier les effets ressentis en présence de technologies nouvelles comme ceux associés aux éoliennes terrestres, les auteurs couvrent plus largement les relations entre émergence des technologies et perception de leurs effets qui peuvent être liés aux nuisances classiques (comme le bruit), les infrasons ou à des aspects psychologiques. Le cas du bruit est assez bien traité en termes de connaissances avec les pollutions acoustiques autour des aéroports. Il y a alors possibilité de relations causes-effets. En revanche, les infrasons n'ont pas fait l'objet d'études approfondies nombreuses (sauf pour faire vibrer les ponts !) et l'on se situe dans l'incertain. Or, un risque prend d'autant plus d'importance qu'il est méconnu. L'émergence d'une question liée à un risque (réel ou perçu) n'est pas un phénomène naturel et spontané ; elle requiert un ques-

tionnement, généralement soutenu par une préalerte, une prémonition, un raisonnement par analogie, une information médiatique (réelle ou fictive), etc.

Appliquée en situation réelle, liée à des problèmes émergents impliquant la santé, se pose l'orientation des questionnements, fortement axée sur des aspects bénéfiques/risques, sans que d'autres domaines fassent l'objet de l'attention des « participants », tous obsédés, à juste titre par les risques pour leur santé et pour celle de leurs descendants. Des éléments épars, dont certains sont vérifiables, peuvent être associables pour créer une opinion, une représentation explicative « totalisante ». La volonté éventuelle de formes de manipulation, relevant de l'acte de « foi » sur les remèdes à tous leurs maux peut s'appuyer sur la perception des messages et sur leur transformation en sens et en valeurs et donc

en certitudes sur des risques. Dans le même temps, les connaissances accumulées peuvent être mises en doute parce qu'elles ne servent pas la cause par des simulacres de méthodes scientifiques et par diverses manipulations de brouillage des messages...

Les imaginaires constituent donc une puissante matrice d'action, dans la mesure où ils dessinent l'horizon des pensables et des angoisses associées qui, par là, orientent la stratégie des acteurs impliqués dans le champ et naturellement la désirabilité ou le rejet conscient ou inconscient de la technologie en cause.

C'est bien ce champ qui est exploré avec raison et crédibilité par les auteurs.

Mais, pour en revenir aux éoliennes – en prenant l'exemple des premières maisons solaires autarciques, où l'on avait constaté que les volontaires étaient ravis de vivre dans des conditions parfois difficiles parce qu'ils avaient choisi idéologiquement de s'engager dans une telle opération – il aurait été intéressant de regarder si le pourcentage des personnes en situation de mal-être était plus faible pour les propriétaires ou les partisans de cette technologie que pour ceux qui la subissent...

Jean-Claude André

LES AUTRES FACTEURS À CONSIDÉRER

Alors que l'effet nocebo peut expliquer la survenue de symptômes aigus rapidement après une exposition, des symptômes plus chroniques, très banaux, digestifs, musculo-squelettiques ou d'allure neurologique, peuvent être attribués à tort à une cause environnementale, d'autant plus qu'ils ne trouvent pas de cause médicale et que l'absence d'explication est difficile à accepter. Des symptômes de maladies organiques ou psychiatriques bien codifiées peuvent également être mis sur le compte d'une exposition environnementale, comme l'indiquent trois études chez des électrosensibles qui montrent qu'entre 14 et 33 % d'entre eux présentent des symptômes relatifs à une maladie réelle.

Le niveau d'inquiétude face aux nouvelles technologies et aux risques environnementaux est par ailleurs un déterminant important de l'expression de plaintes. L'inquiétude provoque en elle-même des manifestations physiques inconfortables et accroît l'attention que le sujet leur porte. L'effet de l'inquiétude n'a pas été étudié dans le cas particulier du syndrome éolien, toutefois plusieurs études ont établi un lien entre l'importance de la gêne ressentie, mais pas du niveau objectif de bruit mesuré, et l'expression de symptômes (tels que tension, irritabilité, céphalées et réveils nocturnes).

L'influence des différents facteurs sociaux qui participent à la perception du risque, incluant la couverture médiatique et l'interaction avec des groupes d'activistes, ne doit pas non plus être sous-estimée. L'analyse de 421 articles sur les

éoliennes, publiés dans 17 journaux disponibles au Canada, montre que 94 % d'entre eux parlent de leurs effets sanitaires négatifs éventuels. Une analyse de la distribution spatio-temporelle des plaintes liées aux parcs éoliens en Australie indique que la plupart d'entre elles sont apparues depuis la diffusion de messages alertant sur leurs possibles dangers. Dans 13 cas sur 18, ces plaintes ont été rapportées à la suite de campagnes menées sur le site par des groupes d'opposants. Enfin, plusieurs enquêtes auprès de personnes résidant à proximité d'un parc éolien ont corrélé l'importance de la gêne due au bruit éolien à une attitude négative vis-à-vis des éoliennes en général, de leur impact visuel sur l'environnement en particulier, et au fait que les éoliennes étaient visibles depuis la maison, tandis que la gêne était négativement corrélée au bénéfice économique tiré de la présence des éoliennes.

Rubin GJ¹, Burns M, Wessely S. Possible psychological mechanisms for "wind turbine syndrome". *On the windmills of your mind. Noise & Health* 2014; 16: 116-22.

doi: 10.4103/1463-1741.132099

¹ King's College London, Department of Psychological Medicine, Londres, Royaume Uni.

ÉOLIENNES ET SANTÉ : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Vol. 14, n° 4, juillet-août 2015

La littérature existante ne fournit pas d'élément convaincant pour incriminer le bruit des éoliennes, et en particulier les infrasons qu'elles émettent, dans les plaintes rapportées au voisinage des installations. La gêne apparaît être un phénomène complexe dans lequel le bruit joue un rôle mineur à côté d'autres facteurs encore mal identifiés.

The existing literature provides no convincing elements to incriminate noise from wind turbines, and particularly the infrasound they emit, in complaints reported in the areas around the wind farms. The annoyance seems to be a complex phenomenon in which noise plays a minor role compared to other as yet poorly identified factors.

Les co-auteurs de cette revue exhaustive de la littérature scientifique (excluant toute autre source que des articles publiés dans des revues à comité de lecture, sinon des rapports d'agences gouvernementales) rassemblent une expertise en médecine du travail et environnementale, en acoustique, épidémiologie, otorhinolaryngologie, psychologie et santé publique. La revue a été menée dans l'objectif de répondre à trois questions : « Existe-t-il des preuves suffisantes pour conclure que les éoliennes affectent la santé humaine ? Et si tel est le cas, quelles sont les situations entraînant des effets néfastes et comment les prévenir ? » ; « Existe-t-il des preuves pour conclure que vivre à proximité d'éoliennes peut entraîner un stress psychologique, une gêne ou perturber le sommeil ? Quelles en sont les conséquences pour la santé et comment les prévenir ? » ; « Existe-t-il des données indiquant que des aspects propres au bruit des éoliennes, comme les infrasons et les sons de basse fréquence, peuvent conduire à des effets sanitaires spécifiques qui ne sont pas associés à d'autres sources de bruit environnemental ? ».

Les auteurs ont notamment examiné 14 études observationnelles répondant à leurs critères de sélection, sur environ 80 articles issus d'une recherche *via* PubMed et Google Scholar. Ces 14 études étaient toutes de type transversal ou enquêtes et concernaient huit populations distinctes, vivant en Suède, Allemagne, Danemark, Nouvelle-Zélande, Pologne, et aux Pays-Bas, Royaume-Uni et États-Unis (six articles se rapportaient à des populations déjà étudiées : nouvelle analyse ou analyse de données combinées).

Cette littérature n'apporte pas de preuve convaincante d'un lien entre le bruit des éoliennes et une quelconque pathologie. Elle montre qu'une proportion variable, généralement faible, de sujets habitant à proximité d'éoliennes, rapporte une gêne (*annoyance*, qui pourrait aussi se traduire par désagrément, agacement, inconfort) dont la valeur en tant qu'effet sanitaire adverse est discutable, bien qu'il s'agisse d'un critère utilisé dans les études sur le bruit environnemental depuis des décennies.

LES DÉTERMINANTS DE LA GÊNE

Certaines caractéristiques du bruit éolien comme son intermittence, sa variation d'amplitude, son rythme « pulsé » (partagées par d'autres phénomènes sonores comme le bruit des vagues, de certains systèmes de ventilation et de climatisation et du trafic ferroviaire ou routier) semblent augmenter sa perception et la gêne qui en découle. De nombreux autres facteurs interviennent, tels que le type d'environnement rural ou urbain, la topographie des lieux et la visibilité des éoliennes, l'opinion des sujets quant aux éoliennes en général et à leur impact sur le paysage en particulier, ainsi que certains traits de personnalité (disposition à éprouver des émotions négatives, sensibilité aux dangers de l'environnement, tendance à évaluer les situa-

tions comme menaçantes, etc.) et le bénéfice financier tiré de la présence des éoliennes. La gêne n'est pas corrélée ou mal corrélée au niveau du bruit mesuré. La sensibilité au bruit (qui est très variable d'une personne à l'autre mais constitue un trait psychologique stable) contribue également de façon modeste à la gêne. Elle est corrélée à l'effet visuel et possiblement à celui de l'intérêt économique, qui semble faible, dans la mesure où les personnes faisant le choix d'héberger des éoliennes dans leur propriété en échange d'une compensation financière pourraient être plus tolérantes au bruit que d'autres. L'ensemble des déterminants de la gêne identifiés jusqu'à présent n'explique que la moitié de sa variance.

LES AUTRES PLAINTES RAPPORTÉES

La gêne est régulièrement associée à des troubles du sommeil et à une altération de la qualité de vie et du bien-être psychologique (les sujets rapportant un état de tension, de stress, d'irritabilité, etc.). Les faiblesses des études, en particulier les taux de participation généralement faibles, quand ils sont connus, les biais de sélection, de mémorisation et l'absence de mesures objectives empêchent toute conclusion. L'évaluation simultanée de l'exposition et de la présence de symptômes ne permet pas d'établir une séquence temporelle ni d'écarter une causalité inverse (le fait d'être tendu, irritable et de mal dormir pourrait accroître la perception d'un bruit et la gêne qui y est liée).

Les deux études dans lesquelles la qualité de vie a été mesurée sur des échelles validées (SF36) fournissent des résultats contradictoires. Une étude britannique comparant un groupe de 38 sujets résidant à une distance comprise entre 375 et 1 400 m de l'éolienne la plus proche, à un groupe de 41 participants vivant à une distance comprise entre 3,3 et 6,6 km montre que les sujets du premier groupe, ont un sommeil de moins bonne qualité, sont plus somnolents dans la journée et ont de moins bons scores au SF-36 que les sujets habitant loin des éoliennes. L'étude présente des défauts majeurs, en particulier la différence de traitement entre les

deux groupes : les sujets du premier – tous plaignants dans un procès contre l'exploitant du parc d'éoliennes – avaient été en contact direct avec l'investigateur principal de l'étude avant son démarrage, tandis que les sujets de l'autre groupe avaient été interrogés par un assistant par téléphone. Dans la plus vaste des 14 études passées en revue, réalisée en Pologne (1 277 participants répartis en quatre groupes en fonction de la distance entre l'habitation et l'éolienne la plus proche), les sujets du premier groupe (éolienne à moins de 700 m) présentent le meilleur score de qualité de vie et les sujets du dernier groupe (éolienne à plus de 1 500 m) le moins bon. L'argument économique (location d'un terrain et opportunité d'emploi) est avancé pour expliquer ce résultat.

Les auteurs concluent que l'accumulation de travaux de même nature que ceux déjà disponibles (études transversales ou enquêtes) ne permettra pas de faire progresser les connaissances. Des études prospectives de cohortes, suffisamment vastes et bien conduites, qui suivraient l'évolution de l'incidence de pathologies au fil du temps après l'implantation d'éoliennes seraient nécessaires. Le niveau d'attention porté à ce sujet médiatique et la diffusion de témoignages d'effets imputés aux éoliennes rend toutefois difficile l'étude d'une population réellement « aveugle » à l'hypothèse testée.

LA QUESTION DES INFRASONS

La littérature ne fournit pas de preuve que les infrasons (moins de 20 Hz) et les sons de basse fréquence (entre 20 et 200 Hz) émis par les turbines entraînent des effets sanitaires néfastes. Concernant les infrasons, qui peuvent être entendus par l'oreille humaine s'ils sont suffisamment puissants, les mesures réalisées montrent que leurs niveaux à des distances aussi proches que 300 mètres d'une éolienne n'atteignent pas le seuil d'audibilité (85 dB). À une distance d'1,5 km, la contribution des éoliennes au niveau d'infrason est insignifiante par rapport au niveau de fond.

Des efforts doivent néanmoins être accomplis pour mieux caractériser l'exposition au son émis par les éoliennes. En l'absence de recommandation spécifique, la méthodologie générale pour la mesure du son environnemental est appliquée. Le principal problème rencontré au cours de l'enregistrement est le pseudo-son généré par l'air qui lèche le micro en cas de vent fort. Cet effet peut être minimisé par un écran protecteur ou en abaissant le micro pour le placer plus près du sol. L'élimination des données collectées pendant des périodes venteuses n'est pas adaptée au cas particulier

des éoliennes dont le son maximum peut coïncider avec des vitesses de vent supérieures à 5 m/s. Des recommandations sont attendues pour atténuer l'effet de vents forts et améliorer les mesures dans la bande des infrasons. Outre l'établissement d'une méthode de mesure standardisée, il serait utile de développer des modèles capables de prédire les niveaux de bruit émis par les éoliennes dans différentes conditions.

