

2019

YEAR BOOK

Santé et Environnement®

Pathologies • Contaminants
Milieu de vie • Fondements scientifiques



Près de 70 articles commentés issus de la littérature internationale
12 synthèses inédites rédigées par les meilleures équipes françaises

Environnement
& Risques
Santé ERS

JL John Libbey
EUROTEXT

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge

www.jle.com

© 2019, 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 2019

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Denis Bard

École des Hautes études en santé publique
Département MeTiS
Rennes

Frédéric-Yves Bois

Institut national de l'environnement Industriel
et des risques (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 Nessler

Chef du service Toxicologie
Institut Pasteur
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'hHygiène de la Ville de Paris (LHVP)
Paris

ÉDITORIAL

Une année de controverses ?

L'exemple du glyphosate est assez révélateur d'une année difficile pour la gestion des risques sanitaires environnementaux. Les évaluations effectuées par les agences sanitaires n'aboutissent pas à la même évaluation : le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) le classant en 2015 comme probablement cancérogène, alors que l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) conclut la même année qu'il n'y a pas assez d'éléments permettant de le classer. Tout comme, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) le fit en 2017. Il en va de même pour les Agences américaines et néo-zélandaises de protection de l'environnement.

Il peut y avoir divergence de vues sur les apports des différentes études cellulaires, animales ou humaines, et sans doute de nouvelles études viendront étayer les prochains rapports. Mais, dans cette affaire, certaines actions de communication de la part de l'industriel ont été perçues négativement. Cela a abouti début 2019 à la décision du tribunal administratif de Lyon visant à annuler l'autorisation de mise sur le marché du *Roundup pro 360* - une des formulations du glyphosate, que l'Anses avait délivrée en 2017. La justice prend le pas sur les gestionnaires du risque, en appréciant différemment l'application du principe de précaution.

D'autres polémiques ont été portées à la une des journaux, comme la maladie de Lyme, objet de deux articles de synthèse dans cette édition 2019 du Yearbook « Santé-Environnement », ou l'additif E171 - dioxyde de titane, présent notamment dans certains bonbons, également objet d'un article dans cette édition.

L'information juste et facile d'accès est l'objectif du Yearbook. Son édition est tout à fait en phase avec le 4^e Plan national santé-environnement (PNSE4), dont le lancement a été fait par le ministre de la Transition écologique et solidaire et la ministre des Solidarités et de la Santé à Bordeaux en janvier 2019. Une des quatre priorités avancées concerne l'information des professionnels et des citoyens sur les risques en santé environnementale, au même titre que pour les risques liés au tabac et à l'alcool.

Pierre-André Cabanes

Directeur scientifique du YearBook

SOMMAIRE

1.	
PATHOLOGIES	1
Allergies	3
Cancers	7
Maladies cardio-vasculaires	31
Maladies de la civilisation	39
Maladies infectieuses	43
Maladies neurologiques	73
Troubles métaboliques	89
Troubles de la reproduction et du développement	109
2.	
CONTAMINANTS	113
Perturbateurs endocriniens	115
Phytosanitaires	127
Autres produits chimiques	135
Rayonnements ionisants	139
Rayonnements non ionisants	155
3.	
MILIEU DE VIE	163
Alimentation	165
Bruit et vibrations	197
Changement climatique	201
Pollution atmosphérique	207
Qualité de l'air intérieur	229
Qualité de l'eau	247
Urbanisme	265
Qualité des sols	285
4.	
FONDEMENTS SCIENTIFIQUES	289
Mécanisme d'action - Epigénétique et environnement	291
Méthodes	301
Méthodologie - Exposome	307
Méthodologie - Epidémiologie	311

1.

PATHOLOGIES

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET ALLERGIES

Pr Denis Charpin

Coordinateur de l'Unité de pneumologie
Hôpital de la Timone, Marseille

Président de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA)

Au cours de l'année 2018 ont été publiés des articles qui plaident en faveur du rôle causal de l'exposition aux polluants atmosphérique dans l'incidence de l'asthme, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Une autre étude suggère que l'équipement génétique en enzymes antioxydants module cette action. Les mécanismes génétiques et épigénétiques ont également été étudiés. Après exposition prolongée de souris à des échantillons de polluants issus du trafic urbain, il a été observé une expression accrue dans les tissus pulmonaires, de gènes intervenant dans la régulation de la réponse inflammatoire, de la réponse allergique et de la cancérogénèse bronchique. Enfin, chez l'enfant asthmatique l'exposition aux polluants atmosphériques pourrait s'accompagner d'un possible effet épigénétique.

Association entre exposition aux polluants et apparition de la maladie asthmatique

L'association entre fluctuations des taux de polluants atmosphériques et activité de l'asthme est bien établie. Par contre, le rôle de l'exposition aux polluants dans l'apparition de la maladie reste controversé. Dans l'étude de Rice *et al.* [1] une cohorte de naissance a été mise en place de 1999 à 2002 pour éclairer cette question. L'étude a inclus 1522 enfants de la région de Boston.

L'estimation de l'exposition aux polluants atmosphériques s'est appuyée :

- d'une part sur la géolocalisation des logements occupés successivement par l'enfant et la distance séparant le logement des voies à grande circulation, ce qui a permis d'estimer l'exposition au noir de carbone ;
- d'autre part sur l'estimation de l'exposition aux PM_{2,5} basée sur les observations satellitaires et l'occupation des sols.

L'état de santé respiratoire de l'enfant a été apprécié grâce à un questionnaire posé à la mère, portant sur :

- la survenue précoce d'asthme ou de « bronches réactives » (posé à l'âge de 3-5 ans) ;

- des sibilances récurrentes durant la petite enfance (sibilances au cours des 12 derniers mois l'âge de 3-5 ans et sibilances à l'âge d'un an et de 2 ans) ;
- l'asthme au cours de la vie (diagnostic médical d'asthme établi depuis l'enfance au questionnaire posé à l'âge de 7-10 ans) ;
- l'asthme actuel (asthme au cours de la vie et prise de médicaments antiasthmatiques au cours des 12 derniers mois lors du questionnaire à 7-10 ans).

L'analyse statistique a évalué l'association entre exposition et indicateurs de santé respiratoire, après prise en compte de facteurs de confusion potentiels : sexe, âge, race, antécédents asthmatiques familiaux, allaitement maternel, poids de naissance, bronchiolite dans l'enfance, tabagisme passif, revenus de la famille, scolarisation des parents, saison de naissance.

L'analyse des données met en évidence une association entre la proximité des axes routiers, indicateur de l'exposition au noir de carbone et l'exposition aux PM 2,5 et le risque d'asthme ou de bronches réactives précocement (3-5 ans), avec courbe dose-effet. L'exposition cumulée joue davantage que l'exposition au cours de la première année de vie. Le risque d'asthme à l'âge de 7-10 ans était associé à la proximité du logement des axes à grande circulation avec un risque multiplié par 3 pour les enfants vivant à moins de 100 mètres de ces axes par rapport aux enfants vivants à plus de 400 mètres. D'une manière générale, ces associations sont plus fortes chez les filles que chez les garçons et plus nettes dans la petite enfance qu'à l'âge de 7-10 ans, peut-être parce que les enfants plus jeunes restent dans le même logement et que leur exposition est plus homogène que celle d'enfants plus âgés qui peuvent avoir déménagé. La survenue de sibilances chez les plus jeunes peut être témoin d'une inflammation bronchique survenant sur des bronches de plus petit calibre.

Rôle des polluants atmosphériques dans l'apparition et la pérennisation de l'asthme

Le rôle des polluants atmosphériques comme modulateur de symptômes chez l'asthmatique est bien établi. Une question plus difficile est de connaître son rôle dans l'apparition et la pérennisation de l'asthme.

Les études de cohortes de naissance apportent des arguments dans ce sens. Chez l'adulte, l'article de Bowatte *et al.* [2] fournit des arguments convaincants. Cet article s'appuie sur une étude de cohorte établie en 1968 et à partir de laquelle les auteurs ont considéré le devenir des personnes à partir de l'âge de 45 ans, puis aux âges de 50 et 53 ans. L'apparition et la persistance de l'asthme sont évaluées au regard de l'exposition chronique aux polluants atmosphériques appréciée soit par la mesure du NO₂, meilleur indicateur de la circulation automobile, soit à partir d'un indicateur indirect, la distance séparant le domicile des voies à grande circulation.

L'étude a été menée par un groupe de chercheurs australiens et se nomme la « Tasmanian Longitudinal Health Study ». De l'âge de 50 à 53 ans, 3,5 % des participants ont développé de l'asthme. Ceux qui résidaient à moins de 200 mètres d'une voie à grande circulation avaient un odds-ratio¹ ajusté de 5,20 (IC à 95 % : 1,07-25,4) de voir apparaître de l'asthme, par rapport à ceux qui habitaient à plus de 200 m. Par ailleurs, 13,2 % avaient un asthme persistant. Le risque de voir persister cet asthme était multiplié par 5,21 (IC 95 % : 1,54-17,6) chez ceux qui habitaient à moins de 200 m d'une voie à grande circulation par rapport aux personnes habitant plus à distance.

1 Équivalent d'un risque relatif

Cette étude apporte donc des arguments en faveur du rôle causal d'une exposition à la pollution urbaine de fond sur l'apparition et la pérennisation de l'asthme de l'adulte.

Interactions gènes - environnement

L'étude australienne de Dai *et al.* [3] présente une revue de la littérature sur le sujet des interactions gène-environnement appliqué à l'influence des aéro-contaminants sur la fonction respiratoire et l'allergie en fonction des polymorphismes génétiques portant sur les enzymes antioxydants.

Le groupe de gènes jouant un rôle prédominant est celui des Glutathion-S-transférases (GST) qui sont des enzymes de détoxification incluant les classes GSTM1, GSTP1 et GSTT1. Ces enzymes représentent la première ligne de défense vis-à-vis du stress oxydatif par le truchement de la protection qu'ils confèrent aux cellules vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces ERO sont impliquées dans des processus biologiques complexes, dont la sensibilisation allergique et la physiopathologie de l'asthme allergique. Les gènes GSTM1 et GSTT1 ont des allèles nuls qui n'ont plus ou beaucoup moins d'activités enzymatiques antioxydantes. Les auteurs se sont attachés à faire une revue systématique des études recherchant une interaction entre la pollution domestique et les gènes GST sur la fonction respiratoire et l'allergie.

L'article a pu rassembler 22 études dont 16 portent sur l'allergie (14 sur les sifflements ou l'asthme) et 6 sur la fonction respiratoire. Du fait de l'hétérogénéité des données, il n'a pas été possible de faire une méta-analyse. Dans 19 de ces 22 études, les informations étaient recueillies par questionnaire, dans les 3 autres par mesurages (cotinine plasmatique et surface occupée par des moisissures).

17 des 22 études retrouvent une interaction gène/environnement sur l'impact sanitaire représenté par l'existence d'une maladie allergique ou la dégradation de la fonction respiratoire. Les études pédiatriques sont plus souvent positives.

Au total, les sujets porteurs d'allèles tels que GSTM1 nul, GSTT1 nul et GSTP 105 val sont plus à risque de voir apparaître un asthme ou d'avoir une dégradation de leur fonction respiratoire lorsqu'ils sont exposés aux aéro-contaminants, notamment au tabagisme.

Exposition aux polluants atmosphériques et mécanismes de réactions allergiques

L'étude expérimentale animale de Jie Yang *et al.* [4] a eu pour but d'évaluer les mécanismes de survenue de lésions inflammatoires, d'allergie et de cancérogénèse après exposition prolongée aux polluants atmosphériques. 3 lots de souris ont été exposés durant 4 semaines à 3 types d'environnement : celui d'un laboratoire universitaire, celui d'un parking (localisé à Guangzhou) où la pollution prédominante est de type particulaire (PM_{2,5} µm) et celle d'un parking (localisé à Foshan) à la pollution gazeuse (CO, NO₂, SO₂) prédominante.

Une réaction de type allergique immédiate plus élevée a été observée chez les souris ayant séjourné dans le parking des 2 villes par rapport à celles qui se trouvaient dans le laboratoire. L'exposition aux polluants dans les parkings des 2 villes considérées a par ailleurs stimulé l'expression des gènes commandant la réponse inflammatoire, la réponse allergique et carcinologique.

Enfin, dans l'article de Prunicki *et al.* [5], l'exposition d'enfants à un taux élevé d'hydrocarbures aromatiques polycycliques est associée à des modifications épigénétiques (augmentation de la méthylation des régions transcriptionnelles du locus Foxp3, marqueur des cellules T-régulatrices qui jouent un rôle déterminant dans le maintien de la tolérance immunitaire). De plus, cette méthylation accrue s'accom-

pagne d'une diminution de l'expression de l'Interleukine 10 (IL-10), une cytokine anti-inflammatoire. Ces modifications sont plus marquées chez l'enfant asthmatique. L'exposition aux oxydes d'azote est aussi associée à une diminution de l'IL-10 et l'exposition aux particules diesel à une augmentation de la méthylation des sites Foxp3.

Ces modifications qui perdurent dans le temps pourraient intervenir dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme par un mécanisme épigénétique et pourraient par ailleurs représenter un marqueur utilisable en clinique dans le diagnostic de l'asthme.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Bibliographie

- [1] Rice MB *et al.* Lifetime air pollution exposure and asthma in a pediatric birth cohort, *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (5): 1932-1934
- [2] Bowatte G *et al.* Traffic-related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function. *Env Int* 2018; 113: 170-176
- [3] Dai *et al.* Do glutathione S-transferase genes modify the link between indoor air pollution and asthma, allergies and lung function? A systematic review, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 Mar 20;18(3):20. doi: 10.1007/s11882-018-0771-0
- [4] Yang J, Yu Z, Ding H, Ma Z. Changes in gene expression in lungs of mice exposed to traffic-related air pollution. *Mol Cell probes* 2018 ; 39 : 33-40
- [5] Prunicki M *et al.* Exposure to NO₂, CO, and PM_{2.5} is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epig* 2018; 10:2 DOI 10.1186/s13148-017-0433-4

RETOUR SUR L'AGRÉGAT DE LEUCÉMIES À PROXIMITÉ DU SITE NUCLÉAIRE DE KRÜMMEL (ALLEMAGNE)

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

L'excès de cas de leucémies infantiles observé à proximité de la centrale de Krümmel a fait l'objet d'un nombre restreint de publications par rapport aux deux autres agrégats confirmés, près d'installations nucléaires sur le territoire britannique. Cet article en relate l'histoire, expose les investigations réalisées et met les connaissances à jour.

La détection, en 1983, d'un excès de cas de leucémie infantile à proximité du site nucléaire de Sellafield (au nord-ouest de l'Angleterre) a marqué le début de plusieurs décennies d'investigations. Une revue de la littérature publiée en 2008 dénombrait 198 études ayant examiné l'incidence des leucémies ou la mortalité par leucémie chez des sujets de moins de 25 ans autour de différentes installations nucléaires dans 10 pays. L'agrégat de leucémies près de l'usine de traitement du combustible usé de Sellafield a été confirmé, ainsi que deux autres *clusters*, l'un près du site de Dounreay, en Écosse (centre de recherche et de retraitement) et l'autre près de celui de Krümmel, en Allemagne (centrale de production d'électricité et centre de recherche). Des nombreuses publications (une centaine) consacrées aux deux *clusters* britanniques ressort la conclusion générale qu'il est très improbable que l'exposition à des rayonnements ionisants (RI) liée à l'activité des sites en ait été la cause. L'hypothèse soulevée est celle du brassage de population (l'afflux de travailleurs dans ces



zones géographiquement isolées ayant pu introduire un agent infectieux cancérogène, non identifié à ce jour).

Comparativement aux *clusters* britanniques, celui de Krümmel a donné lieu à peu de publications scientifiques, particulièrement en langue anglaise. Cet article de bilan s'appuie sur le rapport final des deux comités d'experts qui l'ont investigué (publié en 2004), ainsi que sur d'autres études, qui ne figuraient pas au programme de travail des comités ou dont les résultats sont parvenus postérieurement, et n'ont jamais été publiés. Les auteurs ont obtenu ces évaluations additionnelles en raison de leurs participations aux comités d'experts.

LE SITE DE KRÜMMEL

La centrale nucléaire (réacteur à eau bouillante) KKK (pour *Kernkraftwerk Krümmel*) est implantée dans le Land du Schleswig-Holstein, au sud-est de Hambourg (à environ 17 km), au bord de l'Elbe. A 1 km à l'est se trouve le centre de recherche nucléaire GKSS (pour *Gesellschaft für Kernenergie-verwertung in Schiffbau und Schifffahrt*). La ville de Geesthacht avec ses districts urbains de Krümmel et Tesperhude est située sur la même rive nord, vallonnée, du fleuve. Sur la rive opposée, dans une zone de marais agricole, s'étendent plusieurs petits villages formant la communauté rurale d'Elbmarsch (Land de Basse-Saxe).

La centrale a été mise en service en mars 1984 et définitivement mise à l'arrêt en août 2011, mais la production d'électricité avait été stoppée dès juin 2007. En condition normale de fonctionnement, l'exposition de la population locale aux RI ne dépassait pas 1 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ (adulte) et 2 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ (enfant). Pour le GKSS, les valeurs étaient respectivement de 0,1 et 0,2 $\mu\text{Sv}/\text{an}$. Depuis 2010, la dose délivrée au public (KKK + GKSS) est inférieure à 0,1 $\mu\text{Sv}/\text{an}$. À titre de comparaison, celle due au rayonnement gamma ambiant « de fond » est d'environ 0,6 mSv/an dans la région.

L'AGRÉGAT DE LEUCÉMIES

Le *cluster* expertisé comportait 13 cas de leucémie infantile (11 leucémies aiguës lymphoblastiques [LAL] et deux leucémies aiguës myéloblastiques [LAM] chez des enfants de moins de 15 ans), auquel ont été ajoutés un cas de LAM chez un jeune adulte de 21 ans et un cas d'anémie aplasique chez un enfant de 7 ans. Tous les cas de leucémie infantile sont survenus dans un rayon de 5 km autour de la centrale, les neuf observés dans la communauté d'Elbmarsch intéressant des villages en bordure de fleuve. Le premier cas a été diagnostiqué en février 1990, suivi de quatre autres jusqu'en mai 1991. Puis un cas a été diagnostiqué en 1994, deux en 1995, un en 1996, un en 2001, un en 2002 et deux en 2003.

Selon les statistiques du registre national du cancer de l'enfant, 2,7 cas de leucémie infantile « auraient dû » survenir entre

1990 et 1999 dans la population cumulée de Geesthacht et d'Elbmarsch (qui comptaient respectivement 4 168 et 1 364 enfants de 0 à 14 ans au 31 décembre 1991). Le rapport entre le nombre de cas observés et le nombre attendu (rapport standardisé d'incidence [RSI]) pour cette décennie est égal à 3,4 ($\text{IC}_{95} : 1,5-6,4$). L'observation par période glissante de 10 ans identifie deux autres intervalles avec un excès significatif de cas de leucémies : 1994-2003 et 1995-2004 (RSI égal à 2,8 et borne inférieure de l' IC_{95} égale à 1,2 pour les deux intervalles, borne supérieure : 5,6 puis 5,5). Le nombre de cas observés rejoint le nombre attendu dans la période récente : RSI = 1,5 pour la décennie 2004-2013, puis 1,1 pour les décennies 2005-2014 à 2007-2016. Entre juin 2007 et décembre 2015, deux cas sont survenus, soit en moyenne 0,2 cas par an, un taux d'incidence comparable au taux national.

INVESTIGATIONS ET BILAN

Plusieurs groupes de travail ont été mis en place par les gouvernements des deux Länder pour déterminer les causes du *cluster* de Krümmel. Les facteurs de risque connus et suspectés de leucémie infantile ont été listés et leurs implications ont été recherchées selon une approche en cinq questions. Pour répondre à la première (« Le *cluster* est-il causé par l'Elbe ? »), les investigations menées ont inclus la recherche d'autres agrégats géographiques le long du fleuve, des mesures de polluants atmosphériques près d'un barrage et de contaminants dans le lait de vaches pâturent dans la plaine agricole, ainsi que des évaluations de la charge en polluants de l'eau du fleuve et de la contamination environnementale liée à l'utilisation de sédiments pour la construction de digues. Le rôle de l'exposition aux RI a été

exploré dans le cadre des trois questions suivantes : « Existe-t-il des particularités de l'environnement local ? » (sources de RI [installation nucléaire, retombées de l'accident de Tchernobyl], de champs électromagnétiques [antennes relais, lignes électriques], de polluants chimiques [activités industrielles] et existence de sites [terrains de jeux] pollués) ; « Existe-t-il des facteurs de risque particuliers dans l'environnement domestique ? » (concentrations de radon ou de solvants [notamment de benzène] dans la maison, usage d'insecticides et de rodenticides, concentrations de métaux lourds et de composés organiques persistants dans le lait maternel, utilisation de fertilisants, de pesticides ou d'eau polluée dans le potager [la plupart des cas étaient survenus dans des familles consommant des aliments produits par

elles-mêmes ou localement]) ; « Les cas présentaient-ils des facteurs de risque spécifique ? » (irradiation médicale, anticorps de virus leucémogènes). La dernière question traitée a été celle de la contamination potentielle de l'eau de boisson (pesticides, sols pollués).

L'article rapporte ces différentes investigations et détaille celles relatives aux RI, qui ont notamment inclus des études cytogénétiques comparant la population d'Elbmarsch (échantillons de 42 enfants et de 30 femmes) à celle d'un district du Schleswig-Holstein à environ 100 km au nord de Krümmel, ainsi que des mesures de la radioactivité ou de la concentration de radionucléides dans différents milieux (sol, poussière de maison, eau potable, viande et lait de vache : analyses comparées à celles d'échantillons prélevés dans des régions distantes de l'un ou l'autre Land).

Les rejets radioactifs des deux installations et leurs incidents de fonctionnement ont été soigneusement considérés. Aucun incident avec conséquence radiologique n'avait été enregistré dans la KKK et un était survenu dans le GKSS, qui avait entraîné un rejet d'iode 131 (demi-vie égale à 8 jours) excédant d'un facteur 4,6 la limite annuelle réglementaire en 1983 (seuls trois cas du *cluster* étaient alors nés).

Parmi les études épidémiologiques réalisées dans la région de Krümmel, l'une a montré la stabilité du taux de prévalence des malformations congénitales durant la période d'observation d'une incidence accrue de la leucémie infantile, et une autre l'absence d'augmentation du taux de mortalité standardisé sur l'âge entre 1982 et 1992. Plusieurs études cas-témoins ont inclus les cas de Krümmel, dont trois d'envergure

régionale (*Northern German Leukaemia and Lymphoma Study*) ou nationale (incidence des cas de leucémie chez des enfants de moins de cinq ans dans un rayon de 5 km autour d'une centrale nucléaire, et investigation du rôle de nombreux facteurs de risque potentiels). Aucune de ces études n'a pu fournir d'explication plausible au *cluster* de Krümmel qui demeure un événement de cause inconnue, comme la plupart des agrégats de leucémie infantile identifiés, dont celui de Fallon aux États-Unis (16 cas entre 1997 et 2002 dans le comté de Churchill, Nevada), observé loin de toute installation nucléaire. Ce constat doit inciter à poursuivre les travaux sur l'étiologie de la leucémie infantile (les facteurs de risque connus n'expliquent qu'environ 10 % des cas). Pour les auteurs, de vastes programmes de recherche internationaux et interdisciplinaires, orientés notamment sur les interactions gène-environnement et l'épigénétique, seraient nécessaires.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Grosche B¹, Kaatsch P, Heinzow B, Wichmann HE. The Krümmel (Germany) childhood leukaemia cluster: a review and update. *J Radiol Prot* 2017 ; 37 : R43–R58.

doi : 10.1088/1361-6498/aa8ce9.

¹ Freising, Allemagne (retraité, auparavant Federal Office for Radiation Protection, Oberschleissheim, Allemagne).

PRODUITS CHIMIQUES ET CANCER DU SEIN : PROGRÈS DES ÉTUDES ET DES CONNAISSANCES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Dix ans après une première revue de la littérature épidémiologique dans le champ des expositions chimiques et du cancer du sein, les auteurs ont réévalué le niveau des preuves pour diverses associations ayant fait l'objet de nouvelles investigations. Discutant l'apport des études récentes à la lumière des arguments d'ordre biologique et des hypothèses mécanistiques pour chaque agent, l'article est particulièrement éclairant.

Au rang des facteurs de risque possibles de cancer du sein, la première revue, publiée en 2007, retenait l'exposition aux solvants et aux dioxines, ainsi que l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et aux polychlorobiphényles (PCB) en fonction du variant génétique du cytochrome p450. Les auteurs relevaient différents problèmes méthodologiques affectant la littérature, dont le manque de comparaison à des groupes fortement ou non exposés, la faiblesse de l'évaluation de l'exposition, et surtout l'absence de prise en compte de la fenêtre d'exposition pertinente.

Soutenues par les études de laboratoire, les études observationnelles indiquent qu'une substance peut favoriser la cancérogenèse mammaire par trois types d'actions : la génotoxicité, l'altération du développement de la glande et de sa sensibilité hormonale et la promotion tumorale hormonale. En prenant les rayonnements ionisants comme modèle d'effet génotoxique (survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, irradiations médicales), il apparaît que les cellules mammaires y sont particulièrement sensibles durant leur phase de prolifération rapide et avant leur différenciation complète (ce qui correspond à la période de vie allant de l'adolescence à la première grossesse menée à terme) et que le temps de latence jusqu'au diagnostic est d'une à deux décennies. Sur la base de l'expérience acquise avec le diéthylstilbestrol, la

période prénatale, la puberté et la grossesse apparaissent être des fenêtres critiques d'exposition aux agents susceptibles d'altérer la structure et la sensibilité hormonale du tissu mammaire. Le délai de latence peut alors être long, mais l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les utilisatrices d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause indique qu'une substance à activité endocrinienne peut aussi intervenir quelques années avant le diagnostic en promouvant la croissance tumorale.

Ces considérations ont guidé les auteurs dans leur recherche des articles les plus informatifs parmi les 158 publications éligibles issues d'une recherche *via* PubMed sur la période 2006-2016. Seuls les résultats des études ayant contrôlé au minimum l'âge et l'histoire reproductive, suffisamment évalué l'exposition et ne présentant pas de source majeure de biais ont été pris en compte pour estimer la force des associations. La synthèse est organisée en sept parties : perturbateurs endocriniens persistants (regroupant les dioxines, les PCB et les pesticides organochlorés) ; autres pesticides ; HAP, polluants atmosphériques et gaz d'échappement des véhicules ; substances présentes dans les produits de consommation (bisphénol A, phtalates, nonylphénols, ingrédients des teintures capillaires et produits défrisants, composés per- et polyfluoroalkylés [PFAS], retardateurs de



flamme) ; eau de boisson ; solvants organiques ; substances présentes dans le milieu de travail (oxyde d'éthylène, styrène et 1,3-butadiène, amines aromatiques, acrylamide, autres).

Un résumé des données toxicologiques et biologiques précède la présentation des données épidémiologiques, ce qui permet d'apprécier leur cohérence.

APPORTS NOTABLES

Dans son ensemble, la littérature récente renforce la conviction que des substances à activité hormonale et les carcinogènes mammaires dans les modèles animaux influencent le risque de cancer du sein chez l'homme. Quelques études clés suggèrent une multiplication par deux à cinq du risque après une exposition au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), aux dioxines et au perfluorooctane sulfonamide (PFOAS, précurseur du sulfonate de perfluorooctane [PFOS]) durant des périodes critiques du développement de la glande mammaire. De nouvelles analyses permises par l'extension du suivi d'études prospectives sont particulièrement informatives. Dans la cohorte états-unienne CHDS (*Child Health and Development Study*), des échantillons sanguins avaient été collectés chez des femmes enceintes entre 1959 et 1967 à plusieurs reprises durant la grossesse puis en *post-partum* (un à trois jours après l'accouchement). Un excès de risque de cancer du sein avant l'âge de 50 ans est observé uniquement chez les femmes nées après 1931 (exposées au DDT dont

l'usage avait été introduit en 1945 avant l'âge de 14 ans) : l'*odds ratio* (OR) dans le dernier tertile de concentration sérique de p,p'-DDT (échantillon du *post-partum* ou du troisième trimestre) est égal à 5,2 (IC₉₅ : 1,7-17,1). La cohorte fournit aussi des preuves d'un effet de l'exposition prénatale au DDT en montrant une augmentation du risque de cancer du sein chez les filles (suivies jusqu'à l'âge de 52 ans) qui avaient subi la plus forte exposition *in utero* (OR dans le dernier quartile de concentration maternelle d'o,p'-DDT égal à 3,7 [1,5-9]). La cohorte italienne des femmes exposées à la dioxine lors de l'accident de Seveso en 1976 (*Seveso Women Health Study* [SWHS]) se distingue par l'évaluation des effets d'une substance spécifique (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*para*-dioxine [TCDD]) et pas d'un mélange, ainsi que par la comparaison à un groupe non exposé. Avec un recul de 32 ans, ses résultats [1] indiquent que la période de risque accru de cancer du sein aura duré 20 ans, la prolongation du suivi devant confirmer qu'elle est passée. Plus récente, la *Danish*

National Birth Cohort (DNBC) identifie une association entre le cancer du sein avant l'âge de 40 ans et le taux sérique de PFOAS parmi différents PFAS mesurés durant la grossesse.

Les auteurs notent l'émergence d'une nouvelle approche permettant de mesurer l'activité biologique d'un mélange de xénoestrogènes (utilisée dans deux études seulement), ainsi que quelques progrès en matière d'interactions gène-environnement examinées dans 18 études. Elles concernent principalement le polymorphisme génétique de la glutathion S-transférase (GST) impliquée dans le métabolisme des HAP, le *Long Island Breast Cancer Study Project* (LIBCSP) indiquant en particulier que l'association entre le niveau des adduits à l'ADN et le risque de cancer du sein n'existe que pour trois variants génétiques de la GST.

Dans un contexte d'augmentation considérable du nombre de rapports sur les HAP et autres polluants atmosphériques

(un tiers des articles passés en revue), des études cas-témoins, dont certaines ont considéré les expositions précoces et le statut ménopausique, identifient un effet de l'exposition à la pollution de l'air sur le risque de cancer du sein. Toutefois, les quelques études de cohortes disponibles produisent généralement des résultats négatifs.

De nouvelles preuves d'un effet de l'exposition aux solvants organiques sont apportées par des études reliant notamment le risque de cancer du sein à une exposition ayant débuté à un âge jeune et duré longtemps dans le cadre de l'activité professionnelle. D'une manière générale, le niveau des preuves pour les expositions professionnelles s'est accru, la plausibilité des associations étant soutenue par le caractère cancérigène et/ou actif endocrinien connu de substances présentes dans divers environnements de travail.

NÉCESSITÉS D'AMÉLIORATIONS PERSISTANTES

Les auteurs regrettent que trop peu d'études soient conçues pour mesurer une exposition durant une période critique, ce qui limite la possibilité d'examiner l'adéquation de leurs résultats avec les connaissances relatives à l'activité biologique d'une substance et à son mécanisme de cancérogénicité supposé. Un résultat nul provenant d'une étude dont le plan passe à côté de la fenêtre d'exposition pertinente ou ne tient pas compte du délai de latence n'est pas probant. Les spécificités du cancer du sein qui en font une maladie hétérogène méritent également d'être mieux prises en compte (différences entre les types pré- et post-ménopausiques et sensibilité hormonale variable des cellules tumorales notamment).

Si l'évaluation de l'exposition s'est améliorée dans les cohortes professionnelles, des efforts sont nécessaires pour constituer des groupes de comparaison appropriés eu égard aux facteurs liés au statut socio-économique et au mode de vie qui peuvent influencer le risque de cancer du sein. La comparaison à la population générale ou à une autre catégorie d'employés dans la même entreprise peut manquer de pertinence et exiger une sélection soigneuse des covariables à contrôler.

La difficulté d'évaluer les effets de l'exposition à l'un des composants d'un mélange complexe de substances à activités biologiques diverses comme les PCB ou les HAP

continue de freiner l'avancée des connaissances. Elle appelle à développer des méthodes alternatives aux mesures individuelles et représentatives de l'activité biologique totale (activité estrogénique, dommages à l'ADN), ainsi que des études d'interaction gène-environnement qui peuvent aider à interpréter les niveaux des biomarqueurs en fonction des variations interindividuelles du métabolisme.

Enfin, alors que les travaux sur des composés persistants anciens se poursuivent, l'évaluation des substances entrant dans la composition de produits actuellement sur le marché reste insuffisante.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Rodgers KM¹, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res* 2018 ; 160 : 152-82.

doi : 10.1016/j.envres.2017.08.045

¹ Silent Spring Institute, Newton, États-Unis.

EXPOSITION À LA LUMIÈRE LA NUIT ET CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE : ÉTUDE EN POPULATION GÉNÉRALE À MADRID ET BARCELONE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

Cette étude dans les deux principales villes d'Espagne contribue à combler le manque d'informations sur le lien entre l'exposition environnementale à la lumière artificielle la nuit et les cancers hormonodépendants. Ses résultats indiquent un effet propre de la lumière bleue, mais ils sont à interpréter avec prudence, la méthode utilisée pour évaluer l'exposition étant perfectible.



Lorsque le travail posté perturbant le rythme circadien a été classé dans le groupe des agents probablement cancérigènes par le Centre international de recherche sur le cancer (en 2007), les preuves épidémiologiques concernaient essentiellement le cancer du sein. Les pistes mécanistiques incluaient l'altération de la sécrétion nocturne de mélatonine, du cycle activité-sommeil et de l'expression des gènes « horloges ». Des études sur d'autres localisations cancéreuses ont été réalisées depuis, dont certaines ont identifié un excès de risque modeste de cancer de la prostate chez les travailleurs de nuit. Les travaux sur la mélatonine ont mis en évidence son activité oncostatique sur le tissu tumoral mammaire, ainsi que la capacité particulière de la lumière bleue (« bas » du spectre visible : longueur d'onde inférieure à 500 nm) à inhiber sa sécrétion.

L'éclairage urbain trouble l'obscurité nocturne naturelle, favorise l'allongement de la période d'activité, et tend à devenir plus brillant et riche en lumière bleue avec la généralisation

des systèmes d'éclairage public à LED (diodes électroluminescentes). Dans ce contexte, il est important d'examiner le lien entre l'exposition à la lumière artificielle la nuit (ALAN pour *artificial light at night*) et l'incidence des cancers en population générale. Quelques études, de type écologique, établissent une corrélation géographique entre l'exposition à l'ALAN et le taux d'incidence des cancers du sein et, plus rarement de la prostate, en divers lieux. Elles reposent presque exclusivement sur des données fournies par des satellites du programme DMSP-OLS (*U.S. Air Force Defense Meteorological Satellite Program-Operational Linescan System*) qui peuvent cartographier l'intensité lumineuse nocturne à une résolution de 5 km, mais ne sont pas équipés d'un système d'analyse spectrale.

D'autres images, prises par les astronautes à bord de la station spatiale internationale (SSI) au-dessus de Madrid (en 2012) et de Barcelone (en 2013) ont été exploitées pour estimer l'exposition à l'ALAN extérieure dans cette étude, qui a aussi considéré l'exposition intérieure (luminosité de la chambre à coucher).

PRÉSENTATION

Les auteurs ont précédemment rapporté une relation entre le travail de nuit et le risque de cancers du sein et de la prostate dans l'*Estudio Español Multicaso-Control* (MCC-Spain : étude cas-témoin multicentrique sur cinq types de cancers fréquents, population recrutée dans 12 régions d'Espagne entre 2008 et 2013). Pour cette nouvelle analyse limitée aux villes de Madrid et Barcelone, seuls les sujets n'ayant jamais travaillé de nuit ont été inclus (380 cas de cancer du sein [490 témoins] et 359 cas de cancer de la prostate [544 témoins]). Le questionnaire de la MCC-Spain (administré en face à face) interrogeait notamment sur l'ambiance lumineuse durant les heures de sommeil, permettant d'estimer l'exposition à l'ALAN intérieure (quatre propositions : chambre totalement noire, presque totalement, faiblement éclairée ou claire, les sujets de plus de 40 ans étant invités à se référer à cet âge moyen de la vie adulte). Le traitement des images à haute résolution (environ 30 m) des deux villes de nuit, prises avec un appareil capturant trois bandes spectrales (rouge, vert et bleu) a permis de construire deux indicateurs de l'exposition à l'ALAN extérieure, l'un reflétant le niveau de l'intensité lumineuse, l'autre la quantité de lumière bleue. L'exposition a été allouée à l'adresse de plus longue résidence. La mobilité résidentielle était faible dans l'échantillon de population

analysé (les sujets étaient généralement restés plus de 30 ans à l'adresse de référence et il s'agissait de l'actuelle pour plus de 80 % d'entre eux), mais les auteurs reconnaissent le risque d'erreur de classement lié aux déménagements, et surtout au caractère subjectif de l'estimation de l'exposition à l'ALAN intérieure, et à la disponibilité limitée des images satellites. Toutefois, ni Madrid ni Barcelone n'ont fait l'objet de modifications majeures de l'éclairage urbain entre 2001 et 2014.

En contrepartie, les informations recueillies dans la MCC-Spain ont permis de prendre en compte de nombreuses variables individuelles et d'effectuer des analyses stratifiées par sous-types tumoraux (trois catégories d'hormonosensibilité pour le cancer du sein et deux catégories d'agressivité [score de Gleason] pour celui de la prostate). Le modèle complet était ajusté sur l'âge, la ville, l'indice de masse corporelle, le statut socio-économique (indice composite sur la base de la profession et du niveau d'études du sujet et de ses parents), le tabagisme, le chronotype (matin, intermédiaire, soir) et les antécédents familiaux de cancer au premier degré (prostate ou sein, le modèle pour le cancer du sein incluant également le statut ménopausique). L'effet de l'exposition à chaque type de lumière a été estimé en tenant compte du niveau des deux autres (ajustement mutuel).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Le risque de cancer de la prostate apparaît associé à l'exposition à l'ALAN intérieure et à la lumière bleue extérieure. En prenant pour référence le groupe des sujets déclarant dormir dans le noir complet, l'*odds ratio* (OR) est égal à 2,79 (IC₉₅ : 1,55-5,04) dans le groupe dormant dans une chambre claire. L'OR dans le dernier tertile d'exposition à la lumière bleue extérieure est égal à 2,05 (1,38-3,03). En revanche, l'association avec l'intensité lumineuse est négative (dernier *versus* premier tertile : OR = 0,56 [0,38-0,84]).

L'étude indique également un effet de l'exposition à la lumière bleue sur le risque de cancer du sein (OR = 1,47 [1-2,17]) qui n'apparaît pas influencé par l'intensité lumineuse tandis qu'une association inverse avec l'exposition à l'ALAN intérieure se dessine (OR = 0,77 [0,39-1,51]). Une analyse dans la population totale éligible de la MCC-Spain (sujets n'ayant jamais travaillé de nuit : 1 219 cas de cancer du sein [1 385 témoins] et 623 cas de cancer de la prostate [879 témoins]) retrouve une influence de la clarté de la chambre à coucher sur le risque de cancer de la prostate (OR = 1,80 [1,18-2,76]) mais pas du sein (OR = 0,94 [0,39-1,51]).

Cette observation demande à être confirmée par des études mesurant objectivement l'intensité lumineuse de la chambre au cours du sommeil. Les effets apparemment divergents de l'exposition à la lumière extérieure selon qu'il s'agit de la totalité du spectre visible ou de son contenu bleu nécessitent

aussi confirmation et explication. La modélisation de l'exposition résidentielle à l'ALAN doit progresser, en intégrant l'influence de la composition de l'aérosol atmosphérique et celle de facteurs au sol qui peuvent favoriser ou faire obstacle à la diffusion horizontale de la lumière et à sa pénétration dans les logements (hauteur des immeubles, arbres, volets, etc.). Les données fournies par des satellites équipés d'instruments d'analyse spectrale sont précieuses, mais il pourrait y avoir de grandes différences entre la lumière émise ou réfléchie en direction des capteurs et celle qui atteint la rétine, surtout au cours du sommeil, quand les paupières la filtrent.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Garcia-Saenz A¹, Sánchez de Miguel A, Espinosa A, *et al.* Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain Study). *Environ Health Perspect* 2018 ; 126 : 047011.

doi : 10.1289/EHP1837

¹ ISGlobal (Barcelona Institute for Global Health), Barcelone, Espagne.

ENQUÊTE SUR LA CONNAISSANCE DES FACTEURS DE RISQUE RÉELS ET MYTHIQUES DE CANCER

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

Administrée à un échantillon représentatif de la population anglaise, cette enquête mesurant le degré d'accord avec des propositions de facteurs de risque établis ou imaginaires de cancer indique un faible taux de reconnaissance pour les deux. Le jeu de variables associées aux réponses correctes est moins évident qu'attendu.

Entre un tiers et la moitié des cancers pourraient être évités par des changements comportementaux, ce qui représente plus d'1 million de cas par an en Europe où 12 recommandations ont été formulées pour le grand public (Code européen contre le cancer, quatrième édition), couvrant notamment le tabagisme, la consommation d'alcool, la sédentarité, l'exposition au soleil, la mauvaise alimentation et le surpoids. Malgré l'information accessible, les enquêtes dans différents pays d'Europe continuent de montrer un faible niveau de conscience du lien entre les comportements favorisant le cancer et la probabilité d'en être atteint. Elles renseignent sur la connaissance des facteurs de risque scientifiquement établis de cancer, mais qu'en est-il des croyances à propos des causes de la maladie ? Quelques données chez des patients de cancérologie indiquent que leur impact comportemental n'est pas négligeable. Les efforts peuvent être orientés vers l'éviction de facteurs de risque « imaginaires » au détriment de facteurs de risques réels auquel le sujet ne craindra pas de s'exposer. Les choix individuels et familiaux en termes d'alimentation, de mode de vie, de participation aux programmes de dépistage et de vaccination, et de recours aux soins conventionnels, peuvent être largement influencés par des croyances erronées.



La présente investigation a la particularité de porter à la fois sur la connaissance des facteurs de risque prouvés de cancer et la croyance en des causes sans fondement scientifique. Leur prévalence a été mesurée dans un échantillon représentatif de la population anglaise adulte ($n = 1\,330$) constitué par la société TNS Research International, interrogé entre

janvier et mars 2016. Différentes analyses ont été réalisées à la recherche d'associations entre les réponses et des variables sanitaires (tabagisme [actuel, passé, jamais], surpoids [indice de masse corporelle > 25 kg/m²], niveau d'activité physique, consommation de fruits et légumes et consommation d'al-

cool [conformes ou pas aux recommandations]), et socio-démographiques (âge, sexe, groupe ethnique [blanc ou autre], statut marital [marié ou vivant en couple : oui/non], niveau d'études [diplôme d'études supérieures : oui/non]) et région de résidence [nord, centre ou sud de l'Angleterre]).

CONNAISSANCE DES FACTEURS DE RISQUE RÉELS ET MYTHIQUES

Le questionnaire (administré en face à face à domicile) était le *Cancer Awareness Measure* (CAM), un outil d'évaluation des connaissances générales relatives au cancer développé et validé au Royaume-Uni (neuf sections et 47 items). La section consacrée aux facteurs de risque recueille l'accord du sujet (réponses possibles : « pas du tout d'accord », « pas d'accord », « ne sait pas », « d'accord » ou « tout à fait d'accord ») pour 11 propositions de facteurs pouvant augmenter le risque de développer un cancer : fumer des cigarettes, être exposé à la fumée d'autrui, boire plus d'une unité d'alcool par jour, manger moins de cinq portions de fruits et légumes par jour, manger chaque jour de la viande rouge ou transformée, être en surpoids, avoir eu plus d'un coup de soleil dans l'enfance, être âgé de plus de 70 ans, avoir un proche parent atteint de cancer, être infecté par le virus du papillome humain (VPH), et faire moins de 30 min d'activité physique modérée cinq fois par semaine (toutes les précisions quantitatives et qualitatives nécessaires sont apportées au répondant).

Un équivalent (CAM-MYCS pour *Mythical Cause Scale*) a été établi pour 12 facteurs couramment présentés comme des causes possibles de cancer : boire des boissons conditionnées en bouteilles plastique, consommer des aliments contenant des édulcorants artificiels, des aliments OGM (provenant d'organismes génétiquement modifiés ou en contenant), des aliments contenant des additifs, utiliser un four à micro-ondes, des produits en présentation aérosol, un téléphone portable, des produits de nettoyage, vivre près de lignes électriques, se sentir stressé, avoir eu un traumatisme physique, être exposé à des ondes électromagnétiques.

Les réponses considérées correctes étaient les deux premières (« pas du tout d'accord » et « pas d'accord ») pour le CAM-MYCS (score pouvant aller de 0 à 12) et les deux dernières (« d'accord » et « tout à fait d'accord ») pour le CAM (score compris entre 0 et 11). Afin d'assurer la comparabilité, les scores ont été convertis en un pourcentage de réponses correctes (0 à 100 %).

Dans la base totale, ce pourcentage est plus élevé pour le CAM (53 %) que pour le CAM-MYCS (36 %), mais les deux sont faibles, signifiant qu'un peu plus de la moitié seulement des facteurs de risque réels de cancer sont reconnus et qu'un peu plus d'un tiers des causes mythiques de cancer sont identifiées comme telles. La combinaison des deux scores indique que moins de la moitié des items (44 %) est correctement classée comme favorisant ou pas le cancer.

Les propositions du CAM recueillant le plus fort agrément (réponses « d'accord » ou « tout à fait d'accord ») sont le tabagisme actif (88 %) et passif (80 %). En revanche, moins d'un tiers des répondants reconnaissent l'infection par le VPH et la consommation insuffisante de fruits et légumes comme des facteurs de risque de cancer. Les croyances les plus fortes concernent le lien entre le cancer et le stress (43 % de répondants « d'accord » ou « tout à fait d'accord »), les additifs alimentaires (42 %), l'exposition aux ondes électromagnétiques (35 %) et les aliments OGM (34 %). À l'opposé, moins d'une personne sur cinq estime que l'utilisation d'un four à micro-ondes ou la consommation de boissons en bouteilles plastique peut augmenter le risque de développer un cancer.

CORRÉLATIONS AVEC LES VARIABLES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES ET SANITAIRES

La connaissance des facteurs de risque réels de cancers apparaît corrélée à l'ethnicité blanche et à un diplôme du supérieur, et inversement corrélée au tabagisme actuel et à une consommation insuffisante de fruits et légumes. Cohérents avec ceux de précédentes études au Royaume-Uni, ces résultats engagent à accroître les efforts en direction des groupes de population socio-économiquement défavorisés afin de combattre le creusement des inégalités face au cancer.

La capacité à identifier les mythes relatifs aux causes du cancer est associée à l'ethnicité blanche, au sexe masculin, à la région Nord, et inversement corrélée à l'âge. Les résultats sur le volet sanitaire sont plus surprenants, identifiant une association positive avec le score total de risque lié au comportement (cumulant les facteurs de risque individuels tabagisme, surpoids, et niveaux d'activité physique, de consommation de fruits et légumes et de consommation d'alcool non

conformes aux recommandations). Le tabagisme actuel ou passé est particulièrement corrélé aux réponses correctes. L'étude fournit un autre résultat inattendu : la forte corrélation négative entre les scores de réponses correctes au CAM et au CAM-MYCS ($r = -0,43$; $p < 0,01$). Une tendance marquée à attribuer des causes au cancer, quelles qu'elles soient, pourrait être une explication. Elle engagerait à adopter des comportements protecteurs, comme le suggèrent la faible prévalence du tabagisme et la consommation importante de fruits et légumes chez les personnes montrant un fort niveau d'accord avec les items à la fois du CAM et du CAM-MYCS. À l'inverse, un taux de tabagisme élevé est noté chez celles qui rejettent indifféremment les propositions de facteurs de

risque réels et mythiques de cancer, optant peut-être pour un déni général de l'influence du mode de vie. À ce titre, il serait intéressant d'examiner le rôle du fatalisme, de la religiosité ou d'autres variables pouvant expliquer la façon dont les individus perçoivent le cancer et ses causes.

Élever le niveau des connaissances est un premier pas nécessaire dans la séquence vers un changement de comportement, mais la relation entre les deux est complexe, comme l'indique les jeux de variables corrélées aux réponses correctes dans cette étude, qui nécessitent d'être validés dans d'autres pays à travers l'Europe.

COMMENTAIRES

On ne sait si on doit avoir une lecture optimiste ou pessimiste de ces résultats. Verre à moitié vide : des causes évitables de cancers, telles que le surpoids, l'infection par le virus HPV ou la faible consommation de fruits et légumes restent largement ignorées par les sondés ; le stress, les additifs alimentaires, les champs électromagnétiques ou les OGM sont, par contre, identifiés à tort comme des cancérigènes (et ces fausses croyances semblent en progression !). Verre à moitié plein : les causes qui ont fait l'objet des efforts d'éducation sanitaire les plus importants, comme le tabagisme actif ou passif, sont aussi celles qui sont le plus souvent correctement identifiées ; un niveau d'éducation plus élevé est associé avec un meilleur score dans la reconnaissance des causes réelles comme dans celles du caractère fallacieux des causes « mythiques » proposées (ce qui permet d'espérer qu'il soit possible d'améliorer les performances globales, même si à court terme, cela pose un sérieux problème d'inégalité face à la préven-

tion) ; et enfin, les fausses croyances, même si on peut craindre qu'elle engendrent inutilement de l'anxiété, ne semblent pas détourner leurs adeptes d'adopter des comportements sains.

Ce dernier point est par ailleurs le corollaire du résultat le plus inattendu, et peut-être le plus intéressant, de cette étude : la population semble moins se diviser en « sachants » et « non sachants » qu'en « inquiets-actifs » qui croient aux causes (réelles ou mythiques) du cancer et qui adoptent des comportements de prévention et « négationnistes-fatalistes » qui ont une attitude de déni vis-à-vis de l'ensemble des causes réelles ou mythiques du cancer et qui renoncent à modifier leurs comportements. Cette hypothèse typologique mérite d'être creusée par de futurs travaux. Elle serait cohérente avec ce que l'on sait depuis longtemps sur la distance qui sépare la connaissance et l'adoption de comportements vertueux en termes de prévention sanitaire.

Georges Salines

Cette brève est tirée de l'article suivant : Shahab L¹, McGowan JA, Waller J, Smith SG. Prevalence of beliefs about actual and mythical causes of cancer and their association with socio-demographic and health-related characteristics: findings from a cross-sectional survey in England. *Eur J Cancer* 2018, Apr 23. pii : S0959-8049(18)30778-0.

doi : 10.1016/j.ejca.2018.03.029

¹ Department of Behavioural Science and Health, University College London, Londres, Royaume-Uni.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX SOLVANTS ORGANIQUES ET CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

L'observation d'un excès de cas de cancers du sein chez des hommes ayant exercé le métier de peintre en bâtiment ou de mécanicien automobile a conduit cette équipe européenne à explorer la piste de l'exposition aux solvants. Elle mène à trois produits : le trichloroéthylène, et moins sûrement le benzène et l'éthylène glycol.

Dans le cadre d'une étude cas-témoin à la recherche de facteurs de risque professionnels pour sept cancers rares, les centres investigateurs de huit pays (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Italie, Lettonie, Portugal et Suède) ont recruté au total 104 cas masculins de cancers du sein diagnostiqués entre 1995 et 1997 chez des sujets âgés de 35 à 70 ans. La population témoin (appariée aux cas sur l'âge et la région de résidence) était constituée de 1 395 hommes sélectionnés par randomisation dans des registres de population, électoraux ou municipaux pour cinq pays, et de 506 patients de cancérologie (cancer du côlon ou de l'estomac sans facteur de risque professionnel connu) pour les trois autres (Espagne, Lettonie et Portugal). Le taux de participation a été de 85 % chez les cas et de 67 % chez les témoins.

Un questionnaire commun (administré en face-à-face ou par téléphone) a été utilisé pour restituer l'histoire professionnelle et recueillir des données sociodémographiques, de mode de vie et sanitaires. Pour chaque poste occupé pendant plus de six mois consécutifs, les participants ont indiqué le secteur d'activité, les dates de début et de fin d'emploi, le nombre d'heures de travail par semaine, et décrit la nature exacte de leur tâche, incluant le cas échéant les produits manipulés par eux-mêmes ou utilisés (par des collègues, pour une machine) sur le lieu de travail (atelier, chaîne de production, etc.). Des



questionnaires spécifiques ont été administrés pour 27 métiers ou postes particuliers comme peintre ou soudeur.

Une première analyse « *ever/never* » ajustée sur l'âge, le pays, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle (IMC) a permis d'identifier trois métiers associés à un excès de risque de cancer du sein : peintre (*odds ratio* [OR] = 2,3

[IC₉₅ : 1-5,2]), employé dans une fabrique de pâte à papier (OR = 2,4 [0,9-6,5]) et mécanicien automobile (OR = 2,1 [1-4,4]) [1]. Ce dernier résultat était soutenu par deux autres analyses : en fonction de la durée de l'emploi (OR = 5,9 [2,4-14,6] à partir de 10 ans de travail comme mécanicien) et selon le secteur (OR = 1,8 [1-3,2] dans la vente et la réparation de véhicules à moteur).

LA PISTE DES SOLVANTS

Trois familles de solvants organiques sont couramment employées pour divers usages (comme dégraissants, détergents, décapants, ou en tant que composants de peintures, colles, encres ou résines) : les dérivés du pétrole (principalement le benzène), les solvants chlorés (incluant le trichloroéthylène, le perchloroéthylène et le chlorure de méthylène), et les solvants oxygénés (dont l'éthanol et l'éthylène glycol). Certains composés sont reconnus en tant que cancérrogènes pour l'homme, mais pour d'autres localisations que le sein (l'exposition au benzène et au trichloroéthylène sont par exemple associées respectivement au risque de leucémie et de cancer du rein) en raison d'un manque de données épidémiologiques probantes.

Si moins d'1 % des cas de cancers du sein sont diagnostiqués chez des hommes, les tumeurs présentent des caractéristiques histologiques (différenciation et sensibilité hormonale) comparables à celles de cancers du sein tardifs chez les femmes, suggérant un processus pathologique en

partie commun. Les deux sexes pourraient ainsi gagner à l'identification du rôle d'agents chimiques présents dans l'environnement professionnel des hommes. La détection d'associations dans une cohorte masculine peut être facilitée par l'absence des facteurs de risque au devant de la scène chez les femmes (événements de la vie génitale et reproductive) et par la lourdeur des expositions dans certains métiers typiquement masculins.

Dans le présent échantillon de population, 44 % des cas et 32 % des témoins avaient été exposés au trichloroéthylène à un moment ou l'autre de leurs vies professionnelles (« *ever* »). La prévalence de l'exposition aux solvants pétroliers était respectivement dans les groupes cas et témoin de : 30 et 20 % pour le *white spirit* ; 21 et 17 % pour le KDF (*kerosene/diesel/foul oil*) et 21 et 9 % pour le benzène. Les co-expositions étaient banales, par exemple 144 des 200 sujets exposés au benzène avaient également été exposés au trichloroéthylène.

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Trois associations apparaissent, avec le trichloroéthylène, le benzène et l'éthylène glycol.