Bien que les études chez des sujets professionnellement exposés à des infrasons montrent que le seuil d'effets adverses est très supérieur au niveau émis par les éoliennes (la NASA considère par exemple qu'une exposition inférieure à 140 dB est sans danger pour les astronautes), l'hypothèse que des sons inaudibles ou des vibrations contribuent à certaines sensations physiques désagréables rapportées par les riverains d'éoliennes pourrait être facilement testée dans des expérimentations comparant les effets d'expositions réelles et simulées. Une première étude a été réalisée, qui ne montre pas de différence entre l'exposition et la simulation, mais le niveau des infrasons (40 dB) était inférieur au seuil



d'audibilité et à la valeur mesurée dans certaines résidences proches d'éoliennes. Les protocoles doivent se rapprocher des conditions réelles en soumettant les sujets à des sons comparables à ceux émis par les turbines et mesurés à des distances résidentielles.

La possibilité d'effets adverses à long terme du son inaudible pourrait aussi être testée chez l'animal. Aucun argument ne soutient l'hypothèse d'effets sur l'oreille interne tels qu'une

activation des cellules ciliées externes de la cochlée ou une stimulation du système vestibulaire qui pourraient conduire à des perturbations physiologiques ou à des sensations vertigineuses. Toutefois des expérimentations pertinentes n'ont pas encore été menées pour examiner l'éventualité très peu probable d'une augmentation de la pression du liquide dans le labyrinthe. Elles pourraient l'être chez le cobaye, qui développe des hydrops endolymphatiques en réponse à d'autres types d'interventions.

COMMENTAIRES

Cet article très sérieux traite du problème des effets sur la santé des éoliennes industrielles en s'appuyant à la fois sur la prise d'information concernant les émissions acoustiques (amplitudes et fréquences) associées aux enquêtes épidémiologiques sur le sujet. Ce que les auteurs confirment, c'est l'absence de preuve de lien entre maladies et éoliennes.

Toutefois, deux questions ne font pas l'objet de cette étude, celle liée à une relation entre nuisance acous-

tique et retard éducatif (comme cela a été montré au voisinage de certains aéroports ; mais il ne s'agit pas en tant que tel de maladies) et celle de la faiblesse des connaissances sur les liens entre ondes « basses fréquences » et effet sur l'Homme. Ce petit manque d'ouverture n'est en aucun cas préjudiciable à la qualité scientifique indéniable de ce travail.

Jean-Claude André

McCunney RJ¹, Kenneth MPH, Mundt A, Colby WD, Dobie R, Kaliski K, Blais M. Wind turbines and health. A critical review of the scientific literature. *JOEM* 2014;56: e108.

doi: 10.1097/JOM.0000000000000313

¹ Department of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Grande-Bretagne.

Qualité de l'air intérieur

Corinne Mandin¹

¹ Université Paris-Est
Centre scientifique et technique du bâtiment
(CSTB)
84, avenue Jean Jaurès
77447 Champs-sur-Marne Cedex 02
France

corinne.mandin@cstb.fr

De nouveaux champs d'études et de recherches sur la qualité de l'air intérieur sont explorés et ont fait l'objet de publications au cours de l'année 2015, comme la qualité de l'air dans les lieux d'accueil des personnes âgées ou les impacts du changement climatique, ou ceux de la performance énergétique des bâtiments sur la qualité de l'air intérieur. Par ailleurs, l'état de la contamination des logements français en composés organiques semi-volatils dans l'air et dans les poussières au sol a été présenté. Enfin, l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) a publié deux rapports très attendus sur les substances prioritaires pour un étiquetage des émissions du mobilier et sur la qualité de l'air dans les enceintes ferroviaires souterraines.

Compte tenu du temps important passé dans les environnements clos et de la présence de nombreuses sources de pollution chimique, physique et microbiologique, la qualité de l'air intérieur représente un enjeu de santé aujourd'hui largement reconnu. En 2014, l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) et l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) chiffrèrent, pour l'année 2004 en France, à environ 28 000 le nombre de nouveaux cas de pathologies et à plus de 20 000 le nombre des décès liés à six polluants de l'air intérieur, soit un coût d'environ 19 milliards d'euros pour le pays. Tandis que des évolutions réglementaires ont vu le jour ces dernières années, comme l'étiquetage obligatoire des matériaux de construction et produits de décoration vis-à-vis des émissions de dix composés organiques volatils (COV) ou la surveillance de polluants dans certains lieux recevant du public, les travaux de recherche sur la qualité de l'air intérieur se poursuivent et investissent de nouveaux lieux et nouveaux champs.

Établissements d'accueil de personnes âgées : un lieu de vie à explorer

Les établissements pour hébergement des personnes âgées font depuis peu l'objet de travaux pour y décrire la qualité de l'air intérieur et ses effets sur une population considérée fragile. En 2015 ont été publiés les résultats de l'étude GERIE (*Geriatric study in Europe on health effects of air quality in nursing homes*) [1]. Première étude européenne multicentrique conduite dans ces lieux, elle visait à évaluer les effets des paramètres de qualité de l'air intérieur et de confort sur la santé cardio-respiratoire des personnes âgées. Six cents personnes de plus de 70 ans (âge moyen : 82 ans) réparties dans 50 établissements de sept pays ont participé. En parallèle de mesures de particules, formaldéhyde, COV, ozone, dioxyde d'azote, température, humidité relative et dioxyde de carbone dans l'air de la salle commune, les participants ont suivi une visite médicale pour évaluer leur fonction respiratoire et ont complété un questionnaire standardisé sur leur santé et leurs facteurs de risque. Les concentrations intérieures n'ont pas montré de spécificités propres à ce lieu de vie. Des relations entre les concentrations intérieures en particules et dioxyde d'azote et l'essouf-

flement, la toux et les sifflements ont néanmoins été mises en évidence. Les effets sont apparus plus marqués chez les personnes de plus de 80 ans et dans les résidences avec un plus faible apport d'air neuf.

En parallèle de l'acquisition de connaissances dans des lieux de vie encore peu étudiés, la surveillance de la qualité de l'air dans les établissements recevant du public poursuit sa mise en place avec la parution au *Journal Officiel* du 19 août 2015 du décret n° 2015-1000 relatif aux modalités de surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public. Ce décret est accompagné d'un guide pratique pour une meilleure qualité de l'air dans les lieux accueillant des enfants, publié par le ministère en charge de l'Environnement et disponible sur son site Internet.

Ventilation des logements et santé respiratoire des enfants : une étude canadienne d'ampleur

Les études d'intervention pour tester des solutions d'amélioration de la qualité de l'air intérieur et *in fine* de réduction des effets sur la santé sont très rares. Une étude canadienne menée dans des logements a été publiée en 2015 [2]. Elle avait pour objectif d'évaluer l'impact de la ventilation sur la qualité de l'air intérieur et la fréquence des symptômes respiratoires chez des enfants asthmatiques. Cent quinze enfants âgés de 3 à 12 ans ont été recrutés et des mesures de qualité d'air intérieur ont été réalisées à leur domicile (aldéhydes, COV, PM_{2,5} et PM₁₀, spores de moisissures). Un sous-groupe de 83 enfants résidant dans des maisons présentant un renouvellement d'air jugé faible a ensuite participé à l'étude d'intervention : 40 enfants ont constitué le groupe témoin et, dans les maisons des 43 autres enfants, une ventilation mécanique contrôlée a été installée ou bien le système déjà en place a été amélioré. Aucune diminution significative du nombre de jours avec symptômes d'asthme chez les enfants du groupe d'intervention pendant l'automne et l'hiver qui ont suivi n'a été observée par rapport aux enfants du groupe témoin. Cependant, au cours des 12 mois suivant l'intervention, des diminutions statistiquement significatives de 22 % du nombre d'enfants ayant eu un épisode ou plus de sifflement respiratoire, et de 20 % de ceux ayant eu quatre épisodes ou plus, ont été observées dans le groupe d'intervention. En comparaison des mesures avant l'intervention, les concentrations intérieures en formaldéhyde, toluène, styrène, limonène, pinène et spores de moisissures ont significativement diminué dans les maisons du groupe

d'intervention en comparaison de celles des témoins. Les auteurs de l'étude appellent à sa répétition sur un plus grand nombre de sujets.

Qualité de l'air intérieur et changement climatique

En cette année de conférence internationale pour le climat, plusieurs études ont fait le point sur les effets du changement climatique sur la qualité de l'air intérieur et la santé [3]. Des températures plus élevées pourront conduire à une augmentation des émissions des matériaux et produits de construction, de décoration et d'ameublement dans les bâtiments, donc des expositions associées. À ce sujet, l'Anses a publié en 2015 une liste de 31 substances potentiellement émises par les produits d'ameublement et ayant un score de danger élevé selon l'Agence. Par ailleurs, l'augmentation des concentrations atmosphériques extérieures, d'ozone en particulier, impactera la qualité de l'air intérieur. De plus, dans le contexte d'événements climatiques extrêmes que l'on prévoit plus fréquents, les populations pourront être exposées à des moisissures suite à des inondations ou bien au monoxyde de carbone lors de l'utilisation d'appareils de chauffage d'appoint non raccordés ou inadaptés, groupes électrogènes notamment, pour pallier aux coupures d'électricité. En 2015, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (US-EPA) a engagé un programme de recherche sur les relations entre qualité de l'air intérieur et changement climatique, assorti d'un budget de 8 millions de dollars, confirmant les enjeux associés.

Qualité de l'air intérieur dans les bâtiments performants en énergie

Dans le contexte de réduction des consommations d'énergie pour diminuer les émissions de gaz à effet de serre, le secteur du bâtiment joue un rôle prépondérant. Cependant, l'amélioration des performances énergétiques des bâtiments, qui passe notamment par le renforcement de l'étanchéité à l'air de l'enveloppe, ne doit pas se faire au détriment de la qualité de l'air intérieur et du confort des occupants. Plusieurs études ont été publiées en 2015 en Angleterre, Belgique, Suède, Finlande, France et Autriche [4] visant à comparer les concentrations intérieures et les paramètres d'ambiance mesurés dans des logements neufs ou récemment rénovés, donc respectant les exigences de performance énergétique, à ceux mesurés dans les logements du parc existant ou construits de façon dite standard.

En France, l'OQAI collecte les mesures réalisées sur le territoire national par des opérateurs locaux et a publié en 2015, à partir de cette base de données, le premier état de la qualité de l'air dans 32 logements performants en énergie¹. Les résultats de ces études convergent et tendent à montrer des concentrations intérieures plus faibles dans les logements performants, avec cependant des points de vigilance vis-à-vis des moisissures, du radon et des températures. Les études visant à documenter la qualité de l'air dans ces nouveaux bâtiments doivent se poursuivre.

De nouvelles substances chimiques d'intérêt dans les bâtiments

Tandis que d'autres lieux et nouvelles thématiques sont explorés, de nouvelles substances chimiques sont également recherchées, appartenant pour la plupart au groupe des composés organiques semi-volatils (COSV). En 2015, une centaine de publications scientifiques ont porté sur la mesure, la modélisation et/ou l'étude des effets sur la santé humaine des COSV présents dans l'environnement intérieur. Les COSV regroupent un ensemble de substances chimiques qui entrent dans la composition de nombreux produits : insecticide, plastifiant, conservateur, retardateur de flamme, etc. En raison de leurs propriétés physico-chimiques, les COSV sont non seulement présents dans l'air, mais aussi dans les poussières déposées sur les surfaces, ce qui expose en particulier les jeunes enfants du fait de leurs contacts main-bouche fréquents. Parallèlement, certaines de ces substances (phtalates, bisphénols, composés halogénés, etc.) présentent des effets avérés ou suspectés sur les systèmes nerveux, immunitaire ou reproductif, ou sur la fonction hormonale. En 2015, les résultats de la première campagne de mesure de 72 COSV dans les logements français ont été publiés [5]. L'étude a confirmé la présence simultanée d'un grand nombre de ces composés dans l'air intérieur puisque, dans un logement français sur deux, 35 des 66 COSV recherchés dans l'air ont été détectés. Les phtalates et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont systématiquement présents dans les logements du parc français et en concentrations relativement élevées.

Qualité de l'air intérieur dans les enceintes ferroviaires souterraines

Enfin, la qualité de l'air intérieur ne concerne pas que le bâtiment, mais également les habitacles de transport. En 2015, l'Anses a réalisé un état des connaissances sur la pollution chimique de l'air dans les enceintes ferroviaires souterraines, la toxicité des substances en présence, les expositions des travailleurs et les effets sanitaires associés². L'évaluation des risques sanitaires conduite par l'Anses sur la base des données collectées a permis de conclure à l'existence d'un risque sanitaire respiratoire et cardiovasculaire associé à l'exposition chronique des travailleurs aux particules dans l'air de ces enceintes.

Mesure de la qualité de l'air intérieur : une opportunité pour l'innovation

Substances émergentes, mesures en continu, télétransmission des données, déploiement à grande échelle : la demande est très forte pour faciliter la mesure de la qualité de l'air intérieur et la rendre accessible au plus grand nombre. L'année 2015 a confirmé le foisonnement des dispositifs sur le marché. Le programme de vérification ETV (*Environmental Technology Verification*) permet de vérifier de manière indépendante les performances des éco-technologies innovantes. L'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME) a été missionnée pour mettre en œuvre le dispositif en France. En 2015, deux technologies pour la surveillance de la qualité de l'air intérieur ont reçu une déclaration de vérification ETV (<http://www.verifcation-etv.fr/>).