Les résultats concernant le trichloroéthylène sont les plus convaincants. Après répartition des participants en trois groupes selon leur exposition cumulée (nulle, inférieure à la médiane dans le groupe témoin [23,9 ppm-années], supérieure ou égale à la médiane), le risque de cancer du poumon est multiplié par deux environ dans le groupe le plus exposé quel que soit le modèle, du moins ajusté (âge, pays, niveau d'études, IMC et consommation d'alcool : OR = 2,2 [1,3-3,7]) au plus complet intégrant les autres expositions prédictives du risque (covariables identifiées par ajout/élimination [méthode *stepwise*]) : OR = 1,9 (1,1-3,3). L'excès de risque persiste dans ce modèle (OR = 1,9 [1,2-3,2]) quand la

période d'exposition prise en compte s'arrête à 10 ans avant le diagnostic.

Pour le benzène, les résultats ne montrent pas de tendance exposition-réponse. Dans le modèle intermédiaire par exemple (prenant en compte l'exposition à tous les autres solvants, irrespectivement de leur pertinence), l'OR est égal à 3,1 (1,1-8,9) pour une exposition inférieure à la médiane (0,87 ppm-années) et à 2,6 (0,7-9,4) pour une exposition supérieure. En raison du faible nombre de participants exposés à l'éthylène glycol (5 cas et 25 témoins), seule une analyse « *ever/never* » a été effectuée : le résultat n'est significatif que dans le premier modèle (OR = 2,4 [1,1-4,9]).

Le petit nombre de cas inclus a limité la puissance statistique de cette étude, qui est néanmoins la plus vaste à ce jour sur

le sujet. L'évaluation de l'exposition individuelle, reposant sur une matrice emploi-exposition très détaillée élaborée par Santé publique France, reste toutefois perfectible. Des études de confirmation dans des populations avec une exposition aux solvants plus importante et mieux caractérisée sont souhaitées.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Laouli N¹, Pilorget C, Cyr D, *et al.* Occupational exposure to organic solvents and risk of male breast cancer: a European multicenter case-control study. *Scand J Environ Health* 2018 ; 44 : 310-22.

doi : 10.5271/sjweh.3717

¹ Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP), Inserm U1018, Villejuif France.

INCIDENCE DES CANCERS DE L'ADULTE AUTOUR DES CENTRALES NUCLÉAIRES FRANÇAISES : ÉTUDE ÉCOLOGIQUE MULTISITES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

Première investigation du risque de cancer dans la population adulte résidant à proximité d'une centrale nucléaire en France, cette étude couvre sept installations et 12 types de diagnostics. Elle n'indique pas d'excès de risque d'hémopathie maligne ni de cancer solide, à l'exception de celui de la vessie. À l'inverse, un déficit d'incidence du cancer de la thyroïde apparaît chez les femmes. Ces observations restent à expliquer.



L'impact potentiel des installations nucléaires sur la santé des populations riveraines est un sujet d'inquiétude en France métropolitaine où 19 centres nucléaires de production d'électricité (CNPE) sont implantés. Le pays est doté d'un programme de surveillance des cancers pédiatriques (0-15 ans) autour des CNPE, mais l'équivalent n'existe pas pour la population plus âgée. D'une manière générale, en France

et ailleurs, les études sur l'incidence des cancers à proximité de centrales nucléaires sont focalisées sur les leucémies de l'enfant, d'où l'intérêt de cette première analyse du risque de cinq cancers solides et de sept hémopathies malignes dans la population des jeunes de plus de 15 ans et des adultes habitant une commune située à moins de 20 km d'un CNPE (la mairie étant le point de repère).

ZONES ÉTUDIÉES ET LEURS SPÉCIFICITÉS

Fondée sur les données d'incidence du réseau français des registres de cancers (FRANCIM) pour la période 1995-2011, l'étude est restreinte aux communes couvertes par de tels registres, autour des CNPE du Blayais, Bugey, Chooz, Civaux, Fessenheim, Flamanville et Saint-Alban. La couverture de la zone entourant le CNPE de Saint-Alban est partielle étant donné sa situation aux confins de l'Isère (pouvant être d'un registre) et de trois départements sans registre. Seules les communes d'Isère situées à moins de 20 km de l'installation du Bugey (dans le département limitrophe de l'Ain) ont pu être incluses, mais la zone considérée a été étendue pour intégrer l'installation voisine de Creys-Malville (CNPE démantelé). De même, la zone prise en compte autour de Flamanville couvre les communes situées dans un rayon de 20 km autour de ce site et/ou du centre de retraitement voisin de La Hague, les émissions de l'une et l'autre installation auxquelles la population locale peut être exposée étant impossibles à distinguer.

Au total, 337 communes ont été incluses, représentant 66,8 % de la population adulte (plus de 445 000 personnes) résidant dans un rayon de 20 km autour des sept CNPE, dont deux (Chooz et Fessenheim) sont situés à proximité de pays frontaliers (respectivement la Belgique et l'Allemagne). Pour six CNPE, les registres départementaux fournissaient les données d'incidence des 12 pathologies étudiées : les cancers du sein (chez la femme uniquement), de l'ovaire, de la thyroïde, du système nerveux central et de la vessie, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire, la leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules (B ou T) précurseurs, le myélome multiple/plasmocytome, la leucémie lymphoïde chronique/lymphome à petits lymphocytes, la leucémie aiguë myéloïde et la leucémie myéloïde chronique. Seules les données d'incidence des cancers de la thyroïde étaient disponibles autour du CNPE de Chooz, le registre des Ardennes n'étant pas général mais spécialisé.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Un modèle de régression de Poisson a été utilisé pour estimer le risque relatif (RR) de chaque type de cancer dans la population d'étude en référence aux taux d'incidence nationaux par classe d'âge (groupes de cinq ans) et par sexe sur la période 1995-2011. Les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) issues des recensements des années 1999, 2006 et 2008 (interpolation diagonale pour l'année 2002) ont été utilisées pour répartir la population de façon adéquate selon l'âge et le sexe.

Le modèle prenait en compte 10 facteurs de confusion potentiels, à l'échelle de la commune : la consommation de tabac (indicateur : données d'incidence des cancers du poumon, du larynx et des voies aérodigestives supérieures [VADS]), la consommation d'alcool (cancers du foie, du larynx et des VADS incluant l'œsophage), le score de défaveur sociale (version française de l'*European Deprivation Index*), l'indice d'urbanisation (nomenclature de l'Insee), la densité de population (Insee), l'exposition aux pesticides (pourcentage de surfaces agricoles [vergers, vignes, grandes cultures] sur le territoire communal), la présence d'industries polluantes (nombre de sites contaminés sur le territoire communal [source : base de données Basol]), l'exposition au trafic routier (proportion du territoire couvert par des routes principales et autoroutes), au benzène (concentration atmosphérique moyenne annuelle [sources : Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air – Aasqa]) et la densité de lignes

à très haute tension (surface de la commune dans les 50 m autour d'une ligne de tension ≥ 225 kV).

Les analyses indiquent un excès de risque de cancer de la vessie dans les deux sexes : RR égal à 1,08 (IC₉₅ : 1-1,17) chez les hommes et 1,19 (IC₉₅ : 1,02-1,39) chez les femmes. Un déficit d'incidence est en revanche observé pour le cancer de la thyroïde chez les femmes : RR = 0,86 (0,77-0,96). Concernant les hémopathies malignes, une seule association émerge, négative avec la leucémie lymphoïde chronique/lymphome à petits lymphocytes (RR = 0,86 [0,76-0,98] dans la population des deux sexes).

L'excès de cancer de la vessie n'est plus significatif après exclusion de la zone de Flamanville-La Hague (RR = 1,04 [0,95-1,14] chez les hommes et 1,08 [0,90-1,30] chez les femmes), ce qui suggère le rôle de facteurs propres à cette zone, qui pourraient être liés à l'activité du centre de retraitement (émissions de composés chimiques cancérigènes pour la vessie, notamment d'arsenic). Les auteurs incitent néanmoins à une interprétation prudente de ce résultat qui pourrait être dû à des facteurs de confusion non contrôlés ou être le fruit du hasard. Ils appellent à améliorer la connaissance des caractéristiques et facteurs de risque environnementaux spécifiques à cette zone, en tenant compte de la proximité du centre militaire nucléaire de Cherbourg.

La moindre incidence du cancer de la thyroïde chez les femmes (qui résiste à différentes analyses de sensibilité) reste également à expliquer, les auteurs formulant l'hypothèse d'une spécificité des pratiques médicales concernant les pathologies de la thyroïde autour des sept CNPE. L'observation de corrélations géographiques dans cette étude

écologique permet de générer des hypothèses, mais pas d'établir un lien de causalité entre un excès ou un déficit de cancer et l'indicateur d'exposition utilisé (résidence dans une commune située à moins de 20 km d'un CNPE l'année du diagnostic).

COMMENTAIRES

Cette étude de Santé publique France est la première à s'intéresser à l'incidence des cancers dans la population adulte vivant à proximité d'installations nucléaires, essentiellement des centres nucléaires de production d'électricité (CNPE). Comme peu de départements sont équipés d'un registre d'incidence des cancers, seuls sept CNPE sont concernés par cette étude. Il s'agit d'une étude de type « écologique » qui ne peut permettre d'établir des relations causales entre un facteur d'exposition et la survenue d'une tumeur solide ou d'une hémopathie maligne. La méthodologie déployée est tout à fait pertinente pour ce type d'étude et l'on peut noter que, même en ce qui concerne de facteurs de confusion difficiles à prendre en compte en l'absence de données personnelles, des « *surrogates* » ont été déployés (à l'exemple de la consommation tabagique estimée à partir des données d'incidence des cancers du poumon ou du larynx).

Les résultats sont dans l'ensemble négatifs sauf pour quelques localisations tumorales comme le cancer de la vessie lorsque la zone incluant à la fois le CNPE de Flamanville, l'usine de retraitement de la Hague et le site militaire de Cherbourg est considérée. En revanche en excluant cette zone il n'y a plus d'élévation du risque ; il devient alors difficile de dire que les personnes habitant à proximité de CNPE ont un risque plus élevé de cancer de la vessie (dernière phrase du résumé). Les

auteurs font référence à une possible exposition à l'arsenic, connu comme facteur de risque de la vessie et qui serait présent dans cette zone. En ce qui concerne la baisse de l'incidence des cancers de la thyroïde parmi les personnes « exposées », les auteurs évoquent des différences de pratiques de dépistage, laissant entendre que ces personnes seraient plus dépistées. Cela pourrait être vrai dans une étude de mortalité (diagnostic précoce), mais pas dans une étude d'incidence. On devrait, selon cette hypothèse en observer plus, comme cela a bien été mis en évidence dans les suites de l'accident de Fukushima.

Les auteurs recommandent d'inclure par la suite des relevés dosimétriques. Il semble toutefois difficile d'évoquer une exposition aux rayonnements ionisants émis par ces installations dans la survenue de cancers. En effet les données connues montrent qu'elles sont tellement faibles (un centième tout au plus de la radioactivité naturelle moyenne en France) qu'elles ne pourraient être à l'origine d'une quelconque augmentation d'incidence. Ce point avait été évoqué dans l'article de C. Sermage-Faure *et al* [1]. Notons que ces sites industriels ont fait l'objet d'études d'impacts et que les données concernant les rejets chimiques et radiologiques sont accessibles.

Pierre-André Cabanes

1. Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, *et al*. Childhood leukemia around French nuclear power plants – the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012 ; 131(5) : E769-80. doi: 10.1002/ijc.27425.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Desbiolles A¹, Roudier C, Gorla S, *et al*. Cancer incidence in adults living in the vicinity of nuclear power plants in France, based on data from the French Network of Cancer Registries. *Int J Cancer* 2018 ; 142 : 899-909.

doi : 10.1002/ijc.31116

¹ Santé publique France, French National Public Health Agency, Saint-Maurice, France.

IMPORTANCE DE LA VERDURE DANS L'ENVIRONNEMENT DU DÉBUT DE VIE ET PRESSION ARTÉRIELLE À L'ÂGE ADULTE JEUNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

En montrant une relation entre le niveau de la pression artérielle de jeunes adultes et l'importance de la surface verte dans leur environnement de vie initial, cette étude dans une petite population contribue à la recherche sur les origines développementales de la santé et des maladies.

Une littérature émergente indique un effet favorable de la végétation environnante sur la pression artérielle (PA). En particulier, une étude transversale dans une population de 3 416 femmes enceintes de la ville de Kaunas (Lituanie)

rapporte une association entre la proximité résidentielle d'un parc et la probabilité d'une valeur de PA normale ou normale-haute. Une relation entre l'indice de végétation (*Normalized Difference Vegetation Index* – NDVI) dans un rayon de 500 m



autour du domicile et la PA mesurée à l'âge de 10 ans a par ailleurs été mise en évidence dans deux cohortes de naissances allemandes (régions de Munich et de Wesel).

Les données longitudinales collectées dans diverses populations montrent que la PA dans l'enfance est fortement corrélée à la PA à l'âge adulte. La PA de la mère au troisième trimestre de la grossesse a par ailleurs été identifiée, dans une

cohorte états-unienne, comme l'un des facteurs prédictifs de la PA du nouveau-né, avec l'âge maternel et le poids de naissance. Ces éléments incitent à rechercher les déterminants précoces de la trajectoire individuelle de la PA, paramètre important de la santé cardiovasculaire future. Cette étude s'inscrit dans cette démarche. L'hypothèse examinée est celle d'une influence de la verdure dans l'environnement de vie initial sur la PA du sujet devenu adulte.

PRÉSENTATION

La *East Flanders Prospective Twin Study* est une cohorte de naissances multiples de la province belge de Flandre-Orientale. L'impact sur l'adiposité à l'âge adulte du type de gémellité (zygocité pour les facteurs génétiques et chorionicité [nombre de placentas] pour l'environnement intra-utérin des fœtus monozygotes) y a précédemment été étudié dans un échantillon de 424 paires de jumeaux nés entre 1964 et 1982. Les auteurs ont extrait de cette population les 278 sujets nés à partir de 1975 (les derniers grands travaux d'infrastructures routières de la province datant de 1974) réunissant toutes les données nécessaires à leur analyse.

L'exposition à la verdure en début de vie a été estimée sur la base des données du programme satellite européen *CORINE Land Cover* qui produit, depuis l'année 2000, une cartographie de l'occupation des sols à l'échelle 1:1 million (1 cm sur la carte représentant 10 km sur le terrain). Deux des cinq grandes catégories de couverture (forêts et milieux semi-naturels à végétation arbustive ou herbacée, territoires agricoles) constituaient l'environnement vert, qui a été quantifié dans la zone de naissance. Les auteurs ont considéré différentes aires (d'un rayon de 100 m à un rayon de 5 000 m) centrées sur l'adresse maternelle géocodée.

Les données relatives à la PA provenaient d'une mesure ambulatoire sur 24 heures réalisée entre 1997 et 2000 chez des sujets alors âgés de 18 à 25 ans, qui avaient pour consigne de vaquer à leurs activités domestiques habituelles, mais d'éviter un exercice physique intense. L'appareil était programmé pour mesurer la PA toutes les 15 min en période diurne (de 8 h à 22 h) et toutes les 30 minutes de nuit. Si la mesure échouait, une nouvelle tentative avait lieu deux

minutes plus tard. Les valeurs extrêmes étaient automatiquement rejetées (PA systolique [PAS] < 70 ou > 220 mmHg ; PA diastolique [PAD] < 40 ou > 140 mmHg). Les sujets ont été écartés de l'analyse en cas d'absence de mesure valide durant deux heures. Pour éliminer la variabilité interindividuelle due à la diversité des profils d'activité des début et fin de journée, les périodes de 6 à 10 h et de 20 h à minuit ont été exclues.

La relation entre l'importance de la verdure dans l'environnement du début de vie et la PA (PAS et PAD diurnes et nocturnes) a été examinée avec un modèle ajusté sur des variables obstétricales et maternelles (âge gestationnel, sexe, poids de naissance, type de gémellité, année de naissance, âge maternel, tabagisme durant la grossesse), ainsi que sur des données issues de l'examen réalisé à l'âge adulte : indice de masse corporelle, tabagisme, niveau d'activité physique, concentrations urinaires de sodium et de potassium et gamma GT sanguines (marqueur biologique de la consommation d'alcool). Le niveau d'études de la mère et le revenu moyen des foyers de son quartier d'habitation (statistiques de l'année 1994) ont été utilisés pour construire un indicateur du statut socio-économique. Le modèle incluait également l'exposition de la résidence maternelle au bruit nocturne du trafic routier et ferroviaire (niveau d'intensité sonore moyen sur la plage 23 h à 7 h par modélisation) et prenait en compte la parenté entre jumeaux.

Les analyses ont été réalisées, d'une part, dans la sous-population des sujets résidant toujours à leur adresse de naissance ($n = 97$), d'autre part, dans celle des sujets ayant déménagé ($n = 181$).

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Dans la sous-population résidentiellement stable, l'exposition à la verdure apparaît inversement associée à la PAS nocturne, ainsi qu'à la PAD diurne et nocturne. L'influence de la surface verte est significative jusqu'à 1 000 m autour du domicile pour la PAS nocturne (augmentation d'un intervalle interquartile [IIQ] associée à une diminution moyenne de 3,59 mmHg [IC₉₅ : - 6 à - 1,23]), tandis que l'association avec la PAD est limitée à l'environnement de proximité (baisse de 4 mmHg de la PAD nocturne [- 6,6 à - 1,3] et de 3,8 mmHg de la PAD diurne [- 6,8 à - 0,9] par augmentation d'un IIQ de la surface verte dans un rayon de 300 m).

Les analyses dans la sous-population des sujets ayant déménagé suggèrent une influence persistante de l'environnement du début de vie sur la PA. Après avoir quantifié l'exposition actuelle à la verdure sur la base de l'adresse du jeune adulte de la même manière que pour l'exposition passée, les deux sont associées au niveau de la PAS nocturne, mais l'effet de l'exposition actuelle disparaît après prise en compte de l'exposition passée. En revanche, après ajustement sur l'exposition actuelle, l'association entre la PAS nocturne et l'importance de la verdure dans l'environnement du début de vie persiste pour toutes les aires considérées (diminution de

2,47 mmHg [- 4,7 à - 0,2] par incrément d'un IIQ de la surface verte dans un rayon de 5 000 m autour de la résidence maternelle). L'exposition passée est également associée à la PAD nocturne (- 2,4 mmHg [- 4,2 à - 0,6]) par incrément d'un IIQ dans un rayon de 300 m).

Le fait de ne disposer que des deux adresses extrêmes (celles de la naissance et du moment de la mesure) limite la possibilité d'interpréter ces résultats comme un effet déterminant de l'exposition à la verdure en début de vie sur la PA adulte. L'histoire résidentielle doit être précisément reconstituée pour une investigation plus poussée.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Bijmens E¹, Nawrot T, Loos R, *et al.* Blood pressure and residential greenness in the early life environment of twins. *Environ Health Perspect* 2017; 16: 53.

doi: 10.1186/s12940-017-0266-9

¹ Centre for Environmental Sciences, Hasselt University, Diepenbeek, Belgique.

POLLUTION DE L'AIR ET THROMBOSE : MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Les données de la littérature récente présentées dans cet article valident la piste des perturbations de l'hémostase dans la relation entre l'exposition aux particules atmosphériques et des événements thrombotiques cardio- et cérébrovasculaires. Le tableau est complexe et plusieurs voies mécanistiques sont probablement impliquées, mais un faisceau d'arguments converge vers une altération de la fonction plaquettaire.

Le rapport *Global Burden of Diseases* (GBD) de 2015 place en cinquième position des facteurs de risque de mortalité dans le monde la pollution de l'air ambiant (extérieur) par les particules fines ($PM_{2.5}$: particules en suspension [PM] de diamètre aérodynamique médian $< 2,5 \mu m$). Il indique que l'exposition aux $PM_{2.5}$ contribue plus fortement à la morbi-mortalité de cause vasculaire (en prenant en compte les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux) qu'à celle de cause respiratoire (cancer du poumon, bronchopneumopathie chronique obstructive et infections respiratoires basses).

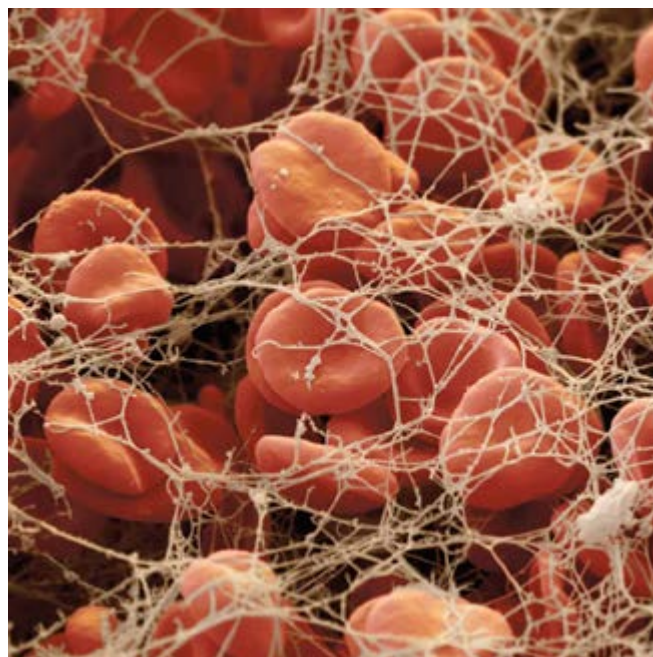
Comment des particules inhalées peuvent-elles agir sur le système vasculaire ? Trois hypothèses ont été proposées : celle du passage à travers la membrane alvéolo-capillaire de produits de la réponse inflammatoire pulmonaire (médiateurs pro-inflammatoires et

pro-oxydants) ; celle de la translocation de particules elles-mêmes (fraction ultrafine [PUF : diamètre aérodynamique $< 100 nm$]) ou de composants des $PM_{2.5}$; et celle d'une activation des récepteurs pulmonaires du système nerveux autonome.

Organisée par l'*American Heart Association*, une revue de la littérature sur le lien entre l'exposition aux particules et les

maladies cardiovasculaires a été publiée en 2010. Ce travail de référence met l'accent sur l'altération de l'hémostase favorisant la survenue d'événements thrombotiques cardiaques et cérébraux, et retient le rôle probable de l'inflammation systémique, ainsi que la plausibilité de perturbations de la fonction plaquettaire.

Les études publiées par la suite soutiennent-elles l'idée que les PM induisent un état pro-thrombotique ? Les mécanismes biologiques sous-jacents sont-ils mieux



connus ? En dehors des PM, a-t-on des arguments pour des effets pro-coagulants et/ou anti-fibrinolytiques des polluants gazeux ? Les articles en langue anglaise susceptibles d'éclairer ces questions ont été extraits d'une recherche dans PubMed sur la période de janvier 2009 à février 2016. Dans une importante somme de publications sur le sujet (2 326 références),

les auteurs ont sélectionné 74 articles issus de revues à comité de lecture ou d'institutions reconnues, généralement considérés de haute qualité scientifique, dont 46 études épidémiologiques, 11 études d'expositions contrôlées chez l'homme et 17 études chez l'animal.

TOUR D'HORIZON DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La majorité des études rapporte les effets à court terme (moins d'une semaine) de la pollution, ceux d'une exposition chronique étant rarement décrits. Le biomarqueur le plus couramment utilisé est le fibrinogène et les résultats sont discordants. Étant donné la complexité de l'hémostase, le nombre de facteurs plasmatiques et cellulaires impliqués dans la formation d'un thrombus et sa dissolution, leurs interactions et les boucles de rétrocontrôle, l'approche « mono-facteur » est peu informative d'un éventuel déséquilibre du processus global. Les auteurs notent cependant une évolution favorable, avec un plus grand nombre de substances mesurées dans les études les plus récentes et l'introduction de tests globaux de l'hémostase qui permettent d'en explorer simultanément les trois étapes (formation du clou plaquettaire, coagulation et fibrinolyse). Ils retiennent l'intérêt des études menées à l'occasion des Jeux olympiques de l'été 2008 à Pékin pour examiner les variations de plusieurs biomarqueurs de l'hémostase et de l'inflammation associées à la nette et brève diminution de la concentration atmosphérique des PM_{2,5}. L'abaissement significatif des taux plasmatiques de facteurs de l'activation et de l'adhésion plaquettaires (P-sélectine soluble, facteur von Willebrand) mis en évidence chez de jeunes adultes sains appuie la notion de perturbations de la fonction plaquettaire induites par l'exposition aux PM. Elle est autrement soutenue par une étude dans une population de résidents âgés de Los Angeles souffrant de coronaropathies, qui rapporte une association

avec la P-sélectine uniquement dans le sous-groupe non traité par le clopidogrel (antiplaquettaire). Concernant l'hémostase secondaire, les auteurs relèvent l'apport d'une autre étude états-unienne dans une population âgée (*Normative Aging Study*, résidents de Boston) qui ouvre le champ de l'épigénétique en reliant l'exposition au carbone suie à l'hyperméthylation du gène d'un facteur clé de la cascade de la coagulation (facteur tissulaire), favorisant sa surexpression et le recrutement du fibrinogène.

Dans son ensemble, la littérature passée en revue renforce le niveau des preuves d'un effet pro-thrombotique de l'exposition aux PM, mais les variations biologiques observées sont généralement modestes et leur signification clinique est incertaine. Elle demande à être étudiée, en particulier dans des groupes de population potentiellement sensibles (du fait de leur âge, de leur sexe et/ou d'un état pathologique pré-existant) chez lesquels des perturbations mineures de l'hémostase pourraient augmenter le risque d'accidents thrombotiques. Les auteurs souhaitent par ailleurs plus d'études s'efforçant d'analyser les relations entre les biomarqueurs de l'hémostase et la composition qualitative des PM. Sa variation temporo-spatiale contribue probablement au manque de cohérence de la littérature, et quelques observations orientent vers une responsabilité particulière de la fraction métallique (en particulier des métaux de transition comme le fer, le titane et le cobalt).

APPORTS DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

Les études d'exposition en conditions contrôlées et celles dans des modèles animaux fournissent des éléments plus convaincants que l'épidémiologie. Malgré la diversité des protocoles et même en tenant compte d'un possible biais de publication, les résultats des études expérimentales chez l'homme (exposition aiguë [durant 1 à 2 h] à des fumées diesel ou à un concentré de particules ambiantes principalement) laissent peu de doute sur l'activité pro-thrombotique des PM. Les tests de formation *ex vivo* d'un thrombus en chambre de

Badimon (mimant le flux circulaire d'une artère coronaire) soutiennent particulièrement la promotion de l'activation plaquettaire, qui ne semble pas nécessiter l'installation d'un stress inflammatoire et oxydant. Quelques études visant à identifier l'agent responsable au sein d'émissions diesel suggèrent la relative innocuité des polluants gazeux. D'une manière générale, les effets de ces polluants sur l'hémostase ont fait l'objet de trop peu d'investigations pour étayer les rares observations épidémiologiques d'associations entre les

concentrations atmosphériques d'oxydes d'azote ou d'ozone et des biomarqueurs de l'hémostase.

Si les études expérimentales chez l'homme peuvent être critiquées pour l'intensité de l'exposition (compatible toutefois avec ce qui est mesuré durant un fort pic de pollution ou dans un trafic urbain dense), les études chez l'animal peuvent également l'être pour l'administration intratrachéale des PM, utilisée en alternative à l'inhalation d'un mélange de polluants de l'air ambiant. En revanche, elles offrent la possibilité d'examiner la formation de thrombi *in vivo*, dans des conditions naturelles d'échanges entre le flux sanguin et l'endothélium vasculaire qui participe au processus. Plusieurs perturbations biologiques sont identifiées au stade de la coagulation, impliquant notamment le facteur tissulaire et son interaction avec l'interleukine-6 (médiateur inflammatoire). En cohé-

rence avec les observations chez l'homme, l'expérimentation animale indique que l'activation plaquettaire joue un grand rôle dans l'induction d'un état pro-thrombotique par les PM.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Robertson S¹, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. *Particle and Fibre Toxicology* 2018 ; 15 : 1.

doi : 10.1186/s12989-017-0237-x

¹ Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Harwell Science and Innovation Campus, Didcot, Royaume-Uni.

IMPACT DE L'EXPOSITION À LONG TERME AU DIOXYDE D'AZOTE ET AU BRUIT ROUTIER SUR LE RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Participant à combler un vide de connaissances, cette étude dans une vaste cohorte danoise d'adultes vieillissants indique que le risque d'insuffisance cardiaque est augmenté par l'exposition chronique au bruit et à la pollution atmosphérique considérés séparément ou conjointement.

La pollution de l'air ambiant et le bruit du trafic routier – deux nuisances environnementales qui co-existent dans l'espace urbain – ont été individuellement associés à une augmentation du risque d'affections cardiovasculaires, dont l'hypertension artérielle (HTA) et l'infarctus du myocarde (IDM) qui peuvent conduire à une insuffisance cardiaque. D'autres pathologies et modes de vie délétères qui endommagent le système cardiovasculaire (diabète, obésité, tabagisme, inactivité physique, etc.) peuvent favoriser cette défaillance ultime de la pompe cardiaque. Considérant le lent développement de l'insuffisance cardiaque chronique, les auteurs de cette étude se sont intéressés à l'impact de l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique sur son incidence, alors que les travaux antérieurs étaient focalisés sur le lien entre la variation à court terme des niveaux de polluants et le risque de décompensation (hospitalisation, décès). Une seule étude de cohorte, britannique, avait rapporté une association entre l'exposition chronique aux PM₁₀ et au dioxyde d'azote (NO₂)

et l'incidence de l'insuffisance cardiaque (*hazard ratio* pour une augmentation d'un intervalle interquartile [IIQ] des concentrations égal à 1,06 [IC₉₅: 1,01-1,11] pour les deux polluants). D'importantes covariables étaient contrôlées (âge, sexe, tabagisme, indice de masse corporelle [IMC], comorbidités [diabète et HTA] et statut socio-économique [indice composite de défaveur sociale]), mais le niveau de l'exposition au bruit n'était pas connu. De la même manière, la pollution atmosphérique n'avait pas été prise en compte dans l'unique investigation (allemande) des effets de l'exposition résidentielle au bruit du trafic sur les diagnostics d'insuffisance cardiaque (augmentation de 2,4 % par incrément de 10 dB [niveau sonore moyen sur 24 h] ; IC₉₅: 1,6-3,2 %).

Cette nouvelle étude danoise offre trois niveaux d'analyse : effets de chacune des deux expositions prises individuellement, effets modificateurs réciproques (modèle avec ajustement mutuel), et effets conjoints.

POPULATION ET DONNÉES UTILISÉES

Les analyses ont été réalisées dans la *Danish Diet Cancer and Health cohort*, constituée entre 1993 et 1997 par l'inclusion de 57 053 habitants de Copenhague, Aarhus et leurs banlieues,

âgés de 50 à 64 ans. Diverses données collectées par les questionnaires et l'examen clinique d'entrée ont été utilisées pour l'ajustement au-delà du modèle de base (âge et sexe) : le taba-

gisme (avec son importance et sa durée) ; la consommation de fruits et légumes, de viande, d'alcool ; le nombre d'années d'études et l'activité physique de loisir. Le modèle complet était également ajusté sur le statut socio-économique (bas, intermédiaire, élevé) déterminé au niveau du quartier de résidence (statistiques de l'emploi et des niveaux d'étude et de revenu). Trois covariables à l'inclusion ont été exploitées pour des analyses par sous-groupes : la pression artérielle (l'HTA étant auto-déclarée ou définie par une mesure $> 140/90$ mm Hg), l'IMC (obésité correspondant à un $IMC > 30$ kg/m²) et le tour de taille (inférieur ou supérieur à la valeur de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). Les auteurs ont également

recherché un effet modificateur du sexe ainsi que de quatre pathologies (diabète, IDM, fibrillation auriculaire et bronchopneumopathie obstructive) diagnostiquées avant la date de début de la période d'observation fixée au 1^{er} juillet 1997. La cohorte de départ ($n = 50\,935$) excluait les participants avec des antécédents de cancer ou ayant déjà une insuffisance cardiaque, ainsi que ceux pour lesquels manquait l'une des données nécessaires aux analyses. L'observation a été arrêtée au 31 décembre 2011, date à laquelle 2 550 cas d'insuffisance cardiaque étaient répertoriés dans le registre national des patients hospitaliers (identifiés par leur numéro personnel unique pour tous les registres).

MESURE DES EXPOSITIONS

L'histoire résidentielle de chaque participant a été tracée (registre civil) à partir du 1^{er} juillet 1987 (soit 10 ans avant le début de la période d'observation) jusqu'à la fin du suivi (diagnostic d'insuffisance cardiaque, décès, émigration au 31 décembre 2011) dont la durée moyenne était de 13,4 ans (8,5 ans dans la sous-population des cas). Toutes les adresses ont été géocodées. La majorité des participants (70,8 %) avaient vécu au moins 10 ans à la même adresse avant la fin du suivi.

Le modèle de dispersion national a été utilisé pour évaluer l'exposition annuelle au NO₂ pris pour marqueur de la pollution liée au trafic. Ce modèle intègre des informations

relatives au trafic et topographiques, ainsi que des données de mesure, pour calculer les concentrations de NO₂ à l'adresse résidentielle par le cumul des niveaux de fond (régional et urbain) et des émissions locales (rue la plus proche du domicile). Un modèle à la pointe de la technique (tenant compte notamment de l'étage d'habitation) a également été employé pour estimer l'exposition annuelle au bruit routier en façade (indicateur L_{den} du niveau sonore moyen sur 24 h avec majorations pour les périodes du soir [+ 5 dB] et de la nuit [+ 10 dB]). Des moyennes sur trois fenêtres d'exposition précédant le diagnostic (10 années, cinq années et la dernière) ont été établies.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les deux expositions apparaissent influencer le risque d'insuffisance cardiaque aux trois fenêtres considérées. Pour la plus longue, l'augmentation d'un IIQ du niveau d'exposition au bruit (9,9 dB) est associée à une augmentation de 14 % du risque (*incidence rate ratio* [IRR] = 1,14 [IC₉₅ : 1,08-1,21]). Le résultat correspondant pour le NO₂ (IIQ = 7,5 µg/m³) est une augmentation de 11 % du risque (IRR = 1,11 [1,07-1,16]). L'effet estimé de chaque exposition est atténué après ajustement mutuel, mais il reste significatif (IRR respectifs : 1,08 [1-1,16] et 1,07 [1,01-1,14]). Les auteurs signalent l'impossibilité de démêler totalement les effets du bruit et du NO₂ avec des modèles utilisant en commun des informations de la base de données nationale sur le réseau et le trafic routiers (type de voie, densité du trafic, répartition entre véhicules légers et lourds, vitesse).

Les analyses stratifiées indiquent des effets modificateurs du sexe, de la pression artérielle et du statut diabétique sur l'association entre le NO₂ et l'insuffisance cardiaque. Toujours

pour une fenêtre d'exposition de 10 ans, cette association est significative uniquement chez les hommes (IRR = 1,16 [1,10-1,22] *versus* 1,03 [0,96-1,11] chez les femmes) et chez les hypertendus (IRR = 1,14 [1,09-1,20] *versus* 1,04 [0,96-1,12] chez les normotendus), et plus forte en cas de diabète (IRR = 1,20 [1,11-1,30] *versus* 1,09 [1,03-1,14]). Les mêmes tendances sont notées pour l'association avec le bruit, mais les interactions ne sont pas significatives. Contrairement à l'attendu, ni l'obésité ni un tour de taille témoignant d'une adiposité abdominale excessive n'apparaissent modifier les associations, mais les mesures avaient été réalisées à l'entrée dans la cohorte et les résultats auraient pu être différents en prenant en compte leurs évolutions durant le suivi.

L'analyse des effets combinés des deux expositions soutient l'hypothèse d'une synergie d'action : le risque le plus élevé (IRR = 1,31 [1,15-1,49]) est observé dans le sous-groupe des participants à la fois les plus exposés au bruit et au NO₂ (tertiles supérieurs : L_{den} > 62,2 dB et NO₂ > 17,7 µg/m³).

Au rang des limites discutées dans l'article figure l'identification des cas selon la nomenclature de la classification internationale des maladies dans le registre hospitalier (patients admis et consultants externes), qui a pu laisser de côté des sujets souffrant d'une forme légère ou moins rigoureusement validée d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, quelle que soit la qualité du modèle prédictif de l'exposition au NO₂ et la représentativité de ce polluant, l'inclusion d'autres marqueurs de la pollution urbaine comme les PM_{2,5} aurait renforcé la valeur de l'étude. Enfin, il aurait été intéressant de considérer les variations de l'exposition à la pollution et au bruit dans les jours précédant le diagnostic au regard de la littérature pré-existante.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Sorensen M¹, Wendelboe Nielsen O, Sajadieh A, *et al.* Long-term exposure to road traffic noise and nitrogen dioxide and risk of heart failure: a cohort study. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125(9) : 097021.

doi : 10.1289/EHP1272

¹ Diet, Genes and Environment, Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark.

MALADIE DE LYME : ÉTAT DES LIEUX

Pr Christian Perronne

Département de maladies
infectieuses et tropicales,
Hôpital Universitaire Raymond
Poincaré, Garches

L'extension rapide de l'épidémie de maladie de Lyme, l'accumulation de données scientifiques publiées et la mise en ligne récente d'un rapport du Ministère de la Santé des Etats-Unis font espérer une reconnaissance mondiale de la forme chronique de la maladie.

Résumé sur l'état des connaissances

La maladie de Lyme est due à une infection par des bactéries *Borrelia* transmises par piqûre de tique. L'infection passe souvent inaperçue et en l'absence de diagnostic et de traitement précoces, les personnes infectées vont développer des manifestations cliniques qui peuvent être très invalidantes. Depuis une vingtaine d'années, les tiques prolifèrent, expliquant l'extension de la maladie rapportée par le Centre de surveillance des maladies américain (CDC), le centre de surveillance européen (ECDC) et pour la France par *Santé Publique France*. [1, 2].

La maladie de Lyme est une maladie complexe qui peut en simuler beaucoup d'autres et son diagnostic est d'autant plus difficile que les tests diagnostiques, basés sur la sérologie, manquent de sensibilité. Dans les formes persistantes, la bactérie de la maladie de Lyme est souvent associée à d'autres infections inapparentes ou co-infections dues à des bactéries, des parasites comme *Babesia* responsables de la piroplasmose chez les animaux et probablement des virus dans certains cas. Pour progresser, une nouvelle approche multidisciplinaire est indispensable avec l'aide de spécialistes de différents domaines, notamment les immunologistes et les biologistes vétérinaires. C'est pourquoi un projet de recherche multicentrique financé par l'Agence Nationale de Recherche, appelé OH-Ticks, conduit dans plusieurs services universitaires de maladies infectieuses, implique des laboratoires vétérinaires, y compris pour les tests humains.

La publication en août 2018 par la Haute Autorité de Santé d'une Recommandation de bonne pratique représente une avancée saluée au niveau international. Le nouveau rapport du Ministère de la santé américain publié en novembre 2018 qui reconnaît la non fiabilité des tests diagnostiques, l'absence d'évaluation correcte des traitements, la non prise en compte des co-infections et l'absence de recherche digne de ce nom est une réelle source d'espoir pour les malades. Ainsi, la France et les Etats-Unis font bouger les lignes vers une reconnaissance mondiale.

La polémique au sujet de la maladie de Lyme continue d'occuper l'actualité [3]. Cette maladie due à différentes espèces de bactéries du genre *Borrelia*, notamment *Borrelia burgdorferi*, et transmise par piqûre de tique est en pleine expansion dans le monde, comme le confirment les statistiques officielles de nombreux pays. Dans bon nombre de cas, le sujet contaminé n'a pas remarqué la piqûre de

tique. La lésion cutanée rouge centrifuge autour du point de piqûre, l'érythème migrant, n'apparaît qu'une fois sur deux. Ainsi ces sujets ne se savent pas infectés et vont développer des troubles divers et variés des jours, des semaines, des mois ou des années après la piqûre. Les entomologistes confirment que les tiques prolifèrent [4, 5]. Plusieurs facteurs sont envisagés : le réchauffement climatique, l'extension des forêts en Europe et en Amérique du Nord, la prolifération du gibier, la disparition de nombreux animaux prédateurs de tiques. Beaucoup de contaminations ont lieu dans les forêts, mais il suffit de marcher ou de s'asseoir dans la nature, surtout dans les hautes herbes. Il existe ainsi de nombreux malades chez les personnes exerçant leur profession dans la nature. Les activités de loisir dans les parcs, forêts, jardins, herbages sont aussi une source importante de contamination.

Le fait que les tests diagnostiques pour la maladie de Lyme basés sur la recherche d'anticorps (sérologie) manquent de sensibilité est maintenant établi et de plus en plus reconnu. Un rapport du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), avait montré en avril 2016 qu'il n'était pas possible de calibrer de façon fiable les tests sérologiques car, dans une population, on ne peut savoir avec certitude qui a la maladie ou qui est un témoin en bonne santé non infecté [6]. En effet, sauf quelques exceptions (érythème migrant, lymphocytome borrélien, acrodermatite chronique atrophique), on ne relève aucun critère clinique spécifique, et la culture de la bactérie à partir du sang est trop souvent négative pour pouvoir servir d'étalon-or du diagnostic.

Depuis ce rapport, de nouvelles données ont été publiées, confirmant la sensibilité insuffisante des sérologies de Lyme. Une méta-analyse (c'est-à-dire une analyse de toutes les publications sur le sujet) a été publiée par Cook & Puri en 2016. La sensibilité moyenne (pour tous les tests) est de 59,5% (30,6% à 86,2%) [7]. Les médecins font face à une « maladie caméléon » qui ressemble à beaucoup d'autres pathologies. Dans la forme chronique, la plupart des malades se plaignent d'une grande fatigue les empêchant de mener une vie professionnelle ou sociale normale, des douleurs souvent importantes qui touchent souvent les muscles ou les articulations, des troubles cutanés, cardiaques, neurologiques, psychiques, articulaires, etc. Les troubles de mémoire et de concentration sont fréquents. Dans la majorité des cas, n'arrivant pas à établir la preuve du diagnostic par la biologie, le médecin et la famille se persuadent que c'est un problème purement psychosomatique.

Des millions de malades dans le monde sont ainsi rejetés par le système de soins et se retrouvent en grande souffrance et en errance, rejetés par leurs proches, et perdent leur emploi. Les études cliniques faisant appel à une bonne méthodologie font défaut. A l'heure actuelle, fin 2018, il n'existe pas une seule étude prospective avec tirage au sort chez des malades volontaires (étude randomisée) qui a cherché à évaluer un traitement antibiotique réellement prolongé, d'une durée minimum de 4 mois, pour la maladie de Lyme chronique.

Nécessité d'une approche multidisciplinaire

Hormis le Centre national de référence (CNR) de Strasbourg, pratiquement aucun autre laboratoire de biologie humaine n'a investi dans la recherche sur la borréliose. Ainsi, de nouveaux tests, tels que les amplifications géniques (PCR) permettant d'isoler directement les bactéries ne sont pas reconnus ni même évaluées de façon collégiale sur une base scientifique. Il est vrai que ces tests sont essentiellement développés par des laboratoires de biologie vétérinaire qui utilisent ces PCR pour les animaux. Pour les zoonoses, l'OMS recommande une approche « one health / une seule santé », l'homme et les animaux partageant le même environnement dont l'environnement microbien. L'INRA (Institut national de la recherche agronomique) a pu isoler des bactéries par PCR à partir du sang humain et ces résultats ont été confirmés dans un laboratoire de biologie humaine [8].

Les progrès ne peuvent pas venir d'un seul laboratoire. Des synergies et de la concurrence sont nécessaires pour aller de l'avant, dans une approche multidisciplinaire. Les microbiologistes et les cliniciens devraient travailler plus étroitement avec les immunologistes. Certains d'entre eux travaillent actuellement sur la borréliose et la réponse immunitaire. Il est maintenant établi que *Borrelia* peut induire un affaiblissement des défenses immunitaires, appelé immunodépression. De plus, il existe des co-infections inapparentes, ou crypto-infections, habituellement non diagnostiquées faute d'outils de détection. Les chercheurs développent de nouveaux marqueurs immunologiques qui pourraient aider au diagnostic. Les virus persistants sont probablement impliqués dans de nombreuses maladies chroniques. Certains virus persistent dans le corps. En plus des virus bien connus tels que les virus des hépatites, du VIH, de l'EBV (agent de la mononucléose infectieuse), du CMV (cytomégalovirus), du virus de l'herpès simplex, du virus de la varicelle et du zona, des données récentes montrent que d'autres virus peuvent persister : le virus de l'encéphalite à tique d'Europe centrale (TBEV), le virus Zika, le virus du Nil occidental et le virus Powassan. Aux États-Unis, beaucoup de patients atteints de la maladie de Lyme chronique sont infectés par le virus Powassan. De nouvelles études virologiques sont nécessaires.

La récente avancée française

À la suite de la création de la Fédération française contre les maladies à tiques (FFMVT) en 2015, regroupant trois associations de patients et leurs soutiens, un collège de médecins et de chercheurs et un conseil scientifique, le plaidoyer s'est appuyé sur des arguments solides provenant des publications médicales et scientifiques. La Fédération FFMVT a créé un fonds de dotation Recherche Biotique pour aider à la recherche. En septembre 2016, les autorités sanitaires, la Ministre de la Santé, le Directeur général de la Santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) ont reconnu un grave problème de santé publique et ont confirmé que les tests de diagnostic et les stratégies de traitement devaient être révisés. En septembre 2016, la ministre de la Santé, Marisol Touraine, a décidé de lancer un plan national. Cinq axes stratégiques ont été définis. Axe stratégique 1 : Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques dans une démarche « One health - Une seule santé » (démarche OMS). Axe stratégique 2 : Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques. Axe stratégique 3 : Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades. Axe stratégique 4 : Améliorer les tests diagnostiques. Axe stratégique 5 : Mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques.

Le professeur Agnès Buzyn, alors présidente de la Haute Autorité de la santé (HAS), a aidé de manière très positive à la mise en place du groupe. Depuis, Agnès Buzyn a été nommée ministre de la Santé. Le groupe de travail de l'axe stratégique 3 s'est particulièrement intéressé à la prise en charge des patients. Il s'agissait d'un groupe d'experts multidisciplinaires, créé au sein de la HAS. Le groupe comprenait des représentants de sociétés médicales de plusieurs spécialités, notamment des représentants de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), des microbiologistes, des médecins généralistes, le Centre national de référence pour la borréliose, un patient et des médecins de Lyme de la Fédération FFMVT.

Le groupe, composé d'experts pro- et anti- Lyme chronique, est parvenu à un consensus final et a rédigé la nouvelle recommandation française intitulée : « Recommandations de bonne pratique pour la maladie de Lyme et les autres maladies vectorielles à tique ». La recommandation est composée de deux parties. Un court texte consensuel (les recommandations elles-mêmes) et un texte long, l'Argumentaire scientifique, comprenant des références médicales. Des opinions divergentes pouvaient être exprimées dans le texte long. Pour les formes cliniques de la maladie de Lyme, la sérologie est recommandée, mais un résultat positif de la sérologie n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic. Le

texte reconnaît officiellement un nouveau syndrome appelé SPPT : « Syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique ».

Le SPPT peut être dû à la maladie de Lyme, à des co-infections et/ou à d'autres facteurs. La sérologie pour la maladie de Lyme ou les co-infections peut être négative. Le SPPT était déjà mentionné dans le rapport du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en 2014. Ce SPPT est proche du « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme » (post-treatment Lyme disease syndrome, PTLDS), reconnu aux Etats-Unis [9].

Le diagnostic de SPPT est essentiellement clinique : fatigue, douleurs, troubles neuro-cognitifs associés à des signes et symptômes touchant plusieurs organes (cutanés, cardiaques, articulaires, neurologiques, etc.). Le médecin doit tout d'abord rechercher un autre diagnostic (comme une maladie auto-immune). En cas de suspicion de SPPT, sans autre diagnostic retenu, chaque médecin généraliste peut prescrire un traitement antibiotique d'épreuve comme test diagnostique, à savoir un mois de doxycycline. Une réponse au traitement confirme l'origine bactérienne. La réponse initiale peut être une aggravation (réaction de Jarisch-Herxheimer correspondant à une inflammation déclenchée par la mort des bactéries). Il est possible de prescrire des médicaments anti-infectieux au-delà d'un mois, sans limitation de durée ni de médicaments. Le médecin généraliste doit définir les soins médicaux avec un centre hospitalier expert (centres de compétences et cinq centres de référence). Les centres seront nommés par le ministère de la santé courant 2019 après un appel national. Les traitements et les résultats doivent être enregistrés afin de collecter des données pour la recherche (recherche observationnelle, cohortes). Certains patients volontaires seront inclus dans les essais cliniques (évaluation de nouveaux tests diagnostiques, essais randomisés, etc.). Les centres de référence recevront des fonds en personnel et en ressources matérielles afin d'enregistrer les données. Les recommandations françaises devraient être régulièrement mises à jour, au moins tous les deux ans. Ces nouvelles recommandations n'ont pas encore éteint les polémiques. Elles ont été officiellement publiées en juillet 2018 par la HAS [10].

En attendant, la science avance

Les formes persistantes de *Borrelia* existent, comme le montre la littérature médicale [11-12]. Plusieurs articles montrent que la persistance des signes et symptômes après un traitement antibiotique « classique » court (souvent de trois semaines) est observée chez 16 à 62% des patients [13-20]. Ces données cliniques sont confortées par des données bactériologiques. La persistance de *Borrelia* est d'abord démontrée chez les animaux, même après plusieurs mois de traitement antibiotique [21-27]. Ces résultats chez les animaux sont confirmés au cours de l'infection humaine.

Voici les principaux résultats en clinique humaine pour les formes persistantes. La persistance de *Borrelia* a été démontrée chez l'homme après le traitement antibiotique de l'érythème migrant [28-30]. À un stade ultérieur de la maladie, la persistance de *Borrelia* est démontrée par son isolement par culture ou PCR chez l'homme après un traitement antibiotique de la maladie de Lyme chronique [15, 18, 31-44]. Ces nombreuses publications montrent la persistance clinique des signes et des symptômes et la persistance microbiologique de *Borrelia*.

Le nouveau rapport du Ministère de la santé américain

Après toutes ces données scientifiques, la situation évolue dans certains pays. Ainsi, le groupe de travail sur les maladies transmises par les tiques organisé aux États-Unis par le ministère de la Santé américain (*US Department of Health and Human Services*) a analysé toutes les données publiées. Suite

à ce travail, des Rapports fédéraux américains sur la maladie de Lyme et les co-infections ont été mis en ligne le 9 mai 2018. Il existe désormais une reconnaissance du manque de tests diagnostiques fiables, de l'absence d'essais cliniques de qualité pour évaluer les traitements et de la persistance des signes et symptômes et la persistance des bactéries. Les rapports insistent sur le fait que les co-infections ont été négligées. Un rapport plus concis destiné au Congrès des Etats-Unis a été publié le 14 novembre 2018 [45].

La France et les Etats-Unis font bouger les lignes

Il existe des similitudes entre les nouvelles recommandations françaises de la HAS et le rapport américain. Ainsi la France et les États-Unis suivent le même chemin pour le bien commun : la reconnaissance mondiale de la maladie de Lyme chronique et des maladies associées. Le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC), a publié en août 2017 un manuel et un outil intitulés «Outil de l'ECDC pour hiérarchiser les menaces en maladies infectieuses » [46]. La borréliose de Lyme figurait parmi les 30 maladies les plus menaçantes pour la santé publique (il n'y avait pas de classement des 30 maladies). Le 15 novembre 2018, le Parlement européen a voté à l'unanimité une Résolution invitant les États membres à se mobiliser contre la maladie de Lyme et les co-infections.

La conséquence positive de cette reconnaissance progressive est que la recherche dans le domaine décolle, notamment aux Etats-Unis, avec même le retour de l'industrie pharmaceutique, qui avait pourtant ignoré le champ du Lyme pendant trois décennies. L'industrie pharmaceutique revient avec notamment des projets de nouveaux vaccins et de nouveaux tests diagnostiques sur la maladie de Lyme et sur les co-infections.

Liens d'intérêts :

- Essais cliniques (en rapport avec le texte publié) : Étude OHTICKS de l'Agence nationale de recherche.
- Interventions ponctuelles (en rapport avec le texte publié) : membre du groupe de travail de la Haute autorité de santé (HAS) sur la maladie de Lyme. Conférences pour médecins et grand public (non rémunérées).

Références

- [1] WHO-ECDC. Lyme borreliosis in Europe. <https://ecdc.europa.eu/sites/.../factsheet-lyme-borreliosis.pdf>
- [2] Kugeler K. J., Farley G. M., Forrester J. D., Mead P. S. Geographic distribution and expansion of human Lyme disease, United States. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, 21 (8), 1455-1457.
- [3] Perronne C, ed. *La vérité sur la maladie de Lyme*. Paris : Odile Jacob, 2017.
- [4] Ogden NH, Mechal S, Margos G. Changing geographic ranges of ticks and tick-borne pathogens : drivers, mechanisms and consequences for pathogen diversity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013. doi.org/10.3389/fcimb.2013.00046
- [5] Sonenshine DE. Range expansion of tick disease vectors in North America : implications for spread of tick-borne disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2018, 15, 478. Doi :10.3390/ijerph15030478
- [6] ECDC. Scientific Advice. A systematic literature review on the diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis. 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/lyme-borreliosis-diagnostic-accuracy-serological-tests-systematic-review.pdf>

- [7] Cook MJ, Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. *Int J Gen Med* 2016 ; 18 : 427-40.
- [8] Vayssier-Taussat M., Moutailler S., Féménia F., Raymond P., Croce O., La Scola B. et al. Identification of novel zoonotic activity of *Bartonella* spp. *Emerg. Infect. Dis.* 2016, 22 (3): 457-462.
- [9] Rebman AW, Bechtold KT, Yang T et al. The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome. *Frontiers Med* 2017 ; doi: 10.3389/fmed.2017.00224
- [10] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). 2018 ; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13__recommandations.pdf
- [11] Meriläinen L., Herranen A., Schwarzbach A., Gilbert L. Morphological and biochemical features of *Borrelia burgdorferi* pleomorphic forms. *Microbiology* 2015 ; 161 : 516-27.
- [12] Sharma B., Brown A. V., Matluck N. E., Hu L. T., Lewis K., *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease, forms drug-tolerant persister cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ; 59 : 4616-24.
- [13] Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 905-8.
- [14] Asch ES, Bujak DI, Weiss M et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 454-61.
- [15] Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis* 1998 ; 17 : 715-9.
- [16] Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999 ; 31 : 225-32.
- [17] Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M et al. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics* 2012 ; 130 : 262-9.
- [18] Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis : quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand* 2011 ; 12 : 349-54.
- [19] Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005 ; 34 : 1340-5.
- [20] Fallon BA, Lipkin RB, Corbera KM et al. Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 554-63.
- [21] Straubinger RK, Summers BA, Chang YF, Appel MJ. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 111-6.
- [22] Straubinger RK. PCR-based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 2191-9.
- [23] Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of *Borrelia burgdorferi*, the aetiological agent of Lyme disease. *Microbes Infect* 2004 ; 6: 312-8.
- [24] Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52: 1728-36.
- [25] Barthold SW, Hodzic E, Imai DM et al. Ineffectiveness of tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 643-51.