¹ Disponible en ligne : http://www.oqai.fr/userdata/documents/493_OQAI_BPE_2015_1er_Etat_QAI_Confort_Web.pdf

² Disponible en ligne : <https://www.anses.fr/fr/content/pollution-de-l-e2%80%99air-dans-les-enceintes-ferroviaires-souterraines-et-risques-pour-la-sant%C3%A9-des>

Liens d'intérêt. Interventions ponctuelles (en rapport avec le texte publié) :

Interventions ponctuelles pour des conférences grand public ou scientifiques non rémunérées sur la qualité de l'air intérieur

Analyses rémunérées d'articles scientifiques pour le bulletin Info Santé Environnement Intérieur de l'INERIS (2-3 par an)

Membre du Conseil d'administration de l'ISIAQ (International Society of Indoor Air Quality), aucune rémunération perçue

Membre du Steering Committee du Joint Research Centre pour la rédaction du rapport intitulé « Promoting Healthy and Energy Efficient Buildings in the European Union », aucune rémunération perçue

Membre du Conseil scientifique de l'étude PEST'HOME de l'ANSES sur les expositions aux pesticides à domicile, vacations rémunérées

Références

1. Bentayeb M, Norback D, Bednarek M, et al. Indoor air quality, ventilation and respiratory health in elderly residents living in nursing homes in Europe. *European Respiratory Journal* 2015 ; 45 : 1228-38.
2. Lajoie P, Aubin D, Gingras V, et al. *Étude des impacts de la ventilation sur la qualité de l'air intérieur et la santé respiratoire des enfants asthmatiques dans les habitations (Projet IVAIRE)*. Québec : Gouvernement du Québec, 2015.
3. Fisk WJ. Review of some effects of climate change on indoor environmental quality and health and associated no-regrets mitigation measures. *Building and Environment* 2015 ; 86 : 70-80.
4. Wallner P, Munoz U, Tappler P, et al. Indoor environmental quality in mechanically ventilated, energy-efficient buildings vs. conventional buildings. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015 ; 12 : 14132-47.
5. CSTB-EHESP. *Premier état de la contamination des logements français en composés organiques semi-volatils : pesticides, phtalates, retardateurs de flamme, etc. Bulletin de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur n°9*. http://www.oqai.fr/userdata/documents/490_Bulletin_OQAI9_COSV.pdf

BIODIVERSITÉ ET SANTÉ : ÉTAT DES LIEUX DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE



Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

Cette première revue de la littérature à la recherche des preuves d'un impact favorable de la biodiversité sur la santé montre que l'état actuel des connaissances est peu développé. Mais l'exploration mérite certainement d'être poursuivie.

This first literature review seeking proof of a favorable impact of biodiversity on health shows the scarcity of current scientific knowledge. The subject deserves further exploration, however.

A côté des bénéfices d'ordre économique, qui font aujourd'hui l'objet d'évaluations, les services non matériels que les écosystèmes rendent à l'humanité retiennent de plus en plus l'attention. Sur le plan de la santé, le sujet a été abordé sous l'angle des conséquences de leur dégradation. Il est ainsi admis que la perturbation d'un écosystème, et en particulier une perte de biodiversité, pourrait affecter la santé

humaine *via* une diminution des ressources alimentaires ou de la qualité nutritionnelle des aliments, l'extension de certaines zoonoses, la raréfaction du réservoir de nouvelles molécules médicamenteuses, etc. Mais, si la perte de biodiversité peut avoir des répercussions néfastes sur la santé, l'inverse est-il vrai ? La biodiversité est-elle un facteur de bien-être et de bonne santé ? Qu'en dit la littérature scientifique ?

UNE LITTÉRATURE TRÈS HÉTÉROGÈNE

Plus de 20 bases de données et 40 sites Internet gouvernementaux ou d'organisations non gouvernementales, ainsi que 14 revues, ont été épluchés à la recherche d'études sur le lien entre biodiversité et santé, publiées entre 1980 et 2012. Après lecture approfondie et application des critères d'inclusion et d'exclusion, 17 articles ont finalement été retenus parmi les 263 présélectionnés.

Cette littérature composée d'articles récents (tous publiés entre 2000 et 2012) émanait de disciplines variées : écologie, épidémiologie, psychologie, anthropologie, santé publique et aménagement urbain/paysager. En général, les auteurs avaient postulé (explicitement ou implicitement) que l'exposition à un (ou la proximité d'un) environnement riche en biodiversité avait un impact positif sur la santé. Cette hypothèse était testée selon diverses approches en termes de type d'étude, de méthode, et surtout de critères utilisés pour qualifier l'état de santé. Il s'agissait parfois d'indicateurs sanitaires très généraux, comme l'espérance de vie à la naissance ou ajustée sur l'incapacité ou encore le taux

de mortalité infantile, parfois de critères comportementaux (niveau d'activité physique) ou anthropomorphiques (indice de masse corporelle), et souvent de l'état de santé perçue (général, physique ou psychologique et émotionnel, mesuré sur des échelles comme le SF-36). La définition de la biodiversité était également éminemment variable. Certaines études s'appuyaient sur des données d'enquêtes écologiques telles que la variété des espèces d'oiseaux, de papillons ou encore de plantes, d'autres sur des scores de « richesse environnementale » perçue. Enfin, l'échelle à laquelle la relation entre biodiversité et santé avait été examinée allait de locale (les études incluaient alors des populations de quelques dizaines à centaines d'individus, résidents ou visiteurs de l'endroit concerné) à globale (population d'un pays, d'une région géographique, voire théoriquement mondiale dans deux études ayant examiné le rapport entre l'espérance de vie et divers indicateurs de biodiversité comme la proportion des espèces menacées, des forêts originelles ou des terres gravement altérées par les activités humaines).

COMMENTAIRES

La perte de biodiversité au sein de l'environnement naturel de l'homme, phénomène unanimement constaté, la sixième extinction en cours pour certains prophètes, aurait un coût pour la santé et le bien-être humain, coût caché au demeurant et transmis sans scrupule aux générations futures, mais évaluable par les sciences économiques. Ce coût résulte principalement de deux facteurs : d'une part la disparition de matériel biologique utile à l'homme pour se nourrir et se soigner (ressources phénotypiques ou génotypiques), et d'autre part le dérèglement voire l'effondrement d'écosystèmes fonctionnels entraînant la perte de biens et services « écosystémiques ».

Le bénéfice de la biodiversité pour la santé humaine est plus difficile à appréhender : s'il est admis que la biodiversité joue un rôle-clé dans la régulation et la modulation des processus et fonctions écosystémiques, par quels chemins, en termes de biens et services écosystémiques, la biodiversité peut-elle favoriser la bonne santé (recul de la prévalence des maladies transmissibles) et le bien-être humain ? Cet impact positif peut être très lointain : la promotion du bien-être pouvant se faire par l'esthétique, les loisirs et la sensation d'espace,

certain n'hésitant pas à parler alors de services écosystémiques culturels...

On mesure l'importance politique de ce concept de biens et services écosystémiques : l'avenir du bien-être humain mobilise davantage l'intérêt immédiat que celui de la planète ... Un faisceau de preuves fortes et fiables d'un lien causal entre biodiversité dans l'environnement, réelle ou perçue, et bonne santé humaine, mais aussi bien-être, pourrait fournir la justification de politiques publiques plus offensives pour la protection de la biodiversité dans les écosystèmes naturels.

La science, convoquée conjointement par la santé publique et la conservation de la nature, cherche donc à formaliser l'interdépendance complexe de la santé et du bien-être humain, des sociétés, des économies, et de leur environnement naturel, qui défie les approches holistiques même les plus transdisciplinaires.

La revue bibliographique de Lovell *et al.* montre que nous n'en sommes qu'aux prémices, mais que le niveau de preuve d'ores et déjà atteint suggère de continuer et développer les recherches.

Jean Lesne

QUELQUES PREUVES D'UN LIEN ENTRE BIODIVERSITÉ ET SANTÉ

Les résultats des 14 études quantitatives présentant la meilleure qualité méthodologique suggèrent un effet bénéfique de la richesse naturelle de l'environnement sur l'état de santé ou le niveau de bien-être. Neuf études établissent une ou plusieurs association(s) positive(s) entre, par exemple, l'exposition immédiate à un environnement riche (touristes visitant un parc naturel) et l'état émotionnel, ou l'exposition répétée (proximité résidentielle) et l'activité physique. L'ensemble est cependant peu concluant. Les associations mises en évidence dans certaines études ne sont pas retrouvées dans d'autres et l'hétérogénéité des résultats ne semble pas liée à la force de l'étude, à la fiabilité de la mesure de la biodiversité ou à la spécificité du critère de santé ou de bien-être considéré. Deux études font état d'associations négatives, l'une locale, qui a inclus un échantillon de plus de 1 000 résidents de Sheffield (Angleterre) et utilisé des critères objectifs de mesure de la biodiversité, l'autre globale, qui décrit une relation contraire à l'attendu entre le pourcentage d'espèces menacées et l'espérance de vie. Dans cette étude, les associations positives (entre la biodiversité et le taux de mortalité infantile, ainsi que l'incidence du faible poids de naissance) disparaissent après ajustement sur des variables socio-économiques. Il en est de même quand le produit national brut est contrôlé dans une autre étude à l'échelle globale.

Les échelles importantes ne sont peut-être pas les plus pertinentes pour examiner les liens entre la biodiversité et la santé. Un pays économiquement avancé peut, par exemple, supporter jusqu'à un certain seuil la diminution de ses ressources naturelles sans que cela n'entraîne un impact négatif sur le niveau de santé ou de bien-être de la population, en allant chercher les ressources nécessaires à l'extérieur. Les études à petite échelle, qui examinent plus directement le lien entre l'environnement de vie et le niveau de bien-être perçu, semblent plus contributives. Les facteurs

qui participent à un impact positif de la biodiversité incluent probablement la qualité de vie, l'agrément esthétique de l'environnement, l'accès à des espaces de détente et d'activité appréciés, et d'autres facteurs qui peuvent être considérés comme relevant des services écosystémiques d'ordre culturel.

La relation entre biodiversité et santé apparaît toutefois complexe. Des écosystèmes naturellement pauvres, comme les estuaires, représentent des environnements attirants pour l'homme, qui y vit bien. L'augmentation de la biodiversité dans un paysage urbain, par exemple, peut avoir des conséquences négatives sur la santé ou le sentiment de sécurité. Identifier et caractériser les services écosystémiques susceptibles de bénéficier à la santé humaine est une étape indispensable pour faire avancer les connaissances. Ce champ de recherche nécessite une collaboration véritablement interdisciplinaire, intégrant les sciences sociales et les sciences naturelles, ainsi que la prise en compte de déterminants d'ordres socio-économiques et socioculturels en particulier. Les chercheurs pourraient aussi tirer profit de situations d'expérimentations « naturelles » offertes, par exemple, par la mise en œuvre de décisions politiques ou la réalisation de programmes entraînant des changements environnementaux.

Lovell R¹, Wheeler BW, Higgins SL, Irvine KN, Depledge MH. A systematic review of the health and well-being benefits of biodiverse environments. *J Toxicol Environ Health, Part B* 2014; 17: 1-20.

doi: 10.1080/10937404.2013.856361

¹ European Centre for Environment & Human Health, University of Exeter Medical School, Truro, Royaume-Uni.

EFFETS BÉNÉFIQUES ET NÉFASTES DES ESPACES VERTS POUR LA SANTÉ DES ENFANTS

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

Les bienfaits des espaces verts urbains – en termes de diminution de l’obésité et de la sédentarité – et leurs effets potentiellement néfastes – sur l’asthme et la rhinoconjonctivite allergique – ont été étudiés simultanément dans une population d’enfants âgés de 9 à 12 ans. Les résultats diffèrent selon que l’on considère l’importance de la végétation environnante, la proximité d’un bois ou celle d’un parc.

The benefits of urban green space on reducing obesity and sedentary behavior and their potentially harmful effects on asthma and allergic rhinoconjunctivitis were studied simultaneously in a population of children aged 9-12. Results differed according to whether green space was assessed by the extent of the surrounding greenness or by proximity to woods or a park.

La littérature traitant des effets de la verdure en ville sur la santé des enfants se compose d’études rapportant, de manière inconstante, tantôt des associations négatives avec la sédentarité ou l’obésité, tantôt des associations positives avec l’allergie et l’asthme. Les effets pourraient varier en fonction de l’âge des enfants étudiés ou du type de végétation auquel ils sont exposés. Pour une pathologie comme l’asthme, l’effet global pourrait résulter de la somme d’influences bénéfiques (incitation à l’activité physique, contrôle du poids, amélioration de la qualité de l’air, etc.) et néfastes (exposition aux pollens, aux spores fongiques, aux pesticides et fertilisants, etc.). Cette nouvelle étude conduite en 2006 dans la ville espagnole de Sabadell (située à 20 km au nord-ouest de Barcelone) présente l’intérêt d’une investigation conjointe des effets sanitaires potentiellement favorables et défavorables de l’exposition résidentielle à la verdure. Celle-ci a été mesurée de trois façons : par la proximité d’un bois (représentant un espace vert naturel généralement situé à la

lisière de la ville), la proximité d’un parc (espace vert urbain généralement en pleine ville et souvent planté d’espèces non endémiques) et l’indice de végétation par différence normalisée. Cet indice, calculé à partir de la réflectance du sol dans deux bandes spectrales (le rouge et l’infrarouge, respectivement absorbé et réfléchi par le couvert végétal), capture les plus petites zones vertes (jardins, bords de routes, etc.) mais ne donne pas d’information sur la nature de la végétation (herbe, arbres ou autre). Les auteurs ont passé en revue les images satellite des saisons où la végétation est à son maximum (printemps et automne) pour les années 2005 à 2007 et sélectionné celle du 18 mai 2007 qui fournissait les meilleurs contrastes. Ils ont examiné l’effet de l’augmentation d’un intervalle interquartile (IIQ) de la valeur de l’indice de végétation dans une zone de 100 m, 250 m, 500 m et 1 000 m autour de la résidence. La proximité d’un bois ou d’un parc s’entendait comme la présence de l’espace vert considéré dans les 300 m autour du domicile.