- [26] Embers ME, Barthold SW, Borda JT et al. « Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection », *PLoS ONE* 2012 ; 7 : e29914. Erratum : *PLoS ONE* 2012 ; 7 : 10.1371.
- [27] Embers ME, Hasenkampf NR, Jacobs MB et al. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS ONE* 2017 ; 12 : doi 10.1371/journal.pone.0189071
- [28] Hunfeld KP, Ruzic-Sabljic E, Norris DE, Kraiczy P, Strle F. *In vitro* susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 1294-301.
- [29] Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993 ; 21 : 83-8.
- [30] Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993 ; 21 : 367-72.
- [31] Haupl T, Hahn G, Rittig M et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1621-6.
- [32] Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995 ; 35 : 113-7.
- [33] Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, Jones W, Shearer DM. Detection of *Borreliae* in archived sera from patients with clinically suspect Lyme disease. *Int J Mol Sci* 2014 ; 15 : 4284-98. doi: 10.3390/ijms15034284
- [34] Masters E., Lynxwiler P., Rawlings J. Spirochetemia after continuous high-dose oral amoxicillin therapy. *Infect Dis Clin Pract* 1994 ; 3 : 207-8.
- [35] Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*. *APMIS* 2004 ; 112 : 57-62.
- [36] Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B et al. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991 ; 163 : 311-8.
- [37] Phillips SE, Mattman LH, Hulinska D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 1998 ; 26 : 364-7.
- [38] Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, et al. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996 ; 24 : 218-26.
- [39] Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H et al. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol* 1993 ; 13 : 155-61.
- [40] Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989 ; 17 : 355-9.
- [41] Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 905-6.
- [42] Middlevee MJ, Sapi E, Burke J et al. Persistent *Borrelia* infection in patients with ongoing symptoms of Lyme disease. *Healthcare* 2018 ; doi: 10.3390/healthcare6020033.
- [43] Garg K, Meriläinen L, Franz O et al. Evaluating polymicrobial immune responses in patients suffering from tick-borne diseases. *Nature.com/Scientific Reports* 2018 ; 8 : 15932

- [44] Hokynar K, Sormunen JJ, Vesterinen EJ et al. *Chlamydia*-like organisms (CLO) in Finnish *Ixodes ricinus* and human skin. *Microorganisms* 2016 ; doi: 10.3390/microorganisms4030028
- [45] US Department of Health and Human Services. Tick-Borne Disease Working Group. 2018 Report to Congress. 2018 ; <https://www.hhs.gov/sites/default/files/tbdwg-report-to-congress-2018.pdf?fbclid=IwAR1u5BTMGMUMCIdMOFudGAqChW1psJL421I76FXWW44NY4HWW4HWy>
- [46] ECDC. ECDC tool for the prioritisation of infectious disease threats. Technical Document. Handbook and manual. 2017 ; <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-tool-prioritisation-infectious-disease-threats>

MALADIE DE LYME : ENTRE CONSENSUS SCIENTIFIQUE ET CONTROVERSE

France Wallet

Service des Études médicales,
EDF

Sujet d'une médiatisation importante, la maladie de Lyme fait l'objet d'un mécontentement grandissant de la part de patients décrivant des signes cliniques polymorphes, persistants, généralement diffus, non expliqués qu'ils attribuent à la maladie de Lyme et maintenant regroupés sous le vocable « Syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) ». Les nombreux articles, avis et rapports publiés très récemment permettent de faire le point sur les faits scientifiques et les éléments de cette controverse.

***Borrelia*, tiques et borréliose de Lyme : un trio complexe**

La connaissance d'une pathologie infectieuse doit toujours être associée à la connaissance du ou des pathogène(s) responsable(s) et de son (ses) éventuel(s) vecteur(s).

Borrelia, la bactérie responsable de la borréliose de Lyme, a été identifiée en 1982 par William Burgdorfer, suite à plusieurs cas d'arthrite rhumatoïde juvénile survenus dans la ville de Lyme aux États-Unis. C'est la principale infection, mais pas la seule, transmise par les morsures de tiques infectées en France et en Europe. En France, elle fait l'objet d'une surveillance qui s'appuie sur le réseau sentinelles depuis 2009 et le centre national de référence des *Borrelia*.

Les agents responsables de la borréliose de Lyme comprennent plusieurs dizaines d'espèces, regroupés sous le vocable de complexe *B. burgdorferi* sl (sensu lato). Aux États-Unis, la seule espèce pathogène pour l'Homme est *B. burgdorferi* ss (sensu stricto), le panel de *Borrelia* transmis en Europe et en Asie est en revanche très large avec parmi les espèces les plus pathogènes : *B. afzelii*, *B. garini*, *B. burgdorferi* ss, *B. spielmanii* et *B. bavariensis* [1].

La borréliose est transmise par les tiques du complexe *Ixodes ricinus*, tique dure répartie sur tout le territoire français, ainsi que dans plusieurs pays européens [2]. Leur développement comprend trois phases larve, nymphe et adultes. Les tiques femelles sont hématophages et prennent un unique repas sur des hôtes très variés (plus de 300 espèces possibles recensées), l'homme étant un hôte accidentel [1]. Une maturation complexe de la bactérie s'effectue chez la tique, expliquant que sa transmission n'est pas immédiate, le temps entre la piqûre et l'infection dépend de l'espèce de bactérie concernée.

La littérature scientifique fait état de l'expansion géographique des tiques notamment dans certains pays [3]. Le rôle du changement climatique est évoqué bien que difficile à prouver [4].

Plusieurs méta-analyses récentes permettent d'estimer le taux d'infection des tiques à *Borrelia burgdorferi* sl. En Europe, la prévalence moyenne d'infection serait d'environ 12 % avec une forte disparité géographique allant de 3,6 % dans les îles britanniques à 19,3 % en Europe Centrale [5, 6]. Il ne semble pas y avoir d'évolution de ce taux de prévalence entre les années 2002–2003 et les années 2012-2013.

À noter qu'il n'y a pas nécessairement corrélation entre la prévalence des tiques/prévalence de *Borrelia burgdorferi* sl et le nombre de cas de borréliose de Lyme [7].

En zone tempérée comme en France, la période d'activité des tiques s'étend de mars à octobre selon les conditions climatiques. Si l'hiver est doux, elle peut rester active toute l'année. Le CNR des *Borrelia* effectue une surveillance entomologique, notamment en Alsace, zone de forte densité en tiques du fait de l'écosystème forestier et à la densité de faune sauvage [1]. À noter que les tiques sont présentes en forêt mais également dans les parcs urbains.

Critères diagnostics : les arguments cliniques en premier lieu

Face à ce que certains appellent une « maladie caméléon », il est indispensable d'avoir des critères diagnostics précis. Ces critères, établis au niveau européen, servent de base à la surveillance.

C'est l'exposition possible à des piqûres de tique en zone d'endémie associée à des arguments cliniques compatibles qui permettent d'évoquer le diagnostic [8, 9]. Seul l'érythème migrant est un signe pathognomonique de la maladie, la plupart des autres symptômes que peut présenter un patient atteint d'une borréliose de Lyme peuvent être observés dans d'autres pathologies. On distingue souvent trois phases cliniques :

- L'érythème migrant, seul signe spécifique de la maladie ;
- Les atteintes précoces essentiellement articulaires et neurologiques, rarement cardiaques ou ophtalmiques ;
- Les atteintes tardives, pouvant être cutanées (acrodermatite chronique atrophique), neurologiques (neuroborréliose tardive) ou rhumatologiques (arthrite chronique).

La sérologie, basée sur l'utilisation de deux techniques différentes, ELISA et Western Blot (WB), est actuellement le seul marqueur biologique validé. Mais la dynamique de production des anticorps ne permet pas un diagnostic rapide de la maladie à un stade précoce et ne permet pas de distinguer une infection active d'une infection ancienne pour les stades avancés. Elle ne doit donc être utilisée que pour la confirmation d'une suspicion clinique.

Les critères définissant les cas déclarés par les médecins sentinelles sont basés sur les critères définis par un groupe d'experts européen [10, 11]. Un cas doit répondre aux critères suivants :

- Présence d'un érythème migrant, sans restriction sur le diamètre ;
- Manifestation articulaire, cutanée hors érythème migrant ou cardiaque évocatrice de borréliose de Lyme avec une sérologie ELISA positive et confirmée par WB ;
- Manifestation neurologique évocatrice avec une sérologie ELISA positive confirmée par WB et une ponction lombaire avec recherche d'anticorps positive dans le LCR (liquide céphalo-rachidien).

L'analyse de 16 recommandations européennes et américaines provenant de 7 pays différents a mis en évidence un consensus général sur le diagnostic à chaque stade de l'infection [12].

Les tests sérologiques : quelles performances ?

L'utilisation des tests sérologiques et leur performance constituent un des sujets de la controverse actuelle [13-16]. Une méta-analyse européenne a permis de faire le point sur la performance des tests sérologiques. La Haute Autorité de Santé a synthétisé les performances des tests diagnostiques actuellement recommandés [4]. La performance des tests varie en fonction du stade de la maladie. Elle est très faible au stade précoce (érythème migrant) du fait de la dynamique de production des anticorps mais augmente considérablement pour la dermatite atrophiante et l'arthrite de Lyme. L'association de deux techniques permet d'optimiser à la fois la sensibilité, via la technique ELISA, et la spécificité par la technique de Western-Blot dans les cas où le test ELISA est positif ou douteux, ce qui permet d'éliminer les faux positifs.

Présenter les résultats des tests de façon globale n'est pas suffisant et même trompeur. Si ces tests ne sont certes pas parfaits, et que des efforts sont encore à faire pour l'homogénéité des performances interlaboratoire, la stratégie de double test permet d'augmenter les performances.

Incidence : une réelle augmentation ?

Au niveau européen, seules l'encéphalite à tique et la fièvre hémorragique de Crimée Congo, pathologies transmises par les tiques, sont à déclaration obligatoire. La maladie de Lyme n'est actuellement pas soumise à une obligation de déclaration. Elle fait cependant l'objet d'une surveillance de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Des scénarios de surveillance standardisée au niveau européen ont été proposés pour la borréliose de Lyme [7].

Les données concernant l'épidémiologie de la borréliose de Lyme en France sont parcellaires. La difficulté de la surveillance est liée à la qualité du diagnostic et donc à la formation des médecins, au caractère non systématique de la notification, à la fréquence faible des cas, aux manifestations cliniques très polymorphes, et à l'absence de confirmation biologique simple et formelle. L'incidence de cette maladie n'est donc pas connue avec précision [17].

Selon la définition retenue des cas, la surveillance sentinelle mise en place en 2009 de la borréliose de Lyme montre, en France, une incidence annuelle stable entre 2009 et 2015 comprise entre 41 et 55 cas pour 100 000 habitants avec des disparités géographiques importantes. Les taux d'incidence les plus élevés se retrouvent dans le Limousin, en Alsace et en Rhône-Alpes. L'incidence des cas en 2016 a montré une augmentation de l'incidence à 84 cas pour 100 000 habitants [8].

Les études InVS/Cire réalisées entre 2001 et 2015 montrent une diversité géographique des incidences régionales estimées entre 24/100 000 et 232/100 000. L'incidence était la plus élevée dans les régions de l'Est (Alsace 232/100 000 sur la période 2001-2003, Haute-Savoie 185/100 000 sur la période 2006-2008), la plus basse en Aquitaine sur la période 2010-2012 (24/100 000) [8].

Au niveau européen, il n'existe pas de surveillance centralisée standardisée. La borréliose de Lyme est incluse dans le programme «Emerging and vector borne diseases» de l'ECDC. Le nombre de cas estimé, entre 65 000 et 85 000, a donc peu de valeur.

Un pic d'érythème migrant est rapporté en juin et juillet dans la majorité des pays du nord et du centre de l'Europe, et un second pic en fin d'été début d'automne dans les pays du sud de l'Europe [1].

Aux USA, le CDC fait état de 300 000 cas chaque année, 10 fois plus que les 30 000 cas notifiés par an [18]. Cette estimation se base sur plusieurs études notamment les données de laboratoires en estimant le nombre de sérologie positive et les données d'assurances en examinant le nombre de diagnostic posé. Ce qui représente une incidence proche de 100/100 000 habitants.

Sujet également de controverse, Il est encore difficile de parler d'une réelle augmentation d'incidence. Les chiffres d'incidence sont liés à la qualité de la surveillance et peuvent être le reflet d'une attention croissante pour cette maladie.

La maladie de Lyme chronique ou SPPT : définition et conduite à tenir

En dehors de la maladie de Lyme définie par les critères précédemment exposés, de nombreuses personnes souffrent de divers symptômes non expliqués et qu'ils attribuent à la maladie de Lyme appelés maladie de Lyme « chronique », post-Lyme ou Lyme-like. La haute autorité de santé vient de publier des recommandations concernant ce qu'on appelle le syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique ou SSPT, se rapprochant du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme définie aux USA [19]. D'après la HAS, cette symptomatologie est définie par :

- Une piqûre possible de tique, avec ou sans érythème migrant ;
- Une triade clinique associant plusieurs fois par semaine depuis plus de six mois :
 - Un syndrome polyalgique (douleurs musculosquelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées)
 - Une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques
 - Des plaintes cognitives (trouble de la concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation).

Cette triade pouvant être associée à d'autres symptômes.

À noter que la notion de piqûre de tiques n'est pas un élément indispensable du diagnostic. Par ailleurs, cette définition n'a pas été endossée par de nombreux experts, membres du groupe de travail.

Il est indispensable que ces patients bénéficient d'une prise en charge médicalement adaptée. De nombreuses publications relatent une altération réelle de la qualité de vie de ces patients et leurs trop nombreuses errances diagnostiques. La réponse médicale, parfois restreinte à une orientation en psychiatrie, est souvent inadaptée, ce qui pousse les associations de patients à porter plainte contre les professionnels de santé, comme en témoigne la récente plainte déposée contre un infectiologue de Dijon [20].

Une récente étude montre que 10 % de ces patients ont une borréliose selon les critères scientifiquement définis. Le traitement antibiotique prolongé sur ces patients n'a aucune efficacité dans plus de 80 % des cas [21]. Toutefois, la HAS recommande une antibiothérapie d'épreuve de 28 jours mais sans évaluation de la balance bénéfices/risques.

Ces formes chroniques pourraient être liées à une persistance de l'agent pathogène même après traitement antibiotique ou à la présence d'autres agents infectieux potentiellement transmis lors de la piqûre de tiques, notamment *Bartonella* [22, 23]. Certaines publications font le rapprochement entre la SSPT et la fibromyalgie [24]. Quelle qu'en soit la cause, la symptomatologie de ces patients doit être prise au sérieux et la prise en charge médicale ne doit pas leur donner de faux espoirs. La priorité est de les soigner. La HAS propose des recommandations pour réaliser un bilan étiologique complet à ces patients [9].

La prévention : une priorité !

La polémique sur la maladie de Lyme ne doit pas faire oublier les principes de base de la prévention, indispensable à rappeler.

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre la maladie de Lyme et aucune mesure préventive n'est suffisante en elle-même. Par conséquent, en période d'activité des tiques, c'est-à-dire en général de mars à octobre, la prévention est un préalable nécessaire en cas de fréquentation de zones à risque. N'oublions pas que les tiques peuvent transmettre d'autres pathogènes que *Borrelia*. En dehors des co-infections déjà citées, il est important de mentionner d'autres infections transmises par les tiques notamment l'encéphalite à tiques, qui bénéficie d'un vaccin et la fièvre hémorragique de Crimée Congo. La prévention est donc très importante et comprend deux phases [9] :

- La prévention primaire de la borréliose de Lyme et des autres maladies vectorielles à tiques (MVT) consiste à éviter les piqûres de tique.
- La prévention secondaire de ces maladies consiste à éviter la borréliose de Lyme et les autres MVT après une piqûre.

Les gestes préventifs consistent à :

- Éviter les zones de hautes herbes
- Éviter de laisser des zones de peau à portée des morsures des tiques : porter des vêtements longs et clairs afin de mieux repérer les tiques ; glisser les bas de pantalon dans les chaussettes, voire utiliser des guêtres ; porter des vêtements couvrants (protection de la tête et du cou, en particulier chez les enfants) et des chaussures fermées.
- Une recommandation absente des recommandations françaises mais préconisée aux États-Unis : une douche pour éliminer les tiques non encore accrochées.
- Utiliser des répulsifs cutanés et/ou imprégnation vestimentaire.
- Inspecter tout le corps en examinant tout particulièrement les localisations habituelles, c'est-à-dire les sites où la peau est la plus fine, tels que les aisselles, les plis du genou, les zones génitales, le nombril, les conduits auditifs et le cuir chevelu.
- Se munir d'un tire-tique pour éliminer au plus vite les tiques accrochées par rotation-traction.
- Traiter les animaux domestiques

Une maladie sous surveillance et objet de nombreuses recherches

Contrairement à ce que certains peuvent dire, la borréliose de Lyme fait l'objet d'une surveillance au niveau national, européenne et même internationale. Les très nombreuses publications sur ce thème montrent une recherche active dans tous les domaines y compris sur l'harmonisation de la surveillance. Le budget de l'Europe concernant la recherche sur la borréliose de Lyme se chiffre en plusieurs dizaines de millions d'euros.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Bibliographie

- [1] CNR des Borrélia. fiches d'information. [cited; Available from: <http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia>
- [2] ECDC. Ixodes ricinus-current known distribution: June 2018 [cited; Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-june-2018>
- [3] Gasmi S, Bouchard C, Ogden NH, Adam-Poupart A, Pelcat Y, Rees EE, et al. Evidence for increasing densities and geographic ranges of tick species of public health significance other than Ixodes scapularis in Québec, Canada. *PLoS One*. 2018; 13.
- [4] Ostfeld RS, Brunner JL. Climate change and Ixodes tick-borne diseases of humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015; 370.
- [5] Estrada-Peña A, Cutler S, Potkonjak A, Vassier-Tussaut M, Van Bortel W, Zeller H, et al. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of Borrelia burgdorferi s.l. in ticks in Europe. *Int J Health Geogr*. 2018; 17.
- [6] Strnad M, Hönig V, Růžek D, Grubhoffer L, Rego ROM. Europe-Wide Meta-Analysis of Borrelia burgdorferi Senu Lato Prevalence in Questing Ixodes ricinus Ticks. *Appl Environ Microbiol*. 2017; 83.
- [7] van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Simões M, Rood E, van Pelt W, Zeller H, et al. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill*. 2017; 22.
- [8] Bulletin épidémiologique Hebdomadaire. Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques. 2018; N°19-20.
- [9] HAS. fiches de synthèses Fiche Prévention des maladies vectorielles à tiques (MVT), Fiche Borréliose de Lyme, Fiche Autres maladies vectorielles à tiques, Fiche SymptomatoLOGIE/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT), Borréliose de Lyme chez l'adulte : examens complémentaires et traitements - Fiche de synthèse, Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés - Fiche de synthèse, Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT) – Recommandations, Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT) – Argumentaire [cited; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
- [10] Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 69-79.
- [11] Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev*. 2018; 42: 233-58.
- [12] Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*. 2019; 49: 121-32.
- [13] Cook MJ, Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 427-40.
- [14] Eldin C, Parola P, Raoult D. Limitations of diagnostic tests for bacterial infections. *Med Mal Infect*. 2019; 49: 98-101.
- [15] Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 140.
- [16] Tick-Borne Disease Working Group. Report to Congress. 2018; 2018.
- [17] SPILF. Editorial, Position de la Société de pathologie infectieuse de langue Française à propos de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect*. 2016; 46: 343:5.

- [18] Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease — United States, 2008–2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017; 66: 1-12.
- [19] Rebman A, Bechtold K, Yang T, al. e. The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome. *Frontiers in Medicine.* 2017; 4: 1-6.
- [20] [cited; Available from: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/bourgogne-franche-comte/maladie-lyme-patiente-cote-porte-plainte-contre-chu-dijon-1615299.html>]
- [21] Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. . *Clin Infect Dis.* 2018.
- [22] HCSP. Borréliose de Lyme, état des connaissances, rapport 28 mars 2014 ; avis du 28 mars 2014 et avis du 19 février 2016. 2016.
- [23] Raileanu C, Moutailler S, Pavel I, Porea D, Mihalca AD, Savuta G, et al. Borrelia Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7.
- [24] Ranque-Garnier S, Eldin C, Sault C, Raoult D, Donnet A. Management of patients presenting with generalized musculoskeletal pain and a suspicion of Lyme disease. *Med Mal Infect.* 2019; 49: 157-66.

ENQUÊTE SUR LA COMPRÉHENSION DU RISQUE EBOLA APRÈS SON IRRUPTION AUX ÉTATS-UNIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Peu d'Américains avaient entendu parler de la maladie à virus Ebola jusqu'à ce que le sujet s'installe dans les médias à l'été 2014 pour devenir l'actualité la plus suivie du mois d'octobre, après un premier cas autochtone. Réalisée alors que la crise se tassait, cette enquête indique que la population s'en est plutôt fait une bonne idée et soutient l'intérêt d'une communication proactive visant à éclairer la prise de décision individuelle.

Les participants provenaient d'un panel constitué pour suivre l'opinion de la population sur les attentats après celui du marathon de Boston (15 avril 2013). Les habitants des villes de Boston et New York y étaient sur-représentés (1 787 personnes sur un total de 4 675 Américains de toutes régions). L'enquête sur Ebola a été proposée entre le 29 décembre 2014 et le 27 février 2015 aux 3 196 membres actuels du panel, ainsi qu'aux 1 140 anciens membres ayant accepté d'être recontactés sur d'autres sujets. Le taux de retour a été de 79,5 %, la majorité des répondants (3 114 sur un total de 3 447) ayant complété le questionnaire en ligne (dans 95 % des cas avant le 24 janvier), les autres l'ayant renvoyé par la poste. L'article rapporte les résultats dans l'échantillon redressé pour être représentatif de la population états-unienne en termes de caractéristiques sociodémographiques, sans correction de la sur-représentation de la population des deux villes qui avaient connu des cas d'Ebola. Une méthode alternative de post-stratification corrigeant ce déséquilibre aboutit à des résultats similaires, ce qui indique que les Bostoniens et les New-Yorkais n'ont pas répondu différemment des participants du reste du pays.



CONTEXTE

L'enquête a été réalisée dans une phase de répit après la période émotionnellement intense de l'irruption d'un virus inconnu et potentiellement dévastateur. La menace d'une épidémie s'éloignait, ou du moins marquait une pause, le virus étant présent sur le sol des États-Unis pour une période indéterminée. Le cours des événements s'était ralenti, permettant aux autorités de santé de prendre le recul nécessaire pour affiner l'information délivrée à la population. Elle avait par ailleurs pu accéder à des reportages factuels et sobres, créant l'opportunité d'apprendre des choses importantes et utiles sur la maladie, sa gravité, ses symptômes, sa contagiosité et les moyens de s'en protéger. Mais les processus cognitifs avaient pu être entravés par une couverture médiatique chaotique et volontiers dans le sensationnel, faisant appel à l'affectif et exacerbant le sentiment d'un péril incontrôlable. De plus, la crise sanitaire avait offert un bon sujet d'affrontement politique à l'occasion des élections de mi-mandat : la population avait reçu des messages divergents et subi une distorsion de l'information lui donnant l'impression d'être manipulée.

Dans cette situation complexe, les individus avaient-ils réussi à extraire les informations adéquates pour estimer leur risque d'être contaminés et adopter les bons comportements ? Avaient-ils pu se forger une opinion sur la menace Ebola et la façon d'y faire face ?

Les investigateurs se sont appuyés sur les processus décisionnels pour construire leur enquête, considérant que pour répondre de manière appropriée à l'événement, les individus avaient eu besoin de réunir une somme suffisante de connaissances à la fois qualitatives et quantitatives. Par exemple, la décision de porter ou pas un masque pour se rendre dans un endroit potentiellement contaminé nécessite de connaître la transmissibilité du virus par voie aérienne (au delà de savoir que c'est un mode de transmission possible) et le niveau de protection conféré par un masque (pas seulement qu'il peut être utile). Approuver une politique de quarantaine pour les individus exposés au virus nécessite de savoir quel est le degré de contagiosité d'un sujet asymptomatique (pas seulement qu'il peut transmettre la maladie). Des questions amenant des réponses suffisamment précises ont donc été formulées.

MODALITÉS

La perception du risque était évaluée de plusieurs manières. Le répondant devait estimer sa probabilité (de 0 à 100 %) d'être malade dans l'année qui vient, d'en mourir, et d'être contaminé s'il passait une journée au bureau ou une heure en transport en commun avec un individu infecté, selon qu'il était asymptomatique, commençait à se sentir mal ou était franchement malade. Ces questions sur Ebola étaient précédées de quatre autres permettant de familiariser le répondant à l'attribution de probabilités et d'évaluer son sentiment de vulnérabilité (probabilité dans l'année qui vient de : manger une pizza ; voyager hors des États-Unis ; attraper la grippe saisonnière ; être gravement malade). L'exercice était répété pour un Américain « moyen ». Le répondant devait également évaluer le potentiel de dissémination du virus sur le sol des États-Unis (en estimant le nombre de personnes qui pourraient être infectées par un malade) et la gravité potentielle d'une épidémie (en estimant le nombre de décès dans l'année à venir).

Le questionnaire interrogeait par ailleurs sur la pratique de quatre comportements : éviter les espaces publics, se laver les

mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique plus souvent, porter un masque, éviter les transports en commun (« *je l'ai déjà fait* », « *je le ferais si j'apprenais que quelqu'un est atteint dans mon voisinage* », « *je ne le ferai pas* »). Une section recueillait le niveau de confiance (sur une échelle de 1 à 5) en six sources d'informations (autorités sanitaires fédérales [comme le *Centers for Disease Control*], autorités locales, dirigeants politiques élus, médecin personnel, médias, famille et amis). La dernière partie du questionnaire abordait la gestion du risque, le répondant exprimant son accord (sur une échelle de 1 à 5) avec plusieurs propositions (les scientifiques ont une bonne connaissance d'Ebola ; un vaccin/un traitement sera disponible d'ici un an ; le pays était bien préparé ; les responsables doivent délivrer à la population une information honnête et précise sur la situation, même si elle est inquiétante ; il faut investir plus dans la capacité de services publics, notamment de santé ; il faut fournir une aide financière aux personnes mises en quarantaine pour compenser leur perte de revenu).

ENSEIGNEMENTS

Les réponses individuelles aux questions sur la perception du risque forment généralement un ensemble cohérent, ce qui indique la validité de ce type de questionnaire « exigeant » par la demande d'estimations quantitatives, d'une vision prospective et la manipulation de notions épidémiologiques peu familières comme le « R0 » (nombre de cas secondaires à partir d'un cas initial). Le test de Kendall montre par exemple des corrélations statistiquement significatives entre les estimations du risque d'être malade dans l'année qui vient, de la contagiosité d'une personne infectée et du potentiel épidémique.

Au-delà de cette cohérence interne, les réponses dessinent un risque assez bien cerné. Une gradation est par exemple observée dans l'appréciation du risque d'être contaminé par un collègue asymptomatique (probabilité estimée en moyenne à 28 %), se sentant un peu mal (42,6 %) ou vraiment malade (55,2 %). Une majorité de répondants donne des valeurs de « R0 » et de mortalité basses, plausibles à ce moment où la perspective d'une épidémie importante pouvait être raisonnablement écartée, le pays s'attendant plutôt à une propagation lente du virus.

La recherche de facteurs prédictifs (sexe, âge, niveaux d'études et de revenus, couleur politique) fournit peu d'indications. Les femmes ont une tendance à évaluer plus fortement que les hommes le risque de tomber malade d'un Américain « moyen », le niveau d'études est inversement corrélé au risque perçu (pour soi et les compatriotes), l'âge est inversement corrélé au risque d'être malade mais positivement corrélé à celui d'en mourir, et les plus conservateurs estiment que la maladie est plus transmissible que les autres et soutiennent moins la politique sanitaire.

Les élus et les médias sont les vecteurs d'informations auxquels les répondants font le moins confiance, avec des notes moyennes respectivement égales à 2,44 et 2,58. En revanche, le crédit accordé à son médecin est important (3,91), puis viennent l'entourage familial et amical (3,51) et les autorités sanitaires (fédérales : 3,43 et locales : 3,31).

Si ces résultats sont encourageants, le volet comportemental de l'enquête réserve une surprise : le taux élevé de réponses « *je ne le ferai pas* » à trois des quatre comportements de prévention proposés – l'éviction des espaces (34,2 %) et des transports publics (31,5 %), et le port d'un masque (40,6 %). Il reste à comprendre cette réticence et à y remédier par une communication adaptée. Les auteurs suggèrent que les autorités dispensent une éducation de base sur les modes de transmission des maladies infectieuses afin d'installer un « cadre mental » général qui pourra être adapté à l'agent pathogène spécifique en temps de crise. L'information devrait alors être précise et factuelle, fondée sur des preuves et pas sur des intuitions, ce qui répond au désir d'une information franche, même inquiétante, exprimé par les répondants à ce questionnaire (note moyenne : 4,34).

Cette brève est tirée de l'article suivant : Fischhoff B¹, Wong-Parodi I, Garfin DR, Holman EA, Cohen Silver R. Public understanding of Ebola risks: mastering an unfamiliar threat. *Risk Analysis* 2018 ; 38 : 71-83.

doi : 10.1111/risa.12794

¹ Department of Engineering and Public Policy, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, États-Unis.

LE DÉPLACEMENT FORCÉ DES MICRO-ORGANISMES : CAUSES IDENTIFIÉES, CONSÉQUENCES INCONNUES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

En générant un brassage de bactéries, champignons et micro-algues à une échelle sans précédent, les activités humaines bouleversent l'équilibre des écosystèmes. Selon les auteurs de cet article, il est grand temps d'étudier toutes les répercussions possibles de cette redistribution à marche forcée de la flore microbienne au-delà de la partie émergée de l'iceberg que constitue la dissémination de gènes de résistance aux antibiotiques.

Pendant des milliards d'années, ce sont essentiellement des forces physiques comme les mouvements des masses d'air et d'eau qui ont déplacé les micro-organismes. La donne a changé au cours du siècle dernier. L'homme est devenu une force géologique et érosive majeure en remuant plus de terre, de roche et de sable que tous les processus naturels combinés, mobilisant une quantité considérable de micro-organismes telluriques, tandis que les espèces aquatiques sont

véhiculées très loin de leur milieu d'origine *via* les eaux de ballast des navires de transport international.

Mouvements de matériaux, mondialisation des échanges commerciaux, expansion du tourisme vers des destinations lointaines... l'activité humaine est en train de modifier rapidement et à grande échelle la répartition géographique des micro-organismes. Quelles peuvent en être les conséquences ?

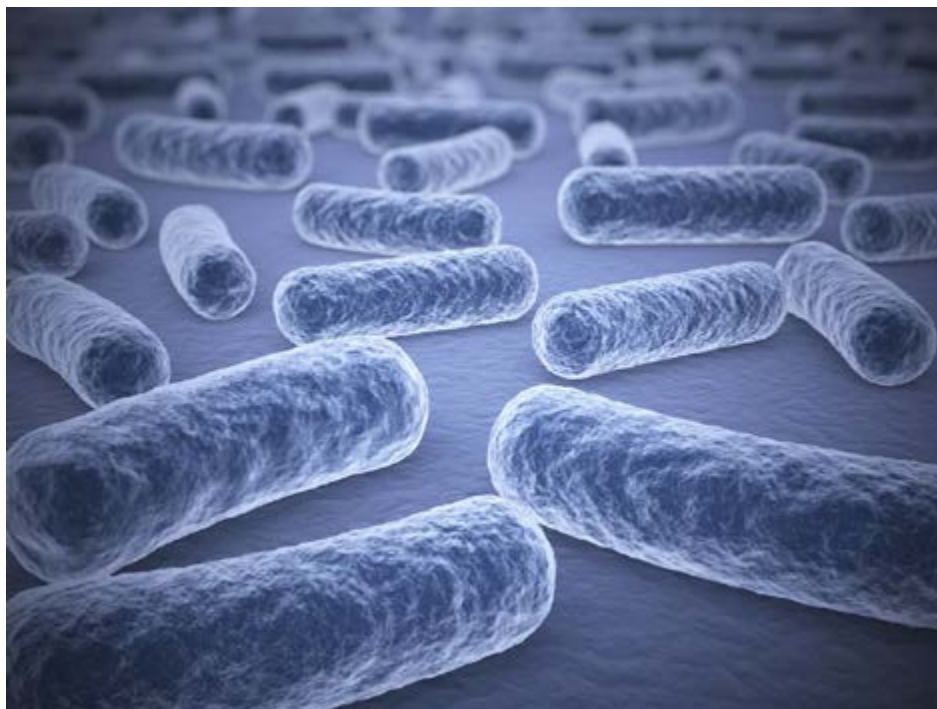
LA PROBLÉMATIQUE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

La pression exercée par l'homme sur le monde microbien a probablement des effets semblables à ceux observés dans le monde vivant visible, en particulier l'extinction d'espèces endémiques et leur remplacement par des espèces envahissantes conduisant à une homogénéisation génétique.

Les hommes et les animaux d'élevage forment aujourd'hui une biomasse 35 fois plus importante que celle des mammifères terrestres sauvages. Leurs déplacements internationaux et ceux de produits agricoles provenant de terres irriguées par des eaux usées insuffisamment traitées ou fertili-

sées par l'épandage de lisier entraînent la dissémination d'une sous-catégorie spécifique de micro-organismes : les bactéries intestinales. Le monde microbien s'enrichit en espèces du microbiote intestinal d'humains, de vaches, de moutons, de porcs et de poulets. Et en leurs gènes d'antibiorésistance.

L'article cite à titre d'exemple la diffusion des intégrons de classe 1 au sein des espèces bactériennes et de leurs hôtes vertébrés de tous les continents. Ces fragments d'ADN de découverte relativement récente après celle des plasmides et des transposons, sont considérés aujourd'hui comme la



structure génétique la plus efficace pour le transfert horizontal en bloc de multiples gènes de résistance aux antibiotiques. Constitués de cassettes variables de gènes d'origine étrangère entre deux extrémités fixes – l'une permettant de les capturer et l'autre contrôlant leur niveau d'expression – les intégrons confèrent aux bactéries les moyens de s'adapter à des pressions environnementales variées en incorporant et

en exprimant des gènes nécessaires à leur survie (fonctions biochimiques, facteurs de virulence, etc.). Ils existaient certainement bien avant l'introduction des antibiotiques, mais la pression de sélection induite par leur utilisation massive aura favorisé l'assemblage de gènes dont la dissémination constitue aujourd'hui une préoccupation majeure pour la santé humaine et animale.

ÉLARGIR NOTRE CHAMP DE VISION

Pour les auteurs de cet article, la surveillance de la contamination de l'environnement par des éléments génétiques nous menaçant directement est un premier pas dans la prise de conscience de notre impact sur la vie microbienne. Il doit ouvrir sur un questionnement global à propos des grands cycles biogéochimiques auxquels prennent part les écosystèmes microbiens. En modifiant la répartition et l'abondance des micro-organismes, les activités humaines perturbent notamment le cycle de l'azote dont dépend la production de denrées alimentaires.

Il est temps de considérer les services écosystémiques invisibles mais essentiels fournis par les micro-organismes et d'explorer les connexions entre la biodiversité microbienne et les processus biogéochimiques à l'échelon d'un territoire pour avoir une idée de ce qui nous attend à l'échelle de la biosphère. Les activités humaines auront-elles des conséquences positives ou négatives et de quelle ampleur ? Aucun modèle actuel ne permet de le prédire.

COMMENTAIRES

« Les mouvements de masse microbiens » : quel titre ! Ou comment faire vibrer un sujet scientifique d'écologie microbienne en l'habillant de peurs humaines sociétales. Ce n'est pas à l'honneur d'un média scientifique renommé comme *Science*.

Les auteurs emboîtent le pas de la facilité et du sensationnel (nécessaires, il est vrai, au fonctionnement d'une société marchande) en proclamant que les déplacements de peuplements microbiens (par la réutilisation des eaux usées, les mouvements de matériaux, la mondialisation des échanges commerciaux, l'expansion du tourisme vers des destinations lointaines, etc.) seraient plus forts dans l'anthropocène qu'ils n'ont jamais été, et que cela a « probablement » sur le monde microbien des effets semblables à ceux observés dans le monde vivant visible, en particulier l'extinction d'espèces endémiques et leur remplacement par des espèces envahissantes conduisant à une homogénéisation génétique. La perte de biodiversité microbienne mettant en danger les grands cycles géochimiques (trois publications citées dont une auto-citation), donc la biosphère et donc l'humanité. CQFD.

L'objectif de cette mise en condition mentale est peut-être de promouvoir l'intérêt de financer une large surveillance environnementale des intégrons de classe 1, dont l'efficacité pour les échanges génétiques a été bien mise en évidence par la communauté des spécialistes de génomique microbienne environnementale à l'occasion de leur travail sur la dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement (sujet de préoccupation de santé publique assez bien financé). Il suffit d'en faire un contaminant de l'environnement, baptisé

élément xéno-génétique, agent d'un nouveau péril fécal planétaire.

Ce discours anthropocentré et catastrophiste (invasion microbienne, extinction microbienne, perturbation des écosystèmes microbiens) peut abuser un décideur politique, pas un scientifique écologiste microbien qui ne peut l'écouter sans rire. Les auteurs le disent eux-mêmes : les intégrons confèrent aux bactéries les moyens de s'adapter à des pressions environnementales variées en incorporant et en exprimant des gènes nécessaires à leur survie (fonctions biochimiques, facteurs de virulence, etc.). En un lieu donné, les échanges génétiques entre populations autochtones et allochtones sont un mécanisme évolutif de la dynamique constante des écosystèmes. L'entrelacement des interdépendances garantit une certaine résilience, mais il est intéressant effectivement d'étudier l'impact de l'activité humaine comme élément d'un écosystème donné sur l'évolution de cet écosystème, d'un point de vue microbiologique et écologique, et en retour l'impact de l'évolution de l'écosystème ainsi infléchi sur le bien-être de l'humanité environnante (le fameux service écosystémique invisible). Le discours de responsabilité pour la planète n'en sera que plus solide. Quand la partie dominante de l'humanité cessera-t-elle de se voir au-dessus du monde vivant et séparée de lui ? Quand cessera-t-elle de considérer la biosphère comme son environnement à elle, mélange de territoire de prédation et d'habitat, qu'elle aurait le pouvoir d'entretenir pour ses besoins et de laisser dans l'état de propreté qu'elle souhaiterait trouver en entrant ?

Jean Lesne

Cette brève est tirée de l'article suivant : Zhu Y-G¹, Gillings M, Simonet P, Stekel D, Banwart S, Penuelas J. Microbial mass movements. *Science* 2017 ; 357 : 1099-1100.

doi : 10.1126/science.aao3007

¹ Key Lab of Urban Environment and Health, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen, Chine.

EXPOSITION AUX BACTÉRIES ANTIBIORÉSISTANTES VIA L'ALIMENTATION : ESTIMATION DE LA SITUATION EN SUISSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Indiquant que la prévalence des souches antibiorésistantes peut être élevée au sein des espèces bactériennes isolées de différents produits alimentaires sur le marché suisse, ce travail engage à réunir les données nécessaires à l'évaluation des risques pour les consommateurs.

Si les produits alimentaires peuvent être contaminés par des micro-organismes pathogènes qui déclencheront une infection chez les consommateurs, ils véhiculent de manière plus banale des bactéries commensales d'origine animale ou humaine. Or, qu'elles soient commensales, pathogènes

opportunistes ou pathogènes strictes, les bactéries ingérées peuvent transmettre au microbiote intestinal des gènes de résistance aux antimicrobiens (RAM) si elles en sont pourvues. En ce sens, la chaîne alimentaire est aussi une chaîne de transmission de la RAM.



Cet aspect de la dynamique de l'antibiorésistance est mal couvert par les programmes européens récemment mis en place pour surveiller l'émergence et la diffusion de souches résistantes. Les auteurs de cet article relèvent en particulier le manque d'informations sur la présence de bactéries résistantes dans les produits alimentaires au niveau du commerce de détail, prérequis à l'évaluation de l'exposition des consommateurs. Les programmes de surveillance de la RAM de bactéries zoonotiques (comme *Campylobacter*, *Salmonella* et *Listeria*) ou indicatrices (*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*) chez l'homme, l'animal et dans les aliments, fournissent essentiellement des données pour la viande crue. Les connaissances sont extrêmement limitées pour d'autres catégories d'aliments et/ou de bactéries, dont

les espèces dites à intérêt technologique : ferments lactiques ou cultures « *starters* » et probiotiques.

Une revue systématique de la littérature publiée entre 1996 et 2016 (en anglais, français, allemand et italien) a été organisée pour évaluer la prévalence des bactéries résistantes dans les produits alimentaires sur le marché suisse. Ses caractéristiques en font un bon modèle pour d'autres pays à la fois producteurs et importateurs d'une large variété de produits. Le taux d'autosuffisance alimentaire de la Suisse est estimé entre 50 et 60 % : l'agriculture couvre à peine la moitié de la consommation de produits d'origine végétale et l'élevage environ 75 % de celle des produits d'origine animale, pratiquement 100 % des produits de la pêche étant importés.

LITTÉRATURE RASSEMBLÉE

Les auteurs ont considéré 18 catégories d'aliments non transformés ni stérilisés par traitement thermique ou irradiation, produits localement et/ou importés, l'objectif étant de couvrir 95 % de la quantité importée pour chaque catégorie. Les études réalisées au niveau du site de production ou d'un intermédiaire (centre de collecte du lait, abattoir, etc.) ont été écartées pour conserver uniquement celles concernant des produits vendus au détail. À l'issue du processus de sélection, 313 publications étaient disponibles, rapportant les résultats des analyses de 122 438 échantillons d'aliments et de 38 362 isolats bactériens extraits de denrées provenant de 37 pays ou zones géographiques. Les produits analysés et la majorité des échantillons avaient été collectés et examinés en Europe (30 %) ou en Amérique du Nord (59,5 %).

Les produits carnés étaient sur-représentés (viandes crues et fraîches surtout : 160 publications ; produits salaisonnés

ou fermentés : 21). Respectivement 54 et 52 articles fournissaient des données concernant des produits de la pêche (frais) et des produits laitiers (fermentés : 36 articles ; crus : 16). Elles étaient relativement rares pour les produits végétaux (43 articles) et quasi inexistantes pour les « nouveaux » aliments (insectes : un article), ainsi que les « *starters* » et probiotiques (cinq articles).

Au total, 30 092 échantillons (24,6 %) et 8 799 isolats (23 %) contenaient des bactéries antibiorésistantes. Dans la catégorie des aliments avec les données les plus nombreuses (au moins 100 échantillons analysés), la viande crue et le fromage recueillaient des pourcentages élevés d'échantillons positifs (respectivement 35,5 et 26,2 %). Parmi les aliments peu étudiés (entre 10 et 20 échantillons analysés), la crème glacée se distinguait par un taux de 50 % d'échantillons positifs.

ANALYSE QUANTITATIVE

Seules 108 des 313 publications remplissaient les critères d'une étude de prévalence conforme à la règle et avaient une dimension considérée suffisante (au minimum 30 échantillons ou 15 isolats testés) pour une analyse de type quantitative. Leurs données ont été extraites pour déterminer l'étendue de la RAM (pourcentage d'échantillons/d'isolats positifs : valeurs minimale, médiane et maximale) par catégorie et type d'aliment, espèce bactérienne et famille médicamenteuse.

L'analyse indique une prévalence élevée de la RAM (médiane dépassant 50 %) des *Campylobacter*, *Enterococcus*, *Salmo-*

nella, *E. coli*, *Listeria* et vibrions isolés de la viande et des produits de la pêche. Parmi les espèces contaminant le plus souvent la viande, les bactéries des genres *Enterococcus* et *Campylobacter* présentent la plus forte diversité de résistance, à respectivement 17 et 11 classes d'antimicrobiens.

Dans l'objectif d'évaluer le risque pour le consommateur, les auteurs ont construit un score d'exposition aux bactéries antibiorésistantes à trois niveaux (de 0 à 2) à partir de données de consommation nationales pour différents types d'aliments (par exemple pour la viande : porc, volaille, bœuf, veau, mouton, gibier et viande mixte) et des données de la

littérature passées en revue pour le taux de contamination bactérienne et la prévalence des souches résistantes. Le score d'exposition est maximal (2) pour *Campylobacter*, *E. coli*, *Enterococcus* et des sous-espèces de salmonelles dans la viande de volaille et d'origine mixte. Il est intermédiaire (1) pour les vibrions, *E. coli* et *Enterococcus* dans les poissons et fruits de mer.

La pertinence de ces estimations est à relativiser en tenant compte des habitudes de préparation culinaire et de facteurs liés à l'hygiène qui peuvent considérablement influencer le risque. Ainsi, dans la plupart des cas, une pièce de viande crue sera consommée après une étape de cuisson qui aura réduit la quantité de bactéries présentes et les éventuelles souches résistantes en proportion. Pour les produits fermentés géné-

ralement consommés tels quels, la probabilité de transfert de RAM est nettement plus élevée. L'analyse quantitative indique une prévalence importante de la résistance aux aminosides (63 %) et aux fluoroquinolones (98 %) de certaines bactéries d'intérêt technologique dans les produits laitiers fermentés avec un score d'exposition égal à 2, mais le niveau de preuve est faible (neuf études).

Pour engager une véritable démarche d'évaluation de risque, il est nécessaire d'acquérir des données plus nombreuses couvrant mieux le panier des produits consommés et de meilleure qualité que l'existant. Sur les 108 études utilisées pour l'analyse quantitative, 74 présentaient un risque de biais élevé et 20 un risque intermédiaire en raison de méthodes d'échantillonnage douteuses.

COMMENTAIRES

La lutte contre le développement de la résistance des micro-organismes aux anti-microbiens constitue un défi majeur de santé publique à l'échelle planétaire. Dans le cadre de la promotion d'une politique de santé globale intégrant l'homme, l'animal d'élevage et l'environnement au sens large, appelée *One Health*, cette thématique d'action est saisie par les institutions de gouvernance : les organisations internationales (Organisation des Nations unies [ONU] [1], Organisation mondiale de la santé [OMS] [2], Organisation mondiale de la santé animale [OIE], Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture [FAO]), les forums économiques G7 et G20, l'Union européenne (UE) pour son agenda de recherche stratégique (*Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* [3]) et pour la constitution de réseaux de chercheurs (*One Health European Joint Programme* [4]), et enfin la France pour ses programmes de recherche en appui aux politiques publiques (Ecobio au ministère de l'Agriculture et Programme national de recherche environnement-santé-travail (PNREST) à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Dans le cas des bactéries, il faut distinguer au moins trois objectifs d'action de santé publique :

- la lutte contre l'acquisition de résistances par des bactéries pathogènes ou commensales, le plus souvent intestinales, consécutive à l'utilisation de médicaments antibiotiques en thérapeutique humaine (curative uniquement) et animale (préventive et curative), mais aussi en zootechnie comme promoteurs de croissance des animaux d'élevage (uniquement hors UE), ou consécutive au rejet dans l'environnement de ces médicaments ou de leurs résidus, ou encore consécutive à la contamination des aliments par ces molécules ;
- la lutte contre la transmission directe ou indirecte *via* l'environnement et les aliments des bactéries pathogènes multi-résistantes ainsi générées qui représentent un danger grave d'échec thérapeutique ;
- plus largement la lutte contre la dissémination de l'antibiorésistance acquise (bactéries résistantes et éléments génétiques mobiles supports de cette résistance) *via* l'environnement et les aliments. Les éléments génétiques mobiles portés par les bactéries importées dans les microbiotes denses de certains biotopes (intestins, aliments fermentés ou additionnés de probiotiques, sédiments aquatiques et biofilms) peuvent y être transférés, avec pour résultat l'apparition dans ces écosystèmes de lignées bactériennes antibiorésistantes nouvelles, dont certaines peuvent être pathogènes, opportunistes ou strictes, pour l'homme ou l'animal.

La réalisation de chacun de ces objectifs butte contre un manque de connaissances. Concernant l'acquisition de l'antibiorésistance, les connaissances disponibles viennent de la biologie cellulaire (mécanismes d'action des antibiotiques, mécanismes et support génétique de la résistance bactérienne, mécanismes d'acquisition

de la résistance : sélection naturelle après mutation ou transfert horizontal d'élément génétique mobile) ; et aussi de l'épidémiologie qui exploite les données de surveillance : un lien statistique entre le développement de l'antibiorésistance bactérienne et la consommation d'antibiotiques par les populations humaines et animales commence à être bien documenté [5]. Mais la réalité du phénomène, suite à l'exposition à des molécules antibiotiques à dose thérapeutique, qui est établie *in vitro*, n'est toujours pas démontrée, ni sa fréquence mesurée *in vivo*. Par ailleurs des travaux récents montrent que la présence d'antibiotiques dans l'environnement à dose sub-inhibitrice peut induire des mutations sur les gènes de résistance et favoriser le transfert d'éléments génétiques mobiles de résistance. La causalité du lien statistique observé semble donc complexe.

Concernant la dissémination de l'antibiorésistance, les connaissances sur les mécanismes génétiques de transfert horizontal au niveau cellulaire ont énormément progressé, mais leur mise en œuvre *in situ* dans le microbiote est encore très peu explorée : la métagénomique permet certes maintenant de s'affranchir de la culture bactérienne et d'élargir l'observation au niveau d'un peuplement, mais ce progrès méthodologique, s'il permet par exemple de suivre la dispersion spatiale et temporelle d'un élément génétique mobile, ne permet pas d'aborder la question toujours ouverte des déterminants environnementaux de la dynamique du phénomène. Elle apporte toutefois d'autres informations utiles sur ce thème : des travaux récents ont ainsi permis de mettre en évidence les pro-géniteurs des gènes de résistance acquis trouvés dans l'environnement. Le développement de la génomique environnementale permet aussi de mieux comprendre le rôle de l'antibiorésistance naturelle dans les écosystèmes microbiens.

Ces éléments de clarification de la thématique antibiorésistance et du contexte de la recherche dans le domaine, volontairement larges, peuvent nous aider à juger de l'intérêt scientifique et de santé publique du questionnement particulier traité dans l'article de Jans *et al.*

L'étude vise à faire une estimation semi-quantitative de l'exposition de la population suisse au danger que présenterait la présence de bactéries intestinales, pathogènes zoonotiques ou commensales, dans son

alimentation. La nature du danger n'est pas bien clarifiée, ni discutée : la transmission de bactéries résistantes pathogènes par les aliments ? La dissémination de l'antibiorésistance dans le microbiote intestinal du consommateur ? Quelles connaissances seraient nécessaires pour une évaluation quantitative du risque correspondant pour le consommateur ?

Les auteurs procèdent à l'extraction de la littérature de données de surveillance produites pour d'autres usages. Les nombreux biais et difficultés de cette méthode sont bien analysés et aboutissent à la conclusion que seules des données de surveillance produites spécifiquement pour les aliments du commerce de détail pourraient donner des résultats fiables. Mais quelles seraient les données bactériologiques les plus pertinentes : quelles espèces bactériennes ? Les pathogènes stricts et opportunistes ? Les espèces dites d'intérêt technologique : ferments lactiques ou cultures « *starters* » et probiotiques ? Les isolats bactériens avec leur phénotype, leur génotype et leur source alimentaire ? Ou les éléments génétiques mobiles de résistance ? Il n'y a pas de discussion approfondie.

L'article ne s'interroge pas non plus sur la pertinence de cette surveillance pour la santé publique, qui ne peut d'ailleurs pas être facilement rattachée aux axes de recherche finalisée finançables par l'UE, comme le déplorent ses auteurs. Chacun comprendrait mieux l'utilité d'un travail sur la prévalence des bactéries multi-résistantes dans l'alimentation et sur l'attribution de sources à ces bactéries chez leurs porteurs.

Jean Lesne

1. United Nations. *Political Declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance*. USA, New York : 2016.
2. WHO. *WHO Global Action Plan on AMR*. 2015. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
3. EU Joint Programming Initiative on AMR (JPIAMR). <http://www.jpiamr.eu>
4. One Health European Joint Programme. <http://onehealth.ejp.eu>
5. ECDC, EFSA, EMA. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal* 2017 ; 15 (7) : 4872, 135 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872

Cette brève est tirée de l'article suivant : Jans C, Sarno E, Collineau L, Meile L, Stärk KDC, Stephan R. Consumer exposure to antimicrobial resistant bacteria from food at Swiss retail level. *Front Microbiol* 2018 ; 9 : 362.

doi : 10.3389/fmicb.2018.00362

¹ Laboratory of Food Biotechnology, Institute of Food Nutrition and Health, Department of Health Science and Technology, École Polytechnique Fédérale de Zürich (ETH Zürich), Suisse.

RÔLE DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES SUR LES CAPACITÉS INTELLECTUELLES DE L'ENFANT

Cécile Chevrier

Université de Rennes,
Inserm, EHESP, Irset (Institut
de recherche en santé,
environnement et travail),
Rennes

L'exposition humaine à des pesticides ayant des propriétés neurotoxiques est fréquente et a été associée dans la littérature scientifique à des déficits neuro-développementaux chez l'enfant, qui induisent un coût important pour la société.

La population exposée aux pesticides

Les pesticides ont été conçus pour contrôler ou lutter contre des organismes vivants, considérés par l'Homme comme nuisibles pour ses activités. Ils se catégorisent selon leurs cibles : par exemple, les herbicides contre les mauvaises herbes, les fongicides contre les champignons, les insecticides contre les insectes et les parasites, les rodenticides contre les rongeurs... Ils sont majoritairement utilisés dans le secteur de l'agriculture mais également par d'autres acteurs (e.g. collectivités, industries) ainsi qu'en usage domestique, et en médecine humaine et vétérinaire.

Le principal mode d'action des insecticides est de cibler le système nerveux des insectes pour les contrôler ou les éliminer. Les processus neurochimiques mis en œuvre peuvent être similaires à ceux existants chez l'homme. Des préoccupations pour la santé humaine neuro-développementale ont ainsi été fréquemment exprimées pour cette catégorie de pesticides depuis plusieurs décennies, bien que le potentiel de neurotoxicité soit également démontré pour certains herbicides et fongicides [1].

On ne peut aujourd'hui plus nier que nous sommes tous en contact régulièrement avec des pesticides et leurs formes dégradées. Un grand nombre d'études françaises – et internationales, incluant les programmes de biosurveillance des populations, ont en effet montré la présence ubiquitaire de ces molécules dans des prélèvements biologiques à la fois d'adultes et d'enfants. En France, la présence de métabolites d'insecticides organophosphorés dans les prélèvements urinaires est passée de 100 % à 30 % pour les études les plus récentes. Pour les insecticides pyréthrinoïdes la tendance est inverse (de 70 % à 100 % pour les études les plus récentes).

Une littérature scientifique de plus en plus abondante

L'intelligence se définit de façon très générale comme l'ensemble des capacités mises en œuvre pour résoudre un problème. Elle est un concept théorique dont l'objectivation est en évolution permanente. Il est aujourd'hui admis qu'il est réducteur d'évaluer les capacités intellectuelles avec un

unique score, le quotient intellectuel (QI). L'intelligence est appréhendée de façon multidimensionnelle. Des outils de mesure de l'intelligence sont par exemple des échelles composites qui permettent de comprendre les processus et stratégies mis en œuvre pour répondre à une diversité de tâches. Ces échelles sont standardisées sur une population de référence bien délimitée et à un temps donné, et ces étalonnages sont mis à jour régulièrement [2].

La littérature scientifique s'intéressant à l'impact des pesticides sur la santé humaine neuro-développementale est grandissante. Les atteintes possibles étudiées sont variées et peuvent concerner les fonctions motrices et sensorielles des nourrissons, les capacités intellectuelles des enfants, ainsi qu'une grande variété de traits comportementaux incluant les difficultés attentionnelles et les troubles du spectre autistique, et parfois même la structure cérébrale.

Une forte présomption pour les insecticides organophosphorés

Une expertise collective de l'Inserm ayant réalisé un bilan de la littérature scientifique en 2013 a conclu à une présomption forte (« ++ ») de lien entre l'exposition aux insecticides organophosphorés subie pendant la grossesse et diverses atteintes du neuro-développement de l'enfant dont des diminutions de capacités intellectuelles [3]. Elle notait toutefois que les études ayant permis ce bilan étaient conduites aux États-Unis, essentiellement dans des populations hispaniques et afro-américaines ayant de faibles revenus et potentiellement soumises à d'autres facteurs de vulnérabilité pouvant influencer les associations observées. Depuis ce bilan, plusieurs études conduites sur des populations de petite taille et a priori plus exposées (e.g. région agricole) en Thaïlande et en Chine ont confirmé ces conclusions. Deux autres études de cohorte de bonne qualité ont été conduites avec une méthodologie comparable aux précédentes études (marqueurs urinaires d'exposition pendant la grossesse, suivi longitudinal des familles, outils standardisés de mesure des performances intellectuelles des enfants, etc.) mais sur des populations d'origine caucasienne et ayant en majorité un bon niveau d'études. Ces études ont observé des niveaux d'exposition similaires à certaines des études précédentes, mais n'ont pas rapporté de baisse des capacités intellectuelles des enfants entre 1 et 6 ans en association avec l'exposition prénatale aux insecticides organophosphorés [4, 5]. Une hypothèse pouvant expliquer cette apparente contradiction avec les résultats des précédentes études est la possibilité de mécanismes de compensation mis en place par des stimulations reçues de l'environnement de l'enfant, indiquant ainsi une réversibilité possible de certains effets sur le neuro-développement, s'ils existent. Cette hypothèse a été soutenue par une étude récente observant un déficit des capacités intellectuelles en lien avec l'exposition, plus important pour les enfants issus d'un environnement défavorisé (e.g. « poor learning environment », niveau socio-économique faible, symptômes dépressifs maternels) [6].

D'autres éléments de preuve de la neurotoxicité développementale des insecticides organophosphorés ont été apportés par la littérature biologique et animale. Elle suggère divers mécanismes d'action touchant des processus universels au fonctionnement cérébral humain. Le premier évoqué est l'inhibition de l'acétylcholinestérase, nécessaire à l'hydrolyse du neurotransmetteur l'acétylcholine qui joue un rôle important et en particulier trophique dans le développement du système nerveux central.

La réglementation des insecticides organophosphorés varie fortement dans le monde, due aux conclusions divergentes des agences de régulation [7]. La plupart des modèles de réglementation des substances chimiques fonctionnent par substance active, alors que les études épidémiologiques existantes apportent des réponses à un contexte réel d'exposition à de multiples organophosphorés. En Europe, un certain nombre d'insecticides organophosphorés a été interdit ou restreint, avec un débat controversé actuel concernant le chlorpyrifos, parmi les insecticides organophosphorés les plus couramment utilisés, pour lequel les autorités européennes doivent décider d'une ré-homologation ou non. Dans cette optique de régulation, des analyses de l'impact économique sociétal ont été menées récem-

ment par des scientifiques - indépendants des contraintes financières liées à ces insecticides. Elles ont permis d'estimer une perte de capacités intellectuelles de la population Européenne représentées par 13 millions de points de QI par an qui induiraient une baisse de productivité coûtant 146 milliards d'euros par an (i. e. 322 euros/habitant/an) [8]. L'ensemble des autres altérations neuro-développementales, telles que l'apparition de troubles du spectre autistique, pour lesquelles les preuves sont encore récentes et limitées, ne sont pas considérées dans cette approche macroscopique conduisant à une sous-estimation de ces coûts sociétaux.

Pour l'individu, une diminution des capacités intellectuelles, traduite quantitativement par une perte de quelques points de QI (e.g. équivalente à une baisse des performances de quelques %) pourrait être jugée comme sans conséquence majeure. Or, selon le concept des Origines Développementales de la Santé et des Maladies (9), cette diminution doit être considérée comme un marqueur sous-clinique d'une modification du développement du cerveau et de son fonctionnement pouvant conduire à des dysfonctionnements plus importants et à des maladies à un âge ultérieur. Les conséquences, ou le coût, pour l'individu et son entourage peuvent ainsi être également préoccupants.

Les conclusions issues de ces recherches excluent clairement le hasard statistique. Certaines franges de la population pourraient être plus vulnérables face à la neurotoxicité développementale de ces insecticides. Le fait que l'effet soit suggéré dès un niveau d'exposition dit faible, rencontré communément dans la population générale et depuis plusieurs décennies devrait inciter à une réglementation plus stricte et plus efficace des insecticides organophosphorés.

De suspicions plus récentes : les insecticides pyréthrinoides et les expositions subies aux domiciles

La littérature scientifique récente s'est également intéressée à d'autres familles d'insecticides en particulier la famille des pyréthrinoides proposés par l'industrie chimique en substitution aux insecticides organophosphorés. L'exposition à ces insecticides pyréthrinoides se produit dans des contextes variés, via les utilisations domestiques et/ou agricoles ou les luttres antivectorielles. Deux études ont suggéré une diminution des scores aux tests du développement du langage avant l'âge de deux ans en lien avec l'exposition prénatale à ces insecticides. Pour deux autres études, alors qu'elles n'ont pas observé de diminution des performances intellectuelles des enfants entre 4 et 9 ans, une augmentation de troubles de comportement, comme l'anxiété, ou une difficulté de régulation émotionnelle, a été observée de façon concordante en lien avec l'exposition prénatale aux insecticides pyréthrinoides.

En conclusion, ces éléments récents de recherche pourraient constituer des premiers signaux de nocivité de certains de ces insecticides pyréthrinoides. Ils appellent, à nouveau, à une plus forte vigilance et un examen plus approfondi et plus spécifique de la toxicité possible de ces molécules chimiques avant leur mise sur le marché. En parallèle, de nouvelles recherches doivent être conduites rapidement pour confirmer ou non ces premiers résultats.

Enfin, plusieurs analyses d'une étude de cohorte conduite en région agricole de la Californie ont récemment suggéré une baisse des capacités intellectuelles des enfants à 7 et 10 ans en lien avec la proximité des résidences aux zones agricoles traitées par des insecticides organophosphorés et carbamates pendant la période prénatale, et par des produits pour fumigations lorsque les expositions ont lieu pendant l'enfance. Ces quelques études suggèrent que les sources d'exposition aux pesticides autres qu'alimentaires peuvent contribuer à l'exposition totale et à l'effet possible sur le neuro-développement. Plusieurs enquêtes françaises récentes montrent que les principaux usages de produits pesticides réalisés aux domiciles ciblent les insectes (i. e. mouches, moustiques, cafards, etc.) et les parasites (i. e. puces, etc.) - ces produits ne sont malheureusement pas inclus dans la nouvelle loi fran-

çaise en vigueur au 1^{er} janvier 2019 qui interdit la vente aux particuliers de tout produit phytosanitaire utilisé dans les jardins et espaces verts. La contribution de cette source domestique d'exposition sur la santé neuro-développementale est encore inconnue.

Des appels à la réduction des expositions évitables

Finalement, des appels à réduire l'exposition aux pesticides et diverses recommandations d'action possible ont été proposés par des groupements de scientifiques [9], et divers organismes internationaux (e.g. Organisation des Nations Unies, Unicef). Ils appellent les gouvernements par exemple à mettre en place des actions de réglementations plus efficaces, à promouvoir l'éducation continue des professionnels de santé et des décideurs à la santé environnementale, à informer et sensibiliser le grand public pour la réduction de son exposition, et à programmer une surveillance régulière des contaminations environnementales et des expositions humaines. En parallèle en 2014, une alerte à reconnaître cette préoccupation sanitaire a été formulée par l'Académie américaine de pédiatrie offrant des moyens d'action auprès de l'ensemble des professionnels de la santé de l'enfant [10].

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Références

- [1] Bjørling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health*. 2008 ; 22(7):50
- [2] Tourrette C. *Évaluer les enfants avec déficiences ou troubles du développement. Les outils du psychologue*. Dunod, Paris, 2006
- [3] INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013
- [4] Cartier C, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G et al. Organophosphate Insecticide Metabolites in Prenatal and Childhood Urine Samples and Intelligence Scores at 6 Years of Age: Results from the Mother-Child PELAGIE Cohort (France). *Environ Health Perspect*. 2016;124(5):674-80.
- [5] Donauer S, Altaye M, Xu Y et al. An Observational Study to Evaluate Associations Between Low-Level Gestational Exposure to Organophosphate Pesticides and Cognition During Early Childhood. *Am J Epidemiol*. 2016;184(5):410-8.
- [6] Stein LJ, Gunier RB, Harley K, Kogut K, Bradman A, Eskenazi B. Early childhood adversity potentiates the adverse association between prenatal organophosphate pesticide exposure and child IQ: The CHAMACOS cohort. *Neurotoxicology*. 2016;56:180-187.
- [7] Hertz-Picciotto I, Sass JB, Engel S et al. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms. *PLoS Med*. 2018;15(10):e1002671.
- [8] 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(4):1256-66.
- [9] Charles MA, Delpierre C, Bréant B. Le concept des origines développementales de la santé. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 15–20. Accessible : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/01/medsci20163201p15/medsci20163201p15.html
- [10] Roberts JR, Karr CJ; Council On Environmental Health. Pesticide exposure in children. *Pediatrics*. 2012; 130(6):e1765-88. Accessible : <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/130/6/e1765.full.pdf>

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET MALADIE DE PARKINSON : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSES CIBLÉES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Ce nouveau travail de synthèse de la littérature dans le champ des expositions professionnelles et de la maladie de Parkinson renforce les certitudes concernant l'excès de risque lié à l'exposition aux pesticides, mais aussi l'absence d'effet de l'exposition aux métaux et aux champs électromagnétiques.

La littérature traitant du lien entre la maladie de Parkinson et des expositions professionnelles passées a précédemment fait l'objet de six revues systématiques avec méta-analyses publiées entre les années 2000 et 2015. L'une, focalisée sur l'exposition aux hydrocarbures, rapporte une association (*odds ratio* [OR] combiné « *ever versus never* » [14 études cas-témoins] égal à 1,36 [IC₉₅ : 1,13-1,63]). En revanche, les méta-analyses des résultats de 13 études ayant examiné l'effet des fumées de soudage et de trois autres portant plus précisément sur le manganèse n'indiquent pas de relation avec l'exposition aux métaux. Il en résulte même une association inverse avec les fumées de soudage (risque relatif [RR] = 0,86 [0,80-0,92]) explicable par des facteurs de confusion (tabagisme, effet « travailleur sain ») et/ou un phénomène d'hormesis. L'analyse poolée de 18 études sur l'effet de l'exposition professionnelle à des champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence n'indique pas non plus d'excès de risque de maladie de Parkinson (RR combiné = 0,97 [0,91-1,03]) [1].

Les trois méta-analyses de l'effet de l'exposition professionnelle aux pesticides sont positives. Dix-neuf études publiées entre 1989 et 1999 ont été sélectionnées pour la plus ancienne, l'OR combiné étant égal à 1,94 (1,49-2,53). Le méta-RR est égal à 1,28 (1,03-1,59) dans la deuxième, n'ayant inclus que des études de cohortes (12 études publiées entre 1985 et 2011). La méta-analyse la plus récente (de 17 études cas-témoins et trois études de cohortes) aboutit à un RR égal à 1,66 (1,40-1,96). Des analyses complémentaires fournissent des estimations spécifiques pour les insecticides (RR = 1,29 [0,69-2,41]) sur la base de six études, et pour les herbicides (RR = 1,52 [0,99-2,33]) ainsi que les fongicides (RR = 1,10 [0,62-1,92]) à partir de cinq études.

Les deux auteurs de cette nouvelle revue de la littérature se sont efforcés de n'inclure dans leurs méta-analyses que les études présentant des caractéristiques de qualité adéquates.

CLASSEMENT QUALITATIF

À l'issue d'une recherche *via* PubMed, Embase et Arblin, les auteurs ont identifié 103 publications originales dont ils ont évalué la qualité conformément aux recommandations du groupe MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) pour les revues systématiques et méta-analyses d'études observationnelles. Les critères considérés étaient la qualité du diagnostic de maladie de Parkinson (qu'il est très important de différencier de syndromes parkinsoniens répondant à d'autres processus physiopathologiques) et celles de l'évaluation de l'exposition aux facteurs professionnels, de la constitution des groupes, et de la méthode utilisée pour l'analyse statistique (en particulier risques de biais et de confusion). Concernant le diagnostic, un score égal à 1 était attribué s'il répondait aux critères positifs et d'exclusion de

la *UK Parkinson's Disease Society*, le score était de 2 pour un diagnostic hospitalier, de 3 pour un autre diagnostic médical ou la mention sur un certificat de décès, et de 4 si les cas de maladie de Parkinson et de parkinsonisme étaient confondus pour les analyses. Concernant les autres critères, la gradation était la suivante : 1 : bonne qualité ; 2 : qualité suffisante ; 3 : incertaine/insuffisante ; 4 : inacceptable. Si l'information disponible ne permettait pas de trancher, un score intermédiaire pouvait être attribué. Seules les 47 études présentant un score ≤ 3 pour le diagnostic et < 3 pour les autres critères (au maximum score intermédiaire 2-3) étaient éligibles pour des méta-analyses. Elles concernaient majoritairement l'exposition professionnelle aux pesticides.

MÉTA-ANALYSES DES EFFETS DES PESTICIDES

Vingt-trois études, dont 15 de type cas-témoins publiées entre 1992 et 2011 et huit études de cohortes ou fondées sur des registres de mortalité publiées entre 1998 et 2014, ont été conservées pour des méta-analyses. Le méta-RR (modèle à effets aléatoires) est égal à 1,67 (IC₉₅ : 1,42-1,97). La méta-analyse des études du premier groupe aboutit à une estimation (RR = 1,65 [1,37-1,97]) voisine de celle des études du second groupe (RR = 1,78 [1,29-2,47]) dans lequel l'hétérogénéité est plus prononcée ($I^2 = 82,7\%$ *versus* 53,2 % pour les études cas-témoins).

L'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de maladie de Parkinson est retrouvée au travers de différentes analyses stratifiées : selon le score global de qualité (RR = 1,88 [1,52-2,33] pour les études de la meilleure qualité *versus* 1,61 [1,34-1,92] pour les études de moins bonne qualité) ; selon la source de financement (RR = 1,90 [1,58-2,28] pour les études

financées par des fonds publics *versus* 1,38 [1,13-1,67] pour les autres) ; et selon le sexe (RR = 1,80 [1,03-3,15] pour les femmes *versus* 1,50 [1,05-2,16] pour les hommes).

L'intégration progressive des études selon leur date de publication met en évidence une tendance à la diminution de la force de l'association au fil du temps. La méta-analyse des cinq études publiées jusqu'en 2000 aboutit ainsi à un RR égal à 2,01 (1,34-3,03). L'ajout des 11 études publiées jusqu'en 2009 le ramène à 1,75 (1,44-2,12). Cette tendance peut refléter l'amélioration croissante des moyens de protection des travailleurs, mais aussi un biais de publication affectant les travaux les plus anciens. La représentation des 23 études sur un graphique en entonnoir (*funnel plot*) suggère l'existence d'un tel biais pour les plus petites études, et particulièrement celles publiées avant 2008.

AUTRES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Des méta-analyses ont pu être effectuées pour l'exposition aux fumées de soudage (huit études) et aux métaux sous une autre forme (cinq études), ainsi que pour l'exposition aux champs électromagnétiques (dont les effets étaient rapportés dans deux études cas-témoins et huit études de cohortes/registres). Comme pour l'exposition aux pesticides, leurs résultats sont cohérents avec ceux des précédentes méta-analyses : RR respectivement égaux à 0,85 (0,82-0,89), 0,98 (0,53-1,81) et 1,07 (0,97-1,19).

La littérature examinée comportait par ailleurs des études bien conduites mais isolées, rapportant des associations négatives avec le travail posté et le travail en extérieur, ou positives avec certains postes (médecin, biologiste, enseignant, ecclésiastique).

1 Environ Risque Sante 2014 ; 13 : 7-8.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Gunnarsson L-G¹, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43: 197-209.

doi: 10.5271/sjweh.3641

¹ School of Medical Sciences & Department of Occupational and Environmental Medicine, Örebro University, Suède.

AVANCÉES DANS L'EXPLORATION DU LIEN ENTRE LA POLLUTION DE L'AIR ET LE DÉCLIN COGNITIF

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

L'impact de la pollution atmosphérique sur les fonctions cognitives des seniors est un sujet d'étude récent dont deux publications viennent défricher de nouveaux aspects. La première présente les résultats d'analyses dans la cohorte états-unienne NSHAP (*National Social Life, Health, and Aging Project*), qui suggèrent que l'exposition aux polluants pourrait favoriser la baisse des capacités cognitives *via* une altération de la santé mentale. La seconde investigation[#], dans une cohorte allemande, indique un effet synergique de la co-exposition aux polluants et au bruit du trafic.

Tzivian L¹, Jokisch M, Winkler A, *et al.* Associations of long-term exposure to air pollution and road traffic noise with cognitive function –An analysis of effect measure modification. *Environ Int* 2017 ; 103 : 30-8. doi : 10.1016/j.envint.2017.03.018

¹ Institute of Occupational, Social and Environmental Medicine, Centre for Health and Society, Medical Faculty, University of Düsseldorf, Allemagne.

Après avoir considéré la génétique et l'état de santé, la recherche sur les facteurs de risque de déclin cognitif se penche sur les expositions environnementales. Le rôle de la pollution atmosphérique a déjà été examiné dans plusieurs études épidémiologiques qui rapportent généralement des associations négatives avec les capacités cognitives de sujets d'âge mûr à avancé, soulevant la question du mécanisme d'action. Considérant que la pollution peut affecter la santé physique et mentale et que l'état de santé retentit sur les

performances cognitives, une équipe de Boston a utilisé les données cliniques et biologiques collectées chez des participants à la NSHAP (qui a inclus un échantillon représentatif de la population âgée de 57 à 85 ans non institutionnalisée des États-Unis) pour rechercher des facteurs intermédiaires sur la voie reliant la pollution à la cognition.

L'impact de l'exposition au bruit sur les performances cognitives a essentiellement été étudié chez des enfants, les connaissances concernant des adultes vieillissants étant quasi inexistantes. Une récente analyse dans la cohorte de la *Heinz Nixdorf Recall Study* (habitants de trois villes de la région de la Ruhr âgés de 45 à 75 ans à l'inclusion) indique que l'exposition chronique au bruit du trafic augmente le risque de déficit cognitif léger, un stade intermédiaire entre des fonctions normales pour l'âge et la démence. Le déficit cognitif est également associé à l'exposition aux PM_{2.5}. Les deux associations sont atténuées dans un modèle bi-polluants et seul l'effet du bruit reste significatif. Les auteurs ont procédé à de nouvelles analyses pour examiner l'interaction entre les deux types d'expositions sur les performances cognitives.



COHORTE ÉTATS-UNIENNE : EFFET DE LA POLLUTION SUR LA COGNITION

La relation entre l'exposition à la pollution atmosphérique et les fonctions cognitives a été recherchée dans la population des participants à la deuxième vague de collecte d'informations (V2), entre août 2010 et mai 2011, cinq ans après la première vague (V1) au démarrage de la cohorte. La V2 incluait la mesure des fonctions cognitives dans huit domaines (fonctions exécutives, capacités visuo-spatiales, de dénomination, mémoire, attention, langage, pensée abstraite, orientation) par un outil (*Chicago Cognitive Function Measure* [CCFM]) jugé plus performant que le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) pour identifier un déficit cognitif léger. Le score moyen dans l'échantillon de population analysé ($n = 3\,374$, âge moyen 72 ans) était de 13,45 sur un total possible de 20 points, inversement corrélé à l'âge.

Les auteurs ont considéré l'exposition résidentielle aux $PM_{2.5}$ (concentration atmosphérique prédite à un pas de grille de 6 km par un modèle intégrant diverses covariables géospatiales et météorologiques), ainsi qu'au dioxyde d'azote (NO_2 : concentration mesurée par la station de surveillance

de la qualité de l'air située dans un rayon de 60 km autour du domicile). Des moyennes annuelles glissantes sur une période allant jusqu'à sept ans avant la date de la V2 ont été calculées à partir des concentrations journalières.

L'exposition aux $PM_{2.5}$ est constamment associée au score CCFM dans le modèle pleinement ajusté (sexe, âge, origine ethnique, niveau d'instruction, saison, tabagisme, région de résidence, revenu médian des foyers du quartier). Par exemple l'effet estimé de l'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de la concentration moyenne durant l'année précédant la V2 (+ 4,25 $\mu g/m^3$) est une diminution de 0,22 point du score ($IC_{95} : - 0,44 \text{ à } - 0,01$). L'ampleur de l'effet des $PM_{2.5}$ sur le score cognitif (baisse de 0,21 à 0,25 point suivant la période de détermination de la concentration moyenne annuelle) équivaut à une avancée en âge d'1,6 an. L'effet d'une augmentation d'un IIQ des concentrations du NO_2 (significatif à partir d'une moyenne calculée sur deux ans : baisse de 0,26 à 0,33 point du score CCFM) correspond à un « vieillissement » d'1,9 an.

FACTEURS MODIFICATEURS ET INTERMÉDIAIRES

La relation entre l'exposition aux $PM_{2.5}$ et le score cognitif apparaît modifiée par le niveau d'anxiété (interaction significative : $p = 0,03$) et de stress ($p = 0,01$), ainsi qu'un antécédent d'AVC dans les cinq dernières années ($p = 0,046$), parmi 14 indicateurs de l'état de santé physique et mentale (dont hypertension artérielle [HTA], diabète, obésité, protéine C-réactive[CRP] élevée, dépression, difficultés à exécuter les activités de la vie quotidienne, isolement social et sentiment

de solitude). Un niveau d'anxiété élevé (score ≥ 8 sur l'échelle HADS [*Hospital Anxiety and Depression Scale*] à 21 points : 21,3 % de la population), un niveau de stress élevé (score ≥ 5 sur la *Perceived Stress Scale* à 12 points : prévalence 34,3 %) ou un antécédent d'AVC (9,4 %) atténuent l'impact de l'exposition aux $PM_{2.5}$ sur le score CCFM, ce qui peut paraître contre-intuitif. L'interprétation proposée est celle d'un effet résiduel de la pollution par rapport à des déterminants plus

importants de l'état cognitif que constituent l'anxiété, le stress et un antécédent d'AVC.

Les auteurs ont testé la possibilité d'une médiation par des troubles psychiques (anxiété, stress et dépression [indicateur : score ≥ 9 sur la *Center for Epidemiological Studies Scale* à 33 points : prévalence 20,8 %), sinon par l'inflammation systémique (indicateur CRP) ou des dommages vasculaires (indicateur HTA) conformément à deux hypothèses mécanistiques. L'analyse a été effectuée chez les participants aux deux vagues de collecte d'informations ($n = 2\,133$) et

a consisté à rechercher, d'une part, un effet de l'exposition moyenne annuelle aux $PM_{2,5}$ à V1 sur l'indicateur mesuré à V2 (en contrôlant sur sa valeur à V1), d'autre part, un effet de l'indicateur à V1 sur le score cognitif à V2 (valeur à V1 contrôlée). La dépression émerge comme facteur intermédiaire dans la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le score cognitif, ce que confirme la disparition de l'association entre l'exposition et le score (à V2) après ajustement sur la dépression. Le médiateur de l'effet du NO_2 sur le score cognitif identifié de la même manière est le stress.

INTERACTION ENTRE LE BRUIT ET LA POLLUTION DANS LA COHORTE ALLEMANDE

Les auteurs ont utilisé les données recueillies en 2006-2008 lors du premier examen de suivi des sujets inclus dans la *Heinz Nixdorf Recall Study* cinq ans auparavant. L'évaluation neurocognitive comportait des mesures de la fluidité verbale et de la mémoire verbale immédiate et retardée, ainsi que de la rapidité de résolution d'un problème et d'exécution visuo-spatiale. Un score cognitif global a été calculé.

Le modèle *land-use regression* (LUR) développé pour l'étude ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) a été employé pour estimer l'exposition résidentielle à long terme aux polluants atmosphériques (PM_{10} , $PM_{2,5-10}$, $PM_{2,5}$, oxydes d'azote [NO_x] et NO_2). L'exposition au bruit du trafic (L_{den} : moyenne des 24 h pondérée ; L_{night} : moyenne de la période 22h-6h) a été modélisée conformément à la directive européenne de 2002. La population de départ ($n = 4\,086$) a été amputée de 179 participants pour lesquels l'exposition n'a pas pu être établie et de 22 participants diagnostiqués déments, portant la population analysable à 3 885 sujets (âge moyen 64 ans).

Deux approches ont été utilisées pour examiner l'interaction entre l'exposition à la pollution atmosphérique et au bruit : l'analyse de régression linéaire avec des termes d'interaction (permettant d'estimer l'effet modificateur du niveau faible ou élevé d'une exposition sur l'association entre l'autre exposition traitée comme une variable continue et le critère sanitaire), et l'analyse par catégorie de niveau d'exposition.

Avec la première approche, l'association entre l'exposition aux particules atmosphériques et le score cognitif est plus forte quand l'exposition au bruit atteint ou dépasse les valeurs seuils de 60 (L_{den}) et 50 (L_{night}) dB. Par exemple, l'augmentation d'un IIQ des concentrations de $PM_{2,5}$ est associée à une diminution significative du score ($\beta = -0,48$ [- 0,72 à - 0,23]) pour une valeur de $L_{den} \geq 60$ dB *versus* une altération non significative ($\beta = -0,16$ [- 0,33 à + 0,01]) pour un $L_{den} < 60$ dB (modèle ajusté sur l'âge, le sexe, un indicateur du

statut socio-économique, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'activité physique et l'indice de masse corporelle). De telles différences ne sont pas observées pour les oxydes d'azote. À l'inverse, un effet de l'exposition au bruit sur le score cognitif est uniquement mis en évidence en cas d'exposition élevée aux polluants quels qu'ils soient. Par exemple, l'impact de l'augmentation de 10 dB du L_{den} est nul ($\beta = 0,31$ [- 0,19 à + 0,81]) lorsque la concentration des $PM_{2,5}$ est inférieure à la valeur médiane ($18,3 \mu g/m^3$) et significatif en cas contraire ($\beta = -0,37$ [- 0,70 à - 0,03]).

Dans la seconde approche, le score cognitif moyen d'un groupe de référence (faible exposition au bruit [$L_{den} < 60$ dB] + faible exposition aux polluants [concentration inférieure à la médiane] : environ 40 % de la population) était comparé aux scores de deux groupes d'expositions intermédiaires (faible exposition à l'un et forte à l'autre) et à celui du groupe doublement fortement exposé, minoritaire (environ 10 % des participants). La tendance observée est identique pour tous les polluants considérés. Pour les $PM_{2,5}$ par exemple, le score cognitif dans le groupe le plus exposé est abaissé de 0,52 point (- 0,81 à - 0,23) par rapport au score du groupe de référence. L'effet de la co-exposition à haut niveau dépasse l'addition des effets dans les deux groupes d'expositions intermédiaires (- 0,06 [- 0,53 à + 0,40]), ce qui suggère une interaction de type synergique.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Tallon LA¹, Manjourides J, Pun VC, Salhi C, Suh H. Cognitive impacts of ambient air pollution in the National Social Health and Aging Project (NHSAP) cohort. *Environ Int* 2017 ; 104 : 102-9.

doi : 10.1016/j.envint.2017.03.019

¹ Department of Health Sciences, Northeastern University, Boston, États-Unis.

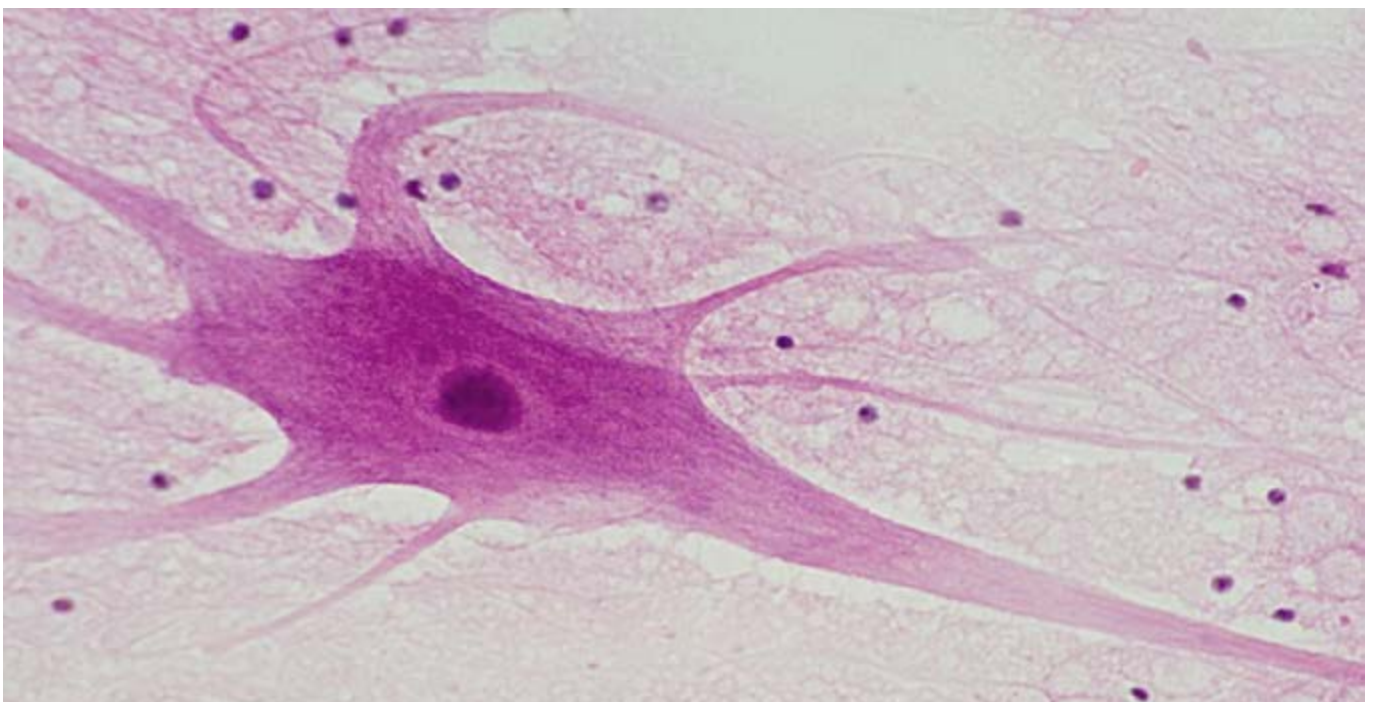
EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU CHAMP MAGNÉTIQUE D'EXTRÊMEMENT BASSE FRÉQUENCE ET SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

Les auteurs de cette revue actualisée des études ayant examiné la relation entre l'exposition professionnelle au champ magnétique d'extrêmement basse fréquence et le risque de sclérose latérale amyotrophique mettent en avant la nécessité d'évaluer précisément l'exposition, en tenant compte de l'histoire professionnelle complète, pour que les connaissances avancent.

Environ 90 % des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont sporadiques (le reste répondant à une mutation génétique), ce qui suggère un rôle potentiellement impor-

tant de facteurs environnementaux qu'il reste à identifier pour accéder à la prévention de cette maladie neurodégénérative rare mais incurable.



L'intérêt porté à l'exposition professionnelle à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-ELF) découle des investigations relatives aux traumatismes électriques. Mais au-delà de l'observation d'une association entre le risque de SLA et un « métier dans l'électricité », aucune des cinq revues de la littérature publiées entre 2003 et 2013 n'a pu incriminer ou disculper formellement l'exposition au champ magnétique qui peut être difficile à distinguer de l'exposition au risque de choc électrique, à d'autres phénomènes électriques ou à des agents chimiques également présents dans l'environnement professionnel. Les auteurs

d'articles de revue relèvent par ailleurs l'hétérogénéité des études et postulent que sa cause principale est la diversité des méthodes utilisées pour évaluer l'exposition.

Trois vastes études cas-témoins (réalisées en Suède, aux Pays-Bas et aux États-Unis), ainsi que deux études de cohortes professionnelles (en Suisse et au Danemark) ont été publiées depuis la dernière méta-analyse [1]. Elles ont été considérées pour cette mise à jour, avec 15 études antérieures publiées en langue anglaise dans des revues à comité de lecture, identifiées par une recherche dans Embase et Medline, ainsi que dans la base de données « EMF-portal », arrêtée au 10 mai 2017.

MÉTA-ANALYSES

Onze études rapportaient des estimations du risque de SLA en lien avec l'exposition au CM-ELF généralement évaluée par une matrice emploi-exposition (huit études), sinon sur la base des intitulés de postes et de l'avis d'hygiénistes industriels. Lorsque plusieurs résultats étaient présentés pour différents niveaux d'exposition, une méta-analyse interne a été effectuée pour produire une seule estimation par rapport au groupe de référence (risque relatif [RR] au niveau d'exposition le plus élevé *versus* le plus faible ou pour toute exposition *versus* l'absence d'exposition). La méta-analyse de ces résultats individuels aboutit à un RR combiné égal à 1,14 (IC₉₅ : 1-1,3). L'hétérogénéité est élevée ($I^2 = 74,9\%$).

Quatre de ces études avaient également utilisé le critère d'un travail exposant à l'électricité. Leurs estimations combinées à celles de trois autres investigations du risque de SLA chez des sujets ayant travaillé dans l'électricité donnent un méta RR égal à 1,41 (1,05-1,92) avec un I^2 égal à 70,4 %.

Cinq études se référaient au métier mentionné sur le certificat de décès. Leur méta-analyse est négative (RR = 1,07 [0,96-1,21]), comme celle de deux études dans lesquelles l'exposition professionnelle aux CM-ELF avait été auto-évaluée (entretien/questionnaire : RR = 1,09 [0,51-2,32]). Pour les auteurs, les études de ce type, utilisant des sources d'informations ne permettant pas de classer correctement les sujets quant à l'exposition, devraient être écartées des futures méta-analyses.

IMPORTANCE DE LA QUALITÉ DE L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Six des 11 études les plus informatives (fondées sur une matrice emploi-exposition ou l'expertise d'un hygiéniste) avaient considéré la totalité de l'histoire professionnelle des sujets. Les cinq autres avaient utilisé des données ponctuelles (comme l'activité déclarée dans le cadre du recensement de la population) recueillies à trois reprises maximum au cours de la période d'observation.

Un excès de risque de SLA associé à l'exposition au CEM-ELF n'est observé que dans le premier groupe (RR = 1,19 [1,03-1,37] *versus* 1,08 [0,90-1,29] en cas d'informations partielles sur le passé professionnel). Il en est de même quand l'analyse prend en compte à la fois l'intensité et la durée de l'exposition (RR = 1,89 [1,31-2,73] sans hétérogénéité [$I^2 = 0\%$] dans le premier groupe *versus* 1,08 [0,75-1,57] avec une hétérogénéité importante [$I^2 = 76,4\%$] dans le second). La représentation en *funnel plot* est asymétrique, suggérant un biais de publication, uniquement dans le second groupe (p [test d'Egger] = 0,03).

Le risque d'erreur de classement affectant les études basées sur des données ponctuelles dépend de la probabilité de changement d'activité entre deux recueils d'informations. Celle-ci est plus importante dans les études en population générale que dans les cohortes industrielles, et particulièrement basse dans les entreprises du service public (parmi les études incluses dans cette revue, moins de 3 % des employés de la compagnie ferroviaire suisse et environ 1 % des employés de la compagnie d'électricité danoise avaient changé de travail durant la période d'observation). En cohérence avec la stabilité professionnelle et la qualité de l'évaluation de l'exposition, la méta-analyse des études dans des cohortes industrielles identifie un excès de risque de SLA associé à l'exposition (RR = 1,79 [1,19-2,69] ; $I^2 = 0\%$) contrairement à la méta-analyse des études en population générale (RR = 1,20 [0,81-1,77] ; $I^2 = 79\%$).

En revanche, les résultats des analyses stratifiées selon la source d'information utilisée pour identifier la SLA (diagnostic

médical dans six études, certificat de décès dans 14 études) sont comparables, indiquant que les données d'incidence ou de mortalité peuvent être indifféremment employées pour cette maladie généralement rapidement progressive et bien déclarée au décès.

L'évaluation de l'exposition doit encore progresser en termes de mesure quantitative, de prise en compte de la durée d'exposition et de recherche d'une fenêtre d'exposition pertinente d'un point de vue étiologique. La littérature actuellement disponible ne permet pas de trancher la question de la responsabilité du CEM-ELF ou d'un autre facteur de risque dans l'association observée.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Huss A¹, Peters S, Vermeulen R. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: a systematic review and meta-analysis. *Bioelectromagnetics* 2018 ; 39 : 156-163.

doi : 10.1002/bem.22104

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

POLLUTION DE L'AIR ET PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE : NOUVELLES INVESTIGATIONS EN ALLEMAGNE ET AUX ÉTATS-UNIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Ces deux analyses dans des populations non diabétiques contribuent à éclairer les effets de la pollution atmosphérique sur l'homéostasie glucidique. Leur force commune est l'exploitation de données provenant de cohortes bien caractérisées, permettant l'ajustement sur de nombreuses covariables. Les auteurs de l'étude allemande se sont intéressés aux effets sur la glycémie et l'hémoglobine glyquée de l'exposition à moyen terme à quatre composants de la pollution, dont une sous-fraction des particules fines. Le travail réalisé aux États-Unis inclut d'autres indicateurs de l'exposition, dont la proximité d'une route majeure, et trois adipokines au rang des biomarqueurs examinés.

L'inhalation de polluants, en particulier de matières particulaires (PM), induit un stress oxydant et une inflammation du tissu pulmonaire qui ne restent pas localisés à ce compartiment mais deviennent systémiques. Au niveau du tissu adipeux, l'inflammation chronique de bas grade perturbe les voies de signalisation de l'insuline, aboutissant à des troubles de la tolérance au glucose et à une insulino-résistance qui font le lit du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Cette hypothèse mécanistique demande à être testée dans des populations non diabétiques, par des études épidémiologiques suffisamment vastes et bien contrôlées pour permettre la détection d'un effet subtil de la pollution de l'air sur le métabolisme glucidique. Ces deux travaux remplissent ces critères.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE ALLEMANDE

La *Heinz Nixdorf Recall Study* a inclus 4 814 habitants de trois villes de la région de la Ruhr, âgés de 45 à 75 ans, entre 2000 et 2003, convoqués à un premier suivi entre 2006 et 2008 (aux deux temps : questionnaire auto-administré, entretien en face à face, examen clinique et tests de laboratoire standardisés). Les données des sujets diabétiques ont été écartées pour cette analyse (si le diabète n'existait pas à

l'inclusion mais était constaté au suivi, les données initiales ont été conservées) qui porte sur 7 108 observations issues de 4 176 participants (âge moyen : 59,4 ans à l'inclusion et 64 ans au suivi).

Trois marqueurs usuels de la pollution ont été considérés (le dioxyde d'azote [NO₂], les PM₁₀ et les PM_{2,5}), auxquels ont été ajoutées les PN_{AM} dont les effets sur la glycémie et

1. PATHOLOGIES

Troubles métaboliques

l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'avaient pas été examinés auparavant. Les PN_{AM} (AM pour mode accumulation) représentent le compte des particules de diamètre aérodynamique compris entre 0,1 et 1 μm , formées par condensation et coagulation de particules ultra-fines. Celles-ci sont supposées particulièrement toxiques en raison de leur capacité de pénétration tissulaire et de leur réactivité de surface, mais elles sont rarement prises en compte par manque de données (concentration atmosphérique non mesurée en routine et dispersion rendant la modélisation difficile). Le modèle tridimensionnel de chimie-transport EURAD (*European Air Pollution Dispersion*) utilisé ici (pour les quatre marqueurs) produit des estimations du niveau des PN_{AM} dont la fiabilité a été évaluée par comparaison à des mesures dans l'une des trois villes de la zone étudiée (coefficients de corrélation allant de 0,51 à 0,61 selon la saison). Son autre intérêt est le pas de temps horaire des estimations, ce qui a permis de calculer des concentrations moyennes sur des périodes comprises entre 1 et 182 jours avant les mesures biologiques, afin d'explorer la notion de fenêtre d'exposition pertinente pour des effets sur la glycémie et sur



l'HbA1c qui varie plus lentement (en fonction de la glycémie moyenne des six à huit semaines précédentes et du *turn-over* des hématies à durée de vie moyenne d'environ 115 jours). Le désavantage d'EURAD est qu'il ne permet pas une modélisation à l'adresse exacte des participants : le maillage le plus fin est une grille de 1 x 1 km, l'exposition résidentielle se réfère donc aux niveaux de fond des polluants dans la zone d'1 km² englobant le domicile.

La même échelle a été utilisée pour calculer des moyennes de température et d'humidité sur les différentes périodes d'exposition considérées. Le modèle statistique pleinement ajusté prenait aussi en compte le moment du recueil des données (examen initial ou de suivi), la saison, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), l'activité physique (définie comme la pratique d'un sport au moins une fois par semaine durant au moins

30 min), la qualité de l'alimentation (quatre catégories sur la base d'un questionnaire de fréquence de consommation de 13 types d'aliments), le tabagisme (actuel, passé ou nul, avec quantification en paquets-années pour les fumeurs et ex-fumeurs), l'exposition à la fumée de tabac environnementale, la consommation d'alcool (quatre niveaux), la prise de statines et le taux de chômage dans le secteur de recensement.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les analyses indiquent un effet de l'exposition aux particules sur la glycémie et l'HbA1c et ne montrent pas d'influence de l'exposition au NO_2 . Elles valident une association plus forte entre une fenêtre courte (moyenne sur 7 à 45 jours) et la glycémie, et entre une fenêtre plus longue (75 à 105 jours) et l'HbA1c.

L'article présente les résultats des analyses principales effectuées pour des fenêtres d'exposition choisies *a priori*, de 28 et 91 jours. L'ampleur des effets est faible, mais les résultats sont robustes à plusieurs analyses de sensibilité. L'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la glycémie (augmentation de 0,91 mg/dL [IC_{95} : 0,38-1,44] pour une augmentation d'un intervalle interquartile [IIQ] de la concentration moyenne des 28 jours précédents) persiste ainsi après un ajustement

supplémentaire sur l'exposition résidentielle au bruit et la proximité d'une route majeure. Il en est de même pour l'association entre les PN_{AM} et l'HbA1c (augmentation de 0,09 % [0,07-0,11] par IIQ, moyenne sur 91 jours). Elle persiste également dans un modèle bipolluant (ajustement sur les $PM_{2,5}$, les PM_{10} ou le NO_2), tandis que l'association PN_{AM} -glycémie (+ 0,64 mg/dL [0,07-1,21] par IIQ à 28 jours et + 0,67 mg/dL [0,10-1,24] par IIQ à 91 jours) devient non significative après ajustement sur les $PM_{2,5}$.

La subdivision de la population selon les valeurs biologiques (strictement normales ou état pré-diabétique [glycémie à jeun comprise entre 100 et 125 mg/dL ou HbA1c entre 5,7 et 6,5 %] : 3 881 observations) montre constamment des asso-

ciations atténuées, mais restant positives même si elles ne sont plus significatives, dans le groupe pré-diabétique.

Les auteurs soulignent le niveau relativement faible de la pollution dans la zone étudiée. Les valeurs moyennes de l'IQ pour les PM_{2,5} étaient ainsi de 5,7 µg/m³ (28 jours) et 4 µg/m³ (91

jours). Même si les effets observés sur la glycémie et l'HbA1c sont minimes, ils pourraient se traduire cliniquement par une augmentation du risque de maladie cardiométabolique, ce qui doit inciter à poursuivre les efforts d'amélioration de la qualité de l'air.

ÉTUDE DANS LA RÉGION DE BOSTON

Le matériel de cette analyse au sein de l'étude de Framingham provient de 5 958 participants des deuxième et troisième générations et compte 10 389 observations (recueillies au cours des 7^e [1998-2001] et 8^e [2005-2008] visites de suivi pour la deuxième génération [à un âge moyen respectif de 60,4 et 65,7 ans] et des 1^{re} [2002-2005] et 2^e [2008-2011] visites de suivi pour la troisième [âge moyen : 39,8 puis 46,1 ans]). Les critères biologiques considérés sont la glycémie à jeun et l'insuline, mesurées jusqu'à deux fois chez le même participant, à partir desquelles a été calculé l'indice d'insulinorésistance HOMA-IR (*homeostatic model assessment*), ainsi que l'HbA1c et trois adipokines (adiponectine, résistine et leptine) mesurées une seule fois. Leurs valeurs ont été examinées en relation avec l'exposition résidentielle à long terme aux PM_{2,5} (approchée par la concentration moyenne en 2003, première année de disponibilité des données de modélisation spatio-temporelle à une résolution d'1 × 1 km), la distance à la grande voie de circulation la plus proche (autoroute, voie rapide ou échangeur), et l'exposition à court terme (moyennes glissantes sur un à sept jours) aux PM_{2,5}, au carbone-suie (BC), aux sulfates (SO₄²⁻), aux oxydes d'azote (NO_x) et à l'ozone. Les moyennes des deux derniers polluants ont été calculées à partir de mesures en plusieurs sites de l'agglomération de Boston (trois stations pour les NO_x et deux pour l'O₃). Pour les PM_{2,5}, le BC et le SO₄, les données (mesures horaires) provenaient d'une unique station de surveillance centrale.

Les niveaux de pollution sont faibles dans cette région du nord-est des États-Unis, ce qui distingue cette étude de travaux dans des populations non diabétiques en d'autres lieux. La concentration atmosphérique moyenne des PM_{2,5} en 2003 était par exemple évaluée à 10,6 (± 1,4) µg/m³ par la modélisation et mesurée à 11,1 (± 5,5) µg/m³ par la station centrale. Environ un tiers des observations provenait de participants résidant à moins de 100 m d'une route majeure.

Les analyses ajustées sur de nombreuses variables démographiques, socio-économiques et de mode de vie identifient

une influence de cet indicateur d'exposition à la pollution sur la glycémie. Par rapport aux sujets résidant à au moins 413 m de distance d'une route majeure (correspondant au 75^e percentile de la distribution), les voisins d'une route à moins de 64 m (25^e percentile) ont une glycémie plus élevée de 0,28 % en moyenne (IC₉₅ : 0,05-0,51). Deux autres associations positives sont mises en évidence, entre la glycémie et l'exposition à court terme au carbone-suie et aux NO_x, tous deux corrélés à la pollution routière. Aucune autre tendance claire ne se dégage des analyses.

Sur la base de leurs résultats, les auteurs appellent à évaluer dans des études longitudinales les effets sur le métabolisme glucidique de l'exposition chronique aux polluants du trafic (et pas seulement aux PM_{2,5}), en considérant la contribution possible d'autres facteurs non contrôlés ici, comme l'exposition au bruit, à la lumière et aux vibrations des riverains de voies à grande circulation, sources de stress psychologique.

Cette brève est tirée des articles suivants :

• Lucht SA¹, Hennig F, Matthiessen C, *et al.* Air pollution and glucose metabolism: an analysis in non-diabetic participants of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(4) : 047001. doi : 10.1289/EHP2561

• Li W², Dorans KS, Wilker EH, *et al.* Ambient air pollution, adipokines, and glucose homeostasis: The Framingham Heart Study. *Environ Int* 2018 ; 111 : 14-22. doi : j.envint.2017.11.010

¹ Environmental Epidemiology Group, Institute of Occupational, Social and Environmental Medicine, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Allemagne.

² Department of Epidemiology, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, États-Unis.

EXPOSITION AUX POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS ET DIABÈTE INCIDENT DANS LA *NURSES' HEALTH STUDY II*

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Exploitant les nombreuses données régulièrement recueillies dans la population de la *Nurses' Health Study II*, ces deux analyses du risque de diabète associé respectivement aux concentrations plasmatiques de polluants persistants lipophiles et de composés perfluorés incitent à poursuivre les recherches visant à éclairer leurs effets diabétogènes potentiels.

Si les études transversales indiquent une relation entre les concentrations plasmatiques de polluants organiques persistants (POP) et le statut diabétique, les études prospectives dans ce champ sont encore rares. Les auteurs de ces analyses au sein de la *Nurses' Health Study II* (NHS II) ne recensent que cinq études de petite taille (incluant moins de 70 cas de diabète de type 2) ayant examiné l'effet de l'exposition à des POP lipophiles comme les polychlorobiphényles (PCB) et les pesticides organochlorés (OC) sur le risque de diabète subséquent. Elles soutiennent globalement l'hypothèse d'un effet diabétogène de l'exposition aux POP, mais forment un ensemble hétérogène rapportant des résultats variables pour un même composé. Le niveau des preuves est moindre pour les substances perfluoroalkylées (PFAS) non lipophiles mais également polluants ubiquitaires et persistants de l'environnement auxquels les populations continuent d'être exposées longtemps après l'arrêt de leur utilisation industrielle.

Des échantillons de sang ont été collectés entre les années 1995 et 2000 chez 29 611 participantes à la NHS II (cohorte



de 116 430 femmes établie en 1989 avec un rythme de suivi bisannuel), qui étaient alors âgées de 32 à 52 ans. Dans le groupe des femmes indemnes de diabète, maladie cardiovasculaire et cancer au moment de la collecte, 793 cas incidents de diabète de type 2 étaient

recensés en juin 2011 (en excluant les diagnostics portés dans l'année suivant le prélèvement de sang). Pour chaque cas (authentifié à la lumière des critères de l'*American Diabetes Association*), un témoin a été sélectionné par randomisation dans la population non diabétique à la date du diagnostic du cas (appariement sur l'âge au moment du prélèvement, sa saison, son heure et la durée du jeûne [$<$ ou $\geq$ 8 h], ainsi que le groupe ethnique [caucasien ou autre], le statut ménopausique et la prise d'un traitement hormonal substitutif).

Ving-trois POP lipophiles à des taux détectables dans plus de la moitié des échantillons ont été conservés pour les analyses (l'hexachlorobenzène [HCB], le β -hexachlorocyclohexane [β -HCH], le *p-p'*-dichlorobiphényldichloroéthylène [*p-p'*-DDE] et 20 congénères PCB), ainsi que cinq PFAS quasiment constamment retrouvés (les sulfonates de perfluorooc-

tane [PFOS] et de perfluorohexane [PFHxS], et les acides perfluorooctanoïque [PFOA], perfluorononanoïque [PFNA] et perfluorodécanoïque [PFDA]). Les modèles utilisés pour examiner les relations entre les concentrations plasmatiques et le risque de diabète étaient ajustés sur les variables d'appariement, les facteurs de risque connus de diabète (incluant

les antécédents familiaux, le niveau d'activité physique et la qualité de l'alimentation), ainsi que sur les variables prédictives des concentrations plasmatiques préalablement établies dans la population témoin, ce qui confère un intérêt spécifique à ce travail.

ANALYSES RELATIVES AUX POP LIPOPHILES

Pour ces substances stockées dans le tissu adipeux et remises en circulation à l'occasion d'un amaigrissement, les auteurs ont porté une attention particulière au poids corporel et à son évolution avec l'avancée en âge, qui influencent également le risque de diabète. Tirant avantage du suivi régulier du poids des participantes à la NHS II, ils ont construit trois variables : la variation du poids entre l'inclusion et la date de l'échantillonnage sanguin (variation pondérale antérieure), l'indice de masse corporelle (IMC) au moment de l'échantillonnage, et la variation du poids entre la date de l'échantillonnage et celle du diagnostic (variation pondérale postérieure).

Conformément aux facteurs d'accumulation et d'élimination connus des POP, leurs concentrations plasmatiques sont corrélées à l'âge, à la variation pondérale antérieure, ainsi qu'à la parité et la durée de la période d'allaitement. Ces facteurs de confusion potentiels pris en compte, des associations sont mises en évidence avec l'exposition au HCB (*odds ratio* [OR] de diabète dans le dernier tertile des concentrations *versus* le premier égal à 2,12 [IC₉₅ : 1,53-2,93]), au β -HCH (OR = 3,68 [2,53-5,35]), au *p'*-DDE (OR = 1,66 [1,17-2,36]), et à la somme de cinq congénères PCB mono-ortho-substitués à effet *dioxin-like* (PCB-DL [105 + 118, 156, 157 et 167] : OR = 2,60 [1,81-3,72]). Seule cette dernière association reste significative (OR

= 1,78 [1,14-2,76]) après ajustement supplémentaire sur l'IMC qui affaiblit toutes les estimations.

Dans ce même modèle final, la somme des PCB non *dioxin-like* apparaît marginalement associée au risque de diabète (OR dernier *versus* premier tertile = 1,43 [0,93-2,20]). La répartition des PCB en quatre catégories fonctionnelles fait apparaître une association avec un groupe de cinq congénères (PCB-74, 105, 118, 156 et 167) à activité anti-œstrogénique et immunotoxique (OR = 1,75 [1,11-2,76]).

La variation pondérale postérieure n'est pas identifiée comme un facteur susceptible de modifier l'association entre les concentrations de POP et le risque de diabète. La nécessité de prendre en compte la variation pondérale antérieure à leur détermination est en revanche illustrée par une analyse stratifiée selon l'importance de la prise de poids (faible, intermédiaire ou élevée, correspondant respectivement à des gains médians de 0,45, 6,35 et 13,6 kg) qui met en évidence son effet modificateur sur les associations avec les trois pesticides organochlorés comme avec les PCB-DL. À titre d'exemple, l'excès de risque de diabète dans le dernier tertile des concentrations de PCB-DL chez les femmes au poids le plus stable (OR = 2,41 [1,22-4,77]) n'est pas observé chez celles dont le poids s'est accru notablement (OR = 0,90), ni même modérément (OR = 0,97).

RÉSULTATS CONCERNANT LES PFAS

Comblant le manque de connaissance en la matière, la recherche de déterminants des concentrations de PFAS en identifie deux principaux : la durée de la période d'allaitement (inversement corrélée aux taux de quatre substances à l'exception du PFDA) et la consommation de certains aliments tels que les produits de la mer (positivement associée aux taux de PFHxS et de PFNA) et les pop-corn (PFOS), sur la base d'un questionnaire de fréquence alimentaire (130 types d'aliments et plusieurs tailles de portions proposés) administré pour la première fois en 1991 puis reconduit tous les quatre ans. Les concentrations de PFOS sont par ailleurs

inversement corrélées à la qualité de l'alimentation évaluée par l'indice AHEI (*alternative healthy eating index*) fondé sur la consommation de 11 types d'aliments et boissons identifiés en tant que facteurs de risque ou protecteurs de maladies chroniques. L'IMC à l'inclusion n'est (inversement) corrélé qu'au PFDA.