POPULATION ET CRITÈRES SANITAIRES ÉTUDIÉS

L’étude a inclus 3 178 enfants de 9 à 12 ans recrutés *via* les écoles primaires : 53 des 58 établissements de la ville ont accepté de participer, 58 % des questionnaires remis aux parents (caractéristiques sociodémographiques et santé) ont été retournés et 95,7 % des adresses ont pu être géocodées.

Les enfants ont été considérés actuellement asthmatiques lorsque les parents avaient répondu positivement à la question « Votre enfant a-t-il déjà eu de l’asthme ? » ainsi qu’à au moins l’une des deux questions suivantes : « Votre enfant a-t-il pris des médicaments contre l’asthme au cours des 12

derniers mois ? » ; « A-t-il eu des sifflements dans la poitrine au cours des 12 derniers mois ? ». Selon cette définition fondée sur le questionnaire de *l’International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), 138 enfants étaient asthmatiques (soit un taux de prévalence de 4,4 %). Le questionnaire ISAAC a également été appliqué pour le diagnostic de rhinoconjonctivite allergique, qui concernait 582 enfants (18,6 % de la population). Le temps passé devant un écran (de télévision, d’ordinateur, ou à jouer à la console) a été pris comme indicateur de sédentarité. Celle-ci a été considérée excessive

($n = 893$, 28,4 %) lorsque les parents déclaraient que l'enfant passait plus d'1 h devant un écran les jours de la semaine et plus de 2 h les jours de weekend, en référence aux recommandations de l'*American Academy of Pediatrics*. Enfin, l'obé-

sité a été définie par un indice de masse corporelle (IMC) excédant la valeur limite pour l'âge et le sexe. Étant donné le faible nombre d'enfants obèses ($n = 83$), les auteurs ont élargi la catégorie au surpoids (au total 628 enfants, 23 %).

COMMENTAIRES

Ce numéro d'ERS consacre plusieurs brèves à des articles traitant des relations entre l'environnement biologique (espaces verts, biodiversité) et la santé. Le 5e Congrès national santé & environnement qui s'est tenu à Rennes en novembre 2014 sur le thème « paysages, urbanisme et santé » a également montré l'actualité de ce sujet. Les politiques municipales répondent en effet de plus en plus à l'aspiration des urbains à faire pénétrer la nature au cœur même des villes : ainsi à Paris, tous les projets allant dans ce sens (murs végétaux, jardins dans les écoles, etc.) ont été plébiscités en septembre 2014 lors de la première expérience d'élaboration participative du budget d'investissement. Il est désormais urgent de bien mesurer les effets sur la santé de cette cohabitation inédite de l'*homo urbanicus* avec les espèces végétales et animales qui occupent ces nouveaux espaces. Il faut trouver les bons indicateurs des effets positifs (activité physique, bien-être, etc.) mais aussi négatifs (pollinoses, zoonoses, etc.). Une vision uniformément optimiste serait trop simpliste. Les effets indésirables existent, ils doivent être identifiés et correctement gérés. À défaut, des réactions négatives du public pourraient entraîner un recul des bonnes intentions : ainsi, lorsque la maladie de Lyme (transmise par

une tique) frappe des personnes qui n'ont pas mis les pieds en forêt mais qui se sont allongées dans l'herbe d'un jardin public municipal, des voix peuvent s'élever pour réclamer un retour vers les pelouses bien rasées des jardins à la française au détriment d'une conception plus « sauvage », des espaces verts ; le public applaudit à la suppression de l'usage des biocides par les jardiniers municipaux, et se réjouit du retour des oiseaux et des écureuils, mais réclame l'extermination des rats, ce qui peut conduire à utiliser d'autres biocides ; les parents voudraient bien que l'école ait un poulailler pour que leurs enfants puissent voir ce qu'est une poule autrement que dans les pages d'un livre, mais l'arsenal réglementaire actuel, élaboré sous la pression d'un besoin de sécurité au moins aussi fort que le besoin de nature, interdit en pratique que les œufs des dites poules puissent être servis à la cantine.

Alphonse Allais (1854-1905) pensait qu'il fallait construire les villes à la campagne, car l'air y est plus pur. Nos contemporains semblent surtout désirer qu'on importe la campagne dans les villes. Beaucoup de travail reste à faire pour pouvoir gérer cet oxymore.

Georges Salines

PROFIL D'EFFETS SELON LE PARAMÈTRE D'EXPOSITION

Le niveau socio-économique (estimé à partir du plus haut niveau d'études atteint par un parent et du type d'école publique ou privée fréquentée par l'enfant) a été systématiquement pris en compte. Pour les analyses des effets sur l'asthme et la rhinoconjonctivite allergique, les autres covariables d'ajustement étaient le sexe et l'âge de l'enfant, son exposition à la fumée de tabac à la maison, la présence de frères ou sœurs aînés et les antécédents parentaux d'asthme. Pour la sédentarité et l'obésité/surpoids, les modèles étaient ajustés sur la présence de frères ou sœurs ainsi que, pour la sédentarité, sur le sexe et l'âge de l'enfant et, pour l'obé-

sité/surpoids, sur le nombre d'heures d'activité sportive par semaine.

L'augmentation d'1 IIQ de l'indice de végétation est associée à une diminution des risques d'obésité/surpoids et de sédentarité excessive pour toutes les distances considérées. L'*odds ratio* (OR) d'obésité/surpoids est, par exemple, égal à 0,83 (IC95 = 0,75-0,93) sur la base de l'indice de végétation dans une zone de 100 m autour de la résidence et égal à 0,87 (IC95 = 0,78-0,98) sur la base de l'indice dans les 1 000 m. Pour la sédentarité excessive, les OR correspondants sont de 0,85 (IC95 = 0,77-0,93) et 0,89 (IC95 = 0,79-1). En revanche, le

risque d'asthme ou de rhinoconjonctivite allergique n'apparaît pas influencé par l'indice de végétation.

Respectivement 342 et 1 399 enfants (soit 10,8 % et 44 % de la population) vivaient à proximité d'un bois ou d'un parc. Les effets de la proximité d'un bois sont proches de ceux de la végétation environnante : OR d'obésité/surpoids = 0,75 (IC95 = 0,54-1,03), OR de sédentarité excessive = 0,61 (IC95 = 0,45-0,83) et absence d'augmentation significative des risques d'asthme et de rhinoconjonctivite allergique (OR respectifs = 1,02 [0,56-1,87] et 1,27 [0,94-1,70]). Par contraste, la proximité d'un parc apparaît augmenter le risque d'asthme (OR = 1,60 [1,09-2,36]) sans effet favorable net sur l'obésité/surpoids (OR = 0,90 [0,74-1,09]) ni la sédentarité (OR = 0,91 [0,76-1,09]). La robustesse des résultats concernant l'asthme a été testée par deux analyses de sensibilité (ajustement supplémentaire sur l'allaitement maternel et les antécédents d'eczéma ou population restreinte aux cas diagnostiqués par un médecin). Ils

demandent à être confirmés, comme les autres résultats, par des études longitudinales mieux à même d'établir des relations de cause à effet. Par ailleurs, la prise en compte des caractéristiques des espaces verts (espèces végétales présentes, usage récréatif ou sportif, etc.) permettrait de faire progresser les connaissances.

Dadvand P¹, Villaviena CM, Font-Ribera L, *et al.* Risks and benefits of green spaces for children: a cross-sectional study of associations with sedentary behavior, obesity, asthma, and allergy. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1329-35.

doi: 10.1289/ehp.1308038

¹ Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelone, Espagne.

4.

MÉTHODOLOGIE

Exposome

Paul Quindroit¹

Frédéric Yves Bois¹

Céline Brochot¹

¹ Ineris
DRC/VIVA/METO
Parc ALATA
BP2
60550 Verneuil en Halatte
France

paul.quindroit-etudiant@ineris.fr

frederic.bois@ineris.fr

celine.brochot@ineris.fr

Vers une cartographie haut-débit des causes non-génétiques des maladies chroniques : les technologies omiques devraient permettre de déterminer l'ensemble des expositions subies par un individu durant toute sa vie.

Contexte

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), deux tiers de la population mondiale décèdent aujourd'hui de maladies chroniques, en particulier cardiovasculaires et cancéreuses. Ces maladies sont causées par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques)¹. Les expositions aux facteurs environnementaux sont extrêmement variées, changeantes et complexes, et la part des maladies chroniques qui leur est attribuable est très mal connue. On l'estime encore au mieux entre « faible » (20 %) et « majoritaire » (80 %). Il s'ensuit des batailles idéologiques, paralysantes et stériles, sous-tendues de préoccupations financières considérables, sur la « vraie » valeur de cette part attribuable et les meilleures stratégies de réduction de l'impact des maladies chroniques. La recherche en santé environnementale a depuis toujours recensé ces facteurs environnementaux, établi des liens entre expositions mesurées et maladies chroniques, déduit les risques pour la santé humaine et développé des politiques de santé publique plus ou moins appropriées. Depuis quelques années, des méthodes analytiques à haut débit (métabolomique) et le

développement de capteurs individuels permettent une cartographie beaucoup plus large et efficace des expositions aux facteurs environnementaux. On parlait naguère de gènes et d'expositions, on parle aujourd'hui de génomes et d'exposomes, de génomique et d'exposomique.

Définition de l'exposome

Terme proposé par Wild en 2005 [1], qui constatait le déséquilibre entre notre connaissance du génome et celle de « l'environnement », l'exposome est un objet conceptuel, plus qu'un objet physique. Si l'objet n'a pas le mérite de la précision, le terme a celui de la nouveauté. L'exposome désigne donc le catalogue et la mesure de toutes les expositions subies par un individu au cours de sa vie. Il comprend bien sûr les expositions chimiques ou physiques extérieures (toutes sources confondues), mais aussi le contexte psychosocial (par exemple, le stress induit par les horaires en 3/8) et les régulations du milieu intérieur (par exemple, le stress oxydant induit par une carence vitaminiqque). L'exposomique est l'ensemble des méthodes concourant à l'établissement d'exposomes individuels. Seuls les facteurs de risque génétiques en sont exclus et l'exposome complète le génome par définition. Charge ensuite à l'épidémiologie d'agrèger ces exposomes au niveau de la population et d'identifier les facteurs de risque les plus importants.

Pour essayer de préciser la notion d'exposome, trois grandes catégories de facteurs non génétiques peuvent être définies : facteurs internes, externes spécifiques et

¹ Telle que définie par l'OMS, la santé environnementale (*environmental health*) comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures.

externes généraux. En interne, l'exposome intègre les processus tels que le métabolisme, les hormones endogènes circulantes, l'activité physique, la microflore intestinale, les processus inflammatoires, la peroxydation des lipides, le stress oxydant et le vieillissement, etc. Les expositions externes spécifiques comprennent les rayonnements, les agents infectieux, les substances et mélanges chimiques (y compris alcools, tabacs, etc.), l'alimentation et les interventions médicales, entre autres. Finalement les facteurs généraux incluent les influences sociales, économiques et psychologiques propres à l'individu (capital social, éducation, situation financière, stress psychologique, environnement urbain ou rural et le climat). Il peut s'avérer difficile de classer une exposition dans une des trois catégories et certaines expositions peuvent se retrouver dans plusieurs catégories à la fois.

Méthodologies

Cartographier l'exposome d'un individu est une tâche titanesque en raison de la complexité des données à collecter sur une vie entière. L'exposomique telle qu'elle est définie plus haut est un peu un rêve d'omniscience. La réalité est plus prosaïque. Les innombrables expositions spécifiques sont difficiles à mesurer en raison d'un manque pur et simple de connaissance de leur existence, ou de l'absence de méthodes suffisamment sensibles. Les indicateurs d'exposition peuvent être transitoires et certaines fenêtres d'exposition telles que la grossesse, la petite enfance, la puberté ou les années de reproduction sont peut-être plus critiques que d'autres. Opérationnellement, deux approches complémentaires coexistent pour caractériser l'exposome individuel [2] :

- L'approche « ascendante » part de la mesure de chaque source d'exposition externe et des caractéristiques personnelles d'un sujet pour estimer l'exposome individuel. Elle est classique, mais sa mise en œuvre extensive demande énormément de ressources, avec le risque de passer à côté d'une exposition non identifiée ou de minimiser l'impact des processus endogènes.
- L'approche « descendante » utilise des mesures biologiques (sur prélèvements sanguins, urinaires, etc.) afin de reconstituer l'exposition individuelle. Les méthodologies employées reposent essentiellement sur les techno-

logies omiques². L'inconvénient d'une telle approche est la difficulté à lier les expositions internes à des sources externes précises.

Les méthodes utilisées les plus avancées sont donc la métabolomique (mesure par résonance magnétique nucléaire ou spectroscopie de masse des concentrations de l'ensemble, en théorie, des petites molécules présentes dans un milieu donné) et l'utilisation en continu de capteurs individuels. De tels capteurs et les téléphones « intelligents » permettent de recueillir de multiples paramètres physiologiques ou de l'environnement. La masse de données fournies par ces méthodes requiert des analyses statistiques sophistiquées et des méthodes intégratives dont le développement est actuellement un vrai défi scientifique. Par exemple, il faut des modèles d'exposition interne, tels que les modèles toxicocinétiques, permettant de cumuler au niveau individuel des expositions spatialisées très diverses. Pour le moment on se contente souvent de résumer les données obtenues par quelques mesures compréhensibles qui prennent alors le nom de biomarqueurs. Par exemple on a proposé de mesurer le stress psychosocial à l'aide de biomarqueurs tels que les niveaux de cortisol sanguins. Ces biomarqueurs peuvent permettre de reconstruire des expositions passées, de comprendre l'origine des différences de susceptibilité ou de mesurer des effets plus ou moins précoces ou subtils. En outre, ils s'intègrent utilement dans une description causale des mécanismes des relations expositions-pathologies.