Dans le modèle pleinement ajusté, le risque de diabète est associé aux concentrations de PFOS (OR [dernier *versus* premier tertile] = 1,62 [1,09-2,41]) et de PFOA (OR = 1,54 [1,04-2,28]). L'arrêt de la production et de

l'utilisation de ces deux composés aux États-Unis ne lève pas les préoccupations sanitaires liées à leur capacité de perturbations métaboliques observées expérimentalement, qui nécessitent d'être mieux décrites chez l'homme. Des effets nets sur l'HbA1c, l'insuline et l'adiponectine ne sont pas identifiés dans cette étude, mais le caractère transversal de ces analyses limite leur intérêt.

Cette brève est tirée des articles suivants :

• Zong G¹, Valvi D, Coull B, et al. Persistent organic pollutants and risk of type 2 diabetes: a prospective investigation among middle-aged women in Nurses' Health Study II. *Environ Int* 2018 ; 114 : 334-342.

doi : j.envint.2017.12.010

• Sun Q, Zong G, Valvi D, Nielsen F, Coull B, Grandjean P. Plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and risk of type 2 diabetes: a prospective investigation among U.S. women. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(3) : 037001.

doi : 10.1289/EHP2619

¹ Department of Nutrition, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, États-Unis.

Passant en revue les récents travaux sur les causes possibles de l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile, les auteurs de cet article relèvent des progrès dans plusieurs domaines. Mais les études restent trop focalisées sur l'impact d'éléments isolés de l'environnement de vie de l'enfant. La recherche doit s'ouvrir aux interactions complexes entre facteurs de multiple nature, envisagés ici sous deux catégories : les « stresseurs » chimiques et non chimiques.



L'Organisation mondiale de la santé (OMS) évaluait à 40 millions le nombre d'enfants d'âge préscolaire en surpoids ou obèses en 2008. Vingt millions de plus étaient attendus à l'horizon 2020. Aux États-Unis d'où provient cet article, la prévalence de l'obésité chez les enfants et les adolescents était de 17 % en 2012, deux fois plus élevée qu'il y a 30 ans.

À quoi est due cette « épidémie » d'obésité infantile et comment l'enrayer ?

L'accumulation de masse grasse semble résulter de l'interaction de nombreux facteurs, génétiques, métaboliques, comportementaux et environnementaux. Plaidant pour un engagement multisectoriel (santé, éducation, agriculture, commerce, industrie, finance, etc.), l'Organisation des Nations unies (ONU) estime que le problème de l'obésité infantile ne peut être résolu que par une combinaison d'interven-

tions adaptée à la zone géographique et à la population cible. Il s'agit de considérer l'enfant dans son lieu de vie, là où il grandit, joue et apprend. Là où s'exercent de multiples influences qui peuvent altérer son bien-être et sa santé.

Une myriade de « stressors » peut être envisagée. Les auteurs de cette revue de la littérature épidémiologique récente (234 articles en langue anglaise publiés dans des revues à comité de lecture entre janvier 2004 et juillet 2014) ont choisi de distinguer les stressors chimiques qui ont récemment fait irruption dans ce domaine de recherche (le terme d'« obésogène » date de 2006) de tous les autres, relevant des comportements individuels et des facteurs familiaux, sociaux et communautaires. Au-delà d'un panorama des facteurs étudiés, l'article s'attache à la façon dont les travaux ont été menés, examinant leur adéquation avec la conception holistique actuelle de l'obésité.

APERÇU D'ENSEMBLE

Deux-tiers des publications sélectionnées traitent d'autres sujets que l'exposition à des agents chimiques potentiellement obésogènes.

L'étude de la relation entre l'obésité infantile et l'alimentation a bénéficié d'efforts de recherche selon plusieurs axes incluant la prise en compte de la période prénatale (alimentation maternelle), de l'influence des publicités, du type de restauration de proximité et de la consommation de produits particuliers (boissons sucrées, plats industriels et autre « *junk food* »). Le rôle de l'activité est également mieux exploré, en prenant en compte le sexe de l'enfant, son environnement domestique et résidentiel, des critères socio-économiques, les incitations sociales et l'usage des produits technologiques. La recherche intègre un troisième facteur important pour la santé de l'enfant, qui influence le risque d'obésité : le sommeil. Renvoyant au matériel supplémentaire qui présente les résultats de toutes les études considérées, les auteurs en tirent la conclusion que ni l'augmentation des apports caloriques, ni la diminution du niveau d'activité physique ou de la durée du sommeil ne peuvent, à elles seules, expliquer l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile.

L'article expose ensuite les recherches sur l'influence de facteurs socio-économiques, psychosociaux, ainsi que des expositions pré- ou postnatales que l'enfant ne peut éviter, principalement le tabagisme parental. Comme pour l'alimen-

tation, l'activité et le sommeil, la littérature contient, pour chaque « stressor » familial et social, des études montrant qu'il est associé au risque d'obésité, mais aussi des travaux apportant des éléments contradictoires. Par exemple, les études dans des populations d'Amérique du Nord et d'Europe établissent une relation inverse entre le niveau socio-économique et l'obésité, qui s'explique par un meilleur accès des enfants des milieux favorisés à une alimentation saine et à des activités physiques de loisir attractives. Cette relation n'est pas évidente dans deux études brésiliennes : elle dépend du sexe pour l'une, tandis que l'autre ayant suivi des enfants jusqu'à l'âge de 15 ans montre que le surpoids tend à être plus répandu dans les deux sexes chez les enfants des quartiers riches.

La contribution de l'environnement bâti et naturel est généralement examinée sous l'angle des facteurs favorables ou défavorables à l'activité physique (récréative ou sur le trajet domicile-école) et à des choix alimentaires sains. Les travaux récents prennent en compte les infrastructures, les distances et la sécurité (réelles ou perçues), et parfois ce qui est proposé dans l'établissement scolaire. Là encore, certaines études rapportent des résultats qui contredisent ou tempèrent la tendance dominante, indiquant la complexité du sujet de recherche et empêchant une conclusion générale, sinon qu'il est illusoire d'attendre qu'émerge un unique responsable de « l'épidémie » d'obésité infantile.

FOCUS SUR LES OBÉSOGÈNES

L'hypothèse d'un environnement chimique obésogène est née de travaux de laboratoire qui produisent des résultats (y compris transgénérationnels) dans des délais relativement rapides. En regard, les études prospectives spécifiquement conçues pour prouver ou réfuter le lien de cause à effet entre une exposition chimique pré- ou postnatale et l'obésité infantile débutent. Dans l'immédiat, ce sont essentiellement des analyses transversales qui fournissent des informations partielles.

La question des obésogènes englobe celles des fenêtres de sensibilité au cours du développement de l'individu et des impacts sur sa vie ultérieure d'expositions très précoces. Elle recouvre également la notion d'exposition cumulée à des substances présentes dans plusieurs milieux environnementaux, qui agissent sur une voie métabolique commune. Elle porte le développement de nouvelles méthodes de recherche, mais fait encore l'objet de désaccords au sein de la communauté scientifique quant à l'attention qui doit être portée à diverses familles chimiques, incluant les retardateurs de flamme, les polychlorobiphényles, les composés perfluorés, les pesticides, le bisphénol A, les phtalates, les métaux et les mélanges de polluants atmosphériques. L'article résume les données des études relatives aux quatre dernières catégories, qui sont les plus indicatives d'un lien avec l'obésité, le reste étant traité en matériel supplémentaire.

Les auteurs insistent sur la nécessité d'examiner l'influence de l'exposition à des agents chimiques au plus près des conditions de vie réelles de l'enfant. À ce titre, ils soulignent l'intérêt de trois cohortes de naissances (CHAMACOS aux États-Unis [Californie], la cohorte nationale danoise et celle d'Ulm en Allemagne) qui ont intégré l'exposition à de nombreux facteurs (incluant : alimentation, activité, temps passé devant la télévision et fumée de tabac environnementale) et tenu compte de covariables socio-économiques, ainsi que du poids de naissance et de la mère. Mais elles présentent une limite commune : seule l'exposition prénatale aux agents chimiques considérés (polluants organiques persistants ou bisphénol A) a été mesurée (sang maternel ou du cordon) ; l'exposition durant l'enfance aurait mérité un suivi.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Lichtveld K¹, Thomas K, Tulve NS. Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2018 ; 28 : 1-12.

doi : 10.1038/jes.2017.18

¹ ORISE Post-Doctoral Participant, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Exposure Research Laboratory, Research Triangle Park, États-Unis.

EXPOSITION PRÉNATALE ET DURANT L'ENFANCE AU TRICLOSAN ET ADIPOSITÉ À L'ÂGE DE 8 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

S'appuyant sur les données d'une cohorte de naissances états-unienne incluant la mesure répétée des concentrations urinaires de triclosan, cette étude ne soutient pas l'hypothèse d'un effet obésogène de l'exposition précoce à cette substance.

Utilisé pour ses propriétés antimicrobiennes, le triclosan est retrouvé dans des produits d'hygiène et de soins tels que savons, gels douche, déodorants, dentifrices et bains de bouche, mais aussi dans des ustensiles de cuisine, des articles en textile, des jouets, des sacs poubelle, etc. Lors du cycle 2003-2004 de l'enquête nationale de santé aux États-Unis

(*National Health and Nutrition Examination Survey*), il était détectable dans les urines d'environ 75 % des adultes et enfants de plus de 6 ans. Le taux de détection dépassait 85 % dans un échantillon de femmes enceintes.

Deux effets du triclosan observés chez l'animal – altération de la composition du microbiote intestinal et perturbation de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes – incitent à examiner le rôle potentiel de l'exposition à ce biocide dans



l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile. Deux analyses antérieures dans des cohortes mères-enfants ne montrent pas de relation entre les concentrations urinaires maternelles et, pour l'une (n'ayant inclus que des garçons) le poids jusqu'à l'âge de 3 ans, pour l'autre (dans les deux sexes) le pourcentage de masse grasse déterminé entre les âges

de 4 et 9 ans. Toutefois le risque d'erreurs de classement (réduisant la capacité à détecter des associations) était élevé dans ces travaux fondés sur une mesure ponctuelle (échantillon d'urine collecté au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse), étant donné la brève demi-vie du triclosan dans l'organisme (environ 21 h) et le caractère volontiers épisodique de l'exposition. De plus, seule la période de vie *in utero* avait été considérée alors que d'autres fenêtres d'exposition pourraient être pertinentes.

NOUVELLE ANALYSE DANS LA COHORTE HOME

Plus de 400 femmes enceintes de la région de Cincinnati (Ohio, États-Unis) sont entrées dans la *Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) Study* entre mars 2003 et janvier 2006, dont 389 ont donné naissance à un enfant unique vivant. Le plan de suivi incluait la collecte de deux échantillons d'urine durant la grossesse (autour de 16 et 26 semaines d'aménorrhée), puis le recueil des urines de l'enfant à chaque visite annuelle entre les âges d'1 et 5 ans, et finalement à 8 ans, âge auquel différents paramètres anthropométriques étaient mesurés (taille, poids, tour de taille, pourcentage de masse grasse [impédancemétrie]) et un nouveau questionnaire était administré, complétant les données sociodémographiques et comportementales/de mode de vie recueillies à l'inclusion.

La visite de suivi finale a été complétée par 218 enfants (119 filles et 99 garçons). La prévalence du surpoids ou de l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] converti en z-score âge et sexe-spécifique atteignant ou dépassant le 85^e percentile) était de 26 %. Le z-score d'IMC moyen et les deux autres indicateurs d'adiposité considérés (tour de taille et pourcentage de masse grasse) étaient influencés par la modalité d'accouchement (valeurs plus élevées en cas de césarienne que d'accouchement par voie basse), l'âge

maternel, l'ethnicité, et les niveaux d'études et de revenu (valeurs plus élevées chez les enfants de mères jeunes, noires, et socio-économiquement défavorisées). Quatre autres covariables maternelles sélectionnées par la méthode des graphes orientés acycliques (le statut marital, l'IMC, la prise de compléments vitaminiques durant la grossesse et la concentration de cotinine sérique [marqueur du tabagisme]) ont été ajoutées au jeu de covariables contrôlées pour l'analyse de la relation entre l'exposition au triclosan et le z-score d'IMC. Un ajustement supplémentaire sur l'âge de l'enfant a été effectué pour les analyses avec les deux autres indicateurs d'adiposité.

Les auteurs ont distingué l'exposition actuelle (concentration urinaire à l'âge de 8 ans), en période prénatale (moyenne des deux mesures maternelles), et durant la petite enfance pour 212 participants avec au moins une mesure entre les âges d'1 et 5 ans (une : 14 enfants ; sinon moyenne de deux [$n = 24$], trois [$n = 33$], quatre [$n = 58$] ou des cinq [$n = 83$] mesures). Les concentrations maternelles étaient plus élevées (médiane : 15 ng/mL) que les concentrations chez l'enfant (valeurs médianes : 9 ng/mL [période 1-5 ans] et 10 ng/mL [à l'âge de 8 ans]).

PAS D'ASSOCIATION APPARENTE

Quelle que soit la période considérée, l'exposition au triclosan n'est pas associée aux indicateurs d'adiposité. Bien que l'effet modificateur du sexe ne soit pas significatif, la stratification fait apparaître une tendance unidirectionnelle (relation inverse entre l'exposition aux trois périodes et les trois indicateurs) dans la sous-population des filles. Sans atteindre le seuil de signification statistique, les estimations les plus fortes sont observées avec l'exposition prénatale après ajustement sur l'exposition ultérieure. La multiplication par 10 de la concentration urinaire maternelle moyenne (log-transformée et standardisée sur la créatinine) est ainsi associée à une diminution de 0,13 écart-type du z-score d'IMC (IC_{95} : - 0,42 à + 0,15), d'1,7 cm du tour de taille (- 4,2 à + 0,7) et de 0,6 % de la proportion de masse grasse (- 2,7 à + 1,3).

Les résultats sont robustes à plusieurs analyses de sensibilité : exclusion des enfants nés avec un faible poids pour

l'âge gestationnel ou de mères ayant eu une grossesse compliquée par une hypertension artérielle gravidique ou un diabète gestationnel, prise en compte de covariables supplémentaires (allaitement, indicateurs d'activité physique et de régime alimentaire construits à partir des réponses au questionnaire final [heures passées à regarder la télévision ou à jouer à l'extérieur et fréquence de consommation de fruits, légumes et poisson]). L'effet estimé de l'exposition prénatale ne varie pas notablement après ajustement sur les concentrations urinaires maternelles d'autres substances potentiellement obésogènes mesurées dans la cohorte : le bisphénol A, des phtalates (somme de quatre métabolites du diéthylhexylphtalate [DEHP], composés individuels [MBzP, MEP, MCPP, MnBP, MiBP]), l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et un polybromodiphényléther (PBDE-47).

COMMENTAIRES

L'article de Kalloo *et al.* est d'une remarquable qualité scientifique, probablement l'un des meilleurs publiés sur le sujet à ce jour. C'est un aboutissement d'efforts soutenus de la part des contributeurs (nombreuses publications antérieures sur le sujet), en particulier pour valider l'estimation de la dose interne de triclosan.

Bien sûr, l'étude n'est pas parfaite, aucune étude épidémiologique ne l'est. Les reproches que l'on peut lui faire sont d'abord une discussion insuffisante de la pauvreté des données de consommation des aliments, ce qui est gênant pour une étude qui s'intéresse à la masse grasse des personnes. Les auteurs l'admettent, mais ne vont pas plus loin, ils ne discutent pas dans quelle mesure cette faiblesse peut biaiser les résultats. Ils ne discutent pas non plus le fait que les critères d'inclusion des personnes dans l'étude sont très sélectifs, ce qui est méthodologiquement raisonnable mais aboutit à exclure de fait les segments les plus défavorisés de la population. Par exemple, les sujets ayant une connaissance insuffisante de l'anglais, qui sont en principe les plus défavorisés et les plus à risque d'obésité, sont exclus de l'échantillon. Il y a donc un potentiel problème de validité externe.

Les références mentionnées et discutées permettent par ailleurs de rappeler une évidence trop souvent oubliée : les processus se déroulant sur le temps long,

comme la constitution et l'évolution des masses grasses de l'organisme, ne peuvent être appréhendés valablement par des études transversales.

Au-delà de ses mérites scientifiques, l'article présente une particularité, le fait que les auteurs indiquent clairement que les résultats observés vont à l'encontre de leurs hypothèses de travail (« *Nous nous attendions à observer une adiposité plus marquée chez les enfants présentant des concentrations urinaires de triclosan plus élevées chez la mère ou dans la première enfance* »). L'équipe à l'origine de ces travaux a par ailleurs observé une association positive entre les concentrations urinaires de phtalates chez la mère et une altération du quotient intellectuel [1]. On peut saluer l'honnêteté intellectuelle et la rigueur de ces chercheurs.

L'ensemble soutient la conclusion que l'on ne peut se passer d'études épidémiologiques bien conduites et spécifiques à chaque composé (ou congénère) pour évaluer les dangers et les risques des perturbateurs endocriniens en population humaine.

Denis Bard

1. Factor-Litvak P, Insel B, Calafat AM, *et al.* Persistent associations between maternal prenatal exposure to phthalates on child IQ at age 7 years. *PLoS one* 2014 ; 9(12) : e114003.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Kalloo G¹, Calafat AM, Chen A, Yolton K, Lanphear B, Braun JM. Early life triclosan exposure and child adiposity at 8 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health* 2018 ; 17 : 24.

doi : 10.1186/s12940-018-0366-1.

¹ Department of Epidemiology, Brown University, Providence, États-Unis.

L'EXPOSITION AU DDT FAVORISE-T-ELLE L'OBÉSITÉ ? ANALYSE DE LA LITTÉRATURE SELON LE SYSTÈME GRADE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

Intégrant plusieurs niveaux de preuves issues d'études épidémiologiques et expérimentales, cette première évaluation rigoureuse des effets de l'exposition au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) sur le risque d'obésité selon le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) aboutit à le classer comme un agent obésogène présumé pour l'homme.

Après avoir été massivement utilisé au décours de la seconde guerre mondiale, l'insecticide organochloré « DDT » (mélange de trois isomères dont 85 % de *p,p'*-DDT) a été progressivement banni de la plupart des pays à partir des années 1970. Il reste employé principalement en Inde (où il est produit) et sur le continent africain pour la lutte antivectorielle, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) approuvant sa pulvérisation à l'intérieur des habitations pour réduire le risque de piqûre par des anophèles vecteurs du paludisme. Les quantités utilisées sont stables depuis l'adoption de la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants en 2001. Ce texte vise en particulier le DDT en raison de sa haute persistance dans l'environnement et de son potentiel élevé de bioaccumulation, qui s'appliquent également à ses métabolites lipophiles (principalement le *p,p'*-DDE) et expliquent la rémanence de l'exposition interne même dans les pays où il est interdit depuis plusieurs décennies.

Le DDT a récemment été classé dans le groupe 2A (agent probablement cancérigène pour l'homme) par le Centre



international de recherche sur le cancer (Circ : volume 113 des monographies publié en 2017). Il figure sur la liste des substances à toxicité reproductive et développementale de l'Agence de protection de l'environnement californienne (CalEPA), organisme d'appartenance de l'un des trois auteurs

de cet article. Leur objectif était d'évaluer dans la même perspective d'un classement catégoriel les preuves d'effets obésogènes du DDT, le nombre de publications à ce sujet ayant notablement augmenté depuis une dizaine d'années.

MÉTHODE

Les auteurs ont utilisé la méthodologie développée par le *National Toxicology Program Office of Health Assessment and Translation* (NTP/OHAT) dans son *Handbook for conducting a literature-based health assessment* pour appliquer l'approche GRADE à une question de santé-environnement (SE). Cette approche a été initialement conçue pour assortir les recommandations de pratique clinique d'un niveau de preuve, établi sur la base d'une analyse méthodique de la littérature (essais cliniques, études observationnelles ou d'intervention chez l'homme). Plusieurs publications récentes ont mis en lumière son intérêt pour accroître la transparence, la rigueur et la reproductibilité des décisions en SE. Le *Handbook* du NTP/OHAT, ainsi qu'un *Navigation Guide* élaboré par un groupe d'experts en SE (utilisé en support par les auteurs) délivrent une méthodologie adaptée à un matériel constitué d'études épidémiologiques et expérimentales.

La première étape consiste à attribuer un niveau de confiance élevé, modéré ou faible aux preuves disponibles en fonction du type d'étude. Du fait de leurs conditions expérimentales (exposition contrôlée, recueil des données, groupe témoin de comparaison), les rapports des études *in vivo* et *in vitro* sont dotés au départ d'un meilleur niveau de confiance (élevé) que ceux des études épidémiologiques (modéré). Les facteurs pouvant affecter dans un sens ou l'autre le niveau de confiance sont ensuite soigneusement passés en revue (en particulier : risque de biais [méthodologique et de publication], ampleur et précision des estimations, relation dose-réponse et cohérence entre populations ou modèles). À l'issue de ce processus *upgrading/downgrading*, le niveau de confiance initial peut être maintenu ou modifié.

SÉLECTION ET RÉPARTITION DES ÉTUDES

La consultation de trois bases bibliographiques (PubMed, Embase et Scopus) en mars 2015, puis en janvier 2016 pour une actualisation, a ramené 3 585 articles (en langue anglaise) dont 39 ont été conservés pour extraction et examen des données. Cette littérature comportait 13 études épidémiologiques, toutes prospectives (les études transversales ont été écartées en raison du potentiel de causalité inverse [influence de l'adiposité sur les taux circulants des composés lipophiles]), 19 études *in vivo* et sept études *in vitro*.

Après avoir évalué la pertinence de ces travaux pour répondre à leur question de recherche (« L'exposition au DDT favorise-t-elle l'obésité chez l'homme »), les auteurs

ont constitué deux groupes. Le premier – matériel probant principal – réunissait sept études épidémiologiques ayant utilisé une mesure standardisée de l'indice de masse corporelle (z-score d'IMC), aptes à une méta-analyse quantitative (les six autres, trop hétérogènes en termes de métrique et de méthode d'analyse statistique ont dû être écartées), ainsi que deux études chez le rongeur ayant évalué les effets de l'exposition au *p,p'*-DDT sur l'adiposité. Le second groupe – matériel d'appui – rassemblait les données extraites du reste des études expérimentales éclairantes d'un point de vue mécanistique (*endpoints* concernant l'homéostasie métabolique et énergétique, incluant mesures des adipocytokines circulantes et des lipides hépatiques et sanguins).

ÉVALUATION DU CORPUS PRINCIPAL

Les sept études épidémiologiques rapportaient (sous forme de coefficient de régression β) les effets de l'exposition au *p,p'*-DDE (prénatale six fois sur sept) sur le z-score d'IMC généralement mesuré entre les âges de 4 et 9 ans (plus tôt pour deux études ayant suivi la trajectoire pondérale de

nourrissons jusqu'à l'âge de 30 mois, et plus tard [à 20 ans] pour celle ayant mesuré l'exposition dans l'enfance [entre 8 et 10 ans]). Elles avaient inclus entre 114 et 788 participants et les principaux facteurs de confusion potentiels étaient contrôlés (IMC, âge, tabagisme et niveau d'études mater-

nels, parité, allaitement et un indicateur du statut socio-économique habituellement, autres variables [dont poids de naissance, activité physique, alimentation] plus rarement). Les concentrations sériques de *p,p'*-DDE avaient été déterminées selon des méthodes analytiques performantes (la plupart des études entraient dans le cadre de programmes de biosurveillance nationaux) et étaient très variables. La fourchette des concentrations était particulièrement large dans le sous-groupe des cinq études rapportant des valeurs ajustées sur les lipides sanguins (médiane allant de 1,1 ng/g dans une cohorte états-unienne à 2,7 µg/g dans une cohorte mexicaine). La méta-analyse aboutit à une association posi-

tive entre l'exposition et le z-score d'IMC : $\beta = 0,13$ (IC₉₅ : 0,01-0,25) par augmentation d'un log du niveau de *p,p'*-DDE. L'hétérogénéité est modérée ($I^2 = 39,5\%$), et ni le test d'Egger ni la représentation en *funnel plot* n'indiquent d'effet « *small-study* » significatif (tendance à la surévaluation de l'effet dans les études de petite taille).

Le processus *upgrading/downgrading* ne modifie pas le niveau de confiance initial, qui demeure modéré. Il dégrade d'élevé à modéré celui accordé aux preuves d'effets du *p,p'*-DDT sur l'adiposité fournies par les deux études *in vivo* dont l'une présente un risque de biais important dans un domaine.

JUGEMENT FINAL

Le corpus de preuves secondaire soutient modérément la plausibilité biologique d'un effet obésogène du DDT. Considérant l'ensemble, les auteurs proposent de classer le *p,p'*-DDT et le *p,p'*-DDE dans la catégorie des agents obésogènes présumés, c'est à dire la troisième catégorie sur quatre (inclassable, suspecté, présumé et connu).

Des besoins de recherche sont identifiés dans plusieurs domaines. Les auteurs souhaitent plus d'études avec suivi du z-score d'IMC qui constitue un critère de jugement plus pertinent que l'IMC ou la prévalence de l'obésité ou du surpoids. Ils regrettent de n'avoir pas disposé d'assez d'études pour réaliser des méta-analyses stratifiées qui auraient pu être informatives (selon le sexe, la fenêtre d'exposition, l'âge de la

mesure du z-score, l'ajustement des concentrations de DDE sur les lipides plasmatiques, etc.). Par ailleurs, ils préconisent une meilleure prise en compte des apports et dépenses énergétiques dans les futures investigations.

L'adiposité (plus appropriée que d'autres *endpoints* comme le poids) devrait être directement mesurée dans les études chez l'animal. L'expérimentation devrait s'efforcer d'explorer le rôle du système endocrinien (pour l'instant méconnu malgré une forte présomption d'implication) et de rechercher des perturbations de plusieurs axes (régulation glycémique, fonction thyroïdienne, voies oestrogénique et androgénique) pouvant être dues à l'exposition et favoriser un gain de masse grasse.

COMMENTAIRES

Dans l'augmentation mondiale de l'obésité, y a-t-il une place pour les obésogènes ?

Selon l'OMS, l'augmentation de la prévalence de l'obésité constatée depuis près de 50 ans est un problème majeur de santé publique avec son cortège de pathologies associées : diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires, cancer. L'étude publiée dans *The Lancet* en 2017 est pointée dans l'article sur « Obésité et facteurs environnementaux » du Yearbook d'ERS 2018 [1] : « À partir de 2 416 études portant sur 128, 9 millions d'enfants, adolescents et adultes, cette étude décrit les tendances mondiales de l'obésité de 1975 à 2016. Les résultats sont effarants. En 40 ans, la prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial, 11 % des hommes et 15 % des femmes sont obèses ».

Aux États-Unis, où cette question se pose de façon cruciale, l'augmentation de l'obésité dans toute la popu-

lation commence à la fin des années 1970 et est très brutale [2]. Elle concerne toutes les classes d'âge de 20 à 75 ans, les femmes comme les hommes ainsi que les différents groupes ethniques, ce qui semble exclure des explications comme la génétique. Parmi les causes mises en avant par Rodgers *et al.* dans un commentaire publié en 2018 dans *The Lancet* [3], des lois concernant l'agriculture des années 1970 aux États-Unis ont modifié profondément les pratiques agricoles avec une rapide augmentation de la productivité et l'apparition de surplus qu'il fallait écouler, d'où une augmentation des portions individuelles proposées aux Américains par l'industrie agro-alimentaire. D'après les auteurs, ce serait une des causes de l'évolution vers une alimentation industrialisée trop riche en sucres rapides (sirop de maïs largement

utilisé) et en gras responsable de cette « épidémie » [3]. Elle se retrouve également dans le reste du monde hors du contexte US, qui a malheureusement adopté les standards de l'alimentation industrialisée américaine. Cependant, si ces explications sont convaincantes, sont-elles les seules à prendre en compte pour expliquer l'augmentation de l'obésité infantile ? « *Le taux mondial d'obésité chez l'enfant et l'adolescent est passé de moins de 1 % en 1975 à 6 % chez les filles et presque 8 % chez les garçons en 2016* » [1].

Les articles de Cano-Sancho, Kalloo et Litchveld explorent d'autres explications proposées par les chercheurs qui considèrent que l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) *via* de très nombreux produits de consommation, et tout particulièrement pendant des périodes critiques de la vie fœtale, serait à prendre également en compte [4]. Cette hypothèse repose sur des arguments expérimentaux, les dioxines, retardateurs de flamme, certains pesticides dont le DDT, les phtalates, les polychlorobiphényles (PCB), les bisphénol A (BPA) et S (BPS), peuvent induire l'augmentation de poids et la différenciation des adipocytes chez des animaux de laboratoire [5]. Ces substances chimiques non intentionnelles ou ajoutées volontairement dans les produits de consommation (dont les aliments et les cosmétiques) ont été appelées « obésogènes ». Cependant la question reste ouverte de leur rôle réel dans l'augmentation mondiale de l'obésité des populations humaines et est l'objet de controverses très vives. Ces articles montrent que la réponse dans le domaine épidémiologique est très complexe pour un phénomène dont les causes sont à l'évidence

multiples. L'existence d'une imprégnation large de la population par un composé chimique n'est pas suffisante pour établir un lien avec l'obésité (exemple du triclosan). Mais certaines expositions anciennes pour des molécules pourtant interdites depuis des années peuvent être associées à l'obésité. C'est le cas du DDT, insecticide pourtant interdit dans la plupart des pays à partir de 1970 à cause de sa persistance biologique et environnementale, et qui est proposé comme obésogène présumé. Ce dernier exemple milite pour un effet intergénérationnel à travers une exposition fœtale. Ces articles montrent que la place des « obésogènes » dans l'augmentation mondiale de l'obésité est loin d'être claire même si on peut la suspecter pour certaines molécules. Il manque en particulier des explications causales permettant d'établir les mécanismes d'action qui vont d'une exposition à la prolifération des adipocytes.

En conclusion, « l'épidémie » mondiale d'obésité est associée à des causes multiples. Certaines sont prépondérantes et doivent être traitées en priorité en suivant les préconisations de l'OMS [1] : alimentation plus saine et diversifiée, modification des pratiques de l'industrie agroalimentaire, nécessité d'une activité physique régulière. Cependant le fait que certaines molécules puissent être « obésogènes » pose des questions de recherche fondamentale et appliquée qui doivent être soutenues dans les appels à projet de recherche et suivies de décisions institutionnelles claires pour les obésogènes avérés.

Francelyne Marano

Références

1. Ronga S. Obésité et facteurs environnementaux. In : *Yearbook ERS 2018*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2018.
2. Centre of Disease Control and Prevention. *National Health and Nutrition Examination Survey*. 2018. www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm
3. Rodgers A, Woodward A, Swinburn B, Dietz W. Prevalence trends tell us what did not precipitate the US obesity epidemic. *Lancet Public Health* 2018 ; 3(4) : e162-e163.
4. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, *et al*. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009 ; 49 : 868-913.
5. Le Magueresse-Battistoni B, Labaronne E, Vidal H, Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World J Biol Chem* 2017 ; 8(2) : 108-19.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Cano Sancho G¹, Salmon AG, La Merrill MA. Association between exposure to p,p'-DDT and its metabolite p,p'-DDE with obesity: integrated systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 :

096002. doi : 10.1289/EHP527

¹ Department of Environmental Toxicology, University of California, Davis, États-Unis.

CONCENTRATION SPERMATIQUE : ÉVOLUTION AU COURS DES QUATRE DERNIÈRES DÉCENNIES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Le sperme tend-il à s'appauvrir ? Afin d'éclaircir cette question qui reste débattue, 185 études fournissant des données de numération des spermatozoïdes dans des échantillons de sperme collectés entre 1973 et 2011 ont été rassemblées*. L'analyse de méta-régression indique qu'au cours de ces quatre décennies la concentration spermatique a diminué de plus de 50 % chez les hommes des pays occidentaux. La tendance à la baisse, au rythme d'1,4 % par an, ne montre pas de signe d'infléchissement sur la période la plus récente.

Publiée en 1992, une première méta-analyse de 61 études provenant de 20 pays (aux trois quarts occidentaux) rapportait une tendance linéaire à l'appauvrissement du sperme sur les cinq décennies précédentes [1]. Le nombre des spermatozoïdes était passé en moyenne de 113 millions par mL de sperme en 1940 à 66 millions/mL en 1990, soit une diminution de la concentration spermatique de 0,93 million/mL/an. Ce résultat était reproduit quasiment à l'identique (pente de la droite de régression « r » = -0,94 million/mL/an) dans une deuxième analyse selon la même méthode (régression linéaire simple), incluant un plus grand nombre d'études (101 au total, publiées entre 1934 et 1996, dont 54 reprises de la première sélection et 47 nouvelles) [2]. D'importantes différences régionales étaient mises en évidence, la tendance au déclin étant significative en Amérique du Nord (r = -0,80



[-1,37 à -0,24]), ainsi qu'en Europe (r = -2,35 [-3,66 à -1,05]), mais pas dans le groupe des autres pays (r = -0,21 [-2,30 à 1,88]) pour lesquels 23 études seulement étaient disponibles.

Cette nouvelle méta-analyse inclut des études publiées entre 1981 et 2013, rapportant les données d'analyses d'échantillons de sperme collectés entre 1973 et 2011 dans une population totale de 42 935 hommes. L'une des critiques formulées à l'encontre des travaux précédents (qui incluaient des études anciennes sur des échantillons dont la collecte remontait jusqu'en 1931) était l'absence de prise en compte de l'évolution des techniques de numération des spermatozoïdes. Seules les études mentionnant un comptage selon

1. PATHOLOGIES

la méthode de référence à l'hémocytomètre (recommandée par l'Organisation mondiale de la santé [OMS] depuis 1980) dans un échantillon obtenu par masturbation ont été retenues pour cette nouvelle méta-analyse. Les auteurs ont également rejeté les études dans des populations spécifiques (hommes infertiles ou hypofertiles, sélectionnés sur des caractéristiques du spermogramme, présentant des anomalies génitales, des pathologies particulières, professionnellement exposés à des agents pouvant affecter la fertilité, etc.). Les études dans des populations de candidats à la vasectomie ou au don de sperme ont été conservées uniquement si la qualité du sperme n'était pas un critère de sélection. Les très petites études (moins de 10 participants) ont été écartées.

Troubles de la reproduction et du développement

Des 7 518 articles (publications en anglais dans des revues à comité de lecture) présélectionnés sur la base de leurs résumés, 185 études rapportant 244 estimations de la concentration spermatique moyenne ont finalement été incluses.

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992 ; 305 : 609-13.

2. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 961-6.

ANALYSES DES TENDANCES TEMPORELLES

Les auteurs ont d'abord modélisé l'évolution dans le temps de la concentration spermatique ainsi que du compte total des spermatozoïdes (concentration spermatique x volume de l'éjaculat) par régression linéaire simple, sans ajustement mais avec pondération de l'estimation sur la taille de l'échantillon de population inclus dans l'étude. La tendance est identique pour les deux paramètres : baisse de 0,75 % par an en moyenne entre 1973 et 2011 et de 28,5 % au total sur l'ensemble de la période considérée.

Un modèle de méta-régression a ensuite été appliqué, avec pondération sur la précision de l'estimation et prise en compte de plusieurs facteurs de confusion potentiels : la fertilité (population connue pour être fertile ou population « tout venant » non sélectionnée sur la fertilité), la zone géographique (pays occidentaux [incluant les États d'Amérique du Nord et d'Europe, ainsi que l'Australie et la Nouvelle-Zélande] ou autres pays [d'Amérique du Sud, d'Asie et d'Afrique]), l'âge, la durée d'abstinence, le nombre d'échantillons analysés par participant, ainsi que divers éléments d'ordre méthodologique mentionnés dans les articles (relatifs à la sélection de la population, aux méthodes de laboratoire et aux méthodes statistiques). Le résultat (diminution de la concentration sper-

matique de 0,64 million/mL/an [-1,06 à -0,22]) est proche de celui obtenu avec le modèle de régression linéaire simple non ajusté ($r = -0,70$ [-0,72 à -0,69]).

Tenant compte de l'influence significative des covariables « fertilité » et « zone géographique », les auteurs ont procédé à des analyses par groupes. Les données les plus nombreuses (110 estimations) concernaient des hommes de pays occidentaux non sélectionnés sur leur fertilité. Leur méta-analyse montre un net déclin de la concentration spermatique (-1,38 million/mL/an [-2,02 à -0,74]) comme du compte total (-5,33 millions/an [-7,56 à -3,11]) entre 1973 et 2011. Celle des 65 estimations dans des populations dont le statut fertile était connu (*a priori* moins représentatives de la population générale) aboutit à des résultats plus modérés : -0,68 million/mL/an (-1,31 à -0,05) pour la concentration spermatique et -2,12 millions/an (-4,31 à 0,07) pour le compte total. Les méta-analyses dans le groupe des autres régions n'indiquent pas de tendance au déclin, mais les données sont limitées et la période d'observation est moins longue (39 estimations dans la population fertile et seulement 30 dans la population « tout venant » sur la base de spermogrammes réalisés à partir de 1986).

NÉCESSITÉ D'ÉTUDES EXPLORATOIRES

Sur la totalité de la période considérée, la concentration spermatique a chuté de 52,4 % (1,4 % par an en moyenne) et le compte total de 59,3 % (1,6 % par an) chez les hommes des pays occidentaux (populations non sélectionnées sur leur fertilité). Ces estimations apparaissent robustes à six analyses de sensibilité qui montrent toutes une diminu-

tion significative ($p < 0,01$) et marquée (plus d'1 million/mL/an) de la concentration spermatique. La restriction de la période d'observation aux années postérieures à 1995 (53 estimations) n'annonce pas le ralentissement de cette tendance, la pente semble même s'accroître : -2,06 millions/mL/an (-3,38 à -0,74).

1. PATHOLOGIES

Troubles de la reproduction et du développement

À l'échelle de la population, un déclin continu de la richesse du sperme se traduit par une proportion croissante d'hommes ayant un spermogramme dans des valeurs limites ou anormalement basses et des difficultés à procréer. Mais les implications pour la santé publique pourraient être plus larges. De récentes études indiquant que la qualité du sperme est un facteur prédictif de morbi-mortalité, incitent

à la considérer comme un marqueur sensible de la santé des hommes tout au long de leur vie, une sorte de « canari dans la mine de charbon ». Quels facteurs environnementaux liés à la vie moderne pourraient expliquer la dégradation de la qualité du sperme ? Pour les auteurs de cet article, il est urgent d'accélérer les recherches.

COMMENTAIRES

Cette étude obtient des résultats très comparables dans leur ordre de grandeur à ceux du travail effectué en 2012 à l'Institut de veille sanitaire (InVS, devenu depuis Santé Publique France) [1]. En effet, Rolland *et al.* avaient alors mis en évidence une diminution de la concentration spermatique de 1,9 % par an (32,2 % de 1989 à 2005) en France alors que Levine *et al.* montrent une réduction de 1,4 % par an (52,4 % au total de 1973 à 2011) dans les pays occidentaux. Or ces résultats convergents ont été obtenus sur des jeux de données et avec des méthodes très différentes : l'étude InVS était une analyse des spermogrammes effectués chez 26 609 hommes en France lors d'une première tentative de fécondation *in vitro* ou d'injection intracytoplasmique (ICSI) pour des couples dont la partenaire féminine présentait une stérilité tubaire totale (trompes bouchées ou absentes), ce qui permettait d'obtenir un échantillon sans *a priori* sur la fertilité du donneur. L'étude de Levine *et al.* est une méta-analyse portant sur 185 études rapportant les données de 42 935 hommes, non sélectionnés pour leur fertilité, ou déjà identifiés comme fertiles. Il est à noter que cette méta-analyse a également inclus des études réalisées ailleurs que dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe, Australie, Nouvelle-Zé-

lande), mais n'a pas mis en évidence dans ces « autres pays » un déclin similaire (peut-être en partie pour des raisons de limites méthodologiques).

Nous disposons désormais d'une série d'études (Levine *et al.*, Rolland *et al.* mais aussi les méta-analyses précédentes de Carlsen *et al.* et de Swan *et al.*) établissant de manière de plus en plus solide que la concentration spermatique (mais aussi d'autres indicateurs comme le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat ou encore la mobilité ou le pourcentage d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes) se détériore de manière très significative depuis plusieurs décennies au moins sur trois continents. Malgré de nombreuses hypothèses (perturbateurs endocriniens [PE], tabagisme maternel, régime alimentaire, sédentarité, chaleur, etc.), les causes de ce phénomène demeurent inconnues, et l'on ne peut que partager l'appel des auteurs à encourager la recherche étiologique dans ce domaine.

1. Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* 2013; 28: 462-70. doi: 10.1093/humrep/des415

Georges Salines

Cette brève est tirée de l'article suivant : Levine H¹, Jørgensen N, Martino-Andrade A, *et al.* Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017 ; 23 : 646-59.

doi: 10.1093/humupd/dmx022

¹ Braun School of Public Health and Community Medicine, Hadassah-Hebrew University, the Hebrew University Center of Excellence in Agriculture and Environmental Health, Jérusalem, Israël.

2.

CONTAMINANTS

EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PBDE SUR LES CAPACITÉS INTELLECTUELLES ET ATTENTIONNELLES DE L'ENFANT : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Cette revue particulièrement rigoureuse de la littérature conclut à l'existence d'une association entre l'exposition aux polybromodiphényléthers (PBDE) durant le développement et l'altération des capacités intellectuelles. En revanche, les preuves d'un effet sur les capacités attentionnelles sont limitées.

Si les troubles du neurodéveloppement et des apprentissages sont de mieux en mieux dépistés et diagnostiqués, ce progrès ne peut expliquer totalement l'augmentation actuelle de leur prévalence. Aux États-Unis, d'où provient cet article, un enfant (de 3 à 17 ans) sur six en souffrirait selon les réponses parentales à l'enquête de santé nationale 2006-2008.

La toxicité de l'environnement chimique pour le cerveau en développement est l'un des facteurs suspectés de jouer un rôle dans la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux. Les recherches portent en particulier sur les polybromodiphényléthers (PBDE) utilisés en tant que retardateurs de flamme dans la mousse de polyuréthane et les plastiques durs. Ces substances (famille chimique de 209 congénères) ne sont pas physiquement incorporés

aux matériaux (liés de façon covalente aux polymères) mais ajoutés (additifs) ; ils peuvent donc s'échapper relativement facilement des nombreux produits de la vie courante qui en contiennent parfois une quantité significative (matelas, canapés, produits de construction et d'ameublement, garnissage automobile, appareils électriques, équipements électroniques, etc.). Les PBDE (principalement les congénères 47, 99, 100 et 153) sont communément détectés dans la poussière domestique et l'organisme humain. Le taux de contami-

nation de la population états-unienne est particulièrement élevé du fait de l'ancienneté de leur utilisation (plus de 40 ans) et d'une réglementation moins sévère que dans d'autres pays. Des restrictions ou interdictions de production et d'utilisation sont en place depuis 2003, comme au Canada et dans l'Union européenne, mais les populations continue-



2. CONTAMINANTS

Perturbateurs endocriniens

ront probablement d'être exposées durant plusieurs décennies à ces substances biopersistantes et bioaccumulables.

Neuf revues de la littérature traitant du lien entre l'exposition aux PBDE (qui débute dès la vie *in utero*) et les troubles neuro-développementaux ont été publiées entre 2003 et 2016. Ce nouveau travail focalisé sur les capacités intellectuelles et

attentionnelles constitue toutefois la première revue systématique des études épidémiologiques réalisée suivant un *Navigation Guide* très rigoureux, dans l'objectif d'établir le niveau des preuves (équivalent du système GRADE [*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*] pour l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques à partir d'études cliniques).

SÉLECTION DES ÉTUDES

Les auteurs ont effectué une recherche (sans restriction de langage ni de date initiale de publication, arrêtée au 26 septembre 2016) dans les bases de données PubMed, ISI Web of Science, Biosis Previews, Embase, Google Scholar et Toxline, complétée par une recherche dans la littérature « grise », visant en particulier à évaluer le biais de publication. Des 2 540 publications identifiées, 15 articles publiés entre 2009 et 2016 ont finalement été retenus, répondant aux critères suivants : étude originale avec mesure des concentrations de PBDE (congénères individuels ou leurs sommes) dans un échantillon biologique ; évaluation quantitative de l'intelligence des enfants (quotient intellectuel [QI]) et/ou de leurs capacités attentionnelles (diagnostic de trouble déficit de l'attention/hyperactivité [TDAH] en particulier) ; compa-

raison entre groupes « exposé » et « témoin » (niveau de contamination moindre) ou estimation de l'effet de l'exposition dans la fourchette des valeurs du biomarqueur pour la population étudiée.

Les 15 études avaient inclus un total de près de 3 000 paires mères-enfants (la plus petite comptait 35 participants et la plus vaste 622) et toutes avaient mesuré les PBDE dans le sang (maternel, du cordon ou de l'enfant) ou le lait maternel et ajusté les concentrations sur le contenu lipidique. L'âge maternel, le sexe de l'enfant, la parité et diverses covariables d'ordre socio-économique avaient généralement été contrôlés. La population était états-unienne (neuf études), taïwanaise (trois études) ou européenne (Espagne et Pays-Bas : respectivement deux et une études).

PREUVES SUFFISANTES D'UN EFFET SUR LE QI

Dix études de cohortes (dont neuf prospectives et une analyse rétrospective) rapportaient des données exploitables pour apprécier le lien entre l'exposition développementale aux PBDE et l'altération des capacités intellectuelles. Les enfants avaient été évalués entre les âges de 3 et 8 ans par différents tests adaptés à l'âge (*Bayley Scales of Infant Development* [BSID], *Mullen Scales of Early Learning* [MSEL], *Full Scale IQ* [FSIQ] ou *McCarthy Scales of Children's Abilities* [MSCA]). Les auteurs ont estimé pour chaque étude le risque de biais dans neuf domaines : sélection de la population, constitution des groupes, méthode d'évaluation de l'exposition, méthode de mesure de l'intelligence, contrôle des facteurs de confusion potentiels, complétude des données, exhaustivité des résultats, conflits d'intérêts, autre. Ce risque a été jugé faible, sinon (plus rarement) probablement faible, dans tous les domaines pour quatre des cinq études ayant mesuré le QI d'enfants âgés d'au moins 4 ans (outils utilisés : FSIQ ou MSCA). La cinquième a été moins bien notée dans un domaine (données manquantes : risque de biais probablement élevé). L'évaluation des études dans lesquelles le QI avait été mesuré chez des enfants plus jeunes était globalement moins

satisfaisante, mais le risque de biais n'a été estimé élevé que dans un seul domaine pour une seule étude.

La littérature a ensuite été considérée dans son ensemble pour estimer la qualité puis la force des preuves d'un lien entre l'exposition aux PBDE et l'altération du QI. En plus du risque de biais, sept critères ont été considérés pour la qualité : la pertinence des études pour répondre à la question d'intérêt, la cohérence des estimations, leur précision, la probabilité de biais de publication, l'ampleur de l'effet, la tendance dose-réponse et l'influence potentielle de facteurs de confusion résiduels. La qualité globale a été jugée modérée. Deux autres critères ont été pris en considération pour estimer la force des preuves : la constance de la direction de l'association et le niveau de confiance (probabilité que de nouvelles études viennent remettre en cause les conclusions ou que d'autres données viennent atténuer la conviction et renforcer l'incertitude). Les preuves d'un effet délétère de l'exposition aux PBDE sur le QI ont été finalement jugées suffisantes, sur la base des catégories du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (preuves suffisantes, limitées, insuffisantes/inadéquates ou preuve d'absence de toxicité).

Quatre des cinq études ayant évalué le QI d'enfants âgés d'au moins 4 ans étaient suffisamment comparables (notamment par la mesure du BDE-47 dans le sang maternel ou du cordon) pour une méta-analyse. Son résultat soutient une relation dose-réponse : l'effet d'une multiplication par 10 de l'exposition est une diminution de 3,7 points du QI (IC₉₅ : 0,83-6,56 ; I² = 0 %). Pour que ce résultat ne soit plus statistiquement significatif, la méta-analyse devrait inclure une étude rapportant une association positive entre l'exposition aux PBDE et le QI, dans laquelle l'effet estimé d'une multiplication par 10 de l'exposition serait un gain de 0,69 points de QI, avec un intervalle de confiance allant de -3,82 à 5,20. Les auteurs estiment très improbable qu'une telle étude, si elle existait, n'ait pas été publiée.

Une méta-analyse n'a pas pu être effectuée pour les capacités attentionnelles, qui avaient été évaluées dans neuf études (huit prospectives et une transversale) trop peu comparables. L'ensemble était de qualité modérée et les preuves d'une association entre l'exposition aux PBDE et le TDAH ou

les difficultés d'attention ont été jugées limitées à l'issue de la même démarche que pour le QI. Les résultats des études étaient hétérogènes et en cas d'association positive, le rôle du hasard ou l'influence de biais et de facteurs de confusion non contrôlés ne pouvait pas être raisonnablement écarté.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Lam J¹, Lanphear BP, Bellinger D, *et al.* Developmental PBDE exposure and IQ/ADHD in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125(8) : 086001.

doi : 10.1289/EHP1632

¹ Program on Reproductive Health and the Environment, University of California, San Francisco, États-Unis.

EXPOSITION PRÉNATALE AU BISPHÉNOL A ET ÉVALUATION COMPORTEMENTALE ET COGNITIVE À L'ÂGE DE 3 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Contribuant à étoffer une littérature naissante, cette étude dans une cohorte de naissances canadienne retrouve une influence du sexe sur l'association entre l'exposition prénatale au bisphénol A et le comportement des enfants âgés de 3 ans. L'analyse balayant de nombreux scores issus d'une batterie de tests comportementaux et cognitifs aboutit toutefois à de rares résultats notables.

En perturbant la synthèse, l'action, le transport ou le métabolisme de substances critiques pour le développement cérébral (hormones thyroïdiennes et sexuelles, neurotransmetteurs), l'exposition prénatale au bisphénol A (BPA) pourrait augmenter le risque de troubles neurocomportementaux chez l'enfant. Cette hypothèse est soutenue par certaines études chez le rongeur (mais pas toutes), qui suggèrent que l'impact de l'exposition gestationnelle diffère selon le sexe. Quelques études épidémiologiques de taille modeste (dans des échantillons de 137 à 438 enfants) indiquent également un effet modificateur du sexe. Lorsqu'elle existe, l'association entre les concentrations urinaires maternelles de BPA et les symptômes d'internalisation (retrait, somatisation, mani-

festations anxiodépressives) ou les troubles de type déficit d'attention avec hyperactivité est généralement, mais pas constamment, plus forte chez les garçons que chez les filles.

Avec une population plus vaste que précédemment, cette nouvelle étude dispose d'une meilleure puissance statistique pour examiner l'influence du sexe. Par ailleurs, elle comble le manque de données relatives à l'impact de l'exposition prénatale au BPA sur les capacités cognitives. En revanche, elle présente la faiblesse habituelle de l'évaluation de l'exposition, qui repose ici sur une mesure unique de la concentration de BPA dans l'urine maternelle collectée en début de grossesse (entre 5 et 15 semaines d'aménorrhée et en moyenne à 12,1 semaines).

POPULATION ET ÉVALUATIONS NEUROCOMPORTEMENTALES

La cohorte prospective MIREC (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*) a été constituée entre 2008 et 2011 par l'inclusion de 1 983 habitantes de 10 villes du Canada au premier trimestre de leur grossesse, qui ont donné naissance à 1 910 enfants uniques vivants. Le taux de participation à l'évaluation comportementale organisée autour des 3 ans de l'enfant (âge moyen : 3,4 ans) était de 46,9 % (896 enfants).

Le questionnaire soumis aux parents (envoyé par courrier et disponible sur une plateforme Internet) incluait le *Behavioral Assessment System for Children-2* (BASC-2), un outil à 134 items permettant d'établir trois scores (symptômes internalisés, externalisés [manifestations agressives et troubles de la conduite] et totaux [*Behavioral Symptom Index* – BSI]) et d'explorer huit dimensions du comportement (hyperactivité,

2. CONTAMINANTS

Perturbateurs endocriniens

agressivité, anxiété, dépression, somatisation, attention, comportement atypique et attitude renfermée). Le BASC-2 était complété par deux échelles (mémoire de travail et capacité de planification : 27 items) du *Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool* (BRIEF-P) développé pour mesurer les fonctions exécutives.

L'évaluation a été approfondie pour un sous-échantillon de 544 enfants par l'administration à domicile du *Weschler Preschool and Primary Scales of Intelligence-III* (WPPSI-III) mesurant les capacités cognitives : quotient intellectuel [QI]

global et ses sous-dimensions verbale et de performance), ainsi que d'un test de reconnaissance visuelle des émotions faciales. Des conditions optimales (environnement calme, bien éclairé, absence de distraction et d'interruption) étaient recherchées par les investigateurs entraînés à ces évaluations. La visite à domicile incluait l'administration aux parents du *Social Responsiveness Scale-2* (SRS-2 : 65 items) qui mesure les comportements sociaux (motivation, présence, qualité de l'interaction et de la communication) et leur restriction (traits autistiques sur la base des critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [DSM V]).

ANALYSES STATISTIQUES

L'article rapporte les effets d'un doublement de la concentration urinaire maternelle de BPA sur les différents scores comportementaux et cognitifs, estimés dans un modèle ajusté sur les covariables associées à la fois à la concentration urinaire et à au moins un score dans un graphe orienté acyclique. Les informations avaient été recueillies durant la grossesse pour certaines covariables (âge maternel, origine ethnique, niveau d'études, statut marital et vis-à-vis de l'emploi, consommation de tabac et d'alcool, supplémentation vitaminique et parité) et au moment de l'évaluation de l'enfant pour les autres (durée de l'allaitement exclusif, niveau de stress [sur la base d'un questionnaire standardisé], symptômes dépressifs [score sur l'échelle *Center for Epidemiological Studies Depression*], actes délinquants auto-rapportés au cours de la vie adulte). Trois analyses de sensibilité ont été réalisées, avec un ajustement moindre (uniquement sur les covariables recueillies durant la grossesse) ou supplémen-

taire pour les enfants visités à domicile (mode de garde et quantité/qualité des soins et des stimulations [sur la base des réponses au questionnaire *Home Observation for the Measurement of the Environment* – HOME]) ou pour la population totale (concentration urinaire maternelle de trois monoesters de phtalates à chaînes courtes et de trois métabolites du di-2-éthylhexylphtalate).

La population analysable (données complètes) variait selon les scores, qui avaient pu être établis pour 803 (anxiété [BASC-2]) à 812 enfants (attention [BASC-2] et capacité de planification [BRIEF-P]) sur la base des réponses parentales au questionnaire auto-administré. Les données permettant de mesurer le QI étaient complètes pour 541 enfants, le test de reconnaissance des émotions faciales était exploitable pour 497 enfants et le SRS-2 avait été complètement rempli par les parents de 537 enfants.