État des connaissances et actualité scientifique en 2015

Plusieurs projets collaboratifs ont émergé tant au niveau américain qu'europpéen pour répondre aux défis posés par la dimension multidisciplinaire de l'exposome. Parmi ces projets, nous pouvons citer HERCULES pour le développement de nouveaux outils et technologies omiques, les projets CHEAR et HELIX sur la caractérisation de l'exposome chez l'enfant depuis sa conception, et les projets EXPOSOMICS et HEALS qui visent à déterminer l'exposome à un niveau individuel.

L'application du concept d'exposome reste encore difficile à mettre en œuvre. Par exemple, Robinson *et al.* (2015) [3] ont

² Ensemble des technologies permettant de détecter et quantifier les gènes (génomique), l'acide ribonucléique (ARN) messenger (transcriptomique), les protéines (protéomique) ou les métabolites (métabolomique) dans un échantillon biologique.

caractérisé les corrélations entre différents groupes expositions, incluant des composés chimiques (métaux, polluants de l'eau, etc.), l'environnement quotidien (espaces verts, densité de population), le bruit environnemental et la température, durant la grossesse. Les résultats montrent que les niveaux des entités composant un même groupe d'exposition sont fortement corrélés. Ainsi, les différents indicateurs de bruit montrent les plus fortes intra-corrélations (r médian = 0.99) et les différents composés perfluorés ont un r médian de 0.62. Cependant la majorité des corrélations intergroupes étaient très faibles (seules 11 % étaient supérieures à 0.5). De telles études mettent en avant le besoin de nouvelles méthodes d'analyse afin de limiter les biais des analyses actuelles et ainsi améliorer la détection de liens causaux.

Rogler *et al.* (2015) [4] passent en revue les facteurs environnementaux pouvant modifier l'activité métabolique de la microflore intestinale, en lien avec l'apparition de maladies inflammatoires de l'intestin (MII). L'augmentation récente des cas de MII pourrait peut-être plus facilement s'expliquer par des changements d'expositions environnementales que par des changements génétiques rapides. Parmi les facteurs environnementaux potentiels recensés on peut citer : la pollution de l'air, les aliments riches en protéines animales, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou antibiotiques, un contexte psychosocial dégradé, les infections bactériennes, la pollution de l'eau, les additifs alimentaires, le tabagisme. Cette étude offre une vision relativement complète des liens entre exposome et MII, mais sans établir de hiérarchie entre les différentes expositions.

De façon plus appliquée, Andra *et al.* (2015) [5] ont reconstruit l'exposition prénatale et de l'enfance à des produits chimiques organiques à l'aide des dents de lait. De nombreuses substances chimiques (métaux et composés organiques dont certaines ont de très courtes demi-vies dans le sang et l'urine) peuvent être mesurées rétrospectivement de cette façon.

Actualités réglementaires et législatives

En France, le Plan national santé environnement (PNSE) vise à développer depuis 2004 une approche multidisciplinaire en santé environnementale. La partie "enjeux de connaissance des expositions, de leurs effets et les leviers d'action" de la troisième édition (2015-2019) du plan fait plus explicitement référence à l'exposome, lien entre une approche par milieux et une approche par pathologies. L'exposome est pris

comme un ensemble d'indicateurs pour des programmes de biosurveillance offrant une vision intégrée de l'historique des expositions aux agents chimiques, physiques et infectieux. Enfin, la loi de modernisation du système de santé français, adoptée le 17 décembre 2015 à l'Assemblée nationale, fait également référence à l'exposome comme base de l'identification des facteurs de risque sanitaire.

Perspectives et questions

Tout d'abord, il est essentiel que l'exposomique respecte des principes éthiques. On conçoit facilement qu'un suivi exhaustif des activités des individus, même en vue d'assurer leur santé, puisse être détourné très loin de cet objectif. De plus de nombreuses expositions environnementales préoccupantes manquent de biomarqueurs d'exposition spécifiques et sensibles (par exemple, le bruit, la température ou les champs électromagnétiques). Une autre question clé concerne la validation de biomarqueurs omiques et de fait, peu de ces biomarqueurs ont été correctement validés par des études épidémiologiques. L'exposomique devrait aussi mieux intégrer les sciences sociales. Dans bon nombre de cohortes épidémiologiques³, les couches socio-économiques les plus faibles sont sous-représentées alors qu'*a priori* leurs risques de maladies chroniques sont plus élevés que ceux du reste de la population. Par ailleurs, d'un point de vue conceptuel, où s'arrête l'exposomique et où commence la biologie systémique⁴ ? Le génome régule le protéome et le métabolome et *vice versa*, et la question est ouverte : qu'en est-il de l'épigénome⁵ ?

Enfin, le rapport « *Exposure science in the 21st century: a vision and a strategy* » du *National Research Council* américain propose un concept d'« éco-exposome » encore plus large, plaidant pour la collecte de données d'exposition pour caractériser la santé des écosystèmes, sous l'hypothèse qu'un écosystème sain est une condition préalable à une bonne santé humaine. Nous n'avons probablement pas fini d'entendre parler de « Big Science » et de « Big Data »...

3 Étude qui repose sur le suivi des sujets y participant selon un protocole préétabli ayant pour but de décrire les circonstances de survenue et l'évolution des maladies. Les résultats observés permettent d'argumenter l'éventuelle causalité des liens mesurés.

4 Étude et modélisation des règles fondamentales qui régissent le fonctionnement global et dynamique d'une cellule. Elle se concentre sur des ensembles d'éléments en interaction les uns avec les autres (ADN, protéines, complexes moléculaires, édifices supramoléculaires, petites molécules, etc.).

5 L'épigénétique étudie toutes les modifications (ou facteurs) modulant l'expression des gènes pour une séquence d'ADN donnée.

Déclaration de lien d'intérêt en rapport avec le texte publié : aucun

Références

1. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology* 2012 ; 41 : 24-32.
2. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2011 ; 21 : 5-9.
3. Robinson O, Basagana X, Agier L, *et al.* The pregnancy exposome: multiple environmental exposures in the INMA-Sabadell birth cohort. *Environmental Science and Technology* 2015 ; 49 : 10632-41.
4. Rogler G, Vavricka S. Exposome in IBD: recent insights in environmental factors that influence the onset and course of IBD. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015 ; 21 : 400-8.
5. Andra SS, Austin C, Wright RO, *et al.* Reconstructing pre-natal and early childhood exposure to multi-class organic chemicals using teeth: towards a retrospective temporal exposome. *Environment international* 2015 ; 83 : 137-45.

“L’EXPOSOME SANGUIN” : FAIRE PROGRESSER LA RECHERCHE SUR LES CAUSES DES MALADIES

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

Cet examen des substances variées, d’origine exogène (aliments, polluants, médicaments) ou endogène (issues du métabolisme), véhiculées par le sang, constitue une approche pratique du concept d’exposome qui permet de mieux appréhender son utilité pour la recherche étiologique.

This study of a variety of substances – both exogenous (nutrients, pollutants, drugs) and endogenous (metabolic products) – carried in the bloodstream is a practical approach to the concept of the exposome, which helps us better understand the utilization of this concept in etiological research.

L’exploration des facteurs de risque génétiques des maladies chroniques (cardiovasculaires, respiratoires, cancers, diabète, etc.) a fait un bond depuis le séquençage du génome humain, qui a ouvert la voie au développement de la science des « omics » (génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique). En regard, bien que le rôle de l’environnement et des interactions gènes-environnement apparaisse déterminant, la recherche de facteurs de risque environnementaux continue de reposer sur des méthodes « low-tech ».

L’une des façons de l’élever au même niveau que la recherche en génétique est de conduire des études d’association panexposome (*exposome-wide association studies – EWAS*) utilisant des méthodes de criblage à haut débit, à l’instar des études d’association pangénomique (*genome-wide association studies – GWAS*). Comme la comparaison du génome de sujets atteints d’une maladie à celui de sujets indemnes permet de repérer des variants génétiques possiblement associés à la maladie, les études EWAS permettraient d’identifier, dans l’exposome des sujets malades, des biomarqueurs d’exposition qui pourraient faire l’objet d’investigations



ciblées, d’une part pour remonter à leurs sources, et, d’autre part, pour examiner leurs implications dans la maladie.

Mais, contrairement au génome, l’exposome n’est ni connu ni stable. S’entendant comme la totalité des expositions externes et internes, il évolue tout au long de la vie. À un instant « T », néanmoins, l’exposome peut être approché par l’ensemble des substances d’origines exogène et endogène circulant dans le sang.

CARACTÉRISATION DE L’EXPOSOME SANGUIN

Les auteurs ont utilisé les données de la *Human Metabolome Database* (HMDB) et de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). La HMDB compile les résultats d’études intéressant principalement des populations de pays occidentaux : elle donne accès, comme la NHANES, aux concentrations sanguines de substances d’origine alimentaire et de polluants, et, en plus, à celles de substances endogènes et d’origine médicamenteuse. Les 1 561 molécules incluses se répartissaient en 1 223 substances endogènes, 195 d’origine alimentaire, 94 polluants et 49 médicaments.

Un nombre à peu près équivalent de polluants a été écarté car ils étaient détectés dans une minorité des échantillons sanguins analysés. Chaque catégorie – polluants, composés d’origine médicamenteuse, alimentaire et endogène – contient des substances à des niveaux de concentration très variables, dans une fourchette allant de 1 à 107. La concentration médiane de polluants ($2,4 \times 10^{-4} \mu\text{M}$) est 1 000 fois plus basse que celles des substances endogènes ($0,94 \mu\text{M}$), alimentaires ($1 \mu\text{M}$) ou médicamenteuses ($0,30 \mu\text{M}$) qui sont du même ordre de grandeur.

Une catégorisation par similarité chimique montre que les substances endogènes et d'origine alimentaire appartiennent à plus de 100 classes chimiques, les plus représentées étant les lipides, les stéroïdes, les acides aminés, les acides gras et les nucléotides. En plus des nutriments et des vitamines, plusieurs substances alimentaires bioactives sont présentes, comme des toxines (aflatoxine B1, solanidine),

l'acétaldéhyde et l'oxyde de triméthylamine. Les polluants exogènes sont principalement des composés halogénés (trihalométhanes, pesticides chlorés, composés perfluorés, polychlorobiphényles [PCB], etc.) et des métaux (silicium, strontium, nickel, plomb, béryllium et arsenic pour les plus abondants). Les métaux et métalloïdes peuvent également être d'origine alimentaire ou médicamenteuse.

COMMENTAIRES

C'est dans le sang que l'exposome se révèle!

L'exposome est né en 2005 et Chris Wild du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) à Lyon en est le père. Depuis, il a été adopté par nombre de chercheurs et plus récemment par des acteurs de santé publique. Cette notion est très ambitieuse puisqu'elle intègre l'ensemble des expositions d'un individu vie entière (voire au-delà) et qu'elle se présente comme le complément du génome pour expliquer les états de santé et de maladie. Avec un cahier de charge de cette nature, on peut comprendre qu'il soit difficile de révéler l'exposome.

Depuis des années, S. Rappaport et son équipe s'évertuent à explorer le sang des individus pour mieux révéler leurs expositions. Leur point de vue développé dans cet article est que le sang comprend à la fois un ensemble de métabolites humains qui constituent une forme d'exposition endogène, mais aussi des molécules provenant du microbiote intestinal, de l'alimentation, des xénobiotiques et de leurs métabolites. Une analyse métabolomique du sang devrait intégrer l'ensemble de

ces expositions. Mais il y a une dimension qui manque dans cette approche, c'est la dimension temporelle. En effet, la métabolomique fournit une photographie moléculaire du sang à un temps donné. Il faudrait, soit répéter les prises pour en faire un film, mais c'est rarement faisable, soit recourir à d'autres approches pour compléter l'historique.

Ce même groupe parvient à mesurer les adduits aux protéines qui peuvent être une solution de reconstitution d'une exposition passée récente de quelques mois, à l'image de l'hémoglobine glyquée pour évaluer l'historique récent de la glycémie. Par ailleurs, la métabolomique non ciblée ne révèle que 10 % des polluants et d'autres approches de plus grande sensibilité sont nécessaires pour explorer l'exposition aux polluants chimiques. Entre temps, des cohortes longitudinales de longue durée et des enquêtes (alimentaires, géographiques, etc.) demeurent nécessaires pour interroger cette dimension si fuyante et insaisissable : le temps.

Robert Barouki

CONSIDÉRATIONS RELATIVES À LA RECHERCHE ÉTIOLOGIQUE

Les auteurs ont effectué des recherches dans *PubMed* pour 960 substances identifiables par leur numéro d'enregistrement CAS afin d'estimer le niveau d'intérêt qui leur est porté en tant que facteur de risque potentiel de maladies chroniques. Environ un tiers des substances (336) font l'objet de près de 20 000 citations avec un nombre de citations par substance très variable autour d'une valeur médiane de 7,5. Outre le cholestérol (4 499 citations), quelques substances concentrent un nombre élevé de citations, comme l'acide folique (595), l'aspirine (515), la cotinine (78) et le plomb (65), mais aussi des vitamines, des hormones et des nutriments

anti-oxydants. La probabilité d'être citée comme facteur de risque de maladie chronique est environ deux fois plus élevée pour une substance d'origine alimentaire que pour une substance d'une autre catégorie. La plupart des molécules endogènes présentes dans la circulation à des niveaux de concentration élevés sont, en revanche, rarement citées. Les auteurs estiment qu'il est temps d'explorer l'éventuel rôle étiologique de substances jusqu'ici peu étudiées plutôt que d'augmenter les connaissances relatives à des molécules, notamment alimentaires (cholestérol, acide folique, etc.)

dont l'importance pour la santé est déjà connue ou concernant des polluants réglementés (plomb, arsenic, PCB, etc.).