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

L'étude indique un effet délétère de l'exposition prénatale au BPA sur de rares aspects du comportement évalué par le BASC-2, uniquement chez les garçons. Ainsi, l'effet estimé d'un doublement de la concentration urinaire est une augmentation moyenne de 0,6 point du score de somatisation (IC_{95} : 0-1,2) alors qu'une baisse de ce score (-0,5 point [-1 à 0]) est observée chez les filles (p pour l'interaction entre le BPA et le sexe = 0,0063). Le score d'internalisation tend à augmenter chez les garçons (+0,5 point [-0,1 à 1,1]) et à baisser chez les filles (-0,2 point [-0,7 à 0,3]), mais l'effet modificateur du sexe n'est pas statistiquement significatif (p = 0,08). Il l'est en revanche pour les résultats du BRIEF-P : chez les garçons, le doublement de la concentration urinaire est associé à une altération des fonctions exécutives sollicitant

la mémoire de travail (se traduisant par l'augmentation d'1 point du score [0,3-1,7]), ainsi qu'à une tendance à l'altération de la capacité de planification (+0,6 point [-0,1 à 1,2]), tandis qu'une tendance en sens inverse (meilleur fonctionnement) est observée chez les filles (p pour l'interaction entre le BPA et le sexe = 0,0009 et 0,0258 respectivement).

Le seul autre résultat notable est l'association avec le comportement social (moins bon score total au SRS-2 : +0,3 point [0 à 0,7]) sans influence significative du sexe. Aucun effet sur le QI n'est mis en évidence.

Étant donné l'importante variabilité intra-individuelle des concentrations urinaires de BPA (dont la demi-vie est inférieure à six heures), une détermination unique entraîne un risque élevé d'erreurs de classement quant à l'exposition.

Ce biais non différentiel peut empêcher la détection d'associations statistiquement significatives, atténuer l'ampleur de l'estimation et expliquer en grande partie l'hétérogénéité de la littérature. Les auteurs soulignent que l'enjeu est important pour l'exploration des effets comportementaux de l'exposition *in utero* au BPA : un effet même subtil à l'échelle individuelle peut avoir des conséquences non négligeables à l'échelle de la population. Des approches visant à limiter l'influence du biais de classement doivent être développées (dosages répétés du biomarqueur dont au moins 10 seraient nécessaires selon une étude de simulation, méthodes correctives des erreurs de mesure, etc.). L'autre axe majeur pour la suite des investigations est la recherche de fenêtres de sensibilité. La mesure de l'exposition durant le premier trimestre de la grossesse n'est pas forcément la plus pertinente et la période post-natale mériterait peut-être considération.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Braun JL¹, Muckle G, Arbuckle T, *et al.* Associations of prenatal urinary bisphenol A concentrations with child behaviours and cognitive abilities. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125(6) : 067008.

doi : 10.1289/EHP984

¹ Department of Epidemiology, Brown University, Providence, Rhode Island, États-Unis.

PRODUCTION D'HYDROCARBURES NON CONVENTIONNELS : IDENTIFICATION DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES À ACTIVITÉ ENDOCRINIENNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Partant d'une liste *a priori* non exhaustive des polluants atmosphériques générés par l'exploitation de gisements d'hydrocarbures non conventionnels aux États-Unis, les auteurs de cette étude en identifient 34 susceptibles de perturber l'activité hormonale. Tout en invitant la communauté scientifique à s'appuyer sur leur travail pour étoffer l'information, ils appellent à ne pas perdre de temps dans la mise en place de mesures protectrices pour les populations riveraines de ces installations polluantes en pleine expansion.

Avec l'avancée des techniques de forage horizontal et de fracturation hydraulique, la production d'hydrocarbures non conventionnels (HNC : pétrole et gaz prisonniers de la roche-mère) s'est considérablement développée au cours de la dernière décennie, en particulier aux États-Unis où près de 18 millions de personnes vivent à moins d'1 mile (1,6 km) d'un puits selon une récente estimation.

Cette population est la première exposée à un mélange de polluants atmosphériques provenant de la plateforme d'exploitation, où de nombreux produits chimiques sont utilisés (comme solvants, surfactants, détergents, biocides, etc.) dans le procédé d'extraction des HNC et pour l'entretien de l'installation, sans compter les émissions des effluents (liquide



de fracturation remontant du puits) et les composés volatils d'hydrocarbures. Montrant une relation entre la proximité d'un puits ou leur densité en une zone donnée et l'incidence de troubles de la reproduction et du développement dans la population alentour, une littérature épidémiologique naissante appuyée par des études *in vitro* et dans des modèles animaux indique la présence de substances à activité endocrinienne au sein du mélange de polluants. L'objectif de ce travail était de les identifier.

DÉMARCHE SUIVIE

Dans un premier temps, les auteurs ont balayé la littérature à la recherche d'articles rapportant la mesure de polluants atmosphériques associés à la production d'HNC (exploitations installées aux États-Unis, mesures effectuées sur site ou à proximité). Deux bases de données bibliographiques (PubMed et Web of Science) ont été interrogées jusqu'en juin 2016, permettant de retrouver 43 articles pertinents (en langue anglaise, publiés dans des revues à comité de lecture) donnant accès à cinq articles supplémentaires listés en références. Les 48 publications mentionnaient plus de 200 polluants appartenant à diverses familles incluant les alcanes/alcènes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), le groupe des BTEX (benzène, éthylbenzène, toluène et xylène) et les aldéhydes. Cent six substances étaient signa-

lées dans au moins deux articles, dont 20 dans 10 rapports et plus. Respectivement 56 et 54 % des études mentionnaient la présence d'éthane et de benzène.

Après avoir établi la liste des substances identifiées dans l'air des zones de production d'HNC, les auteurs l'ont croisée avec celle des perturbateurs endocriniens potentiels de la base de données de l'*Endocrine Disruption Exchange* (TEDX), organisation non gouvernementale d'appartenance des auteurs fondée par Theo Colborn. Vingt-six polluants y étaient déjà répertoriés dont cinq des 20 rapportés avec la plus grande fréquence. Une recherche complémentaire a été effectuée dans PubMed pour les 15 autres, permettant d'identifier huit substances satisfaisant au critère d'inclusion dans la base TEDX (au moins une étude indiquant une activité endocrinienne).

POLLUANTS PARTICULIÈREMENT PRÉOCCUPANTS

Les preuves d'activité endocrinienne disponibles pour les 34 substances de la liste finale ont été classées en directes (impact sur la production d'hormones, mimétisme hormonal, inhibition d'une voie de signalisation) ou indirectes (perturbations d'un processus physiologique, notamment développemental, sous dépendance hormonale). Des preuves à la fois directes et indirectes étaient réunies pour 19 substances dont celles formant le groupe des BTEX qui retiennent l'attention par rapport aux substances de la famille des HAP, également

représentées dans les deux catégories mais moins fréquemment détectées autour des installations. Un autre composé aromatique monocyclique, le styrène, peut également être considéré comme particulièrement préoccupant en raison à la fois de sa fréquence de détection et de l'étendue de son activité perturbatrice endocrinienne potentielle (hormones thyroïdiennes, progestérone et glucocorticoïdes) au-delà des preuves existantes pour les BTEX (activité œstrogénique, androgénique et perturbation de la stéroïdogénèse).

POINT DE DÉPART POUR D'AUTRES TRAVAUX

Les auteurs engagent à considérer leur étude comme une base d'orientation pour des recherches dans les populations et dans la faune sauvage autour des sites de production d'HNC, visant à établir l'impact possible de l'exposition à des polluants atmosphériques à activité endocrinienne. Ils incitent par ailleurs à la réalisation de revues systématiques des effets sanitaires des polluants les plus fréquemment détectés, pour ceux dont la toxicité est méconnue, ce qui n'est pas le cas des BTEX, du styrène ou encore du naphtalène, parmi les substances les plus régulièrement mentionnées dans les articles examinés.

Cette littérature ne couvre que partiellement la gamme des émissions associées à l'activité de production d'HNC.

Les données existantes sont en effet centrées sur les polluants visés par le *Clean Air Act* (ces *hazardous air pollutants* représentaient 28 des 34 substances de la liste finale) pour lesquels des méthodes de détection et de mesure standardisées existent. Les données manquent pour d'autres polluants moins surveillés en routine et moins faciles ou plus coûteux à mesurer.

S'il est nécessaire de compléter l'information, les auteurs estiment qu'il serait déraisonnable de reporter l'application de mesures visant à protéger la santé des populations résidant autour des sites.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Bolden AL¹, Schultz K, Pelch KE, Kwiatkowski CF. Exploring the endocrine activity of air pollutants associated with unconventional oil and gas extraction. *Environ Health* 2018 ; 17(1) : 26.

doi : 10.1186/s12940-018-0368-z.

¹ The Endocrine Disruption Exchange (TEDX), Eckert, États-Unis.

EXPOSITIONS NUISIBLES À LA SANTÉ DES ENFANTS : QUELS SUJETS ABORDER ET COMMENT EN PARLER EN PRATIQUE PÉDIATRIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Cette publication de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) constitue un guide pour les pédiatres et autres professionnels de la santé au contact des enfants. Listant les sujets de préoccupation prioritaires à aborder au cours d'une consultation parmi les expositions domestiques, alimentaires et communautaires, elle fournit aux praticiens des messages clés à délivrer aux familles ainsi que des ressources documentaires utiles à la prévention ou à la réduction des expositions environnementales néfastes.

À l'heure où les grands titres des médias alertant sur la dernière menace pour la santé des enfants sont à portée de clic des parents, la boussole médicale est particulièrement nécessaire. Aux pédiatres, eux-mêmes surchargés d'informations et bien souvent de travail, de distinguer les sujets qui méritent réellement l'attention. En un siècle, leur pratique a radicalement changé aux États-Unis, comme dans d'autres pays industrialisés, et elle continue d'évoluer rapidement. Le fléau des maladies infectieuses a laissé la place à une « nouvelle morbidité pédiatrique », formée de conditions pathologiques chroniques telles que l'asthme, les allergies, l'autisme, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité et l'obésité. L'augmentation de l'incidence de ces pathologies n'est pas complètement expliquée et la



participation d'expositions environnementales est souvent évoquée.

En pratique, il est impossible pour un médecin d'inventorier les expositions d'un enfant lors d'une, ou même de plusieurs, consultation(s). Pour en rester aux produits chimiques, plus de 80 000 substances composent ceux actuellement sur le marché aux États-Unis, les données relatives à leur toxicité pour les fœtus, les nourrissons et les enfants manquant dans la plupart des cas. Le praticien doit exercer sa perspi-

cacité en fonction, notamment, du profil des familles qui viennent le consulter et de l'âge de l'enfant. Les familles économiquement défavorisées et les minorités ethniques et sociales constituent généralement des groupes de populations à haut risque d'expositions variées. Les enfants dont les parents sont travailleurs agricoles, migrants, consommateurs de drogues ou souffrent de maladies mentales, doivent aussi attirer l'attention. Même si l'objet de la consultation peut être chargé et que les demandes sont nombreuses et pressantes, le médecin doit trouver le temps de dépister une situation à risque et de délivrer les conseils adéquats.

Les enfants ne sont pas des adultes miniatures : leur zone respiratoire est plus proche du sol, leur fréquence respiratoire est plus rapide, ils consomment préférentiellement certains aliments, portent à leur bouche ce qu'ils ont ramassé avec leurs mains, etc. Leurs organes sont en construction et ils ont devant eux de nombreuses années d'existence pour développer des problèmes de santé consécutifs à des expositions précoces. S'assurer que l'environnement dans lequel ils vivent, apprennent, mangent, jouent et dorment soit sain, porte le potentiel de grands bénéfices à long terme.

PANORAMA DES EXPOSITIONS CONSIDÉRÉES

Au rang des expositions domestiques sont traités la pollution de l'air intérieur, la fumée de tabac, le radon, les moisissures et les pesticides. Au chapitre des expositions alimentaires et *via* l'eau de boisson, le document couvre le mercure dans le poisson, la contamination de l'eau des puits, ainsi que les phtalates et le bisphénol A représentant la problématique des perturbateurs endocriniens. La dernière section, sur les expositions extérieures et communautaires, aborde l'environnement scolaire et les contaminants professionnels rapportés à la maison par un parent, mais elle est surtout focalisée sur les dangers de l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) et aux volumes sonores élevés.

Chaque sujet est traité de manière concise, claire et efficace, selon une structure en deux parties : synthèse de la problé-

matique et messages clés pour prévenir ou réduire l'exposition (sous forme d'une liste à puces). S'y ajoutent parfois des critères d'orientation et/ou des éléments d'interrogatoire permettant de repérer les enfants à haut risque d'exposition. Pour certains sujets (tabagisme passif, radon, plomb, mercure, UV, bruit), à la fois la connaissance du risque et sa certitude sont élevées, et les recommandations sont bien établies, alors que ce n'est pas le cas pour les expositions chimiques. Le document, qui se veut pédagogique et utile, propose alors de délivrer des conseils de prudence et de bon sens (par exemple préférer les produits frais aux aliments transformés ou en conserve, éviter d'exposer les contenants alimentaires en plastique à une forte chaleur et choisir des bouteilles en verre plutôt qu'en plastique pour les perturbateurs endocriniens).

CONSEILS DE COMMUNICATION

Les auteurs conviennent qu'il peut être difficile, pour un professionnel de la santé, de discuter de risques environnementaux, surtout en l'absence de certitude scientifique ou lorsqu'il s'agit de convaincre un adolescent des méfaits de la cigarette, des bancs à UV et de la musique forte. Ils recommandent d'une manière générale de préparer le discours à l'avance, d'utiliser un langage facilement compréhensible par l'interlocuteur, des points de comparaisons parlants, et de formuler les messages de manière positive. L'un des sujets de la dernière section – l'importance de l'environnement naturel pour la santé – s'y prête particulièrement. Certaines situations, par exemple l'observation d'un enfant occupé à un jeu bruyant dans la salle d'attente, fournissent l'opportunité de délivrer un message préventif.

Si les parents peuvent souvent prendre des mesures pour réduire les expositions de leurs enfants, les interventions les plus efficaces au plan de la santé publique résultent de décisions à plus haut niveau, comme l'interdiction de fumer dans les lieux recevant du public ou le bannissement du plomb dans l'essence. Le document engage finalement les professionnels de la santé à l'action politique, en les incitant à sensibiliser les décideurs locaux et étatiques aux problèmes de santé ayant une composante environnementale auxquels ils sont fréquemment confrontés dans leur pratique. Ainsi qu'au changement climatique, qui menace particulièrement les enfants.

COMMENTAIRES

Dans les pays industrialisés, la population est soumise en permanence – ou a accès très facilement – à une masse d'informations sur les dangers auxquels elle est exposée dans son environnement ou par son alimentation. Ces informations sont le plus souvent incomplètes et simplistes et deviennent anxiogènes fautes de perspectives claires de prévention. Or si certaines expositions sont subies, et dans ce cas les réduire suppose une action politique de la collectivité, d'autres sont choisies et relèvent alors de la responsabilité individuelle, même si le singulier reste toujours lié au collectif. Chacun est tenu alors d'adopter pour ce qui le concerne des attitudes proactives : se renseigner sur les dangers des produits utilisés, et, si nécessaire, prendre les dispositions individuelles pour limiter les possibilités d'exposition dans son environnement domestique (y compris alimentaire), communautaire ou professionnel. Parmi les populations les plus vulnérables, les femmes enceintes par exposition du fœtus, les femmes allaitantes, les nouveau-nés, les jeunes enfants avant 3 ans, et les enfants et adolescents en période de pré-puberté et puberté constituent une priorité légitime de santé publique. Il est donc normal que les professions de santé au service de ces populations se préoccupent enfin d'acquérir une compétence de médecine environnementale, le plus souvent absente de leur cursus de formation, qui leur permette de délivrer aux familles en charge d'enfants, en réponse à leurs inquiétudes, des messages clés concrets, clairs et fiables ainsi que des ressources documentaires de référence visant à la prévention ou à la réduction des expositions environnementales nocives les plus certaines.

Cet article montre le résultat du travail réalisé dans ce but pour l'Académie américaine de pédiatrie (lire attentivement le tableau 3) avec le soutien financier et intellectuel des principales agences sanitaires et environnementales des États-Unis. À titre d'exemple, parmi d'autres, un guide pratique de prévention analogue, *Les mille premiers jours de la vie*, a été réalisé en France en 2017 à l'initiative d'une association de pharmaciens

d'officine (PHARMAPPIC, <http://www.appicsante.org/nos-actions/pharmappic>) et d'une association professionnelle sur l'alimentation du jeune enfant (Le grand forum des tout-petits, www.legrandforumdestoutpetits.fr), avec des moyens considérablement plus faibles et le seul soutien externe de la Société française de santé et environnement (SFSE) pour la santé environnementale. Dans ces deux cas, un travail universitaire et un travail associatif de même but, la priorisation des messages de santé délivrés n'est pas explicitée. En dehors des grandes priorités universelles de santé publique, l'alcool et le tabac, c'est en effet un exercice délicat qui ne peut découler d'une analyse comparée rigoureuse des risques, d'ailleurs scientifiquement impossible en raison de l'hétérogénéité des niveaux de preuve de causalité et de la complexité des interactions entre agents nocifs et entre sources d'exposition. De plus cette priorisation peut varier avec le contexte local socio-économique et donc épidémiologique, mais surtout elle reste soumise aux « préférences collectives » de la société considérée, qui s'expriment par ce qu'on appelle le « bon sens » en application du principe universel de prudence. C'est ainsi que dans ce guide américain d'éducation pour la santé le risque chimique prioritaire porte uniquement sur le plomb, bien sûr, sur les pesticides dans l'air intérieur – qu'il suffit d'éviter d'utiliser au même titre que les solvants volatils, et à la surface des fruits et légumes – qu'il suffit de laver, et enfin sur les perturbateurs endocriniens, mais uniquement dans les emballages alimentaires (oubliés les retardateurs de flamme dans les articles de puériculture et les parabènes additifs des cosmétiques et des aliments). La présence possible de substances à effets cancérigènes mutagènes reprotoxiques (CMR) dans certains produits de consommation courante n'est pas évoquée, et aucune information sur l'étiquetage renseignant sur les dangers n'est rappelée. Et, pour finir par une note d'humour, les antibiotiques dans la viande ou les végétaux OGM ne sont pas signalés comme expositions alimentaires à éviter...

Jean Lesne

Cette brève est tirée de l'article suivant : Galvez MP¹, Balk SJ. Environmental risks to children: prioritizing health messages in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2017; 38: 263-79.

doi: 10.1542/pir.2015-0165

¹ Departments of Environmental Medicine and Public Health and Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, États-Unis.

RÉSIDUS DE PESTICIDES AGRICOLES RAPPORTÉS À LA MAISON : UNE SOURCE D'EXPOSITION IMPORTANTE POUR LES ENFANTS ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

La contamination des logements représente une source d'exposition chronique aux pesticides non négligeable pour les enfants d'agriculteurs selon cette première synthèse de la littérature sur le sujet. Les facteurs susceptibles d'influencer le niveau de l'exposition sont passés en revue. Les auteurs appellent à promouvoir l'adoption de comportements simples pour limiter l'introduction de résidus de pesticides au domicile familial.

Les enfants sont plus vulnérables aux effets toxiques des pesticides que les adultes du fait d'une moindre capacité de détoxification et d'élimination des xénobiotiques et d'une plus grande sensibilité des organes en développement. Ils peuvent par ailleurs être exposés à des niveaux plus élevés que les adultes en population générale, par leurs activités (comme les jeux au sol favorisant les contacts avec des résidus de pesticides présents dans la poussière domestique et l'ingestion de poussières par comportement main-bouche) et leur alimentation (qui peut être moins variée que celle des adultes et comporter plus de produits contenant des résidus de pesticides comme les fruits, les jus de fruits et le lait). De plus, les quantités quotidiennes d'aliments et d'eau ingérés, ainsi que d'air inhalé, sont plus importantes que celles des adultes proportionnellement à la masse corporelle.

Des publications récentes provenant des États-Unis (ce qui est aussi le cas de cet article de revue) indiquent que les enfants résidant dans des régions agricoles sont nettement plus exposés aux pesticides que les autres. À l'intérieur d'une



même communauté, les enfants de travailleurs agricoles sont plus exposés que ceux dont les parents ont un autre emploi. Une étude menée dans une zone d'arboriculture fruitière du nord-ouest rapporte ainsi la présence de résidus d'insecticides organophosphorés dans la poussière de tous les logements échantillonnés, mais à la fois le nombre des substances détectées et les niveaux de contamination sont plus élevés dans les foyers d'employés aux vergers que dans ceux des travailleurs non agricoles. Ce résultat s'accompagne de la mise en évidence d'une moindre progression des apprentissages dans le groupe des enfants d'employés agricoles (155 enfants de 5 à 12 ans à l'inclusion) par rapport aux autres ($n = 60$) entre deux évaluations (batterie de tests neurocomportementaux) réalisées à un an d'intervalle.

L'introduction à la maison de résidus de pesticides présents sur les vêtements, les chaussures de travail et la peau des parents professionnellement exposés est à l'origine d'une exposition domestique indirecte ou paraprofessionnelle des enfants qui n'est pas habituellement prise en compte par les évaluateurs de risques et les agences de régulation. Elle s'additionne pourtant aux autres sources d'exposition (alimentaire, liée à la dérive des pesticides agricoles ou à l'emploi de pesticides à usage domestique), pesant dans l'exposition cumulée à différentes classes de pesticides.

Mais quelles sont les preuves de cette « *take-home exposure* » ? Et quelle est l'importance de sa contribution ?

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Trente articles issus d'une recherche *via* PubMed et Web of Science (publications en anglais entre le 1^{er} janvier 1989 et le 23 août 2016) ont été rassemblés pour cette première revue de la littérature sur le sujet. Après regroupement des articles se rapportant à une même population, 23 études réalisées dans des communautés agricoles différentes étaient identifiées. Bien qu'aucune limitation géographique n'ait été appliquée lors de la recherche, toutes les études sauf une (Équateur) avaient été réalisées aux États-Unis, principalement dans les États de Californie et de Washington.

Des méthodologies variées avaient été employées pour évaluer l'exposition des enfants (dont l'âge allait de moins d'un an à 16 ans) aux pesticides (différentes familles dominées par les organophosphorés). Neuf études reposaient sur la mesure des pesticides ou de leurs métabolites dans des échantillons biologiques (urine sauf une étude ayant utilisé du sang), huit sur des analyses d'échantillons environnementaux (poussière prélevée au domicile ou dans le véhicule familial, air, lingettes passées sur le sol, des jouets ou les mains des enfants), et six avaient utilisé les deux types d'échantillons. Dans cinq d'entre elles, le niveau des biomarqueurs urinaires était corrélé aux concentrations dans la poussière (la sixième avait inclus des membres d'une communauté agricole qui n'étaient pas eux-mêmes agriculteurs).

Les auteurs ont estimé que les études les plus aptes à documenter la voie d'exposition « *take-home* » étaient celles qui offraient une comparaison entre familles avec et sans travailleurs agricoles, avaient inclus une population suffisamment vaste, analysé à la fois des échantillons environnementaux et biologiques, et répété ces analyses, réduisant le risque d'erreur de classement et permettant d'étudier l'impact de l'utilisation périodique des pesticides. Des 11 études ayant inclus une population témoin, neuf rapportaient des niveaux de contamination significativement plus élevés chez les enfants (biomarqueurs urinaires) et/ou dans les maisons (divers échantillons) d'employés agricoles pour au moins l'un des pesticides considérés. Trois remplissaient tous les critères (groupe témoin, taille suffisante de la population et multi-échantillonnage) et fournissaient des données particulièrement convaincantes sur la réalité de la « *take-home exposure* ». L'une montrait des concentrations médianes d'organophosphorés sept fois plus élevées dans l'environnement domestique des travailleurs agricoles que dans celui des autres membres de la communauté et cinq fois plus élevées chez leurs enfants. Dans une autre, les pesticides à usage purement agricole n'avaient été retrouvés qu'aux domiciles des applicateurs de ces produits, et les concentrations urinaires d'atrazine et de chlorpyrifos chez leurs enfants étaient plus élevées lorsque le prélèvement avait été effectué après la saison d'application.

FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER L'EXPOSITION

L'évolution des concentrations urinaires avec la périodicité des traitements phytosanitaires est retrouvée dans une autre étude, qui montre que les niveaux des biomarqueurs chez les enfants d'applicateurs rejoignent ceux des enfants des familles témoins hors période de pulvérisation. Le type d'emploi parental (applicateur *versus* autres) et le nombre de membres de la famille professionnellement exposés sont également identifiés (respectivement dans quatre et trois études) comme des facteurs influençant le niveau d'exposition des enfants. Huit études ayant diversement évalué l'effet de la proximité de vergers ou de terres agricoles traitées montrent que la fréquence de détection et les concentrations urinaires de pesticides chez les enfants diminuent avec l'augmentation de la distance. Six études rapportent des résultats en fonction de l'âge des enfants. Leur diversité (groupes d'âges et pesticides recherchés) rend leur synthèse difficile, mais l'ensemble dessine une tendance pour la fréquence de détection des pesticides, qui décroît du nourrisson au grand enfant. En revanche, les données selon le sexe ne fournissent pas un ensemble cohérent.

Quelques études d'intervention ont montré que la contamination des logements pouvait être efficacement réduite par des mesures simples comme le port de gants pour le travail au contact des pesticides, le lavage des mains et le déchaussage avant d'entrer à la maison, ainsi que le traitement séparé des vêtements de travail et du reste du linge à laver. Les auteurs de cet article estiment qu'il est nécessaire de les promouvoir : à défaut de pouvoir évaluer précisément la contribution de la « *take-home exposure* » à l'exposition des enfants, la littérature existante fournit suffisamment de preuves de son existence.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Hyland C¹, Laribi O. Review of take-home pesticide exposure pathway in children living in agricultural areas. *Environ Res* 2017 ; 156 : 559-70. doi : 10.1016/j.envres.2017.04.017.

¹ Department of Environmental Health Sciences, UC Berkeley, États-Unis.

COMPOSÉS ORGANIQUES SEMI-VOLATILS EN MÉLANGES ET SANTÉ

Philippe Glorennec

Univ Rennes, EHESP, Inserm, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Rennes

Nous sommes exposés, en particulier dans les logements, à de multiples composés organiques semi-volatils, aux effets ou aux mécanismes d'action communs. De plus en plus d'études, notamment en France, s'intéressent à leurs expositions et aux risques cumulés.

État des connaissances

Les composés organiques semi-volatils (COSV) sont présents, en concentrations souvent faibles, dans les environnements intérieurs. Ces composés sont par exemple des plastifiants comme les phtalates ou les bisphénols, des retardateurs de flamme comme les polybromodiphényléthers, les polychlorobiphényles ou les organophosphates, ou des insecticides tels que les organochlorés, les organophosphorés ou les pyréthrinoides. D'autres, notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques, proviennent des processus de combustion.

Les COSV se caractérisent par :

- la complexité de leur comportement, avec, d'une part, un équilibre de répartition entre les phases gazeuses et particulaires et, d'autre part, des interactions avec les surfaces et les vêtements ;
- leur capacité à exposer chroniquement les personnes du fait de leur émission continue pendant la durée de vie des matériaux. En effet, leur faible volatilité a pour conséquence que le réservoir constitué par les matériaux émetteurs, et secondairement la poussière, n'est que très peu affecté par la volatilisation ;
- la présence simultanée de nombreux composés dans les environnements intérieurs dont l'habitat ainsi que leur capacité à exposer par différentes voies : par inhalation d'air et de particules fines, par ingestion de poussières déposées par contact main-bouche, mais aussi par contact cutané avec la phase gazeuse de l'air qui a été mis en évidence plus récemment ;
- leur présence, avec une forte prévalence, dans les matrices biologiques humaines (urines, sang, etc.).

Dans cette synthèse des avancées récentes de la recherche, nous nous focaliserons sur les approches des COSV en mélange, qui sont venues compléter les nombreuses études axées sur des familles de contaminants.

En 2016 Mitro *et al.* ont effectué une méta-analyse des mesures de COSV dans les poussières déposées de maison aux États-Unis d'Amérique [1]. Les auteurs ont en particulier mis en évidence des retarda-

teurs de flamme notamment bromés et phosphorés, des phtalates, phénols et perfluorés. Une identification des dangers associés aux composés présents leur a permis de conclure à la nécessité d'une évaluation des risques sanitaires du mélange. En effet de nombreux composés concourraient à des effets de même nature, notamment sur la reproduction, le développement, ou la cancérogénécité.

En France, Pelletier *et al.* ont publié une évaluation des expositions résidentielles à des COSV qui était fondée sur des campagnes nationales de mesure représentatives des logements français ; cette évaluation sur 32 COSV (phtalates, polybromodiphényléthers, les polychlorobiphényles, pesticides...) prend en compte l'inhalation d'air, le contact cutané ainsi que l'ingestion de poussières [2]. Ensuite les auteurs ont entrepris une évaluation des risques sanitaires associés à ces expositions. L'évaluation des risques sanitaires a été menée substance par substance mais également pour des mélanges sous l'hypothèse d'additivité des doses ou des réponses et pour différentes tranches d'âge [3].

La nouveauté réside dans l'inclusion de composés de familles chimiques différentes dans le mélange étudié. Ils ont pour cela notamment étudié la toxicité relative de divers composés de familles chimiques différentes [4, 5]. L'évaluation montre en premier lieu des risques inacceptables pour de vieux COSV aujourd'hui interdits (lindane, bromodiphényléther-47, par exemple).

Mais surtout, l'approche cumulée de premier niveau (basé sur des effets communs) a fourni des informations complémentaires. Pour 95 % des enfants en bas âge et 5 % des enfants à naître (exposition des femmes enceintes) exposés à des mélanges de composés reprotoxiques, des effets néfastes sont susceptibles de survenir (Hazard Index > 1).

L'approche cumulée de second niveau (fondée sur des effets cellulaires ou des mécanismes d'action communs), a révélé un risque inacceptable pour 95 % des enfants exposés simultanément à 9 composés neurotoxiques induisant une mort neuronale, pour 5 % des enfants exposés simultanément aux polychlorobiphényles 105 et 118 dont les effets toxiques sont médiés par le récepteurs arylhydrocarbone- et pour 5 % des enfants et des adultes exposés simultanément à 4 composés reprotoxiques induisant une diminution du taux de testostérone.

Des effets immunotoxiques sont également susceptibles de survenir pour 5 % des enfants exposés à 8 polychlorobiphényles. En revanche, pour la survenue de cancers gastro-intestinaux, les résultats ont révélé un risque acceptable pour un adulte exposé de la naissance à ses 30 ans à un mélange de 4 hydrocarbures aromatiques polycycliques. L'évaluation comporte également une discussion des incertitudes et notamment du niveau de preuve des effets chez l'homme. En termes de méthode d'évaluation des risques sanitaires, on peut noter que le premier niveau d'évaluation des risques sanitaires cumulée (estimations des Hazard Index) n'est pas le plus protecteur, contrairement à ce qui est généralement attendu. En effet, davantage de composés sont inclus dans le groupe neurotoxique, alors que ce n'était pas l'effet critique ayant servi aux calculs des VTR utilisées pour le calcul des HI substance par substance.

Si ces études constituent un progrès dans l'étude des expositions aux mélanges de COSV et de leurs effets, elles sont toujours confrontées aux limites de l'hypothèse d'additivité des risques, et à la transposition d'effets de l'animal à l'homme. Dans ce contexte, on peut noter qu'une équipe américaine a récemment développé un tube à diffusion passive à base de mousse de polyuréthane dont l'utilisation est prometteuse en épidémiologie [6]. En effet, du moins pour les COSV les plus volatils, ils ont observé un bon accord entre leur prototype et les mesures actives, et ce pour des COSV de familles chimiques variées : phtalates, polybromodiphényléthers, organophosphates. Cela augure d'une possible utilisation dans des études épidémiologiques à large échelle qui permettraient d'étudier les effets conjoints des COSV en mélange, et ce chez l'humain en condition réelle d'exposition.

Cependant, ainsi que cette même équipe le rappelle fort opportunément [7], si les recherches sur le sujet doivent se poursuivre compte tenu des enjeux de santé publique, elles ne doivent pas retarder, au vu des connaissances déjà acquises, l'adoption de mesures de prévention des expositions aux COSV, et de façon plus générale aux composés chimiques. Au sujet de l'utilisation des acquis de la recherche, on peut d'ailleurs noter que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a inscrit à son programme de travail l'évaluation agrégée à des COSV comme les phtalates.

Liens d'intérêt :

Interventions ponctuelles (en rapport avec le texte publié) :

- rapports d'expertise, activités de conseil, conférences, invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) ;
- expertise institutionnelle pour Anses : membre du Comité d'expert spécialisé « Risques liés au milieu aérien ».

Références

- [1] Mitro SD, Dodson RE, Singla V, Adamkiewicz G, Elmi AF, Tilly MK, Zota AR: Consumer Product Chemicals in Indoor Dust: A Quantitative Meta-analysis of U.S. Studies. *Environmental science & technology* 2016, 50(19):10661-10672.
- [2] Pelletier M, Bonvallet N, Ramalho O, Mandin C, Wei W, Raffy G, Mercier F, Blanchard O, Le Bot B, Glorennec P: Indoor residential exposure to semivolatile organic compounds in France. *Environment international* 2017, 109:81-88.
- [3] Pelletier M, Glorennec P, Mandin C, Le Bot B, Ramalho O, Mercier F, Bonvallet N: Chemical-by-chemical and cumulative risk assessment of residential indoor exposure to semivolatile organic compounds in France. *Environment international* 2018, 117:22-32.
- [4] Fournier K, Baumont E, Glorennec P, Bonvallet N: Relative toxicity for indoor semi volatile organic compounds based on neuronal death. *Toxicology letters* 2017, 279:33-42.
- [5] Fournier K, Tebbi C, Zeman F, Glorennec P, Zmirou-Navier D, Bonvallet N: Multiple exposures to indoor contaminants: Derivation of benchmark doses and relative potency factors based on male reprotoxic effects. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 2016, 74:23-30.
- [6] Dodson RE, Bessonneau V, Udesky JO, Nishioka M, McCauley M, Rudel RA: Passive indoor air sampling for consumer product chemicals: a field evaluation study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018.
- [7] Zota AR, Singla V, Adamkiewicz G, Mitro SD, Dodson RE: Reducing chemical exposures at home: opportunities for action. *J Epidemiol Community Health* 2017.

MORTALITÉ PAR MALADIES DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE ET AUTRES AFFECTIONS NON CANCÉREUSES DANS LA COHORTE INWORKS DES TRAVAILLEURS DU NUCLÉAIRE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Cette analyse de la mortalité d'autre cause que le cancer dans la population d'INWORKS (*International Nuclear Workers Study*) renforce la notion d'un risque de maladies cardio- et cérébrovasculaires accru par une faible irradiation externe. Plusieurs éléments s'opposent toutefois à une conclusion définitive.

Outre l'augmentation du risque de cancer, clairement attribuée à l'exposition aux rayonnements ionisants (RI), un excès de risque de maladies des systèmes circulatoire, digestif et respiratoire a été observé chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki (*Life Span Study* [LSS]). Le suivi de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein montre par ailleurs une augmentation de la mortalité par maladies cardiovasculaires plusieurs

années après l'irradiation. Si ces sources sont indicatives des risques radio-induits de pathologies non cancéreuses chez des sujets fortement exposés, leur pertinence reste discutée pour l'évaluation des effets d'expositions répétées ou prolongées à de faibles doses délivrées à de faibles débits de dose, représentatives des expositions professionnelles ou liées à des examens médicaux.

INVESTIGATION DANS LA COHORTE INWORKS

Par sa population, son ampleur et la durée du suivi, l'étude internationale INWORKS constitue un matériel adapté à la mise en évidence des risques sanitaires à long terme d'une faible irradiation chronique. Elle rassemble les employés (pendant au moins un an) d'entreprises françaises, britanniques et états-uniennes du secteur de l'industrie nucléaire, dont l'exposition externe aux RI a été mesurée (surveillance dosimétrique individuelle). Le statut vital des membres de la cohorte française (regroupant des employés du CEA, d'AREVA et d'EDF) a été suivi de 1968 à 2004. Les périodes

d'observation des cohortes britanniques (sept sous-cohortes entreprise/employeur constitutives) et états-uniennes (cinq sous-cohortes) s'étendent respectivement de 1955 à 2001 et de 1944 à 2005. Les données exploitables pour l'analyse de la mortalité portent sur une population totale de 308 297 sujets (8,22 millions de personnes-années) dans laquelle 66 632 décès ont été enregistrés. Après l'analyse de la mortalité par cancers, qui a fait l'objet de publications antérieures (hémapathies notamment [1]), cet article rapporte les résultats rela-



tifs aux autres causes de décès, qui représentaient la majorité des cas (69 % des décès [$n = 46\,029$]).

Douze groupes de maladies ayant entraîné plus de 100 décès ont été constitués sur la base de la cause principale mentionnée sur les certificats de décès, codée selon la version appropriée de la classification internationale des maladies (CIM). Le groupe le plus nombreux était celui des affections circulatoires, à l'origine de 60 % des décès ($n = 27\,848$).

La dose de RI reçue, cumulée sur l'ensemble de la carrière professionnelle, a été reconstituée pour chaque travailleur et convertie en dose au tissu à une profondeur de 10 mm

(Hp[10] exprimée en Sievert [Sv]). La valeur moyenne était de 25,2 mSv, avec une répartition très inégale (médiane : 3,4 mSv ; 90^e percentile : 64,5 mSv ; maximale : 1 932 mSv). La majorité des travailleurs avait été exposée à des niveaux faibles : la dose Hp(10) individuelle cumulée était inférieure à 10 mSv pour 66 % de la population et dépassait 100 mSv pour 6,4 %.

La relation entre la dose et la mortalité a été examinée tenant compte d'un délai de latence de 10 ans. Un modèle d'excès de risque relatif (ERR) de type linéaire avec ajustement de base sur l'âge, la cohorte de naissance, le sexe, le statut socio-économique, la durée de l'emploi et l'entreprise/employeur, a été utilisé pour calculer l'ERR par Sv.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

L'analyse incluant la totalité des décès met en évidence une relation ($\text{ERR/Sv} = 0,19$ [$\text{IC}_{90} : 0,07-0,30$]) largement imputable à un excès de risque de mortalité par maladies de l'appareil circulatoire : ERR/Sv égal à 0,22 (0,08-0,37), correspondant à un excédent de 218 décès par rapport à l'attendu. Le seul autre groupe pour lequel l'analyse indique un effet de l'irradiation est celui des troubles mentaux ($\text{ERR/Sv} = 1,30$ [0,23-2,72], estimation fondée sur 705 décès observés seulement pour 676,2 attendus). Les résultats dans le

groupe des affections respiratoires (5 291 décès, $\text{ERR/Sv} = 0,13$ [- 0,17 à 0,47]) et celui des pathologies digestives ($n = 2\,180$, $\text{ERR/Sv} = 0,11$ [- 0,36 à 0,69]) ne sont pas significatifs, mais l'estimation est compatible, comme pour les maladies de l'appareil circulatoire, avec les données de la LSS. Une association négative, non significative et très imprécise, est observée avec les causes externes de décès ($n = 4\,451$, $\text{ERR/Sv} = -0,12$ [$< -0,60$ à 0,45]).

FOCUS SUR LES MALADIES DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Plus de la moitié des décès d'origine circulatoire étaient dus à une cardiopathie ischémique ($n = 17\,463$) et 4 444 décès étaient consécutifs à une maladie cérébrovasculaire. Une relation avec l'exposition est retrouvée dans ces deux sous-groupes (ERR/Sv respectivement égal à 0,18 [0,004-0,36] et à 0,50 [0,12-0,94]), dominée dans le premier par une association avec l'infarctus aigu du myocarde ($n = 11\,076$, ERR/Sv = 0,26 [0,03-0,51]), tandis que l'excès de mortalité par insuffisance cardiaque chronique n'est pas significatif ($n = 6\,238$, ERR/Sv = 0,07 [- 0,19 à 0,36]).

Les auteurs ont réalisé des analyses par catégorie de dose afin de préciser l'aspect de la relation dose-risque pour la mortalité par maladies de l'appareil circulatoire, cardiopathies ischémiques et maladies cérébrovasculaires. Elles indiquent une relation linéaire avec les maladies de l'appareil circulatoire dans leur ensemble ainsi qu'avec le sous-groupe des cardiopathies ischémiques, alors que la relation avec les maladies cérébrovasculaires décrit une courbe qui s'aplatit au seuil de 200 mSv. En restreignant progressivement l'intervalle de dose examiné par exclusion des valeurs supérieures, l'excès de mortalité par maladies de l'appareil circulatoire reste significatif dans l'intervalle 0-300 mSv (ERR/Sv = 0,28 [0,03-0,53]) mais ne l'est plus dans l'intervalle 0-200 mSv (ERR/Sv = 0,19 [- 0,14 à 0,53]).

Des analyses supplémentaires ont été effectuées pour examiner l'influence de différents facteurs sur la relation avec la mortalité d'origine circulatoire : âge à l'exposition, délai depuis l'exposition, sexe, groupe socio-économique, entreprise/employeur, exposition aux neutrons et contamination interne lorsque ces données étaient disponibles. Le résultat le plus notable est l'hétérogénéité significative du risque estimé au travers des différentes populations de travail-

leurs formant les cohortes britanniques et états-uniennes, certaines (principalement britanniques) fournissant des indications d'une relation dose-risque positive substantielle, tandis que la relation, d'ampleur comparable, est négative dans d'autres (principalement états-uniennes). Cette hétérogénéité qui demande à être explorée et expliquée, empêche de tirer des conclusions claires quant au risque radio-induit de maladies circulatoires pour des niveaux d'exposition faibles. Plusieurs limites du travail actuel doivent être dépassées pour améliorer l'évaluation de ce risque, eu égard à l'importance du sujet pour la radioprotection des travailleurs, mais aussi pour la protection de la population générale avec l'extension des procédures médicales irradiantes. Les auteurs relèvent en particulier le manque d'informations relatives aux facteurs de risque établis des maladies cardiovasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité) et la faiblesse des données disponibles pour caractériser le statut socio-économique.

1 *Environ Risque Sante* 2015 ; 14 : 462-4.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Gillies M¹, Richardson DB, Cardis E, *et al.* Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat Res Public* 2017; 188: 276-90.

doi: 10.1667/RR14608.1

¹ Public Health England Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards (PHE-CRCE), Chilton, Royaume-Uni.

EFFETS DE FACTEURS INDIVIDUELS SUR L'IRRADIATION : ENQUÊTE CHEZ DES ENFANTS DE NIHONMATSU, PRÉFECTURE DE FUKUSHIMA

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Cette étude menée dans la ville de Nihonmatsu met en lumière l'influence de plusieurs facteurs liés au mode de vie sur l'exposition des enfants aux rayonnements ionisants, trois ans après la catastrophe de Fukushima. Si ses résultats ne sont pas forcément applicables à d'autres municipalités, ils renforcent la nécessité d'améliorer l'information et l'éducation des populations.

Située au nord-ouest de la centrale nucléaire de Fukushima Daiichi, à une distance de 37 à 60 km, la ville de Nihonmatsu (environ 57 000 habitants) était hors périmètre d'évacuation lorsque la centrale endommagée par le séisme et le tsunami du 11 mars 2011 a relâché des matériaux radioactifs. Le suivi de sa population indique que la catastrophe a généré un surcroît d'exposition externe aux rayonnements ionisants estimé à 1,5 mSv/an en moyenne en 2011-2012, et 1 mSv en 2013.

En mai 2014, une enquête sur les déterminants de l'exposition actuelle a été lancée dans la population des enfants et adolescents (0-15 ans) de Nihonmatsu. En collaboration avec le système scolaire, les services municipaux de promotion de la santé ont distribué aux domiciles de tous les enfants un kit comportant un dosimètre personnel, une notice d'information sur l'étude, un formulaire de consentement,

un questionnaire parental et son enveloppe retour. Le dosimètre (badge avec une plage de mesure [dose totale] de 0,01 à 10 mSv) devait être porté par l'enfant pendant deux mois (du 16 mai au 15 juillet), puis l'école en assurait la collecte. Les données recueillies par le questionnaire étaient d'ordre socio-démographique, relatives à l'habitat, aux habitudes de vie et aux attitudes des parents vis-à-vis du risque d'irradiation. Les questions concernant l'habitat et le mode

de vie incluaient le type de résidence (appartement ou maison), le matériau de construction (bois, acier ou béton), la nature de l'environnement immédiat (autres bâtiments, zone boisée), l'utilisation de bois de chauffage, l'étage de la chambre de l'enfant et ses activités de plein air. Le degré de sensibilisation des parents au risque d'irradiation et leur conscience de ce risque étaient explorés par six ques-



2. CONTAMINANTS

tions sur leur comportement (réponse oui/non) et deux questions sur leurs degrés de prudence et de préoccupation (réponse graduée de beaucoup à pas du tout).

La population cible était de 6 884 enfants ; 5 376 consentements à participer ont été obtenus et 4 571 familles ont fourni

des données complètes. Cette population finale incluait 708 enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, 2 590 dans la tranche d'âge de l'école élémentaire (6 à 11 ans) et 1 273 dans celle du collège (12-15 ans). Les données ont été analysées par groupe d'âge.

FACTEURS ASSOCIÉS À L'EXPOSITION

En soustrayant l'irradiation d'origine naturelle, celle due à l'accident nucléaire, estimée à partir des mesures durant deux mois, était en moyenne de 0,65 mSv/an (écart type : 0,25) dans le groupe le plus jeune, de 0,66 mSv/an dans celui d'âge intermédiaire et de 0,64 mSv/an chez les plus grands enfants (écarts types : 0,27 pour ces deux groupes).

Trois facteurs liés à l'habitat font varier l'exposition de manière significative quel que soit l'âge : le matériau de construction, l'environnement résidentiel et l'étage de la chambre. L'exposition est plus élevée chez les enfants qui habitent dans des bâtiments à ossature en bois (représentant la majorité des participants : 77,9 % des moins de 6 ans, 81,2 % des 6-11 ans et 87,1 % des 12-15 ans). À titre d'exemple, dans le groupe d'âge intermédiaire le plus nombreux, l'exposition moyenne est estimée à 0,67 mSv/an *versus* 0,54 et 0,52 mSv/an pour les enfants qui vivent respectivement dans des constructions à ossature métallique et béton. L'exposition est par ailleurs majorée par la proximité d'une zone boisée et minorée par l'entourage d'autres constructions. Ainsi, toujours dans le groupe d'âge intermédiaire, les valeurs moyennes sont 0,67 mSv/an chez les participants résidant à moins de 100 m d'une forêt (81,5 % de l'échantillon) *versus* 0,55 mSv/an en cas contraire, et 0,62 mSv/an pour les enfants vivant dans des logements entourés par d'autres constructions (60,7 % de l'échantillon) *versus* 0,73 mSv/an chez ceux

vivant dans des habitations isolées. L'effet de l'étage est net à partir du deuxième, mais le nombre d'enfants ayant une chambre au deuxième étage ou à un étage supérieur est faible (3,2 % des participants dans le groupe intermédiaire : exposition moyenne 0,48 mSv/an *versus* 0,65 mSv/an pour les enfants ayant une chambre au premier étage [70 % de l'échantillon] et 0,67 mSv/an pour ceux ayant une chambre au rez-de-chaussée).

Quelques facteurs apparaissent modifier de manière significative le niveau de l'exposition dans certains groupes d'âges seulement. L'analyse de régression linéaire identifie ainsi une association négative entre l'importance de l'exposition des enfants de moins de 6 ans et le niveau de prudence des parents, et une association positive entre l'exposition et l'utilisation domestique de bois de chauffage chez les 6-11 ans. Des associations plus nombreuses sont observées dans le groupe des collégiens : positives avec l'utilisation de bois de chauffage et la participation à une activité sportive extérieure dans le cadre scolaire, et inverses avec le niveau de prudence et de préoccupation des parents, ainsi qu'avec leurs réponses positives aux questions : « Avez-vous participé à un groupe d'étude ? », « Avez-vous acheté un appareil de mesure de la radioactivité ? », « Passez-vous le week-end en zone faiblement contaminée ? » et « Évitez-vous les zones fortement contaminées ? ».

ÉLÉMENTS DE RÉFLEXION

L'accident de Fukushima a contaminé une surface boisée à plus de 75 %, ayant retenu des éléments tels que le césium 134 (demi-vie : 2,07 ans) et 137 (30,1 ans). Les émissions radioactives traversent facilement le bois, ce qui peut expliquer la relation entre l'exposition et la proximité résidentielle d'une zone boisée, ainsi que l'utilisation de bois comme matériau de construction ou source de chauffage.

Au Japon, les bâtiments scolaires sont généralement en béton, ce qui offre une meilleure protection de leurs occupants, mais la participation des élèves à des activités sportives de plein air accroît leur risque d'exposition aux rayonnements ionisants. A contrario, limiter le temps passé à l'extérieur (comme l'ont fait certains établissements scolaires de la préfecture de Fukushima) augmente le risque de problèmes de santé liés à la sédentarité.

La catastrophe de Fukushima a enseigné qu'il était nécessaire d'améliorer le niveau de connaissance de la population quant au risque lié aux rayonnements ionisants et aux moyens de s'en protéger. L'analyse des réponses au questionnaire utilisé dans cette étude, administré aux parents, montre que leur vigilance et leur attitude prudente réduit le niveau d'exposition des enfants, même si la relation n'est pas toujours statistiquement significative. Il serait intéressant de compléter ce travail par un questionnaire destiné aux enfants.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Fujimura MS¹, Komasa Y, Kimura S, Shibamura A, Kitamura A, Jimba M. Roles of children and their parents in the reduction of radiation risk after the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *PLoS ONE* 2017 ; 12 : e0188906.

doi : 10.1371/journal.pone.0188906

¹ Department of Community and Global Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japon.

PERCEPTION DU RISQUE DES RAYONNEMENTS IONISANTS : ENSEIGNEMENTS DE LA CATASTROPHE DE FUKUSHIMA

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Quels facteurs ont influencé la perception des risques liés à la radioactivité et le niveau d'anxiété associé dans la population japonaise après l'accident de Fukushima ? Quels ont été leurs effets ? Quel a été l'impact des réunions visant à informer et conseiller les populations des zones contaminées ? Cette première revue qualitative de la littérature sur le sujet apporte des éléments de réponse et de réflexion.

Interrogé en 2008 sur les craintes générées par 51 menaces de différentes natures (sanitaires, alimentaires, environnementales, économiques, de conflits, etc.), un échantillon représentatif de la population japonaise adulte plaçait l'accident d'une centrale nucléaire au dix-neuvième rang, avec un score moyen de 3,34 sur une échelle d'anxiété dont le score maximal était 5. Lors de la réitération de cette enquête nationale en 2012, le séisme occupait toujours la première place mais le niveau d'anxiété vis-à-vis de ce risque avait crû (score moyen égal



à 4,24 *versus* 3,99 en 2008) et l'accident nucléaire arrivait en deuxième position (score moyen : 4,10). L'impact de la catastrophe de Fukushima de mars 2011 a également été mis en évidence dans plusieurs enquêtes à dimension régionale, comme celle qui suit l'opinion d'habitants de l'agglomération de Tokyo sur l'énergie

nucléaire : 49,8 % de répondants déclaraient avoir peur d'un accident nucléaire en janvier 2011 contre 70,8 % en janvier 2012.

2. CONTAMINANTS

Rayonnements ionisants

La peur est directement liée au niveau de risque perçu, qui découle à la fois de ce qu'on connaît du risque et de ce qu'on en ignore selon la théorie des deux dimensions psychologiques de la perception du risque de Slovic. Dans le cas d'un accident nucléaire, la peur des conséquences de l'exposition à la radioactivité (pour soi, ses enfants et les générations futures) résulterait ainsi d'un « connu » (les effets cancérogènes et tératogènes des rayonnements ionisants [RI] sont particulièrement effrayants pour la population) et d'un « inconnu » incluant l'incertitude quant au délai de survenue des effets sanitaires et l'impression que les scientifiques maîtrisent mal la toxicité des faibles doses.

La perception du risque a potentiellement des effets importants sur la santé mentale et les comportements individuels. En cas d'accident nucléaire, elle intervient dans les prises de décisions relatives, par exemple, à une évacuation volontaire, à des choix alimentaires et au moment du retour à la maison.

L'accident de Fukushima a fait l'objet d'une littérature éparse durant les six années qui l'ont suivi. Les auteurs de cet article l'ont passée en revue afin d'en dégager les connaissances concernant la perception du risque dans la population japonaise.

PUBLICATIONS CONSIDÉRÉES

Des 117 publications en langue anglaise initialement extraites d'une recherche arrêtée au 16 mai 2017, 19 ayant mesuré la perception du risque des RI ou l'anxiété vis-à-vis de ce risque et exploré leurs déterminants et/ou leurs effets ont été conservées. Une recherche manuelle dans leurs listes de références a ramené trois articles supplémentaires remplissant ces critères d'inclusion. Sur ces 22 articles, 10 avaient examiné les effets de la perception du risque ou de l'anxiété, sept articles décrivaient leurs facteurs de variation et cinq les impacts d'interventions auprès de la population (réunions d'information sur les effets sanitaires des RI et conseils sur les moyens de réduire l'exposition).

Deux enquêtes annuelles fournissant uniquement des données sur la perception du risque ou l'anxiété ont été

ajoutées pour leur valeur longitudinale : celle de l'université de médecine de Fukushima (*Fukushima Health Management Survey* – [FHMS]) et celle du gouvernement de la préfecture de Fukushima (*Public Opinion Survey in Fukushima Prefecture* [POSFP]).

Les populations ayant fait l'objet de ces différentes études pouvaient être classées en quatre catégories : population générale (résidents d'Osaka, de Tokyo et de la préfecture de Fukushima, évacués ou pas, mères de villes ou villages touchés par les retombées radioactives dans les préfectures de Fukushima, Miyagi et Chiba), professionnels (de la santé, du secours ou de la décontamination), résidents de zones évacuées (villes de Minamisoma et Kawauchi) et participants à des réunions d'information et de conseil.

PRINCIPAUX ENSEIGNEMENTS

L'anxiété avait généralement été mesurée sur une échelle ordinale linéaire de Likert (qui pouvait comporter quatre à dix niveaux), un outil facile à utiliser et favorisant la comparaison des résultats de différentes enquêtes, mais limité par son caractère uni-dimensionnel. Les instruments utilisés pour la perception du risque s'appuyaient sur le modèle de Slovic, ou sur celui de Lindel, qui distingue différents types d'effets sanitaires. Les enquêtes FHMS et POSFP utilisent de tels indicateurs pour mesurer le risque perçu d'effets retardés et d'effets génétiques, ainsi que le poids des préoccupations liées aux RI au quotidien et dans la décision d'avoir un enfant (vie « intranquille » et hésitation à procréer en raison des radiations). L'évolution de ces indicateurs sur la période 2012-2015 montre une diminution de l'inquiétude dans la préfecture de Fukushima, particulièrement entre les enquêtes de 2013 et de 2014.

Seules deux publications rapportaient des mesures effectuées avec des échelles originales, développées pour couvrir des composantes de la peur spécifiques à l'événement, comme celle des perturbations sociales ou la crainte d'apprendre de nouvelles informations alarmantes au travers des reportages sur l'accident. Les auteurs de cet article soulignent l'apport de tels outils pour faire progresser la communication. Les données relatives aux déterminants de la perception du risque et de l'anxiété indiquent en effet l'importance des facteurs de stress liés à l'expérience unique de la catastrophe (comme l'évacuation, les pertes humaines, les dommages subis par les habitations et les pertes de revenus et d'emploi), à côté d'autres facteurs plus classiques, d'ordre sociodémographique (le niveau de l'anxiété est en particulier élevé chez les femmes, les personnes âgées, les parents et les grand-parents, ainsi que chez les personnes peu diplômées). L'in-

fluence des sources d'informations et de la confiance qui leur est attribuée ressort également de la littérature. Une étude ayant évalué les craintes liées à la contamination de l'alimentation en population générale (résidents de Fukushima, Tokyo et Osaka) montre ainsi une corrélation entre l'importance du risque perçu et la fiabilité accordée aux sources d'informations directes (amis, Internet, etc.) par rapport aux sources gouvernementales. L'une des deux études ayant utilisé une échelle originale (12 groupes de résidents de la préfecture de Fukushima ayant assisté à une conférence sur les effets sanitaires des RI) a examiné les relations entre le niveau de la peur et la fréquence d'utilisation de différents moyens d'informations sur la catastrophe. Elle rapporte des corrélations entre la peur des effets sanitaires des RI et l'écoute de la rumeur, entre la peur de conséquences pour le futur et la lecture de journaux régionaux (mais pas nationaux), et entre la peur de perturbations sociétales et l'écoute de la radio.

D'autres éléments potentiellement utiles pour améliorer la communication ressortent des études chez des participants à des réunions d'information. Leurs résultats indiquent que ces réunions bénéficient particulièrement aux sujets ayant un

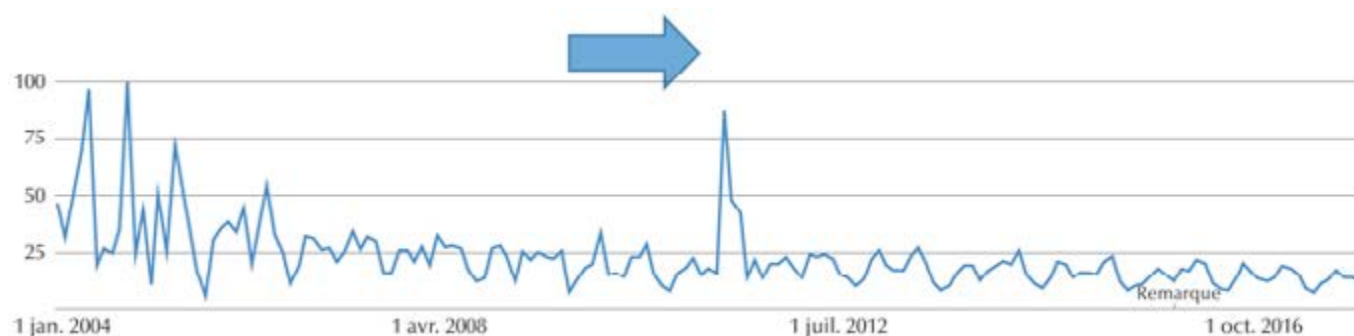
haut niveau d'anxiété liée aux radiations, et que leur impact est meilleur lorsque le nombre de participants est inférieur à 100. Les autorités ou les intervenants doivent définir clairement les objectifs de la conférence. La connaissance des facteurs gouvernant la perception du risque et de ses effets sur le comportement est à ce titre nécessaire. Il est naturel que la peur des conséquences d'une exposition accidentelle aux RI soit élevée, mais les problèmes générés par des réactions excessives pour l'éviter doivent être prévenus et l'impact à long terme sur la santé mentale doit être atténué. Tous les accidents majeurs, radiologiques ou chimiques, survenus depuis 1945 ont un point commun : les experts considèrent que leur impact sur la santé mentale des populations affectées en est la plus grave conséquence. Six ans après l'accident de Fukushima et 11 ans après celui de Tchernobyl, des troubles mentaux liés au stress de l'événement sont encore diagnostiqués. Mieux comprendre la perception du risque permettrait de développer une méthodologie de soutien socio-psychologique adaptable à différents environnements culturels, et ainsi de faire avancer la sûreté nucléaire en soi, pas seulement la réponse aux accidents nucléaires.

COMMENTAIRES

Cet article fournit un examen de publications sur la perception des risques ou l'anxiété concernant les rayonnements ionisants chez les personnes vivant au Japon après l'accident de la centrale nucléaire de Fukushima en 2011. Les mesures de la perception du risque et de l'anxiété ont été extraites de chaque publication identifiée ($n = 24$) et les changements dans le temps ont été résumés. Les taux d'anxiété liée aux rayonnements chez les résidents de Fukushima ont diminué entre 2012 et 2015. Selon les auteurs, des facteurs démographiques, des facteurs de stress liés à la catastrophe, la fiabilité des informations et des variables liées au rayonnement régissent la perception des risques ou l'anxiété.

La mesure de la perception des risques est bien délicate et profondément polysémique. En s'appuyant sur des méthodes déjà éprouvées, les publications n'apportent pas de conclusions nettes sur l'influence des facteurs étudiés, en dehors d'évidences ; toutefois, la relation entre la qualité de l'information de publics éduqués et la confiance associée peut être un facteur de diminution éventuelle des risques psychosociaux (ce qui devrait avantageusement être approfondi).

La situation de Tchernobyl, plus ancienne, aurait pu servir de comparaison, même si les situations culturelles et d'exposition aux radiations sont différentes.



2. CONTAMINANTS

Rayonnements ionisants

Par souci d'éclairer la question, une analyse *via Google-Trends* sur la rubrique « *Nuclear Risks* » fait apparaître dans le monde une excitation spécifique en 2011 (Fukushima) avec une tendance à la diminution dans le

temps. Le phénomène est classique, dès que l'on retrouve une situation quasi-normale, la tendance est de faire avec et de tenter d'oublier les problèmes pour survivre.

Dans le cas de Fukushima, il n'est pas encore possible d'avoir une idée spécifique de l'impact de cet accident majeur sur la qualité de vie des citoyens (voire leur survie), ce qui probablement limite la portée de ce

travail de synthèse et des publications exploitées par les auteurs. C'est cependant un travail bien complexe à entreprendre.

Jean-Claude André

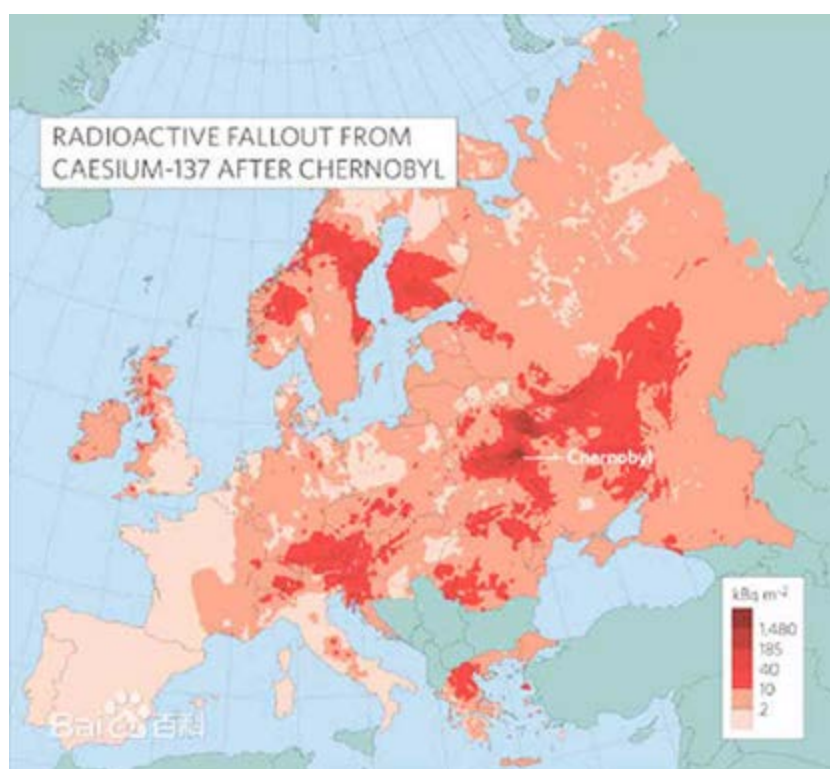
Cette brève est tirée de l'article suivant : Takebayashi Y¹, Lyamzina Y, Suzuki Y, Murakami M. Risk perception and anxiety regarding radiation after the 2011 Fukushima Nuclear Power Plant accident: a systematic qualitative review. *Int J Environ Res Public Health* 2017 ; 14 (11). pii : E1306. doi : 10.3390/ijerph14111306

¹ Department of Health Risk Communication, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japon.

RETOMBÉES RADIOACTIVES DE L'ACCIDENT DE TCHERNOBYL ET INCIDENCE DU CANCER DANS LES TROIS COMTÉS LES PLUS CONTAMINÉS DE SUÈDE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Alors que les conséquences sanitaires de la catastrophe de Tchernobyl en Europe du Nord sont toujours débattues, cette étude identifie un faible excès de risque de cancer dans les trois comtés de la côte est de la Suède où la population a été la plus exposée aux retombées de césium 137. Les auteurs restent prudents dans l'interprétation de leurs résultats.



2. CONTAMINANTS

Environ 5 % du césium 137 (^{137}Cs) rejeté dans l'atmosphère après l'accident de la centrale de Tchernobyl (26 avril 1986) s'est déposé en Suède. Ces retombées ont surtout affecté les régions ouvertes sur la mer Baltique où elles se sont réparties inégalement en fonction des pluies dans la semaine suivant l'accident. La cartographie de la contamination du sol (maille de 200×200 m) établie après le quadrillage du territoire par un aéronef équipé d'un détecteur de rayonnement gamma a permis d'identifier trois comtés principalement touchés : Uppsala, Gävleborg et Västernorrland.

Les auteurs de ce travail ont choisi de se focaliser sur ces trois comtés qui rassemblaient 88 % de la population vivant sur un sol avec un niveau de radioactivité dans le dernier quartile ($> 25,42 \text{ kBq/m}^2$) au 31 décembre 1986 (199 711 des 226 063 Suédois les plus exposés). Précédemment, ils avaient réalisé une étude de type écologique couvrant une zone plus vaste (les neuf comtés du nord du pays), qui n'avait pas retrouvé

d'influence de la contamination du sol par le ^{137}Cs sur l'incidence du cancer jusqu'en 2009. Ces résultats venaient contredire une précédente estimation sur une période d'observation plus courte (jusqu'en 1999). D'une manière générale, les investigations dans les pays nordiques ont été peu nombreuses relativement à l'inquiétude soulevée, et elles n'ont pas permis de trancher la question d'un excès de cancers attribuable à l'accident. Les études initiales se sont concentrées sur la leucémie infantile pour sa sensibilité à l'exposition aux rayonnements ionisants et sa brève période de latence, mais elles se sont heurtées à la difficulté de mettre en évidence un faible excès de cas d'une maladie rare. Le manque de puissance statistique, l'imprécision de l'exposition, un contrôle incomplet des facteurs de confusion potentiels, un suivi trop court ou d'autres faiblesses des études réalisées par la suite ont pu empêcher de démasquer un réel « effet Tchernobyl ».

ATOUTS DE CETTE NOUVELLE ÉTUDE

L'influence de facteurs, notamment socio-économiques, professionnels et liés au mode de vie, à l'origine de différences régionales dans l'incidence du cancer a été limitée par la restriction de la zone étudiée aux trois comtés adjacents de la côte est ayant concentré les dépôts de ^{137}Cs . La contrepartie est un contraste d'exposition réduit mais jugé suffisant par les auteurs, qui se sont efforcés de calculer une exposition cumulée sur cinq ans alors que les précédentes études se référaient à la valeur de la radioactivité du sol en 1986. L'autre point fort de ce travail est l'utilisation de données d'in-

cidence (et pas de mortalité) dans une population indemne de cancer à la base.

En pratique, la population de départ était celle des 803 703 résidents des trois comtés au 31 décembre 1986. Leur numéro de sécurité sociale a été croisé avec le registre national du cancer (mis en place en 1958), aboutissant à l'exclusion de 31 674 cas (tout type de cancer) identifiés jusqu'au 31 décembre 1990. Le suivi a démarré le 1^{er} janvier 1991 et a pris en compte tous les diagnostics de cancers recensés jusqu'au 31 décembre 2010 (date du premier événement en cas de diagnostic multiple).

RELATION AVEC L'EXPOSITION AU CÉSIUM 137

L'exposition cumulée sur cinq ans (période 1986-1990) a été estimée en tenant compte de l'histoire résidentielle (source : *Land Survey of Sweden* où les coordonnées des résidents Suédois sont mises à jour annuellement) et de la décroissance radioactive du ^{137}Cs déposé au sol.

Après exclusion de 9 936 sujets pour lesquels l'exposition n'a pas pu être établie et de 26 965 décès survenus entre 1986 et 1990, la cohorte comptait 734 537 sujets. Au cours des vingt années de suivi, 82 495 cas de cancers ont été enregistrés. Le taux d'incidence dans le groupe le moins exposé (premier quartile : 0 à $45,4 \text{ kBq/m}^2$) a été pris pour référence. Un excès de cancer a été recherché dans les autres catégories d'exposition après ajustement sur l'âge (en 1986), le sexe, le caractère

rural (moins de 3 000 habitants) ou urbain de la commune de résidence en 1986, et l'incidence du cancer dans la région avant Tchernobyl (taux standardisé sur l'âge et le sexe pour 100 000 personnes-années entre 1980 et 1985).

Les analyses indiquent un effet de l'exposition au ^{137}Cs : le *hazard ratio* est égal à 1,03 (IC_{95} : 1,01-1,05) dans la catégorie intermédiaire (cumulant les deuxième et troisième quartiles : $45,41$ - $118,8 \text{ kBq/m}^2$) et égal à 1,05 (1,03-1,07) dans la catégorie supérieure ($118,81$ à $564,71 \text{ kBq/m}^2$).

Les auteurs proposent une interprétation prudente de leurs résultats, en termes de causalité comme de relation dose-réponse, considérant les faibles excès de risque observés et le chevauchement des intervalles de confiance entre les deux

catégories. Le raffinement dans l'estimation de l'exposition individuelle ne tient compte que de l'irradiation externe. Elle méconnaît l'apport lié à l'ingestion de denrées contaminées, alors que sa participation à la dose totale reçue a pu être importante pour certaines personnes. Trente ans après l'accident de Tchernobyl, la limite fixée pour la protection du public (1 500 Bq/kg) est encore dépassée dans certains produits (poisson, gibier, baies) provenant des territoires les plus touchés par les retombées radioactives.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Alinaghizadeh H¹, Wålinder R, Vingård E, *et al.* Total cancer incidence in relation to ¹³⁷Cs fallout in the most contaminated counties in Sweden after the Chernobyl nuclear power plant accident: a register based study. *BMJ Open* 2016 ; 6 : e011924. doi : 10.1136/bmjopen-2016-011924

¹ Department of Medical Sciences, Occupational and Environmental Medicine, Uppsala University, Uppsala, Suède.

ÉLECTROHYPERSENSIBILITÉ : BAISSE SIMULTANÉE DE LA PRÉVALENCE ET DE LA COUVERTURE MÉDIATIQUE À TAÏWAN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

La prévalence de l'électrohypersensibilité dans la population taïwanaise a pratiquement été divisée par trois entre 2007 et 2012 selon deux enquêtes suivant un même protocole. Cette tendance s'oppose à l'extension du réseau et de la consommation de téléphonie mobile, mais elle s'accorde avec la baisse du nombre d'articles de presse alarmants, qui représente une explication plausible.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a créé le terme d'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) en 2005 pour qualifier un ensemble variable de symptômes non spécifiques (céphalées, fatigue, troubles du sommeil, myalgies, symptômes cutanés, etc.) ne trouvant pas d'explication clinique ni biologique, auto-attribué à une exposition à des CEM. Ce nouveau trouble, pour lequel aucune preuve scientifique de la responsabilité des CEM n'a pu être établie, était alors en pleine expansion apparente. Alignant les estimations de sa prévalence dans divers pays (Suède, Autriche, Allemagne, Irlande, Angleterre, États-Unis [Californie]) entre les années 1985 et 2004, deux auteurs prédisaient que 50 % de la population mondiale serait électrosensible en 2017 [1].

À Taïwan, une enquête effectuée en 2007 dans un échantillon représentatif de la population de l'île principale estimait le taux de prévalence de l'IEI-CEM à 13,3 % (IC₉₅ : 11,2-15,3). L'échantillon avait été constitué par randomisation dans la liste des abonnés au téléphone fixe de l'unique fournisseur et couvrait les 25 régions administratives avec une répartition proportionnelle à la taille de leur population. Le taux de participation avait été de 22,2 % (5 643 foyers atteints et 1 251



personnes ayant accepté de répondre). L'électrosensibilité était identifiée sur la base de la question : « lorsque vous êtes à proximité d'une source de CEM telle qu'un téléphone portable, un appareil électrique ou un ordinateur, avez-vous l'impression d'y être allergique ou sensible ? ». Le questionnaire, administré par téléphone à l'un des membres de plus de 18 ans du foyer, l'interrogeait plus largement sur

2. CONTAMINANTS

son état de santé (affections chroniques graves physiques et mentales, niveau de santé perçu sur une échelle de Likert à cinq points), sur sa perception du risque lié à 13 éléments de son environnement (dont quatre sources de CEM [antenne de télécommunication, téléphone portable, pylône électrique, ligne d'électricité à haute tension] ; auto-évaluation sur une

échelle à trois points), sur son niveau d'études, son activité professionnelle (actif, sans emploi, incapable de travailler) et l'éventuelle restriction de ses activités professionnelles et dans la vie de tous les jours (déplacements, lecture, toilette, alimentation, contacts sociaux, etc.) pour raison de santé au cours des six derniers mois.

NOUVELLE ENQUÊTE CINQ ANS APRÈS

Postulant une extension de l'électrosensibilité, les investigateurs ont augmenté la taille de la population cible pour la répétition de leur enquête en 2012. La procédure d'échantillonnage, ainsi que le questionnaire et sa modalité d'administration, étaient les mêmes que précédemment. Le taux de participation a été similaire (23,6 %) et les réponses de 3 303 personnes ont pu être analysées.

Pondéré sur les données démographiques (sexe, niveau d'études et âge) de l'année 2007, le taux de prévalence de l'IEI-CEM était estimé à 4,6 % (IC₉₅ : 4-5,4). La moindre prévalence dans la tranche d'âge des 65 ans et plus, observée dans la première enquête, n'était pas retrouvée, seule une tendance à la diminution avec l'âge étant notée. Les femmes étaient majoritaires (62,6 %) dans le groupe électrosensible, mais le risque d'IEI-CEM n'était pas significativement plus bas chez les hommes. L'enquête de 2007 indiquait des associations positives entre l'IEI-CEM et l'incapacité à travailler ainsi qu'un très mauvais état de santé perçu. Seule la seconde association persistait en 2012 (8,5 % des sujets classés électrosensibles se déclaraient en très mauvais état de santé *versus* 1,6 % dans la population totale : *odds*

ratio [OR] = 5,4 [1,4-20,6] dans l'analyse multivariée), et une autre émergeait avec la restriction des activités quotidiennes (OR = 2,2 [1,2-3,8]).

L'utilisation de l'annuaire des abonnés au téléphone pour constituer l'échantillon et recruter les répondants a pu entraîner une surestimation comme une sous-estimation de la prévalence réelle de l'IEI-CEM (les sujets électrosensibles évitant les téléphones mobiles pourraient être des plus forts souscripteurs de lignes fixes, mais les plus sévèrement atteints fuyant les deux types d'appareils auraient échappé à l'entretien téléphonique). En tout état de cause, ces sources de biais grèvent les deux enquêtes qui indiquent une baisse significative de la prévalence du trouble sur la période 2007-2012.

Les auteurs ont examiné la littérature publiée jusqu'en 2013 pour savoir si Taïwan constituait un cas isolé. Une même tendance à la baisse de la prévalence de l'IEI-CEM est rapportée aux Pays-Bas (7 % en 2009 et 3,5 % en 2011) et en Allemagne (10 % en 2009 et 7 % en 2013), au travers d'enquêtes utilisant diverses définitions du trouble et modalités d'administration des questionnaires, présentées dans l'article.

L'HYPOTHÈSE D'UN DÉCLIN DE LA COUVERTURE MÉDIATIQUE

Alors que les études de provocation (exposition réelle *versus* fictive) n'ont pas mis en évidence une aptitude particulière des personnes se déclarant électrosensibles à détecter un CEM ni pu relier l'exposition (intensité, durée) aux symptômes (survenue, importance), quelques travaux soutiennent un rôle de la diffusion d'informations inquiétantes dans la genèse du trouble [2]. En alertant sur les dangers des CEM et en diffusant des témoignages de personnes électrosensibles, les médias favoriseraient l'attribution à la « cause » proposée de symptômes banaux, ou simplement de manifestations somatiques normales, mais désagréablement perçues.

À Taïwan, le volume des articles de presse dans le champ des téléphones portables, des antennes relais et des CEM a brutalement décliné entre 2006 et 2008, renforçant la notion

d'un lien entre la couverture médiatique de l'électrosensibilité et sa prévalence. Une recherche sur la période 2005-2012 dans la base de données archivant les articles des 10 journaux les plus vendus dans l'île rapporte 1 345 coupures de presse dont une majorité peut être classée dans la catégorie « confrontation » (48,7 % des articles couvrant un conflit lié à l'implantation d'une station de base ou d'une ligne électrique). Les deux autres catégories bien représentées sont : « groupes environnementaux » (23,4 % des articles relayant les activités d'organisations de protection de l'environnement non gouvernementales) et « politique officielle » (12,2 % des articles couvrant notamment les questions de réglementation de l'exposition aux CEM). Le reste se répartit entre des articles commerciaux (présentant des produits en particulier censés protéger contre les ondes électromagnétiques), issus

de compagnies de télécommunication et d'électricité, et des nouvelles à l'international. Le contenu des articles est négatif dans plus de 90 % des cas (message véhiculé incitant à éviter ou réduire l'exposition aux CEM présentée comme dangereuse pour la santé). La fréquence de ces articles a atteint un pic en 2006 (avec plus de 450 articles de confrontation notamment), puis a fortement chuté jusqu'en 2008 avant de se stabiliser. Entre 2006 et 2012, le taux de disparition a été respectivement de 25,2 ; 13,4 et 7,4 % par an pour les articles de confrontation, de groupes environnementaux et de politique intérieure.

Dans le même intervalle de temps, la densité des stations de base s'est accrue de 0,24 par km² en 2005 à 0,46/km² en 2012. Il en est de même pour l'utilisation des services de téléphonie mobile (statistiques publiques) avec 22,2 millions d'abonnés en 2005 et 29,5 millions en 2012, la durée totale des appels (+ 23,1 milliards de minutes par an) et le nombre de sms échangés (+ 8,15 milliards par an) qui pourrait représenter le seul facteur de diminution de l'exposition aux CEM

dans cet ensemble, en supposant qu'envoyer un message expose de façon moins intense et plus brève que passer une communication.

Les auteurs reconnaissent deux limites à leur travail. La première est l'absence de prise en compte d'autres sources d'information que les journaux (télévision, radio, sites Internet, réseaux sociaux) en l'absence d'archivage de leur contenu. Toutefois, il est probable que le désintérêt pour les sujets touchant à l'électrosensibilité mis en évidence dans la presse écrite ait également touché ces médias. La seconde limite tient à l'analyse à l'échelle nationale qui ne renseigne pas sur l'impact de la baisse du traitement médiatique dans le sous-groupe particulier des individus hypersensibles. Enfin, une autre piste peut être ouverte : celle de l'acquisition d'une « tolérance » de la population aux CEM après une période de « réaction » à l'augmentation de l'exposition. Un phénomène d'adaptation physiologique a pu survenir, participant à expliquer la diminution de la prévalence de l'IEI-CEM.

COMMENTAIRES

Ce travail pose la question de la responsabilité des médias lorsqu'ils couvrent des sujets « santé ». Certes, il s'agit d'une étude isolée, et elle est du type « écologique temporelle » qui apporte un niveau de preuve faible. La corrélation constatée entre, d'une part, la baisse du nombre d'articles consacrés aux dangers des champs électromagnétiques (CEM) et, d'autre part, la prévalence des symptômes qui leur sont attribués peut s'expliquer par une origine commune : le mécanisme le plus probable serait qu'au fur et à mesure que les technologies émettrices de CEM se banalisent, elles sont de moins en moins perçues comme « nouvelles », et de ce fait font moins peur au public. Écrire sur les risques sanitaires qui pourraient leur être liés devient alors moins « vendeur » pour les organes de presse.

Néanmoins, il y a au moins trois raisons qui poussent à prendre cette étude au sérieux et à s'interroger sur ce qu'il conviendrait de faire : 1) L'existence d'un mécanisme psychologique faisant le lien entre la lecture d'articles anxiogènes et les symptômes d'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) est tout à fait plausible et de tels mécanismes ont déjà été mis en évidence pour d'autres pathologies par des travaux antérieurs qui sont cités dans cet article. Même s'il existe un facteur de

confusion tel que l'accoutumance du public qui rendrait le sujet moins rentable pour les médias, il est hautement probable que la presse peut être un co-facteur de morbidité ; 2) L'IEI-CEM, même si elle s'avérait *in fine* être d'origine exclusivement psychologique, ne doit pas être considérée comme sans gravité : elle provoque des souffrances réelles, avec même une traduction organique qui peut être objectivée par imagerie cérébrale comme l'ont montré des travaux récents ; 3) L'argument du principe de précaution, souvent brandi par les lanceurs d'alerte et les médias qui relaient leurs messages, peut être retourné dans ce cas : s'il n'est pas exclu que l'on puisse créer (ou au minimum aggraver) un problème de santé en étant alarmiste, un peu de prudence dans l'expression serait la bienvenue.

Ceci posé, il faut éviter (surtout en ces temps d'utilisation politicienne du concept de « *fake news* ») de se précipiter sur des propositions drastiques, du type « commission de contrôle », qui s'apparenteraient au rétablissement d'une forme de censure. Mais il faut utiliser des résultats de ce type pour alimenter les débats citoyens, et pour tenter de convaincre et former les journalistes.

Georges Salines

Cette brève est tirée des articles suivants :

• Huang P-C¹, Cheng M-T, Guo H-R. Representative survey on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields in Taiwan and comparison with the international literature. *Environ Health* 2018 ; 17 : 5.

doi : 10.1186/s12940-018-0351-8

• Huang P-C¹, Li K-H, Guo H-R. Association between media coverage and prevalence of idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic field in Taiwan. *Environ Res* 2018 ; 161: 329-335.

doi : 10.1016/j.envres.2017.11.034

¹ Department of Environmental and Occupational Health, College of Medicine, National Cheng Kung University, Taiwan.

RADIOFRÉQUENCES, BRUIT ET POLLUTION DE L'AIR : INFLUENCE DE L'EXPOSITION PERÇUE SUR L'EXPRESSION DE SYMPTÔMES DANS LA COHORTE NÉERLANDAISE AMIGO

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 5, Septembre-Octobre 2018

Après une première étude montrant la faible corrélation entre l'exposition modélisée et perçue aux radiofréquences et l'importance de cette dernière sur les symptômes non spécifiques et les troubles du sommeil dans la population générale néerlandaise, les auteurs ont étendu leur sujet de recherche à l'exposition au bruit et à la pollution de l'air. L'ensemble engage à mener des travaux pluridisciplinaires pour investiguer l'interaction apparemment complexe entre expositions perçue et réelle dans la survenue de symptômes.

La cohorte AMIGO (*Arbeid, Milieu en Gezondheid Onderzoek*) a été mise en place aux Pays-Bas en 2011/2012 pour étudier les déterminants environnementaux et professionnels des maladies chroniques et des symptômes courants en population générale. Les participants ont été recrutés par des médecins généralistes dans la patientèle âgée de 31 à 65 ans. Les données sanitaires recueillies comportaient les symptômes non spécifiques (*Four-Dimensional Symptom Questionnaire* [4DSQ-S] : prévalence de 16 plaintes banales telles que céphalées, lombalgies et sensations vertigineuses), les troubles du sommeil (échelle de la *Medical Outcome Study*)

et les symptômes respiratoires (tels que toux, essoufflement et sifflements : échelle de l'*European Community Respiratory Health Survey*).

Les scores de symptômes non spécifiques et de troubles du sommeil ont été considérés pour l'étude initiale, limitée à l'exposition au champ électromagnétique de radiofréquence (CEM-RF) émis par les stations de base de téléphonie mobile, ainsi que pour la suivante, élargie à l'exposition environnementale au bruit (susceptible de générer des plaintes dans les mêmes registres) et à la pollution atmosphérique, conduisant à inclure le score de symptômes respiratoires.

ÉTUDE FOCALISÉE SUR LES RADIOFRÉQUENCES

L'étude visait à répondre à deux questions : quelle est la corrélation entre l'exposition modélisée et l'exposition perçue ? Quelles sont leurs relations avec les symptômes rapportés ? Les analyses transversales ont été effectuées dans la popu-

lation totale de départ ($n = 14\,829$), ainsi que dans un sous-groupe de participants sélectionnés dans l'objectif de maximiser le contraste d'exposition (aussi bien modélisée que perçue). Ce sous-groupe ($n = 3\,992$ au départ [T0]) a

2. CONTAMINANTS

Rayonnements non ionisants

fait l'objet d'un suivi pour des analyses longitudinales : 2 228 sujets (56 %) ont rempli de nouveau les questionnaires en 2013 (T1), dont 1 740 (78 %) ont été réinterrogés en 2014 (T2). Deux types d'analyses ont été réalisées pour estimer, d'une part l'impact de l'exposition mesurée à T0 sur les scores de symptômes à T1 (et mesurée à T1 sur les scores à T2), d'autre part l'impact d'un changement de l'exposition dans l'intervalle entre deux recueils de données (T0-T1 et T1-T2) sur la variation simultanée des scores de symptômes.

L'exposition perçue était mesurée par la réponse, sur une échelle de 0 à 6, à la question : « Dans quelle mesure êtes-vous exposé à des ondes (champs/rayonnements électromagnétiques) provenant de stations de téléphonie mobile ou de radio-télédiffusion ? ». En regard, seule l'exposition résidentielle aux émissions des stations de téléphonie mobile était modélisée (modèle géospatial tridimensionnel NISMap intégrant des informations relatives aux constructions, à la configuration du lieu, à l'étage de la chambre à coucher, à la localisation et aux caractéristiques techniques des antennes [réseaux GSM et UMTS], fournissant un résultat en densité de puissance [mW/m^2]). Les auteurs reconnaissent que la corrélation entre l'exposition modélisée et perçue a pu être légèrement sous-estimée dans la mesure où les sujets ont pris

en compte d'autres sources que les antennes relais de téléphonie mobile (la difficulté à distinguer les différents types d'émetteurs a guidé le choix d'une question large) et d'autres environnements que leur quartier d'habitation (en particulier le lieu de travail et le trajet pour s'y rendre), mais la relative rareté des installations de radio et télédiffusion par rapport à celles de téléphonie mobile limitait la probabilité que le répondant s'y réfère.

En pratique, l'exposition modélisée et l'exposition perçue étaient faiblement corrélées dans la population totale (coefficient r de Spearman égal à 0,10). Toutefois, dans un petit groupe de participants ($n = 222$) pour lesquels l'exposition modélisée avait le plus augmenté entre T0 et T1 (de plus de $0,030 \text{ mW}/\text{m}^2$ représentant le 90^e percentile de la variation de l'exposition), cette augmentation est associée à celle de l'exposition perçue durant la même période (coefficient β [régression linéaire] égal à 0,31 [IC₉₅ : 0,11-0,50]). La raison de l'augmentation de l'exposition mesurée était un déménagement pour 15 participants seulement, et pour tous les autres l'installation (ou la modification) d'une antenne relais à proximité de l'habitation, les travaux n'étant probablement pas passés inaperçus.

RELATIONS EXPOSITION-SYMPÔMES

Les analyses transversales dans la population totale comme dans le sous-groupe suivi (ajustement sur le sexe, l'âge, le niveau d'instruction, un indicateur du statut socio-économique à l'échelle du quartier et son degré d'urbanisation) montrent que l'exposition perçue, mais pas modélisée, est associée aux scores de symptômes non spécifiques et de troubles du sommeil. Après ajustement mutuel, les résultats dans la population totale sont les suivants : $\beta = 0,54$ [0,47-0,61] pour l'association avec le score 4DSQ-S (*versus* 0,19 [-0,07 à 0,45] pour l'exposition modélisée) et $\beta = 1,27$ [1,08-

1,46] pour l'association avec le score de troubles du sommeil (β [exposition modélisée] = 0,56 [-0,21 à 1,33]).

Les analyses longitudinales aboutissent à un seul résultat significatif : l'augmentation de l'exposition perçue entre deux recueils de données est associée à celle du score 4DSQ-S ($\beta = 0,14$ [0,06-0,22]). Une analyse de régression compilant toutes les données individuelles (recueillies à T0, T1 et T2) et tenant compte de la tendance temporelle (évolution des scores) dans le sous-groupe confirme l'association entre les symptômes non spécifiques et l'exposition perçue ($\beta = 0,13$ [0,05-0,21]) mais pas modélisée ($\beta = 0,20$ [-0,35 à 0,75]).

EXTENSION AU BRUIT ET À LA POLLUTION DE L'AIR

La pollution et le bruit ambiants, qui co-existent volontiers avec les antennes relais dans les zones urbaines très peuplées, partagent les caractéristiques d'une exposition involontaire, générant des préoccupations sanitaires plus ou moins importantes dans l'esprit de ceux qui la subissent. Mais si les CEM-RF ne sont pas perceptibles – seule la source d'émission peut être vue – le bruit est parfaitement audible et la pollution atmosphérique est parfois partiellement visible

(fumées noires, d'échappement diesel, couverture nuageuse brúnatre) ou sentie, occasionnant une gêne olfactive. Toutefois aucun sens ne permet de percevoir directement le niveau de polluants tels que le dioxyde d'azote (NO_2) que les auteurs ont utilisé comme indicateur de l'exposition résidentielle à long terme à la pollution, modélisée par *land-use regression* (modèle LUR développé pour l'étude ESCAPE [European Study of Cohorts for Air Pollution Effects]). Le modèle national



STAMINA (*Standard Model Instrumentation for Noise Assessments*) a été utilisé pour l'exposition résidentielle au bruit du trafic (indicateur L_{den} : niveau sonore moyen sur 24 h).

Trois questions étaient posées : dans quelle mesure les participants sont capables d'évaluer leur niveau d'exposition aux CEM-RF, au bruit et à la pollution générés par le trafic ? Quelles sont les associations entre les symptômes rapportés des trois catégories (non spécifiques, respiratoires et troubles du

sommeil) et les expositions modélisées d'une part, perçues de l'autre (même question que précédemment pour les CEM-RF, évaluation sur une échelle de 0 à 6 également pour l'exposition au bruit et à la pollution dans le quartier de résidence), et comment varient ces associations quand les deux types d'expositions sont prises en compte conjointement ? Quel est l'impact d'un déménagement sur les expositions et les symptômes ?

CONFIRMATION DE L'IMPORTANCE DE LA PERCEPTION

Conformément à l'attendu, l'analyse transversale dans la population de départ ($n = 14\,829$) montre une meilleure corrélation entre l'exposition modélisée et perçue au bruit ($r = 0,40$) qu'à la pollution atmosphérique ($r = 0,34$), mais la différence est minime. La connaissance des problématiques environnementales liées au trafic et les indications fournies par différents sens (vision et odeur des émissions des pots d'échappement, bruit des moteurs) expliquent probablement l'assez bonne évaluation de l'exposition à la pollution.

Pour les trois types d'expositions, l'intensité perçue est associée aux trois scores de symptômes et les associations ne sont pas modifiées par l'inclusion des niveaux d'exposition mesurés. Concernant l'association entre les troubles du sommeil et l'exposition au bruit par exemple, le coefficient de régression,

égal à 0,83 (0,72-0,95) dans le modèle « mono-prédicteur » (exposition perçue) passe à 0,88 (0,76-1,01) après inclusion de l'exposition modélisée. En revanche, l'association positive observée avec l'exposition modélisée ($\beta = 0,05$ [0,01-0,09]) est renversée par l'introduction du niveau de bruit perçu ($\beta = -0,04$ [-0,08 à 0]). Pour les autres symptômes, lorsqu'une association existe avec l'exposition modélisée, la prise en compte de l'exposition perçue la fait disparaître (bruit) ou l'atténue fortement (pollution atmosphérique).

L'impact d'une variation intra-individuelle du niveau d'exposition perçue sur les scores de symptômes a été examiné dans l'échantillon des participants au suivi de l'année 2015 ($n = 7\,905$). Pour toutes les expositions, la variation s'accompagne d'une évolution dans le même sens du score de symp-

tômes. Les associations sont significatives pour l'exposition au CEM-RF et au bruit et les symptômes non spécifiques ainsi que les troubles du sommeil, et pour l'exposition à la pollution de l'air et les symptômes respiratoires. Environ 7 % des participants ($n = 592$) avaient déménagé depuis leur entrée dans la cohorte. Les analyses dans ce sous-groupe montrent que l'augmentation ou la diminution consécutive de l'exposition à la pollution de l'air et surtout au bruit s'accompagne d'une variation dans le même sens de l'exposition perçue, ce qui renforce la notion d'une assez bonne capacité à estimer l'exposition réelle à ces deux nuisances, contrairement à ce qui est observé pour les CEM-RF.

Le résultat le plus surprenant de cette étude est le constat d'une influence de la perception de l'exposition au-delà du registre des symptômes qui lui sont habituellement rapportés. L'exposition perçue au CEM-RF et au bruit sont ainsi associées au score de symptômes respiratoires, tandis que l'exposition à la pollution de l'air retentit sur celui de symptômes non spécifiques et de troubles du sommeil. Les expositions perçues étaient corrélées deux à deux (r compris entre 0,42 et 0,76), ce qui oriente vers un facteur général « préoccupations sanitaires liées à l'environnement ». Toutefois les expositions modélisées étaient également corrélées, bien que moins fortement (r allant de 0,18 à 0,41). Les scores de symptômes l'étaient aussi (r compris entre 0,27 et 0,50), suggérant une tendance générale à en exprimer. L'ensemble indique un jeu complexe entre expositions réelle, perçue et manifestations symptomatiques. Les auteurs appellent les chercheurs en sciences psychosociales et les épidémiologistes à s'y intéresser d'autant plus que la perception de l'exposition ressort comme un bien meilleur prédicteur des symptômes que l'exposition modélisée.

Cette brève est tirée des articles suivants :

- Martens AL¹, Slottje P, Timmermans D, *et al.* Modeled and perceived exposure to radiofrequency electromagnetic fields from mobile-phone base stations and the development of symptoms over time in a general population cohort. *Am J Epidemiol* 2017 ; 186 : 210-9. doi : 10.1093/aje/kwx041
- Martens AL¹, Reedijk M, Smid T, *et al.* Modeled and perceived RF-EMF exposure, noise and air pollution and symptoms in a population cohort. Is perception key in predicting symptoms ? *Sci Total Environ* 2018 ; 639 : 75-83. doi : 10.1093/aje/kwx041

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

3.

MILIEU DE VIE

ALIMENTATION ET RISQUES POUR LA SANTÉ : NOUVELLES DONNÉES, NOUVELLES ANALYSES

Denis Bard

Ecole des Hautes Etudes en
Santé Publique, Département
MeTiS, Rennes

Les risques pour la santé liés aux pesticides ont beaucoup fait l'actualité médiatique en 2018, nourrie par des publications scientifiques mais aussi par des observations de cas de pathologies diverses, par exemple des agénésies transverses du membre supérieur chez des nouveau-nés en France, par des décisions de justice aux États-Unis concluant à la responsabilité du glyphosate dans la survenue d'un cancer du système lymphatique chez un jardinier professionnel et aussi par l'écho donné par des personnalités politiques attribuant toutes sortes d'effets de santé aux pesticides.

Les résultats de l'étude de la cohorte prospective : NutriNet-Santé

Un des articles largement commentés est la publication par une équipe française [1] d'observations associant la consommation d'aliments étiquetés « biologiques » à un risque diminué de risque de cancer dans la cohorte prospective NutriNet-Santé, constituée sur une base volontaire.

Les participants avaient un âge moyen de 44 ans et étaient en large majorité des femmes (78 %). L'étude a porté sur près de 70 000 personnes suivies de 2009 à 2016, avec un nombre cumulé de 1 340 cancers. La consommation d'aliments « biologiques » a été estimée à l'entrée dans l'étude par un questionnaire de fréquence de consommation par 3 rappels des 24 heures (jamais, parfois, le plus souvent) sur 2 jours de semaine et un jour de fin de semaine aléatoirement choisis sur une période de 2 semaines, tenant compte de la taille des portions d'aliments consommés. Des éléments d'ajustement ont été introduits dans les modèles pour tenir compte du biais social, la consommation d'aliments bio étant plus répandue chez les plus favorisés.

Au total, l'incidence cumulée des cancers est inférieure de 25 % chez les plus gros consommateurs de bio (4e quartile) par rapport aux plus petits consommateurs (1er quartile) avec une réduction absolue de risque de 0,6 %. La proportion de cas évités dans le cas d'une forte consommation de produits « bio » est de -6,78 %, l'impact estimé en population est donc important. Lorsque l'on regarde les cancers par sites, en comparant ces deux quartiles, il apparaît que le risque est significativement diminué pour les lymphomes et en particulier le lymphome non-hodgkinien (LNH), et le cancer du

sein chez les femmes ménopausées. La diminution est à la limite de la significativité pour les cancers de la peau. En revanche, il n'apparaît pas d'effet sur le cancer de la prostate notamment, ce qui semble particulièrement intéressant dans la mesure où ce cancer a été fréquemment associé à l'exposition aux pesticides [2], ni sur le cancer du sein chez les femmes non ménopausées, ce qui attire aussi l'attention, on y reviendra, et pour aucun autre site de cancer. L'étude est bien réalisée en particulier sur la vérification des diagnostics, les perdus de vue sont rares (< 7 %). Plus discutable est l'estimation des apports alimentaires « bio », réalisée une seule fois à l'inclusion dans la cohorte, et semi-quantitative seulement.

Les auteurs incriminent « les pesticides » de synthèse, mais ils ne disposent d'aucune donnée d'exposition aux pesticides de synthèse ou autres. L'argumentation repose sur des bases très indirectes. Ainsi, l'association avec le risque de LNH est en accord avec les résultats de nombreuses autres études en milieu professionnel par exemple [3], et plus rarement en population générale [4].

En revanche, contrairement à ces études, il n'est pas mentionné d'association avec le risque de leucémie, et on ne comprend pas bien pourquoi on ne voit pas d'association avec le cancer du sein chez les femmes non ménopausées, observée ailleurs [5], alors même que l'hypothèse de la perturbation endocrinienne causée par ces pesticides est mise en avant.

Le rôle du « bio »

Au final, le problème principal quant à l'hypothèse de départ est la difficulté à ajuster sur les facteurs sociaux. Il est impossible de prendre en compte tous les déterminants possibles, les « causes des causes », alors que la population la plus consommatrice de « bio » est plus riche, mieux éduquée, que la cohorte est constituée de volontaires déjà a priori attentifs à leur santé avec les bonnes pratiques qui en découlent vis-à-vis du risque de cancer. Les plus gros consommateurs de « bio » sont plus minces, mangent moins de viande transformée ou non, font plus d'exercice physique, ont une situation socio-économique plus favorable etc. Ces multiples influences, individuellement ténues, constituent une possibilité majeure de biais. Elles sont susceptibles de se combiner, un réel « effet cocktail » qui peut expliquer une bonne partie des résultats présentés.

Cependant, en l'absence de démonstration mieux étayée sur les facteurs responsables de la diminution de risque observée chez les gros consommateurs de « bio », il semble de bon sens d'encourager le choix de ce type d'alimentation.

Le problème majeur est dès lors l'accès équitable à l'alimentation « bio », trop onéreuse pour une part considérable de la population. Il ne faudrait pas, dans l'intérêt de la santé publique, que la partie la moins favorisée de la population se détourne des fruits et légumes, déjà chers lorsque conventionnels, au motif que s'y trouvent peut-être plus de cancérogènes.

Un travail aussi robuste que le permet une évaluation de risques bien conduite, menée par des chercheurs québécois [6], montre que le bénéfice d'une alimentation comportant une quantité appropriée de fruit et légumes cultivés de manière conventionnelle est très élevé par rapport au risque des pesticides de synthèse considérés comme cancérogènes qui s'y trouvent : pour un cas de cancer lié à la présence des 28 pesticides considérés, 88 au moins sont évités grâce à l'apport en végétaux et fruits, quel que soit le mode de culture.

Il reste regrettable, en termes de promotion de la santé, que les médias n'aient pas donnés d'écho à ce résultat, contrairement à la première étude discutée plus haut [1].

Les molécules « obésogènes »

Plusieurs autres publications récentes ont fait l'objet d'analyses dans les récentes livraisons d'ER&S. Elles portent sur les facteurs de risque de développement de l'obésité. Elles questionnent en particulier la responsabilité en population humaine de molécules « obésogènes » sur l'animal de laboratoire, en interaction ou non avec le facteur fondamental qu'est le déséquilibre entre énergie consommée et énergie dépensée. Les facteurs de risque (« les causes des causes ») de ce déséquilibre sont très nombreux et très largement interdépendants, mais il s'agit globalement de déterminants sociaux et culturels. Le rôle propre de chacun, on l'a vu plus haut à propos de l'évaluation des bénéfices de santé apportés par une alimentation bio, est en conséquence de ces co-variations, très difficile à évaluer.

Pour les molécules obésogènes, l'apport des études expérimentales est bien sûr fondamental, ne serait-ce que pour déclencher les alertes et guider les investigations chez les humains. Les limites sont à la fois les conditions d'expérimentation selon les règles de l'art, où l'on peut contrôler tout, la seule différence entre animaux - génétiquement homogènes - traités ou non étant le traitement lui-même : on ne peut reproduire chez le rat l'immense diversité des influences sociales, culturelles et psychologiques ainsi que des comportements chez les humains. Il existe aussi des différences de métabolisme inter-espèces qui compliquent l'interprétation, par exemple l'importance relative du tissu adipeux brun dans la régulation énergétique [7].

L'article de Lichtveld *et al.* [8] examine l'ensemble des déterminants connus de développement de l'obésité infantile, y compris les agents chimiques, perturbateurs endocriniens ou non, à l'occasion d'expositions prénatales. Les auteurs concluent fort justement à la nécessité d'une approche holistique. Cependant, s'il est bien fait état des différences de risque observées selon les classes sociales dans les pays développés (la prévalence de l'obésité tend à croître avec la défaveur sociale), la question n'est pas abordée d'examiner les données descriptives existantes à un niveau plus large.

La prévalence de l'obésité augmente mondialement, il serait intéressant de connaître les différences de prévalence selon les catégories sociales en fonction du degré de développement des pays, comme d'ailleurs pour les autres facteurs de risque identifiés, sociaux ou chimiques. De même, pour mieux cibler les molécules chimiques qui peuvent contribuer au développement de l'obésité et les études épidémiologiques à conduire, il serait utile de disposer d'une histoire de l'exposition possible à ces produits, de leur date d'introduction et leur intensité d'usage selon les pays. Les populations ont été exposées au DDT depuis le milieu du xx^e siècle au niveau planétaire, mais l'intensité de l'exposition n'a pas été semblable selon les pays.

On peut généraliser la perspective aux autres molécules chimiques montrées obésogènes au laboratoire : elles ne sont pas nécessairement utilisées sur la totalité de la planète, et si c'est le cas les circonstances d'exposition peuvent différer. Par ailleurs, certaines sont d'introduction relativement récente, leur effet à terme est donc plus difficile à apprécier. Il est possible que la totalité de leur effet obésogène s'exerce durant la période prénatale, mais ceci reste à démontrer.

Conclusion

En l'état, les études épidémiologiques montrent des associations entre l'exposition à certaines molécules et le développement de l'obésité [8], d'autres études ne concluent pas à de telles associations (par exemple [9]). Cependant, outre l'évidente nécessité de poursuivre la recherche, en particulier pour estimer les risques attribuables à chacun des facteurs de risque, on en sait assez pour mettre en place des politiques de précaution. Dans le premier cas, les recommandations diététiques classiques gardent toute leur importance ; on a vu qu'il y a un bénéfice à consommer des légumes et fruits en

dépit des traces de pesticides qui s'y trouvent. Encore faut-il que ces aliments soient financièrement accessibles aux moins favorisés. Pour ce qui est de la précaution, on ne voit pas quel bénéfice direct ou indirect il pourrait y avoir à laisser des populations exposées à des molécules au moins suspectes : minimiser les expositions paraît raisonnable, avec à nouveau la nécessité de politiques actives pour permettre à chacun d'accéder à des produits bio.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Références

- [1] Baudry J, Assmann KE, Touvier M, et al. Association of frequency of organic food consumption with cancer risk: Findings from the nutrinet-santé prospective cohort study. *JAMA Internal Medicine*. 2018;10.1001/jamainternmed.2018.4357
- [2] Silva JF, Mattos IE, Luz LL, Carmo CN, Aydos RD. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev Environ Health*. 2016;31(3):311-27.
- [3] Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, et al. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109332.
- [4] Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, et al. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *British Journal Of Cancer*. 2014;110:2321.
- [5] Engel LS, Werder E, Satagopan J, et al. Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2017;125(9):097002.
- [6] Valcke M, Bourgault MH, Rochette L, et al. Human health risk assessment on the consumption of fruits and vegetables containing residual pesticides: A cancer and non-cancer risk/benefit perspective. *Environ Int*. 2017;108:63-74.
- [7] Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. 2009;360(15):1509-17.
- [8] Lichtveld K, Thomas K, Tulve NS. Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018;28(1):1-12.
- [9] Kalloo G, Calafat AM, Chen A, et al. Early life Triclosan exposure and child adiposity at 8 Years of age: a prospective cohort study. *Environ Health*. 2018;17(1):24.

POINT SUR L'ADDITIF ALIMENTAIRE E171, DIOXYDE DE TITANE

Fabrice Nesslany

Chef du Service Toxicologie,
Institut Pasteur de Lille, Lille

Lors de sa dernière réévaluation au niveau européen en 2016, le E171, additif alimentaire composé de particules de dioxyde de titane n'ayant pas révélé d'effets indésirables par ingestion, l'EFSA a conclu qu'il n'y avait pas de préoccupation particulière pour la santé des consommateurs, la marge d'exposition étant considérée comme suffisante. Pourtant, la loi « EGalim » du 30 octobre 2018 issue des États généraux de l'alimentation, a proposé parmi ses mesures, la suspension de la mise sur le marché de l'additif E171 ainsi que des denrées alimentaires en contenant. Après une période de doute quant à la signature du décret d'application d'interdiction de l'E171, engagement a été pris de signer l'arrêté de suspension du E171 d'ici le 15 avril 2019. Cette publication vise à faire le point sur l'additif alimentaire E171.

La réglementation européenne des additifs alimentaires

Selon le Règlement (CE) No 1333/2008 : « *Les additifs alimentaires sont des substances qui ne sont normalement pas utilisées en tant qu'aliments, mais qui sont délibérément ajoutées à des denrées alimentaires à des fins technologiques* ». Les additifs alimentaires sont donc des substances ajoutées à différents stades (fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement...) aux aliments pour préserver ou améliorer leur innocuité, leur fraîcheur, leur goût, leur texture ou leur aspect. Ils se retrouvent donc dans la composition du produit fini.

Dans l'Union européenne, tous les additifs alimentaires sont identifiés par un numéro commençant par « E » et sont toujours inclus dans la liste des ingrédients des aliments auxquels ils sont ajoutés. L'étiquetage du produit doit mentionner tant la fonction de l'additif dans le produit fini (par ex. colo-

rant, conservateur) que la substance spécifique utilisée, soit en se référant au numéro E correspondant ou à son nom (ex. E415 ou gomme xanthane)¹.

L'autorisation des additifs alimentaires est encadrée et harmonisée au niveau européen par les règlements CE/1331/2008 et CE/1333/2008. Avant d'être autorisés par la Commission Européenne, les additifs sont soumis à évaluation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Au niveau international, c'est le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) qui est l'organe international responsable de l'évaluation de l'innocuité des additifs alimentaires². Ainsi, pour être autorisés, il est nécessaire de s'assurer qu'ils ne présentent pas d'effet préjudiciable potentiel pour la santé humaine et seuls les additifs alimentaires évalués et jugés sans risque sanitaire par le JECFA, évaluations qui servent de base à l'établissement de limites maximales d'utilisation par la Commission du Codex Alimentarius, peuvent être utilisés dans les aliments entrant dans le commerce international.

Actuellement, selon la mise à jour jusqu'à la 41^e session de la Commission du Codex Alimentarius (2018)³, l'index des additifs alimentaires comporte 306 substances autorisées dont l'E171, dioxyde de titane.

Qu'est-ce que le dioxyde de titane ?

L'E171 est un colorant blanc principalement utilisé dans des produits de confiserie, de boulangerie et dans des sauces, mais on le retrouve également dans des cosmétiques et il a de nombreuses autres applications industrielles. Il se présente sous la forme d'un mélange de particules de TiO₂ à l'état dispersé, agrégé ou aggloméré dont la taille varie de quelques dizaines à plusieurs centaines de nanomètres [1]. Les données de la littérature indiquent que la proportion de nanoparticules (*i. e.* dont les trois dimensions sont inférieures ou égales à 100 nm) au sein de l'additif alimentaire E171 peut varier de 0 à 39 % en nombre et de 0 à 3,2 % en masse [2].

Le dioxyde de titane de qualité alimentaire n'est pas considéré comme un nanomatériau selon la recommandation actuelle de la Commission européenne relative à la définition des nanomatériaux⁴, mais il peut contenir jusqu'à 3,2 % de nanoparticules (d'une taille inférieure à 100 nanomètres) par unité de poids.

La réévaluation du E171 par l'EFSA

Lors de la réévaluation européenne systématique, de l'ensemble des additifs autorisés dans l'Union européenne avant 2009, entreprise par l'EFSA (règlement UE 257/2010), si aucune dose journalière admissible (DJA) n'a pu être établie du fait de lacunes dans les données relatives aux effets possibles de cette substance sur la reproduction, les données toxicologiques disponibles pour le E171⁵ n'ont pas révélé d'effets indésirables par ingestion orale et les experts de l'EFSA ont conclu qu'il n'y avait aucune indication de préoccupation pour la santé des consommateurs puisque la marge d'exposition

1 <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/food-additives>

2 <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>

3 <http://www.fao.org/gsfaonline/additives/index.html?lang=fr>

4 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN-FR/TXT/?uri=CELEX:32011H0696&from=FR>

En vertu de la recommandation 2011/696/UE de la Commission, un « nanomatériau » est un matériau contenant des particules libres dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions se situant entre 1 nm et 100 nm (100 nanomètres = 0,0001 mm).

5 EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2016. Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. EFSA Journal 2016;14(9):4545, 83 pp.

a été considérée comme suffisante. Il faut préciser que les experts de l'EFSA ont évalué des études portant sur le dioxyde de titane de qualité alimentaire et non-alimentaire (y compris de taille nano).

Le E171 doit-il être considéré comme un nanomatériau ?