Une deuxième cartographie a été établie à partir des connaissances relatives aux voies métaboliques (recherche dans la base de données *Biosystems* du *National Center for Biotechnology Information*). Au moins une voie métabolique est rapportée pour 658 substances (42 %) et le poids des molécules endogènes et des nutriments essentiels (parfois impliqués dans plusieurs centaines de voies métaboliques) est disproportionné par rapport à ceux des autres catégories. Seules 29 % des substances ayant au moins trois citations en tant que facteur de risque dans *PubMed* apparaissent également dans *Biosystems*. Un écart apparaît donc entre la recherche en épidémiologie ou en clinique et la recherche

en biologie des systèmes, plus focalisée sur la description des voies métaboliques sous contrôle homéostatique que sur la découverte de perturbations biologiques induites par des substances exogènes.

Rappaport SM¹, Barupal DK, Wishart D, Vineis P, Scalbert A. The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 769-74.

doi: 10.1289/ehp.1308015

¹ Center for Exposure Biology, School of Public Health, University of California, Berkeley, États-Unis.

RENFORCER LES DONNÉES DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES POUR LES RENDRE PLUS UTILES

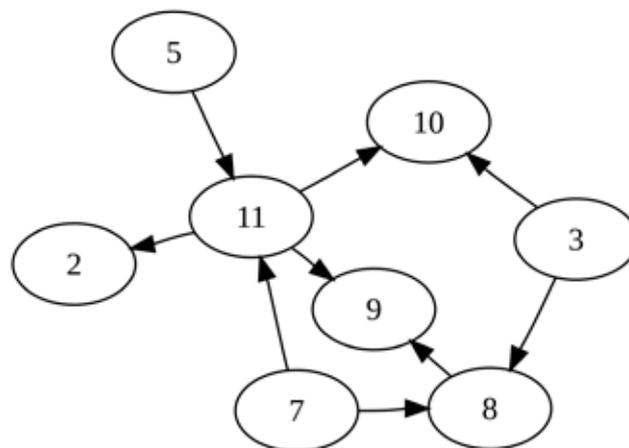
Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Reprenant les recommandations issues d'un workshop du Health and Environmental Sciences Institute (HESI) sur les moyens d'améliorer la pertinence des données épidémiologiques pour l'évaluation des risques sanitaires, cet article met l'accent sur l'importance de mieux caractériser l'incertitude.

This article, based on the recommendations from a Health and Environmental Sciences Institute (HESI) workshop on how to improve the relevance of epidemiological data to assess health risks, stresses the importance of characterizing uncertainty.

L'évaluation des risques sanitaires est la pierre angulaire de l'élaboration des politiques de santé publique. À côté des données toxicologiques et expérimentales, celles des études épidémiologiques sont fondamentales dans le champ des expositions environnementales et professionnelles. Or, comme pour tout travail de recherche scientifique, les informations fournies par une étude épidémiologique sont entourées d'incertitudes, liées aux faiblesses de l'étude elle-même (mesure de l'exposition, facteurs de confusion, autres sources de biais) et aux limites de sa validité externe (possibilité de généraliser à d'autres populations que celle de l'étude).

Des approches épidémiologiques et des techniques statistiques existent pour caractériser l'incertitude, mais bien que



leurs intérêts soient reconnus en théorie, elles tardent à être appliquées en pratique. Les sources potentielles d'erreurs sont souvent présentées dans les articles et leurs impacts possibles sur les résultats sont discutés, mais de manière qualitative et non quantitative. À titre d'exemple, les études publiées pendant une année entière dans trois revues d'épidémiologie ont été compilées dans l'objectif d'examiner la façon dont l'erreur de mesure de l'exposition était traitée. Sur 57 articles, 35 seulement la mentionnaient, dont 16 décrivaient ses effets possibles qualitativement et un allait jusqu'à mesurer son impact sur les résultats, par une analyse de sensibilité. Cette démarche doit être encouragée, ainsi que la conduite d'études de validation.

PRÉCISER LES EFFETS DES BIAIS

Si la possibilité de biais, dus notamment à des facteurs de confusion résiduels et à des erreurs de mesure de l'exposition, est généralement reconnue et assumée par les auteurs, un effort doit être fait pour préciser la direction et l'ampleur de leurs effets, ainsi que le niveau d'incertitude global résultant des différentes sources d'incertitudes individuelles. Une catégorisation, même grossière (incertitude importante, modérée ou faible), qui permettrait d'estimer le poids des preuves apportées par l'étude, serait éclairante. Tenant compte de l'investissement nécessaire (en temps et en

budget) pour réaliser des analyses complémentaires ou alternatives, les auteurs devraient au moins mettre à disposition les données permettant à d'autres de le faire (dans l'article ou sinon en tant que matériel supplémentaire). L'acceptation courante de manuscrits comportant seulement une vague discussion sur l'incertitude ne motive pas les auteurs à adopter ces recommandations : le groupe de travail de l'HESI incite les relecteurs et les éditeurs de revues à relever leur niveau d'exigence.

Au rang des outils analytiques disponibles, il recommande d'utiliser plus fréquemment les méthodes bayésiennes qui présentent l'avantage, par rapport aux méthodes fréquentistes, d'intégrer les connaissances antérieures. Par ailleurs, les graphes orientés acycliques (*directed acyclic graph* – DAG),

qui fournissent une représentation des relations complexes entre différentes variables, sont particulièrement utiles pour repérer les facteurs de confusion ou modificateurs d'une association entre une exposition et un événement.

FOCUS SUR LES PROBLÈMES DE MESURE DE L'EXPOSITION

La littérature statistique indique que les erreurs de mesure de l'exposition et les erreurs de classement qui en découlent sont susceptibles d'avoir un impact beaucoup plus profond, complexe et imprévisible sur les résultats que ce qui est communément admis (ces erreurs sont à l'origine d'un biais non-différentiel qui tend à atténuer et rendre imprécise l'estimation de l'effet). Pour les participants au *workshop*, ce problème mérite donc une attention particulière, dès l'étape initiale de la conception de l'étude. La mise au point, en amont, d'une approche robuste de mesure de l'exposition, est préférable à l'analyse, en aval des résultats, des limites de l'étude.

La collaboration entre chercheurs d'horizons variés nécessite d'être promue pour qu'une équipe multidisciplinaire, incluant par exemple des experts en épidémiologie, toxicologie, hygiène industrielle, et chimie analytique, élabore la meilleure stratégie possible de mesure de l'exposition. Cette équipe devrait discuter d'éléments clés tels que la méthode de collecte des données, les sources de variabilité de l'exposition, les fenêtres d'exposition critiques ou la disponibilité de données biologiques pertinentes pour l'organe ou le tissu d'intérêt (dose absorbée, dose interne efficace) et, lorsqu'elles sont indisponibles, les avantages et limites des modèles de

transport et de devenir de la substance dans l'environnement ou des modèles pharmacodynamiques physiologiques (PBPK).

Dans l'objectif de servir à l'évaluation et à la gestion des risques, deux autres points sont importants : la détermination de la relation exposition-réponse (ce qui nécessite un recueil des données *ad hoc*), et l'estimation des effets de l'exposition à un mélange de substances ou de l'exposition à une même substance selon les différentes voies possibles. Les études observationnelles sont, à cet égard, beaucoup plus informatives que les études expérimentales. Les efforts de développement et d'évaluation de méthodes permettant d'estimer les expositions multiples et de caractériser l'incertitude liée à cette estimation doivent être poursuivis.

Burns CJ¹, Wright M, Pierson JB, et al. Evaluating uncertainty to strengthen epidemiologic data for use in human health risk assessments. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1160-5.

doi: 10.1289/ehp.1308062

¹ The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, États-Unis.

ESTIMATION DU POIDS DE NEUF FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX EN EUROPE

Vol. 14, n° 2, mars-avril 2015

Cet article présente et commente la méthode et les résultats du projet *Environmental Burden of Disease in European countries*, dont l'objectif était d'estimer le fardeau, pour la santé publique, de l'exposition à neuf facteurs de risque environnementaux de maladies, dans six pays d'Europe de l'Ouest. L'impact des particules fines est, de loin, le plus important, devant ceux du tabagisme passif, du bruit et du radon.

This article presents and comments on the method and results of the Environmental Burden of Disease in European countries project, which sought to assess the public health burden of exposure to nine environmental risk factors of disease in six western European countries. The impact of PM2,5 is by far the greatest, before those of passive smoking, noise and radon.

Lancé en 2009, le projet *Environmental Burden of Disease in European countries* (EBoDE) s'est focalisé sur le benzène, les dioxines (incluant les furanes et les polychlorobiphényles [PCB] à activité *dioxin-like*), la fumée de tabac environnementale (tabagisme passif), le formaldéhyde, le plomb, le bruit du trafic (lié aux transports routiers, ferroviaires et aériens),

l'ozone, les particules fines (PM2,5) et le radon. Cette sélection a été guidée par des considérations d'ordres sanitaire, économique et pratique, en particulier la disponibilité des données nécessaires à l'estimation du fardeau du facteur environnemental (*Environmental Burden of Disease* – EBoD).

MÉTHODE

Pour chaque facteur, seuls ses effets sanitaires suffisamment documentés et quantifiés ont été retenus, sur la base, en priorité, de revues systématiques de la littérature de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Un seul effet a été considéré pour le benzène (leucémie), les dioxines (cancer, toutes localisations), le formaldéhyde (aggravation d'un asthme chez l'enfant de moins de 3 ans) et le radon (cancer du poumon). Deux effets ont été retenus pour le plomb (retard mental et hypertension artérielle) et le bruit du trafic (perturbations sévères du sommeil et cardiopathie ischémique). Quatre l'ont été pour l'ozone (mortalité totale, journées d'activité réduite, toux et symptômes respiratoires bas chez l'enfant âgé de 5 à 14 ans) et cinq pour la fumée de tabac environnementale (cancer du poumon, cardiopathie ischémique, induction d'un asthme quel que soit l'âge, infections respiratoires basses chez le nourrisson de moins de 2 ans, otite moyenne aiguë de l'enfant de moins de 3 ans) ainsi que pour les PM2,5 (mortalité cardiopulmonaire, mortalité par cancer

du poumon, mortalité totale, bronchite chronique et journées d'activité réduite).

Trois méthodes ont été appliquées pour estimer l'EBoD en fonction des données disponibles. Lorsqu'il existait une estimation du fardeau de la maladie (*Burden of Disease* – BoD), celle-ci a été multipliée par la fraction attribuable au facteur environnemental dans la population considérée (*population-attributable fraction* - PAF). La fraction attribuable a été calculée différemment selon que la relation exposition-réponse était fondée sur des risques relatifs ou des excès de risque unitaire. En l'absence d'estimation préexistante du BoD (ce qui était le cas, par exemple, pour les perturbations sévères du sommeil dues au bruit), l'EBoD a été estimé en multipliant le nombre de cas attribuables par un facteur de gravité compris entre 0 et 1 (décès) et le nombre moyen d'années de vie perdues (mortalité prématurée) ou d'années de vie en bonne santé perdues (morbidité).

ESTIMATIONS ET INTERPRÉTATION

La contribution des neuf facteurs, considérés ensemble, au fardeau total des maladies est estimée à 3,3 % pour la Finlande, 4,4 % pour la France, 5,4 % pour l'Allemagne, 5,6 % pour les Pays-Bas et 6,9 % pour l'Italie.

L'EBoD des particules fines est estimé entre 4 600 (Finlande et France) et 10 500 (Belgique) années de vie ajustées sur l'incapacité (AVAI) perdues chaque année pour 1 million d'habitants. L'exposition aux PM_{2,5} contribue à hauteur de 68 % à l'EBoD des neuf facteurs rassemblés. Viennent ensuite la fumée de tabac environnementale et le bruit (qui contribuent chacun à environ 8 % de l'EBoD total avec un nombre d'AVAI allant de 600 à 1 200 par an et million d'habitants selon les pays pour la fumée de tabac et compris entre 400 et 1 500 pour le bruit). La contribution de l'exposition au radon est estimée à 7 % (entre 450 et 1 100 AVAI par an et million), et celles des dioxines et du plomb sont estimées à 4 %. La contribution de l'exposition à l'ozone est seulement de 1 % et celles de l'exposition au formaldéhyde et au benzène dans l'air apparaissent négligeables (respectivement moins de 2 et 5 AVAI par an et million d'habitants).

Ces estimations fournissent des éclairages utiles à l'établissement des politiques de santé publique, en permettant d'identifier, parmi différents facteurs de risque environnementaux, ceux vers lesquels il convient, en priorité, d'orienter les efforts et les ressources budgétaires. Toutefois, les chiffres nécessitent d'être interprétés avec réflexion. Le potentiel de réduction de l'impact sanitaire d'un facteur de risque n'est pas forcément proportionnel à son poids. Certaines expositions peuvent être plus facilement limitées que d'autres, en fonction des sources (d'origine naturelle ou anthropique) qui peuvent être plus ou moins contrôlables. Un facteur contribuant faiblement au fardeau des maladies pour l'ensemble de la population peut néanmoins nécessiter des actions en direction de sous-groupes de populations spécifiques. Le projet EBoDE n'a pas permis de fournir des estimations de l'impact sanitaire des neuf facteurs de risque étudiés dans des populations très exposées ou particulièrement sensibles. Par ailleurs, le grand nombre de données et d'informations

nécessaires au calcul d'un EBoD entraîne de nombreuses sources d'incertitudes. Elles ne paraissent pas d'ordre à remettre en cause la hiérarchie établie par ce travail, largement dominée par les particules fines, qui est cohérente avec la littérature et robuste à des analyses de sensibilité et alternatives. Les sources d'incertitudes ont été identifiées et examinées pour chaque facteur de risque et leur influence a été évaluée : la fiabilité des estimations concernant l'impact des PM_{2,5}, de la fumée de tabac, du radon et du benzène a été jugée élevée. Un niveau d'incertitude modéré a été attribué aux estimations de l'EBoD du bruit, du plomb et de l'ozone, et un niveau d'incertitude élevé a été attribué aux estimations de l'impact sanitaire des dioxines et du formaldéhyde. Concernant les dioxines, l'incertitude résulte notamment des difficultés de distinguer leurs effets de ceux d'autres substances et d'évaluer l'effet de faibles doses, de la méconnaissance de la plupart des seuils, et de la non prise en compte d'autres effets que le cancer, par impossibilité de les quantifier. L'incertitude associée à l'EBoD du formaldéhyde provient notamment de la difficulté de sélectionner des effets sanitaires et des seuils. Celui de 100 µg/m³ a été appliqué, mais il est rarement dépassé en Europe, sauf en Finlande où les niveaux de formaldéhyde dans l'air intérieur sont particulièrement élevés en raison des matériaux de construction utilisés et de l'étanchéité des bâtiments. La variabilité des niveaux de radon en fonction de la nature du sol et de facteurs propres au logement limite également la possibilité de généraliser les résultats.

Hänninen O¹, Knol AB, Jantunen M, *et al.* Environmental burden of disease in Europe : assessing nine risk factors in six countries. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 439-46.

doi: 10.1289/ehp.1206154

¹ National Institute for Health and Welfare (THL), Department of Environmental Health, Kuopio, Finlande.

LA MÉTABOLOMIQUE : UN OUTIL POUR LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES?

Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015

La métabolomique a récemment investi le champ de la toxicologie. Pour les auteurs de cet article, il s'agit aussi d'une approche prometteuse pour étudier les effets d'expositions environnementales multiples dans le cadre d'études épidémiologiques. Sous réserve, en particulier, de pouvoir contrôler les facteurs de variabilité interindividuelle qui influencent le profil métabolique sanguin ou urinaire.

Metabolomics has recently entered the field of toxicology. The authors of this article believe that it could also be useful in studying the effects of multiple environmental exposures in epidemiological studies. It would however be necessary to control the factors of interindividual variability that affect the metabolic profiles of blood and urine.

La métabolomique combine des outils analytiques comme la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire (RMN) et des méthodes statistiques comme l'analyse en composante principale (PCA) et la régression des moindres carrés partiels (PLS). L'analyse métabolomique consiste à passer au crible la totalité (dans le cas d'une approche non ciblée) ou une famille particulière de métabolites (lipides, acides aminés, nucléotides, etc.) présents dans une matrice biologique (plasma et urine le plus souvent, mais aussi salive, sperme ou extrait tissulaire) à la recherche « d'anomalies » témoignant d'un processus pathologique ou de l'action d'un xénobiotique sur l'organisme.

Dans le champ de la toxicologie, ce nouvel outil a récemment montré son intérêt pour examiner les effets de l'exposition à des agents chimiques. Cet article passe en revue les études expérimentales existantes, qui concernent des phtalates (di-2-éthylhexylphtalate [DEHP], di-n-butylphtalate [DnBP] et butyl-benzylphtalate [BBP]), le bisphénol A, plusieurs pesticides organochlorés et organophosphorés et quelques autres substances (tributylphosphate, acide perfluorododécanoïque, benzène et acrylamide). Les auteurs

relèvent l'aptitude de l'analyse métabolomique à détecter des perturbations discrètes du métabolisme reflétant les premiers stades d'un effet toxique. Sa sensibilité peut être supérieure à celles de l'examen histopathologique ou des analyses biochimiques sanguines. Si la plupart des protocoles comportaient l'administration de doses élevées d'un seul agent, trois études ont examiné les effets de la coexposition à plusieurs substances à faibles doses. Dans l'une d'elles, un mélange de pesticides fréquemment utilisés dans la production de fruits et de légumes en France (alachlor, diazinon, endosulfan, maneb, mancozeb et captan à leurs doses journalières acceptables) a été administré par gavage à des souris pendant quatre semaines. L'analyse des extraits tissulaires hépatiques a montré que l'exposition avait entraîné un stress oxydant et perturbé le métabolisme du glucose.

Ces éléments suggèrent l'apport de la métabolomique pour explorer les effets de l'exposition chronique à de faibles doses d'un mélange de substances, correspondant à la réalité de l'exposition environnementale humaine. Son application à des études épidémiologiques nécessite toutefois certaines considérations.

BIOMARQUEUR D'EFFET OU VARIATION PHYSIOLOGIQUE ?

Lorsque l'analyse aboutit à identifier une perturbation métabolique mineure – ce qui est attendu dans le cadre d'une exposition environnementale – deux questions se posent : celle de sa signification biologique (l'altération observée, d'autant plus qu'elle est subtile, peut-elle être interprétée comme un biomarqueur d'effet) et celle de sa signification clinique (quelle est la conséquence sur la santé).

La question de l'interprétation est facilitée dans les conditions contrôlées d'une étude de laboratoire. L'utilisation de l'outil métabolomique pour des études dans la population humaine nécessite en revanche de tenir compte de nombreux facteurs individuels comme l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) ou l'alimentation, qui sont susceptibles de faire varier le profil métabolique sanguin ou urinaire.

Une vaste étude (plus de 4 000 sujets) ayant comparé des individus asiatiques, nord-américains et européens indique que le mode de vie, et en particulier le régime alimentaire, ainsi que des facteurs génétiques, déterminent des profils métaboliques urinaire distincts. Il serait nécessaire de multiplier les travaux de ce type pour acquérir une bonne connaissance de la variabilité métabolique interindividuelle dans une population saine. Des études d'association panmétabolomique à large échelle (*metabolome-wide association studies*) peuvent, par ailleurs, associer un profil métabolique à des facteurs phénotypiques, culturels, alimentaires, ou à des facteurs de risque de maladies. Afin de limiter la variabilité interindividuelle et les facteurs de confusion potentiels, les auteurs recommandent l'inclusion, dans les études épidémiologiques, de populations suffisamment homogènes en termes de culture, d'alimentation, d'âge et de conditions

physiologiques (IMC, absence de pathologie ou de traitement, etc.).

Par ailleurs, le moment de la collecte des échantillons biologiques est important à considérer afin de réduire la variabilité intra-individuelle, de l'excrétion urinaire en particulier, au cours du nyctémère. Une stratégie d'échantillonnage doit être élaborée, incluant des conditions de conservation strictes et identiques pour tous les échantillons recueillis afin d'éviter des dégradations métaboliques. La combinaison des deux méthodes analytiques (RMN pouvant mesurer des composés très polarisés et spectrométrie plus sensible pour des molécules à des niveaux de concentration de l'ordre du pg/ml comme des hormones) semble intéressante pour pouvoir mesurer à la fois des métabolites endogènes et provenant de polluants.

ÉTOFFER LES CONNAISSANCES FONDAMENTALES

La question de la signification clinique d'une anomalie métabolique suppose de disposer de suffisamment de connaissances en biologie des systèmes. Des connections doivent être créées entre les modifications métaboliques observées, des événements toxiques précoces et des effets délétères pour l'organisme. Les études de laboratoire sont les plus appropriées pour établir ces connections, les enjeux se situant dans le choix des doses et des mélanges chimiques au plus proche des conditions de l'exposition humaine, la pertinence de l'extrapolation de l'animal à l'homme restant à examiner.

Les progrès viendront également du développement des modèles et outils en bioinformatique, ainsi que de l'enrichissement des bases de données biochimiques.

Bonvallot N¹, Tremblay-Franco M, Chevrier C, et al. Potential input from metabolomics for exploring and understanding the links between environment and health. *J Toxicol Environ Health, Part B* 2014; 17: 21-44.

doi: 10.1080/10937404.2013.860318

¹ Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), UMR 1085 Institut de recherche santé environnement et travail (Irset), Rennes, France.

Biosurveillance humaine et pollutions chimiques de l'environnement

Sylvaine Ronga-Pezeret¹

¹ Service des études médicales d'EDF
45-47, rue Kleber
92300 Levallois-Perret
France

sylvaine.ronga@edf.fr

Conformément aux engagements politiques, la biosurveillance humaine complète désormais le dispositif national de suivi des risques sanitaires liés à l'environnement.

« *Faisons un rêve : un programme de biosurveillance européen* ». Ainsi s'exprimait Matti Jantunen de l'Institut finlandais à l'occasion de la Conférence européenne sur la biosurveillance humaine, en 2008 à Paris [1]. En 2009 le deuxième Plan national santé-environnement (PNSE 2) se donnait comme objectif la mise en place d'un programme de biosurveillance. En 2010 les ministres européens réunis lors de la Conférence de Parme sur l'environnement et la santé s'engageaient à « *contribuer à l'élaboration d'une stratégie cohérente et rationnelle relative à la biosurveillance humaine* ».

Qu'est-ce que la biosurveillance humaine ? Qu'en attendre pour améliorer la gestion des risques sanitaires liés à l'environnement ? Comment ces engagements se concrétisent ?

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reprend en 2015 la définition de la biosurveillance humaine (*human biomonitoring* en anglais) des *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) [2]. Elle consiste à évaluer l'exposition et les effets des substances chimiques de l'environnement *via* des « biomarqueurs » mesurés dans le corps humain et ses fluides : sang, urines, cheveux, lait maternel, air exhalé, os, dents, etc.

Ainsi la biosurveillance humaine est circonscrite par les CDC aux polluants chimiques de l'environnement alors qu'elle peut être étendue à d'autres agents dangereux environnementaux, par exemple des anticorps pour des agents biologiques. Elle participe au champ plus large de la surveillance en santé environnementale qui comprend aussi la surveillance de la santé et celle de l'environnement [3]. Dans la pratique, pour des raisons de coûts, d'économie de

ressources, d'éthique – ne pas multiplier les prélèvements sanguins par exemple – et d'intérêt scientifique, tous ces types de surveillance peuvent être mobilisés de manière coordonnée, en fonction des objectifs poursuivis.

Notons qu'il ne faut pas confondre la biosurveillance humaine avec la biosurveillance environnementale qui suit des biomarqueurs d'imprégnation ou de réactions des organismes vivants (non humains) dans l'environnement en complément de la surveillance des concentrations dans les milieux (air, eau, aliments, etc.).

Actuellement, sont distingués les biomarqueurs d'exposition, d'effets et de sensibilité (*susceptibility* en anglais) [2].

Les biomarqueurs d'exposition sont les polluants eux-mêmes et leurs(s) dérivé(s) issu(s) de transformations dans l'organisme (métabolites) qui ont pénétré dans le corps à partir de l'environnement. Les niveaux mesurés des biomarqueurs d'exposition sont parfois dénommés « niveaux d'imprégnation ». Les substances qui exercent leur toxicité sans pénétrer dans l'organisme ne pourront ainsi pas être suivies, comme les substances à l'origine d'effets strictement locaux (irritation cutanéomuqueuse par exemple).

Les biomarqueurs d'effets mettent en évidence des effets biologiques, comme un processus inflammatoire ou génotoxique. Ils ne sont pas ou rarement spécifiques d'un polluant mais peuvent être mis en relation avec des situations environnementales ou des imprégnations ; ils ont l'intérêt de pouvoir parfois être corrélés à des risques sanitaires.

Les biomarqueurs de sensibilité mettent en évidence une sensibilité particulière aux polluants des personnes expo-

sées et peuvent concourir à expliquer des variations d'effets voire d'imprégnation au sein d'une population. Dans les pratiques actuelles de la biosurveillance humaine ils ne sont qu'exceptionnellement utilisés.

Mesurer chez l'homme soulève des questions médicales, éthiques, juridiques et de communication. L'objectif de la biosurveillance est principalement d'évaluer l'exposition de populations. Le plus souvent, il est impossible de déduire du résultat de mesure d'un biomarqueur un risque sanitaire ou une conduite à tenir à l'échelon individuel. Ainsi la personne prélevée ne peut attendre un bénéfice individuel du don qu'elle consent si ce n'est la satisfaction de contribuer à l'intérêt général.

Le cas du plomb fait partie des exceptions puisque des critères de dépistage et des conduites à tenir existent évoluant en fonction des connaissances. Ainsi le Haut conseil de la santé publique a proposé récemment un abaissement des valeurs de taux de plomb sanguin (plombémie) pour la mise en œuvre d'actions. De plus, il a préconisé de relier les mesures environnementales à la biosurveillance humaine en publiant des seuils de concentrations de plomb dans l'environnement pouvant conduire à demander un contrôle des plombémies. [4].

Les biomarqueurs d'exposition présentent l'intérêt d'intégrer l'ensemble des expositions actuelles voire passées – pour certains polluants persistants – et ce pour tous les véhicules (air, eau, aliments, produits de consommation, etc.), pour toutes les portes d'entrée (ingestion, inhalation, contact cutané, *via* le placenta ou lors de gestes thérapeutiques) et pour toutes les circonstances d'exposition. Ces niveaux d'imprégnation dépendent des modes d'exposition, des concentrations environnementales, de la nature des polluants mais aussi de la manière dont ils vont se présenter à l'organisme (taille de particules inhalées, milieu qui les véhicule, autres polluants, etc.). De plus, chaque organisme humain selon son bagage génétique, son âge, son sexe, son état de santé et nutritionnel va s'imprégner et réagir différemment au polluant.

Le revers de la médaille du caractère intégrateur des biomarqueurs est qu'il est parfois difficile d'identifier ce qui conduit aux imprégnations. Cet exercice est dépendant des données disponibles, des outils statistiques, des modèles et implique un travail rigoureux d'interprétation pluridisciplinaire. Les éléments disponibles ne sont pas toujours suffisamment pertinents pour élaborer des recommandations.

La biosurveillance humaine est réalisée principalement à travers des études épidémiologiques transversales répétées. Elle peut aussi être intégrée dans des études épidémiologiques à visée étiologique telles que des études de cohorte.

Les études transversales permettent de décrire une situation d'imprégnation représentative d'une population à un moment donné qui peut être comparée à celle d'autres pays et à des valeurs de sécurité sanitaire quand elles existent. Elles permettent de fournir des « valeurs de référence » – en général le taux sous lequel se situe 95 % de la population – et de repérer des différences selon les lieux ou les catégories de population. En répétant régulièrement ces études, il est possible d'identifier des tendances temporelles et ainsi d'alerter sur la progression d'expositions ou de contrôler l'efficacité des mesures de gestion. Lorsque le recueil d'échantillons biologiques est réalisé conjointement au recueil d'informations concernant les caractéristiques de l'environnement dans lequel se trouve la personne, ses comportements ainsi que ses consommations alimentaires, il est en outre possible de rechercher les facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation. Ces études ne sont toutefois pas conçues pour déterminer des liens de causalité entre des expositions et des pathologies dont les causes sont le plus souvent multiples, inconnues et avec des délais d'apparition variables. En revanche, elles peuvent contribuer à générer des hypothèses pour la recherche de ces liens de causalité et participent à l'accumulation des faits qui permettent d'élaborer des connaissances.

Le terme de « biosurveillance » est souvent également appliqué aux études de cohortes utilisant des biomarqueurs, c'est une extension du concept de surveillance, même si elles peuvent effectivement suivre l'évolution des niveaux d'imprégnation d'un individu au cours d'une période donnée. Ces études, qui suivent au long cours des événements de santé, des biomarqueurs et qui recueillent des données environnementales, ont plutôt des objectifs de recherche étiologique que de surveillance proprement dite.

En dépit des défis météorologiques, scientifiques et sociétaux, la mise en pratique de la biosurveillance humaine a fait ses preuves en termes d'acquisition de connaissances et d'aide à la gestion.

L'étalon or du domaine est nord-américain, il s'agit de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), programme d'études qui a commencé dès le début des années 1960 [5]. De nombreux biomarqueurs d'exposition chimique sont désormais suivis avec constitution d'une

biothèque qui permet de stocker ces prélèvements humains pour des études ultérieures. NHANES a permis notamment d'alerter sur le plomb de l'essence comme cause majeure de l'imprégnation des enfants par ce neurotoxique et, suite à son interdiction pour cet usage, à mettre en évidence la décroissance des plombémies.

L'Allemagne fait figure de précurseur en Europe puisque la première *German Environmental Survey* (GerES I) a eu lieu en 1985-1986. L'étude en cours GerES V (2014-2017) a adjoint les adolescents aux enfants ciblés par la GerES IV. Ces études ont notamment mis en évidence la diminution des expositions des enfants de l'ex-RDA aux hydrocarbures aromatiques polycycliques suite à la réduction de la pollution atmosphérique après la réunification [6].

La France déploie son programme, forte de son expérience d'études ciblées antérieures et des Études nationales nutrition santé (ENNS). Elle a adjoint à l'ENNS de 2006 un volet environnemental mesurant des biomarqueurs de métaux, pesticides et polychlorobiphényles sur un échantillon représentatif de la population française. L'étude a révélé entre autres une imprégnation plus élevée qu'en Allemagne à certains pesticides (un organochloré utilisé notamment en tant qu'antimite jusqu'au début des années 2000 et des pyrèthrinoides). Elle a procuré les premières valeurs de référence françaises pour les niveaux d'imprégnation des adultes.

Le programme français de biosurveillance impulsé par le PNSE2 comporte actuellement deux volets.

Le premier est un volet périnatal inscrit au sein d'une cohorte représentative de la population métropolitaine dont le suivi a débuté en 2011 : l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE), recrutant environ 18 000 enfants avec la mesure de biomarqueurs d'exposition aux substances chimiques pour un échantillon de couples mère-enfant. Les premiers résultats, qui n'ont pas encore été publiés, mettent en évidence une imprégnation des femmes enceintes au mercure plus élevée que celle des pays d'Europe centrale et des États-Unis – à attribuer probablement à une consommation plus importante de produits de la mer – et une baisse des taux de métabolites du Bisphénol A qui pourrait confirmer l'efficacité des restrictions d'usage.

Le second volet est l'étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), étude transversale dont le recueil de terrain a commencé en 2014 et qui portera sur 4 000 adultes et 1 000 enfants pour 13 familles de substances [7].

L'Europe s'est emparée du défaut d'harmonisation des études européennes en créant en 2009 un *Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale* (COPHES) qui a débouché sur une étude de faisabilité (DEMOCOPHES) recrutant 17 pays. Une synthèse de ces travaux est parue en 2015 actant sa faisabilité, en dépit des différences culturelles, ainsi que la réactivité du dispositif, ce qui répond bien aux besoins de l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA) [8]. Il est désormais prouvé que le rêve est réalisable, le réseau d'experts est créé, les laboratoires ont progressé et le retour d'expérience est traduit en recommandations. L'OMS, qui a dressé un bilan synthétique et factuel en 2015 de la biosurveillance humaine en Europe, soutient cette démarche [2].

Les progrès métrologiques, du traitement des données voire de la génétique pour les « omics¹ » pourraient fournir des biomarqueurs innovants sous forme de « signatures » d'exposition, concrétisant le concept d'exposome [2]. Ces avancées sont prometteuses si toutefois elles fournissent des éléments rationnels supplémentaires à la gestion des risques dans le respect des exigences éthiques.

1 Le terme « omics » est un néologisme anglais qui se réfère aux domaines de la génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique qui caractérisent et quantifient les « soupes » de molécules des processus biologiques issus de l'interaction du patrimoine génétique et de l'environnement.

Déclaration de liens d'intérêts en rapport avec le texte publié : Employée d'EDF au service des études médicales comme médecin toxicologue évaluatrice des risques

Références

1. Biosurveillance humaine et santé environnementale. *BEH* 2009 ; Hors-série (16 juin) : 1-11.
2. WHO. *Human biomonitoring : facts and figures*. Copenhague : WHO Regional office for Europe, 2015.
3. Surveillance en santé environnementale. *BEH* 2009 ; Numéro thématique – Surveillance en santé environnementale : mieux comprendre (22 juin) : n° 27-28.
4. Haut Conseil de la santé publique. *Détermination de nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb. Synthèse et recommandations*. 2014.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *National Health and Nutrition Examination Survey*. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> [Consulté le 14 janvier 2016].
6. Umwelt Bundesamt. *German Environmental Survey, GerES*. <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-survey-geres>. [Consulté le 14 janvier 2016].
7. InVS. *Biosurveillance*. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance>. [Consulté le 14 janvier 2016].
8. Harmonized human biomonitoring on a European scale: experiences in seventeen countries. *Environmental Research* 2015 ; 141 (Special issue, August) : 1-132.

VERS UNE HARMONISATION DE LA BIOSURVEILLANCE EN EUROPE

Vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2015

Les bases d'une réflexion sur l'intérêt et la faisabilité d'une biosurveillance des populations à l'échelle européenne ont été jetées en 2004. Après une longue collaboration entre scientifiques et politiques, un protocole commun pour la réalisation d'études de biosurveillance a été adopté en 2010. Une étude pilote impliquant 17 pays a été réalisée, qui a validé cette approche. Il reste néanmoins plusieurs étapes à franchir avant que la biosurveillance européenne soit effective.

The foundations for assessing the value and feasibility of human biomonitoring on a European scale were laid in 2004. After a long collaboration between scientists and politicians, a common protocol for biomonitoring studies was adopted in 2010. The approach was validated by a pilot study involving 17 countries. However, several steps remain to be taken before Europe-wide biomonitoring is effective.



La perception, par le grand public, des dangers d'une pollution environnementale, repose en grande partie sur l'information relative à l'exposition reçue. L'évaluation des expositions externes guide également le travail des scientifiques qui estiment les risques pour la santé des populations, et celui des responsables politiques qui adoptent des mesures pour les contrôler.

Mais, pour les substances chimiques, un autre indicateur gagne en importance : l'exposition interne, conceptualisée par la notion de charge corporelle, qui intègre celles de multiplicité des sources et voies d'exposition, de biodisponibilité, de toxicocinétique et de métabolisme.

La charge corporelle peut être estimée par les études de biosurveillance humaine, dont les données peuvent être utilisées pour sensibiliser les populations, mener des travaux de recherche, appuyer les décisions politiques, et évaluer l'impact d'une réglementation.

La réflexion sur une approche harmonisée de la biosurveillance à l'échelle de l'Europe s'est engagée en 2004. Un important travail entre scientifiques d'horizons variés et politiques impliqués dans la santé publique et environnementale a conduit, six ans plus tard, à l'adoption d'un cadre commun pour la réalisation d'études de biosurveillance en Europe, qui permettrait de disposer de données comparables, plus informatives et exploitables pour une politique commune. Entre septembre 2011 et février 2012, 17 pays ont participé à une étude pilote : l'Allemagne, la Belgique, Chypre, le Danemark, l'Espagne, la Hongrie, l'Irlande, le Luxembourg, la Pologne, le Portugal, la Slovaquie, la Slovénie, la Suède, la Suisse, la République Tchèque, la Roumanie, et le Royaume-Uni. Cette expérience est relatée dans cet article qui en tire les enseignements et analyse les opportunités et les difficultés pour la construction d'une biosurveillance européenne.

L'ÉTUDE PILOTE

L'étude avait pour objectif de tester la capacité de tous les pays participants à travailler dans le cadre des recommandations du protocole commun, malgré d'énormes différences culturelles, sociales, économiques, ainsi qu'en termes d'ex-

périence et de niveau d'expertise. Ces différences avaient constitué la principale difficulté lors de l'élaboration du protocole, l'enjeu étant de parvenir à un juste équilibre entre des critères à respecter strictement et des éléments pouvant faire

l'objet d'adaptations en fonction des ressources nationales. Les moyens financiers étant limités, le nombre d'échantillons collectés et celui des biomarqueurs d'exposition mesurés l'ont été également. Le mercure (dans les cheveux), ainsi que le cadmium et la cotinine (dans les urines) ont été choisis comme biomarqueurs couverts par une

bonne expérience analytique, reflétant l'exposition à des substances dont la toxicocinétique est connue. Les métabolites urinaires des phtalates ont été ajoutés en tant qu'exemple inverse, et six pays ont choisi de mesurer en plus un second contaminant émergent : le bisphénol A dans les urines.

Chaque pays participant devait inclure 120 enfants âgés de 6 à 11 ans et leurs mères âgées de 45 ans au maximum, sauf les deux pays les moins peuplés (Chypre et le Luxembourg) qui ont eu à inclure 60 paires mères-enfants. L'échantillonnage devait s'effectuer en au moins deux endroits différents, offrant un contraste en termes de densité de population (zone urbaine et zone rurale), hors site industriel. Le protocole était flexible quant à la méthode de recrutement : 13 pays

ont choisi de passer par des écoles et les quatre autres ont utilisé des registres de populations. Le matériel de l'enquête était commun (en particulier le questionnaire à administrer aux mères), ainsi que les procédures (échantillonnage, traitement des échantillons, contrôle qualité interne et externe, traitement des données, présentation des résultats, etc.).

Au total, 1 844 paires mères-enfants ont été incluses dans cette étude pilote qui a été l'occasion de créer un réseau européen d'échanges d'informations et d'expériences. Elle a fourni, pour la première fois, des résultats comparables à l'échelle européenne, ce qui ouvre la voie à la mise en œuvre de projets de plus grande ampleur, incluant des échantillons de populations représentatifs, dans l'objectif d'établir des valeurs de référence. Des actions politiques appuyées sur ces valeurs seraient plus pertinentes. Par ailleurs, l'identification de groupes de populations présentant des valeurs de charge corporelle extrêmes orienterait la recherche de sources d'exposition et d'effets sanitaires, et favoriserait une politique commune plus équitable.

PROCHAINES ÉTAPES

Un grand nombre de composés parents et de métabolites, représentant toutes les grandes catégories chimiques, peut être mesuré dans le sang, l'urine ou d'autres matrices biologiques. Une collaboration européenne doit donc être mise en place en vue d'établir des priorités pour un programme de surveillance commun, sur la base de critères qui restent à définir. La disponibilité de méthodes analytiques performantes pour un coût acceptable est, à ce titre, un critère majeur. Pour les substances émergentes, de telles méthodes doivent être développées. L'accent doit être mis sur les substances auxquelles la population européenne peut être largement exposée, ainsi que sur celles qui sont potentiellement les plus préoccupantes.

Un autre axe de travail fondamental pour construire une biosurveillance européenne opérationnelle et dotée de moyens de financement suffisants et pérennes, est d'envisager le rapprochement entre enquêtes de biosurveillance et enquêtes de santé. Plusieurs enquêtes de santé de bonne qualité sont déjà en place en Europe, mais elles rencontrent des difficultés à se maintenir ou à se développer. Seule l'*European Health Interview Survey* (EHIS), financée par l'Union européenne, peut effectuer des cycles de mesures réguliers sur une base légale. Plusieurs exemples d'approches intégrées existent à l'étranger, comme la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) aux États-Unis, qui collecte

des informations sur l'état de santé et l'état nutritionnel de la population à l'échelle nationale, ainsi que des échantillons biologiques sur une fraction de la population totale, réduite mais représentative. Une telle approche combinant l'évaluation de l'état de santé et de l'exposition de la population a été initiée, en France, avec l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) et l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE).

Le projet de biosurveillance à l'échelle européenne doit composer avec d'autres difficultés, en premier lieu les grandes différences nationales concernant les règles d'éthique et de protection des personnes et des données, s'agissant d'études impliquant le prélèvement d'échantillons biologiques. Un cadre commun doit, là aussi, être trouvé.

Casteleyn L¹, Dumez B, Becker K, et al. A pilot study on the feasibility of European harmonized human bio-monitoring: strategies towards a common approach, challenges and opportunities. *Environ Res* 2015; 141: 3-14.

doi: 10.1016/j.envres.2014.10.028

¹ Center for Human Genetics, University of Leuven, Belgique.