D'après la recommandation de définition de la Commission Européenne datée du 18 octobre 2011, les nanomatériaux sont définis comme des matériaux naturels, accidentels ou manufacturés contenant des particules à l'état libre, agrégé ou aggloméré et dont plus de 50 % du nombre de particules présentent une ou plusieurs dimensions comprises entre 1 et 100 nm. Ainsi, selon cette recommandation, avec un nombre de nanoparticules annoncé représentant moins de 50 %, le E171 ne serait pas considéré comme un nanomatériau. Pourtant, ce seuil de 50 % en nombre de particules n'apparaît ni dans la définition INCO⁶, ni dans la définition Novel Food⁷ des nanomatériaux manufacturés et, si la plupart des lots de E171 contiennent une fraction nanométrique < 50 % (en général 10 à 40 % de nanoparticules), plusieurs analyses ont démontré que certains E171 comportent plus de 50 % de particules⁸. La révision de la recommandation de définition du terme «nanomatériau» par la Commission européenne attendue depuis plusieurs années devrait être effective d'ici la fin de cette année 2019...

Des publications scientifiques montrant des effets toxicologiques non identifiés auparavant

En 2017, une étude de l'INRA (Institut national de la recherche agronomique) a montré que l'exposition chronique de rats à l'additif E171 par voie orale serait susceptible d'entraîner des lésions colorectales précancéreuses. Les résultats de l'étude ne permettent toutefois pas de conclure sur les effets du TiO₂ sur l'Homme [3].

L'ANSES a été saisie par les ministères chargés de la consommation, de la santé et de l'alimentation afin de réaliser une étude critique détaillée de cette publication et de déterminer si cette seule étude est de nature à remettre en cause les conclusions de l'EFSA de 2016. Dans son avis publié au mois d'avril 2017, l'Anses souligne que, si les résultats présentés dans la publication de l'INRA ne permettent pas de remettre en cause l'évaluation du E171 menée par l'EFSA, cette étude avait mis en évidence des effets qui n'avaient pas été identifiés auparavant, notamment des effets promoteurs de cancérogenèse potentiels. Par conséquent, l'Agence a souligné la nécessité de conduire les études nécessaires à la parfaite caractérisation du danger associé au E171 afin d'une part, de statuer sur les effets observés et d'autre part, d'établir une dose journalière admissible.

En 2018, l'EFSA a également de nouveau été saisie pour évaluer cette nouvelle étude ainsi que 3 autres études *in vitro* publiées après son avis de 2016 et a conclu que si ces études mettaient en évidence certaines préoccupations, elles étaient émaillées de nombreuses incertitudes questionnant sur la signification biologique des effets observés et la pertinence quant à leur utilisation à visée d'une évaluation des risques pour l'homme a été jugée limitée. L'EFSA a conclu que les résultats de ces 4 études ne méritaient pas de rouvrir le dernier avis concernant la sécurité du TiO₂ (E171) comme additif alimentaire [4].

6 Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, JOUE 22 novembre, L 304 et Règlement délégué (UE) n° 1363/2013 de la Commission du 12 décembre 2013 modifiant le règlement INCO en ce qui concerne la définition des nanomatériaux manufacturés.

7 Règlement 2015/2283 du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, JOUE, 11 décembre 2015, L 327/1.

8 <http://veillenanos.fr/wakka.php?wiki=NanoTiO2>

Vers la suspension de la mise sur le marché de l'additif E171 en France ?

Issue des États généraux de l'alimentation lancés en 2017, la « loi Alimentation » (ou « loi EGAlim ») du 30 octobre 2018 est une loi pour l'équilibre des relations commerciales dans le secteur agricole et alimentaire et une alimentation saine, durable et accessible à tous. Parmi les mesures proposées, dans son article 53 « *Améliorer les conditions sanitaires et environnementales de production* », la mise sur le marché de l'additif E 171 ainsi que des denrées alimentaires en contenant est suspendue.

Article 53 de la loi « EGAlim »⁹

La mise sur le marché de l'additif E 171 (dioxyde de titane-TiO₂) ainsi que des denrées alimentaires en contenant est suspendue, dans les conditions prévues à l'article L. 521-17 du code de la consommation et à l'article 54 du règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires.

Le Gouvernement adresse, au plus tard le 1^{er} janvier 2019, un rapport au Parlement sur toutes les mesures prises concernant l'importation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de toute denrée alimentaire contenant du dioxyde de titane en tant qu'additif alimentaire (E 171) et les usages grand public.

Les modalités d'application de cette loi étant notamment sous-tendues par l'Article L521-17 du code de la consommation qui précise qu'il est nécessaire d'apporter des preuves de danger grave ou immédiat, les autorités françaises ont annoncé en décembre 2018, qu'elles n'envisageaient pas de signer le décret d'application d'interdiction du E171 avant de longs mois. Or, le 11 janvier 2019, engagement a été pris par le Ministre de l'Économie et des Finances de signer l'arrêté de suspension du E171 d'ici le 15 avril 2019. Dans le Communiqué de Presse du 11 janvier, le ministre a réaffirmé sa volonté d'interdire le E171 et, afin de réunir les conditions juridiques à cette interdiction, il demande à l'ANSES d'accélérer ses travaux sur les nanoparticules le volet TiO₂ pour 15 avril, afin de mettre à jour sa précédente évaluation sur la base des nouvelles études disponibles. Sur la base de ce rapport de l'ANSES, le Gouvernement saisira la Commission européenne.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Références

- [1] Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane. 4 avril 2017
- [2] EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2016. Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal* 2016;14(9):4545,

9 https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/10/30/AGRX1736303L/jo/article_53
Alias: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/10/30/2018-938/jo/article_53

- [3] Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, Naud N, Taché S, Grysan P, Reguer S, Thieriet N, Réfrégiers M, Thiaudière D, Cravedi J-P, Carrière M, Audinot J-N, Pierre FH, Guzylack-Piriou L and Houdeau E, 2017. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiate preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific Reports*, 7, 40373.
- [4] EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipic M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Kuhnle GG, Lambre C, Leblanc J-C, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stan-kovic I, Waalkens-Berendsen I, Wright M, Lodi F, Rincon AM, Smeraldi C and Woutersen RA, 2018. Scientific Opinion on the evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171). *EFSA Journal* 2018;16(7):5366, 27 pp.

SÉCURITÉ SANITAIRE DES MATÉRIAUX AU CONTACT DES ALIMENTS : LES FAILLES DE L'ÉVALUATION DES RISQUES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Comparant les réglementations en vigueur en Europe et aux États-Unis, les auteurs de cet article concluent qu'aucune ne permet d'assurer que l'aliment est exempt de substances potentiellement néfastes provenant des objets et matériaux avec lequel il a été en contact. Identifiant les failles de l'évaluation des risques, ils formulent des recommandations de prudence et appellent la communauté scientifique à réfléchir aux moyens de mieux protéger les consommateurs.

Sur la chaîne de production industrielle, un aliment entre en contact avec plusieurs objets (convoyeurs à bande, ustensiles de cuisine, cuves de stockage, etc.) avant son conditionnement final. Ces objets et emballages sont fabriqués à partir de divers matériaux (incluant des plastiques, des métaux, du

verre, des papiers et cartons, des adhésifs et des encres d'impression) qui ne doivent pas nuire à la qualité ni à la sécurité sanitaire de l'aliment. En particulier, ils ne doivent pas entraîner un risque de contamination chimique préjudiciable à la santé.

ENCADREMENT RÉGLEMENTAIRE

En Europe, le règlement (CE) n° 1935/2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires couvre notamment les machines et matériels utilisés dans la production, le stockage et le transport des denrées, ainsi que les emballages et conditionnements. Il instaure le principe d'inertie : ces objets et matériaux doivent être fabriqués afin que, dans les conditions normales et prévisibles de leur emploi, ils ne cèdent pas aux denrées alimentaires des constituants en une quantité susceptible de présenter un danger pour la santé humaine. Ce règlement cadre est complété par des textes spécifiques pour 17 groupes de matériaux, précisant les critères d'inertie et notamment des limites de migration spécifiques. Toutes les substances utilisées intentionnellement dans la fabrication des objets et matériaux en matière plastique (monomères et

autres substances de départ, additifs, auxiliaires de production de polymères et macromolécules obtenues par fermentation microbienne) doivent figurer sur une liste autorisée. Trois tests de mutagénicité et de génotoxicité *in vitro* sont requis pour les substances susceptibles de migrer, complétés par des tests de toxicité *in vivo*, en fonction de la quantité cédée par kilogramme de denrée alimentaire (> 50 µg/kg : tests de toxicité subchronique ; > 5 000 µg/kg : tests de toxicité subchronique et chronique dont développementale et reproductive).

Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) classe un matériau destiné au contact alimentaire comme sûr lorsqu'il existe un niveau de certitude scientifique raisonnable pour estimer qu'il n'est pas dangereux dans les conditions normales de son utilisation (*Generally*

Recognized as Safe [GRAS] en référence au *Food Additives Amendment* de 1958). En l'absence d'alerte de génotoxicité, des tests toxicologiques ne sont pas requis pour les substances composant ces matériaux, ainsi que pour celles qui étaient utilisées avant 1958. Une autre exemption dans la réglementation des « *food additives* » (qui couvre toute substance présente dans l'aliment, intentionnellement ou

pas) concerne les composés présents à des concentrations entraînant une exposition jugée négligeable (< 1,5 µg par personne et par jour). Au-dessus de ce seuil, comme en Europe, la toxicité est évaluée selon une approche graduée en fonction de l'exposition estimée. Des tests de toxicité développementale et reproductive sont exigés pour une exposition pouvant dépasser 3 mg par personne et par jour.

LACUNES COMMUNES AUX DEUX SYSTÈMES

Pour les auteurs de cet article, les deux systèmes présentent des défauts inhérents aux limites de migration (Europe) et seuils d'exposition (États-Unis) considérés pour les tests toxicologiques, qui reposent sur des doses journalières acceptables ou des apports journaliers cumulés dont le calcul reste incertain. Sous les deux réglementations, l'industriel peut utiliser certaines substances sans avoir à le notifier à l'autorité sanitaire ou faire réaliser par l'organisme de son choix l'évaluation de risque sans nécessité qu'elle soit revue par l'autorité (cas des composants de départ autres que monomères et additifs en Europe). Une fois une substance autorisée, elle ne fait pas l'objet d'une surveillance post-marketing qui permettrait d'estimer l'étendue de son utilisation. Ces lacunes entraînent une méconnaissance, à la fois du nombre de subs-

tances effectivement présentes dans les aliments, et de l'exposition réelle de la population.

Les deux systèmes requièrent des données d'exposition et de toxicité qui ne peuvent pas être générées pour beaucoup de substances dont la présence dans le produit fini n'est tout simplement pas connue. L'analyse de cinq échantillons de plastiques aptes au contact alimentaire et communément utilisés au Royaume-Uni montre ainsi qu'ils contiennent des composés néoformés que les substances de départ ne permettaient pas de prédire. Pour certaines substances, dont l'identité chimique est connue, l'inertie ne peut être établie du fait de l'absence de normes analytiques. Lorsque les tests de migration standardisés existent et indiquent que la substance peut être transférée à l'aliment, ses effets perturbateurs endocriniens potentiels ne sont pas évalués en routine.

RECOMMANDATIONS

L'ingestion de contaminants chimiques provenant d'emballages alimentaires ou d'autres objets ayant été en contact avec l'aliment n'est qu'une des sources d'exposition à des substances potentiellement nocives. La problématique de l'exposition cumulée amène les auteurs à conseiller de réduire au minimum possible le nombre et le type des substances utilisées dans la fabrication de matériaux destinés à entrer en contact avec des aliments. Les listes de produits autorisés ne devraient inclure que des substances dont la migration peut être testée et pour lesquelles le respect des limites d'exposition peut être vérifié. Par ailleurs, les exigences réglementaires méritent d'être actualisés au regard des progrès des connaissances. Les auteurs estiment en particulier que les données de toxicité devraient comporter l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien des substances, quel que

soit le niveau d'exposition prévisible. Ils recommandent de dépasser l'approche actuelle, focalisée sur les substances de base et leur sécurité individuelle, pour considérer la toxicité du migrant global (mélange de toutes les substances cédées par un produit fini, qu'elles aient été ou non intentionnellement utilisées).

Certains fabricants, conscients de leur responsabilité et soucieux de leur réputation, appliquent volontairement des principes excédant les exigences en vigueur. Ces cas sont probablement minoritaires. Des mécanismes financiers et réglementaires doivent être mis en place pour éviter les conflits d'intérêts dans l'évaluation du risque et pour inciter à la recherche et au développement d'alternatives plus sûres que les produits existants.



COMMENTAIRES

La protection de la nourriture contre des pollutions diverses permet d'augmenter les durées d'utilisation des aliments et garantit en principe une consommation saine. Dans le même temps, en introduisant une barrière entre l'environnement et l'aliment, il est légitime de se poser la question des risques posés par cette frontière, soit liés à la matière elle-même, soit à des processus de transfert entre extérieur et intérieur (fonctions de l'hydrométrie et de la température).

Cet article très complet montre déjà que la composition chimique de ces barrières est fort complexe avec plus de mille substances impliquées (à des concentrations variables cependant) et de manière classique, les risques associés à ces substances ne sont pas tous bien maîtrisés. Cette situation amène les États à imposer des réglementations, qui dans l'ensemble semblent

répondre au besoin (au moins pour des effets à court terme).

Cependant, les échanges entre extérieur et aliments sont complexes et les dangers possibles sont difficiles à rechercher dans des conditions proches du réel.

Pour ce qui concerne des effets à long terme, il est donc difficile d'apporter avec certitude un avis robuste et étayé. Les auteurs préconisent l'utilisation d'un nombre plus restreint de substances mieux maîtrisées et un durcissement de la réglementation... Vieux problème de positionnement du curseur entre rien et tout...

En attendant, rien ne vous empêche de manger de la nourriture fraîche non emballée ?

Jean-Claude André

Cette brève est tirée de l'article suivant : Muncke J¹, Backhaus T, Geueke B, *et al.* Scientific challenges in the risk assessment of food contact materials. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 095001.

doi: 10.1289/EHP644

¹ Food Packaging Forum Foundation, Zurich, Suisse.

CONSOMMATION DE FRUITS ET LÉGUMES CONTENANT DES RÉSIDUS DE PESTICIDES : ÉVALUATION BÉNÉFICES/RISQUES POUR LA POPULATION QUÉBÉCOISE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Cette première estimation propre au Québec indique que le risque de cancer lié à l'exposition à des résidus de pesticides présents dans les fruits et légumes est largement contrebalancé par les bénéfices de leur consommation, entre 87 et 113 cas de cancer pouvant être prévenus pour 1 cas induit. Une dizaine de pesticides mérite une attention particulière eu égard au risque de toxicité chronique non cancérigène.



La présence de résidus de pesticides dans les fruits et légumes constitue un sujet de préoccupation pour les autorités sanitaires comme pour le grand public et apparaît contradictoire avec la promotion de leur consommation. Considérant leurs

effets protecteurs contre plusieurs affections chroniques (incluant les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et certains cancers), les autorités québécoises recommandent, comme en France, d'en consommer au moins

cinq portions par jour, mais il n'existe pas de programme de surveillance de l'exposition alimentaire aux pesticides et

d'évaluation des risques qui en découlent. Ce travail a été conduit dans l'objectif de combler cette lacune.

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Les auteurs ont utilisé deux bases de données pour estimer l'exposition chronique de la population québécoise aux résidus de pesticides présents dans les fruits et légumes : celle de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) qui a mesuré entre 2005 et 2008 les résidus de 169 pesticides dans 285 produits sur le marché national (fruits et légumes frais ou transformés d'origine canadienne ou importés), et celle de l'Enquête de santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) qui a collecté en 2004 les données de consommation de fruits et légumes frais ou transformés de 4 727 Québécois âgés de 1 à 79 ans (méthode du rappel alimentaire de 24 heures).

Après avoir établi une liste de 89 fruits et légumes les plus consommés, les auteurs ont calculé l'exposition individuelle quotidienne totale à chaque pesticide (en $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel/j) à l'aide d'une formule intégrant le nombre d'aliments contenant ce pesticide et, pour chaque aliment, sa quantité quotidiennement consommée et son niveau de contamination moyen. La distribution des doses d'exposition a été établie pour la population totale ainsi que pour six groupes d'âges : 1-3 ans ($n = 320$), 4-8 ans ($n = 498$), 9-13 ans ($n = 578$), 14-18 ans ($n = 684$), 19-50 ans ($n = 1\,359$) et au-delà ($n = 1\,288$).

ÉVALUATION DU RISQUE DE CANCER

Un coefficient de cancérogénicité pertinent était disponible dans les bases de données états-uniennes (Agence de protection de l'environnement fédérale [US EPA] ou californienne [CalEPA]) pour 28 des 169 pesticides considérés (coefficient commun pour les substances de la famille des dithiocarbamates [incluant le mancozèbe, le manèbe et le métirame], sinon individuel). Ce coefficient (*oral cancer slope factor*) permet d'estimer le nombre de cas de cancer en excès lié à une exposition constante « vie entière » (durant 70 ans) à une substance cancérogène. L'application à la population totale (dose d'exposition moyenne) indique que l'exposition chronique au mirex, à la dieldrine, à l'imazalil et aux dithiocarbamates entraîne un excès de risque non négligeable

(dépassant 1 cas supplémentaire pour 100 000 individus). En cumulant les effets individuels de l'exposition aux 28 pesticides, l'excès de risque est d'environ trois cas de cancer pour 10 000 personnes ($3,25 \times 10^{-4}$), ce qui, rapporté à la population totale du Québec (8,33 millions d'habitants), se traduit par 39 nouveaux cas chaque année.

En regard, le nombre de cas de cancer évités annuellement par la consommation de fruits et légumes serait compris entre 3 374 et 4 407, l'estimation reposant sur les relations décrites dans la littérature (méta-analyses du *World Cancer Research Fund* et de l'*American Institute for Cancer Research*) pour quatre localisations (poumon, estomac, œsophage et voies aérodigestives supérieures).

RISQUE DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Diverses sources gouvernementales et institutionnelles (incluant Santé Canada, l'US EPA, l'*Agency for toxic substances and disease registry* [ATSDR], l'Autorité européenne de sécurité des aliments [EFSA] et l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) fournissaient des valeurs toxicologiques de référence pertinentes (VTR pour l'exposition chronique par voie orale) pour 135 pesticides (dont le groupe des thiocarbamates). En utilisant les VTR les plus conservatrices, des dépassements sont observés pour 10 pesticides au 95^e percentile de la distribution des expositions pour au moins un des groupes d'âges considérés. Ainsi, les VTR sont dépassées dans tous les

groupes d'âge pour le chlorpyrifos, le méthamidophos, les dithiocarbamates et leur métabolite éthylène thiourée (ETU), et chez les enfants seulement pour le chlorpyrifos-méthyl, le diazinon, le dicofol, la dieldrine, le diméthoate et le pyrimiphos-méthyl. En utilisant les VTR les moins sévères, aucun dépassement n'est observé à aucun centile d'exposition.

Les auteurs ont examiné l'influence du nombre de portions de fruits et légumes quotidiennement consommées sur le risque de dépasser la VTR pour ces 10 pesticides dans la population totale. Par rapport à une consommation inférieure à cinq portions par jour, une consommation de cinq

à six portions peut entraîner un dépassement de la VTR chronique la plus conservatrice pour le chlorpyrifos et les dithiocarbamates, tandis qu'un apport plus important (au moins sept portions par jour) est nécessaire pour dépasser la VTR du méthamidophos.

Tenant compte des hypothèses et arbitrages inhérents à tout exercice d'évaluation des risques et des limites propres à ce travail (en particulier l'absence de prise en compte des autres sources possibles d'exposition aux pesticides comme les jus de fruits et des expositions simultanées), ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Ils permettent néanmoins d'établir une liste de substances méritant une attention spécifique. Si les organophosphorés comme le mirex et la dieldrine sont aujourd'hui interdits au Canada, ils peuvent se trouver dans des produits importés. D'autres pesticides pour lesquels la marge de sécurité apparaît faible, notamment les dithiocarbamates, sont toujours autorisés. Sachant que la consommation de fruits et légumes est un contribu-

teur majeur de l'exposition alimentaire à ces substances, des efforts particuliers devraient être consacrés à la recherche de méthodes alternatives de protection des cultures.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Valcke M¹, Bourgault M-H, Rochette L, *et al.* Human health risk assessment on the consumption of fruits and vegetables containing residual pesticides: a cancer and non-cancer risk/benefit perspective. *Environment International* 2017 ; 108 : 63-74.

doi : 10.1016/j.envint.2017.07.023

¹ Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Québec, Canada; École de santé publique de l'Université de Montréal (ESPUM), Département de santé environnementale et santé au travail, Montréal, Canada.

À QUELS MÉLANGES DE SUBSTANCES LES FEMMES ENCEINTES SONT-ELLES EXPOSÉES PAR LEUR ALIMENTATION ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Appuyé sur d'importantes données françaises, ce travail a permis de caractériser les principaux mélanges de substances de diverses familles chimiques auxquels les femmes enceintes sont exposées par leur alimentation.

Comme la population générale, les femmes enceintes sont exposées à une large variété de contaminants environnementaux *via* leur alimentation. Certains traversent la barrière placentaire et peuvent exercer des effets sur le développement fœtal avec des conséquences potentielles tout au long de la vie de l'individu. Ce sujet de préoccupation majeur a déjà motivé la réalisation d'assez nombreuses études généralement focalisées sur une seule substance ou famille chimique. Si l'importance d'étudier les effets de l'exposition prénatale à un mélange de contaminants est reconnue – soutenue par quelques travaux dans des lieux où les métaux lourds co-existent volontiers (sites industriels ou miniers, zones urbaines défavorisées) montrant une neurotoxicité du plomb accrue par la co-exposition au manganèse ou au cadmium – l'acquisition de connaissances se heurte à la diversité des combinaisons possibles.



Plusieurs techniques de réduction de dimension récemment développées peuvent aider à identifier les « cocktails » dont il convient d'examiner prioritairement la toxicité développementale. La factorisation en matrices non négatives (NMF) a précédemment été utilisée, associée à une méthode de regroupement des données en ensembles partageant des caractéristiques communes (*clustering*), pour faire émerger des profils d'exposition associés à quatre types de régimes alimentaires dans la population générale française. Pour cette nouvelle étude dédiée à la population des femmes enceintes, les auteurs ont appliqué une technique dérivée de la NMF (*sparse non-negative matrix under-approximation* [SNMU]) qui emprunte à l'analyse en composantes principales la partition des données par algorithme récursif et préserve la non-négativité des matrices (contrainte de parcimonie).

DONNÉES UTILISÉES

Les données de consommation alimentaire provenaient de deux cohortes mères-enfants : EDEN (Étude sur les déterminants pré- et post-natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'enfant) mise en place entre 2003 et 2006 dans les hôpitaux universitaires de Nancy et Poitiers (inclusion de plus de 2 000 femmes au premier ou deuxième trimestre de grossesse), et ELFE (Étude longitudinale française depuis l'enfance) d'envergure nationale, ayant inclus plus de 18 000 naissances en 2011. Un questionnaire de fréquence de consommation (sept échelons, de « jamais » à « plus d'une fois par jour ») avait été administré dans les deux études, portant respectivement sur 137 et 125 aliments et boissons. La quantité habituellement consommée d'un type de plat donné (viande, légumes, fromage, etc.) était évaluée à partir de photographies de portions de différentes tailles. Les participantes à EDEN avaient renseigné leurs prises alimentaires à l'inclusion (questions relatives à l'année précédant la grossesse : 1 806 questionnaires exploitables) puis à la naissance de leur enfant (questions relatives à leur alimentation lors du dernier trimestre de la grossesse : $n = 1\,666$). Les données avaient été collectées durant le dernier trimestre de

grossesse chez les participantes à ELFE (15 226 questionnaires exploitables).

La deuxième étude de l'alimentation totale française (EAT 2) a été utilisée pour connaître le niveau de contamination des aliments et boissons consommés par les participantes aux deux cohortes. Quelques produits sans équivalent dans l'EAT ont été exclus (cinq du questionnaire d'EDEN et six de celui d'ELFE), ainsi qu'environ la moitié des substances qui avaient été recherchées dans les échantillons collectés pour l'EAT (entre juin 2007 et janvier 2009, en moyenne 15 échantillons d'un même type d'aliment couvrant la diversité des origines, variétés, lieux d'achat, etc.) et qui n'avaient pas été détectées. Les 210 substances finalement considérées incluaient 21 minéraux et éléments traces, 17 dioxines et furanes, 12 polychlorobiphényles (PCB), 12 acides perfluoroalkylés (PFAA), 14 retardateurs de flamme bromés (BFR), 18 mycotoxines, 11 phyto-estrogènes, 73 substances actives phytosanitaires, quatre additifs, 21 composés néoformés lors du processus de transformation (acrylamide et 20 hydrocarbures aromatiques polycycliques [HAP]) et le bisphénol A.

PRINCIPAUX MÉLANGES

L'étude identifie six « cocktails » communs aux populations des deux cohortes (et aux deux périodes de collecte dans l'étude EDEN) : « TE-F-PAH » (principalement composés de 11 éléments traces, cinq furanes et de l'HAP pyrène), « PCB-BFR-Aso-MeHg » (six congénères PCB [dont trois à activité dioxine], sept BFR et deux éléments traces [arsenic organique et méthylmercure]), « PFAA-Ge-Li » (cinq PFAA et deux éléments traces [germanium et lithium]), et trois mélanges principalement de pesticides. « Pest-1 » se compose de quatre carbamates, deux organophosphorés, deux dicarboximides, trois benzoylurées, sept autres pesticides et une

mycotoxine. « Pest-2 » inclut deux pyréthrinoides, deux strobilurines, trois organophosphorés, trois triazolés, deux dicarboximides et sept autres substances. « Pest-3 » est composé de deux pyréthrinoides, trois triazolés, deux carbamates et neuf autres substances.

Trois mélanges apparaissent propres à EDEN (dont un spécifique à l'alimentation durant la grossesse) et deux, très hétérogènes, sont retrouvés dans la cohorte ELFE : « Mixt-3 » (cinq PFAA, 14 HAP et trois éléments traces) et « Mixt-4 » (une douzaine de pesticides de différentes familles, deux éléments traces et un phyto-estrogène).

PROFILS DE CO-EXPOSITION

Le *clustering* effectué dans la base de données ELFE aboutit à une répartition de la population en six groupes. Dans le premier par son importance numérique (5 183 femmes : 34 % de la population), le mélange « TE-F-PAH » couvre la moitié (49,5 %) de l'exposition totale aux contaminants d'origine alimentaire, devant les mélanges « PCB-BFR-Aso-MeHg » (11,4 %) et « Pest-1 » (9,9 %), mais les femmes ne sont pas significativement plus exposées à une substance

particulière que la population totale. Un deuxième *cluster* nombreux (5 090 femmes) est caractérisé par l'importance des mélanges « PFAA-Ge-Li » (36,6 % de l'exposition totale) et « TE-F-PAH » (31 %). L'exposition aux composés perfluorés est plus élevée que dans la population totale, ainsi que l'exposition à un pesticide (le carbendazime) associé au mélange « PFAA-Ge-Li » dans l'étude ELFE uniquement. Un troisième groupe de femmes représentant environ 10 % de la cohorte

($n = 1\,520$) se distingue par un âge moyen plus élevé que la moyenne (32 *versus* 30,7 ans) et un indice de masse corporelle de pré-grossesse plus faible (22,9 *versus* 23,5 kg/m²). Le mélange « Pest-1 » domine son profil de co-exposition (40,5 %) avec des niveaux d'exposition à ses différentes substances supérieurs à ceux de la population totale, devant « TE-F-PAH » (24,8 %). Un autre groupe ($n = 1\,314$) relativement âgé (moyenne : 31,8 ans) et mince (23,1 kg/m²) présente un profil caractérisé par les mélanges « Mixt-4 » (38,2 %), « TE-F-PAH » (24,4 %) et « PFAA-Ge-Li » (13,3 %), ainsi qu'un niveau d'exposition aux substances de « Mixt-4 » plus élevé que dans la population totale.

Les deux derniers groupes rassemblent chacun environ 7 % des participantes à ELFE et se caractérisent par une exposition supérieure à la moyenne pour toutes les substances des mélanges dominant leurs profils de co-exposition, qui sont clairement distincts (« TE-F-PAH », « PCB-BFR-Aso-MeHg » et « Mixt-3 » pour l'un des groupes, « Pest-3 », « TE-F-PAH » et « Pest-2 » pour l'autre).

Ces résultats peuvent être exploités pour guider la recherche d'interactions toxicologiques entre substances co-existant au sein d'un même « cocktail » et examiner, le cas échéant, leurs effets sanitaires dans des études épidémiologiques.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Traoré T¹, Forhan A, Sirot V, *et al.* To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies. *Food Chem Toxicol* 2018 ; 111 : 310-28.

doi : 10.1016/j.fct.2017.11.016

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

AGRICULTURE

« BIO » VERSUS CONVENTIONNELLE : QUELS BÉNÉFICES POUR LA SANTÉ ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Passant en revue les connaissances disponibles, les auteurs de cet article font la part des choses entre les incertitudes relatives aux bienfaits d'une consommation de produits issus de l'agriculture biologique et l'intérêt global de ce système de production de denrées alimentaires pour la santé publique.

En 2015, 6,2 % des terres agricoles de l'Union européenne (UE) des 28 étaient cultivées en « bio » (contre 0,6 % en 1995 et 3,6 % en 2005), un mode de production agricole excluant le recours à la plupart des produits chimiques de synthèse



pour la fertilisation des sols et la protection des plantes, qui reposent sur des méthodes plus respectueuses des écosystèmes. Selon la réglementation européenne, seules 26 des 385 substances actives autorisées pour l'agriculture conventionnelle le sont également pour l'agriculture biologique. À l'exception des pyréthrinés d'origine végétale (utilisés pour leurs propriétés insecticides) qui partagent le même mécanisme d'action que les pyréthrinés de synthèse mais sont moins stables, et du cuivre (utilisé pour ses propriétés fongicides) qui peut s'accumuler à des niveaux toxiques, les pesticides approuvés pour l'agriculture « bio » sont dénués de toxicité intrinsèque ou présentent un risque négligeable d'entrer dans la chaîne alimentaire (exemple des pyréthrinés uniquement autorisés dans des pièges à insectes). Les résidus de pesticides dans les fruits et légumes constituant

la principale source d'exposition des consommateurs, l'intérêt du mode de production « bio » apparaît évident pour la protection de la santé publique, sans compter des aspects non traités dans cette revue de la littérature (expositions professionnelles et des

populations rurales vivant à proximité de zones agricoles).

Dans le secteur de l'élevage d'animaux pour la production de viande, de produits laitiers et d'œufs, le « bio » (pratiqué dans 185 000 exploitations européennes en 2013 contre 125 000 en 2003) répond à une autre grande préoccupation de santé publique : l'antibiorésistance. Si cette problématique émergente nécessite des éclaircissements (concernant notamment les modes de transmission à l'homme de bactéries multirésistantes portées par les animaux et l'impact de la dissémination de gènes de résistance dans l'environnement), l'utilisation massive d'antibiotiques dans l'élevage conventionnel est clairement pointée du doigt. En « bio », l'usage à titre préventif d'antibiotiques – et plus généralement de médicaments vétérinaires allopathiques de synthèse – est interdit et le recours à des traitements curatifs est limité, la

bonne santé des animaux étant favorisée par des conditions d'élevage plus respectueuses de leurs besoins et de leur bien-être (environnement enrichi, plus spacieux, densité de peuplement moindre, accès à des espaces de plein air, alimentation privilégiant le fourrage et les produits « bio » cultivés localement).

Comme la production végétale, la production animale « bio » est beaucoup plus réglementée et transparente que son pendant conventionnel. Les auteurs de cette revue s'interrogent sur ce point : une réglementation stricte est-elle

nécessaire pour réduire l'usage des pesticides et des antibiotiques ? Plutôt que d'opposer les deux systèmes, ne vaudrait-il pas mieux que l'agriculture conventionnelle s'inspire du « bio » pour évoluer vers des pratiques de production durables, souhaitables pour l'avenir de la planète et de l'humanité ?

Entre 2006 et 2015, la vente de produits « bio » a crû de 107 % dans l'UE pour atteindre un volume de 27,1 milliards d'euros. Les consommateurs ont-ils raison ? Ce type d'alimentation est-il réellement meilleur pour la santé ?

COMPOSITION DES ALIMENTS : DIFFÉRENCES LIMITÉES

Plusieurs centaines d'études documentant la composition nutritionnelle des récoltes en fonction de la variété de la plante, du sol, du climat, de l'année de production, etc, indiquent l'influence du mode de production et en particulier des méthodes de fertilisation des sols. Derrière des conclusions contradictoires à première vue, les rapports de synthèse s'accordent sur quelques points. Ainsi, comparativement aux produits de l'agriculture conventionnelle, les produits « bio » contiennent moins d'azote et plus de phosphore. Les fruits et légumes ont tendance à contenir plus de composés phénoliques et les céréales moins de cadmium. Les différences sont toutefois modestes et l'impact sur la santé des consommateurs n'est pas évident.

Plus pertinentes sont les données relatives aux denrées d'origine animale qui montrent des taux plus élevés d'acides gras oméga 3 considérés bénéfiques pour la santé dans le lait, les œufs ou encore la viande issus de la production biologique. Les effets d'un remplacement des aliments « conventionnels » de ce groupe par des aliments « bio » n'ont toutefois pas été examinés rigoureusement. Considérant la part représentée par d'autres produits comme les poissons et les oléagineux dans l'apport total en oméga 3, il est probable que l'impact nutritionnel soit marginal. Par ailleurs, le lait « conventionnel » serait plus riche en iode et en sélénium que le lait « bio », qui contiendrait en revanche plus de fer et de vitamine E, mais les données sont moins nombreuses que pour les oméga 3.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : PREUVES INSUFFISANTES

Alors que les arguments fondés sur la teneur en nutriments des aliments restent hypothétiques, les études expérimentales (modèles animaux et systèmes biologiques *in vitro*) et surtout les études épidémiologiques observationnelles ou interventionnelles sont à même de fournir des preuves solides et convaincantes des bienfaits d'une alimentation « bio ».

Deux études dans des lignées cancéreuses montrent que l'activité cellulaire diffère en présence d'extraits de végétaux issus de l'agriculture conventionnelle ou « bio », mais elles ne permettent pas de savoir quel milieu est préférable du point de vue de la santé humaine. Les travaux chez l'animal (poulet, rat) soutiennent des effets sur le système immunitaire, la croissance et le développement, mais ne sont pas non plus directement exploitables. Les quelques études sur l'impact sanitaire de l'alimentation « bio » suggèrent des effets inté-

ressants, notamment sur le risque de maladies allergiques chez l'enfant, de surpoids et d'obésité chez l'adulte, ainsi que l'incidence du lymphome non hodgkinien, et engagent à poursuivre les investigations. Elles se heurtent à deux difficultés méthodologiques majeures : celle de l'évaluation de l'exposition (qui repose sur du déclaratif comme le remplissage d'un questionnaire de fréquence alimentaire) et celle du contrôle des facteurs de confusion. La consommation d'aliments « bio » s'inscrit en effet dans un profil alimentaire favorable à la santé (apport élevé en fruits et légumes, en céréales complètes, consommation de viande limitée, etc.), et plus largement dans un mode de vie sain (activité physique, abstinence tabagique, etc.). Le défi est donc de parvenir à isoler le facteur « aliments bio » de cet ensemble pour établir ses effets propres sur la santé.

COMMENTAIRES

« Nous sommes ce que nous mangeons ». L'histoire récente est jalonnée de scandales : poulets aux hormones, vache folle – où l'on a découvert que l'on rendait carnivore des végétariens *via* l'utilisation de farines animales, utilisation massive d'antibiotiques, de pesticides, pardon de « phytosanitaires » pour respecter les termes utilisés par l'industrie chimique... Dans l'espoir de revenir à une alimentation plus saine, et plus respectueuse, le « bio » a vu un essor remarquable ces vingt dernières années.

Il ne faut, néanmoins, pas confondre « bio » et « sain ». Les qualités sanitaires des produits « bio » ne sont pas meilleures que celles des produits issus de filières conventionnelles. Il faut se souvenir de 2011 où, en Allemagne, des pousses de haricot mungo « bio » infectées par une souche d'*Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) avaient provoqué plus de 2 200 cas d'intoxication et une trentaine de morts. Comme quoi, parfois, les antibiotiques peuvent être utiles.

En ce qui concerne les qualités organoleptiques, c'est-à-dire sensorielles, le « bio » ne garantit hélas pas forcément le goût du produit. Pour les valeurs « santé », cette revue montre des différences de composition chimique entre aliments issus de l'agriculture conventionnelle et « bio ». Pour les composés phénoliques qui sont des molécules de défense des plantes, des phytosanitaires ou phytoprotecteurs naturels, il semble évident que des plantes non arrosées de pesticides doivent se défendre elles-même vis-à-vis des agressions extérieures, et qu'elles sont donc plus riches en ces composés (anthocyanes, catéchines, etc.). Ces antioxydants très intéressants au niveau nutritionnel peuvent avoir

leur place dans le cadre d'une alimentation « santé ». Les nombreux intrants de l'agriculture conventionnelle (antibiotiques, pesticides, etc.) entrent directement dans notre alimentation, et nous y sommes exposés. Une prise de conscience récente vise la diminution de l'utilisation de tous ces produits (par exemple, une diminution de 25% de l'utilisation d'antibiotiques entre 2011 et 2017 dans l'élevage était prévu en France). Néanmoins, il faut être honnête et ne pas oublier que l'on peut isoler d'une tomate plus d'un million de composés, dont certains ont des capacités de perturbation endocrinienne beaucoup plus importante que les molécules issues de l'industrie chimique.

Enfin, le prix des produits « bio » est souvent bien supérieur à celui des produits conventionnels, et les ménages les plus modestes ont du mal à pouvoir s'en procurer régulièrement. L'agriculture intensive des années 1960-70 a conduit à un régime de pléthore, où manger de la viande à tous les repas est devenu une norme, première dans l'histoire de l'humanité. Dur de faire marche arrière.

Revenir à la rareté du produit, manger moins, mais mieux, respecter la saisonnalité des produits, la nature : c'est dans cette démarche globale que s'inscrit le « bio ». Il est très difficile de faire de l'imputabilité en ce qui concerne la nutrition. Pour l'instant, comme montré dans cette revue, les études épidémiologiques ne peuvent conclure sur les bienfaits d'une alimentation « bio ». On a envie de dire, « Et alors ? ». Que préfère-t-on manger ? Que préfère-t-on être ?

Olivier Joubert

COMMENTAIRES

Ce qui frappe dans cette vaste revue de la littérature, c'est finalement que l'on sait assez mal répondre actuellement à la question posée : y a-t-il des bénéfices sanitaires à attendre de la consommation de produits issus de l'agriculture « bio » plutôt que de ceux issus de l'agriculture traditionnelle ? Il n'est pas totalement surprenant que l'épidémiologie n'apporte (du moins pas encore) une réponse tranchée à cette question : les études épidémiologiques nutritionnelles prospec-

tives sont onéreuses et compliquées à mettre en place, elles sont rares, ont beaucoup de difficultés à caractériser correctement les expositions et ne sont pas parvenues à séparer de manière satisfaisante d'éventuelles relations nourriture bio-santé des nombreux facteurs de confusion (les adeptes du « bio » ont tendance par ailleurs à avoir des comportements plus favorables à la santé). Il est plus étonnant que l'évaluation des risques liés aux résidus de pesticides ne soit pas beaucoup plus

3. MILIEU DE VIE

Alimentation

avancée. Les auteurs de cette revue dénoncent notamment les procédures réglementaires d'évaluation des risques de l'Union européenne qui font l'impasse sur certains effets des pesticides (effets neurotoxiques, en particulier sur le neurodéveloppement). Sur un sujet aussi important, qui touche notre vie quotidienne et qui a des implications économiques considérables, il est plutôt étonnant que la recherche ne dispose pas

de plus de moyens pour éclairer nos décisions individuelles et collectives. Et on peut méditer sur le fait que ce flou de la connaissance n'entrave apparemment pas le changement des habitudes alimentaires de millions de consommateurs qui achètent « bio » et le développement d'un marché destiné à répondre à leurs attentes.

Georges Salines

Cette brève est tirée de l'article suivant : Mie A¹, Andersen HR, Gunnarsson S, *et al.* Human health implications of organic food and organic agriculture: a comprehensive review. *Environmental Health* 2017 ; 16 : 111. doi : 10.1186/s12940-017-0315-4.

¹ Karolinska Institutet, Department of Clinical Science and Education, Stockholm, Suède.

EFFETS EXTRA-AUDITIFS DU BRUIT

Aleksandra Piotrowski,
Gaëlle Guilloso

Service des Études Médicales,
EDF

Lors de la conférence de Parme en 2010, les ministres européens de l'écologie avaient prié instamment l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de formuler de nouvelles lignes directrices. C'est enfin chose faite en 2018. Dans ce nouveau rapport de l'OMS Europe sur le bruit, le seuil de risque de développer des maladies cardio-vasculaires pour les personnes exposées au bruit aérien est abaissé à 52 dB(A) L_{den} . Les lignes directrices sont établies par sources de bruit et non plus par effets sanitaires, ce qui est plus compatible avec la gestion, et le bruit dû aux éoliennes est inclus ainsi que le bruit de loisirs (pour les effets auditifs) en plus du bruit dû au trafic (aérien, ferroviaire et routier).

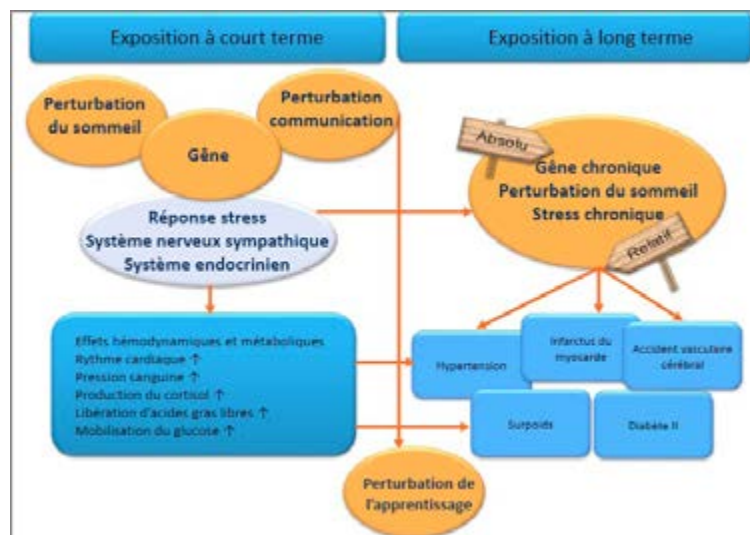
Un certain consensus

Les conséquences sanitaires d'une exposition au bruit ne peuvent pas être réduites aux seuls effets auditifs. Le corpus de données épidémiologiques indique une corrélation¹ entre l'exposition de la population au bruit ambiant et des effets néfastes sur la santé humaine. Cette thèse est confortée par des études mécanistiques qui permettent d'établir un lien de causalité entre l'exposition au bruit et la survenue d'effets sanitaires. Le bruit peut ainsi provoquer des effets extra-auditifs immédiats comme la gêne (terme alloué au bruit, *annoyance* en anglais), la perturbation du sommeil et de l'apprentissage scolaire. À long terme, le bruit accroît le risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques notamment *via* la gêne chronique et les troubles de sommeil [1]. D'autres approches ont aussi été énoncées consistant à opposer les effets physiologiques (maladies cardiovasculaires) aux effets psychosociaux (la gêne) [2], ou bien à comparer les effets spécifiques (perturbation du sommeil) vs non spécifiques (stress) [3].

¹ Lorsque l'intervalle de confiance d'une étude épidémiologique contient la valeur caractéristique de l'effet nul (risque relatif de 1 ou différence de 0), il n'est pas possible d'exclure le fait que la vraie valeur soit cet effet nul. Ainsi la différence observée ne peut pas être considérée comme statistiquement significative. Dans de très nombreuses études sur le bruit, l'intervalle de confiance contient un risque relatif égal à 1

3. MILIEU DE VIE / BRUIT ET VIBRATIONS

Figure 1 Résumé des effets extra-auditifs du bruit sur la santé humaine adaptée d'OMS 2018 [1]



Des difficultés méthodologiques

Les effets extra-auditifs sont nombreux, ils ne sont pas tous spécifiques et sont imbriqués les uns aux autres. Ils peuvent ainsi être imputés à d'autres facteurs tels que la pollution atmosphérique, l'exposition aux solvants, le tabagisme [1]. Ces facteurs de confusion contribuent largement à la difficulté de caractériser les effets liés au bruit seul. De plus, sa perception est par nature éminemment subjective et variable. La notion physique d'un son est exprimée en décibel en revanche l'expression de sa perception, subjective, n'est pas totalement satisfaisante. La plupart des études épidémiologiques utilisent désormais des indicateurs moyennés L_{den} et/ou L_{night} qui prennent en compte l'exposition au bruit à différents moments de la journée (den pour day/evening/night²). Ils sont fournis pour une exposition sonore au niveau de la façade la plus exposée.

Des nouveautés en 2018

Entre 1980 et 2018, l'OMS a publié 5 rapports sur les effets d'une exposition au bruit sur la santé humaine. Dès 1980 l'OMS écrivait que le stress lié au bruit peut provoquer une fatigue chronique susceptible d'aboutir à des troubles de santé non spécifiques.

Les derniers travaux de l'OMS de cette année se veulent très opérationnels pareillement aux recommandations de l'agence française sanitaire ANSES en 2013 [2]. Les deux organismes ont ainsi analysé les études exposant la population générale, en excluant celles portant sur le bruit au travail. En revanche, les lignes directrices de 2018 incluent de nouvelles sources de bruit, à savoir les éoliennes et le bruit dû aux loisirs, en complément du bruit lié au trafic (aérien, ferroviaire et routier) (figure 2).

2 day/evening/night veut dire jour/soir/nuit

Figure 2 Les plus bas seuils des lignes directrices de l'OMS de 2018



De nouveaux effets néfastes sont également abordés par l'OMS, tels le diabète, les maladies métaboliques, les effets indésirables sur le fœtus et le nouveau-né, la santé mentale et le bien-être. Cependant, en l'absence de relation dose-réponse aucune ligne directrice n'a pu être proposée pour ces effets.

Les recommandations de l'OMS sont déterminées en fonction du niveau de preuve scientifique (cf. méthodologie GRADE³) mais aussi de l'ampleur de l'enjeu sanitaire associé à l'exposition (maladies cardio-vasculaires, effet concerné).

Le choix, par les experts, des critères d'acceptabilité des risques était guidé par la proportion de la population affectée, la gravité des effets attendus et la puissance de la preuve. Par exemple pour la gêne, qui est considérée comme un effet sur la santé moins grave que les troubles de sommeil, le critère d'acceptabilité du risque est établi à 10 % de personnes fortement gênées. Alors qu'il est de 3 % pour la perturbation du sommeil, de 5 % pour les maladies cardiovasculaires. Concernant les troubles de l'apprentissage, un retard peut avoir un impact plus tard dans la vie mais il ne peut être prédit avec une grande précision. Le groupe d'expert a estimé qu'un rallongement d'un mois dans l'acquisition de ces compétences était le critère d'acceptabilité pertinent. Ces critères d'acceptabilité ont permis de fixer les nouvelles valeurs guides de l'OMS (cf. colonne de gauche dans les tableaux 2a et 2b).

Tableau 1a Lignes directrices de l'OMS 2018 concernant l'exposition au bruit diurne [1]

Valeur Seuil en dB (A)	Critère d'acceptabilité	Effet sur la santé	Lieux de mesure	Indicateurs acoustiques	Source	Recommandations	Preuves scientifiques
59	5 %	Cardiopathie ischémique	Façade	L _{den}	Routier	+++	+++
55	délai d'un mois	Diminution des performances scolaires	Façade	L _{den}	Aérien	+++	++
54	10 %	Gêne chronique	Façade	L _{den}	Ferroviaire	+++	++

3. MILIEU DE VIE / BRUIT ET VIBRATIONS

Valeur Seuil en dB (A)	Critère d'acceptabilité	Effet sur la santé	Lieux de mesure	Indicateurs acoustiques	Source	Recommandations	Preuves scientifiques
53	10 %	Gêne chronique	Façade	L _{den}	Routier	+++	++
52	5 %	Cardiopathie ischémique	Façade	L _{den}	Aérien	+++	-
45	10 %	Gêne chronique	Façade	L _{den}	Aérien	+++	++
45	10 %	Gêne chronique	Façade	L _{den}	Eolienne	+	+

Tableau 2b Lignes directrices de l'OMS 2018 concernant l'exposition au bruit nocturne [1]

Valeur Seuil en dB (A)	Critère d'acceptabilité	Effet sur la santé	Lieux de mesure	Indicateur acoustique	Source	Recommandations	Preuves scientifiques
45	3 %	Perturbation sommeil	Façade	L _{night}	Routier	+++	++
44	3 %	Perturbation sommeil	Façade	L _{night}	Ferroviaire	+++	++
40	3 %	Perturbation sommeil	Façade	L _{night}	Aérien	+++	++

En outre, les études épidémiologiques ont permis mesurer l'association entre une exposition et la survenue de maladie et/ou de perturbation, gêne (Risque Relatif RR ou Odds Ratio OR).

Bruit routier

Ainsi, pour une augmentation de 10 dB on observe une augmentation du risque :

- d'infarctus du myocarde de 8 % (RR=1,08 ; IC à 95 % : 1,01-1,15)
- de forte gêne de près de 3 fois (OR = 3,03 ; IC à 95 % : 2,59-3,55)
- de perturbation du sommeil nocturne de 2 fois (OR=2,13 ; IC à 95 % : 1,82-2,48)

Bruit aérien

Pour une augmentation de 10 dB on observe une augmentation du risque :

- d'infarctus du myocarde de 9 % (RR=1,09 IC 95 % : 1,04-1,15)
- de forte gêne de près de 5 fois (OR=4,78, IC 95 % : 2,27-10,05)
- de perturbation du sommeil nocturne de près de 2 fois (OR=1.94 IC 95 % : 1,61-2,33)

Bruit ferroviaire

Aucune étude significative n'est disponible sur l'incidence d'infarctus du myocarde lié à l'exposition au bruit ferroviaire. En revanche, les derniers travaux montrent que pour une augmentation de 10 dB on observe une augmentation du risque :

- de forte gêne d'environ 3 fois et demie (OR=3,53 ; IC 95 % : 2,83-4,39).
- de perturbation du sommeil nocturne de près de 3 fois (OR = 3,06 ; IC à 95 % : 2,38-3,93).

Bruit éolien

Deux publications établissant un lien entre l'exposition au bruit d'éoliennes et l'apparition d'effet sur la santé ont été retenues par l'OMS. Les méthodologies employées étant trop différentes, ces études n'ont pas pu être combinées (*pooled* en anglais) pour réaliser une méta-analyse. Elles ont cependant permis à l'OMS d'établir une recommandation à 45 dB L_{den} basée sur le critère d'acceptabilité du risque de 10 % de personnes fortement gênées.

Discussion et conclusion

Grâce aux enquêtes nationales dont celle conduite en France [4], le bruit issu du trafic routier est aujourd'hui reconnu comme la principale source de gêne, généralement suivi de près par le bruit de voisinage. Le bruit aérien est également une source substantielle de gêne. Le bruit ferroviaire et le bruit des éoliennes sont moins souvent rapportés.

L'emploi d'indicateurs mesurant l'énergie totale reçue en dB(A) sur une période est retenu par l'OMS pour prédire les effets sanitaires à long terme. En revanche, la recherche peine à se saisir d'indicateurs pour des bruits événementiels (pic sonore). Or, ce type de bruit nocturne peut clairement provoquer des réveils et d'autres réactions physiologiques. C'est donc une attente forte des populations exposées à ces bruits. En est témoin notamment l'article 36 du Pacte ferroviaire de 2018 qui intègre un « rapport présentant et analysant, notamment en termes de coûts, l'intégration d'indicateurs dits événementiels au sein de la réglementation [...] [5] » mais également les recommandations de l'ANSES de 2013 [2].

Le bruit ambiant est un problème environnemental important de santé publique par l'effectif, de population exposée. Seule la pollution atmosphérique est plus importante en termes de morbidité.

Dans son rapport de 2018, l'OMS reconnaît la nécessité d'élaborer des modèles complets pour quantifier les effets de multiples expositions sur la santé humaine, et déplore que la recherche n'intègre que sporadiquement les effets combinés de plusieurs sources de bruit ou/et à d'autres polluants.

Nonobstant, les dernières recommandations sont résolument pragmatiques, et interrogent l'efficacité des interventions mises en œuvre essentiellement en Europe occidentale (périmètre de l'étude).

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Bibliographie

- [1] Organisation Mondiale de la Santé. Environmental Noise Guidelines for the European Region. Copenhagen : OMS, 2018.
- [2] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES). Évaluation des impacts sanitaires extra-auditifs du bruit environnemental, in Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES, 2013.
- [3] Organisation Mondiale de la Santé. Le Bruit. Vammala : OMS, 1980 (Critères d'hygiène de l'environnement n°12).
- [4] Lambert J, Philipps-Bertin C. Perception and attitudes to transportation noise in France: a national survey. In: Proceedings. 9th International Congress on Noise as a Public Health Problem 2008 (ICBEN 2008), Foxwoods, USA, 21–25 July 2008. Zurich: International Commission on Biological Effects of Noise, 2008.
- [5] Loi n° 2018-515 du 27 juin pour un nouveau pacte ferroviaire. Journal officiel de la République française 0174 ; 28 juin 2018

EXPOSITION AU BRUIT ENVIRONNEMENTAL ET INFERTILITÉ MASCULINE DANS UNE COHORTE SUD-CORÉENNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Cette étude en population générale suggère que l'exposition chronique à un niveau élevé de bruit résidentiel contribue à l'infertilité masculine. L'association, plausible au vu des données expérimentales, est observée dans un échantillon de population particulièrement vaste, mais l'évaluation de l'exposition est déficiente.

Le bruit – le son non souhaité – est un stressor environnemental dont les effets sur le bien-être et la santé vont de la gêne (difficultés à suivre une conversation, à se concentrer sur sa tâche, à trouver le sommeil) à des pathologies auditives, cardiovasculaires et mentales. Un faisceau de données expérimentales indique également un retentissement sur la santé reproductive. Plusieurs études chez le rat mâle ont ainsi rapporté des effets de l'exposition au bruit sur les taux circulants d'hormones périphériques et de gonadotrophines (des axes hypothalamo-hypophyso-gonadique et surrénalien) et sur l'aspect histologique des gonades. Dans l'une d'elles, des altérations du sperme (concentration spermaturique et mobilité) ont été constatées après exposition quotidienne (pendant six heures par jour) à un niveau sonore de 100 dB, sur une durée de 30 jours. La capacité reproductrice des rats stressés par le bruit était réduite par rapport à celle

de rats témoins après accouplement avec des femelles non stressées.

Les données chez l'homme sont quasiment inexistantes. L'article cite une étude iranienne récente qui rapporte des perturbations hormonales (incluant des taux plasmatiques élevés de cortisol et bas de testostérone et d'hormones thyroïdiennes), ainsi que des altérations du spermogramme (numération des spermatozoïdes et mobilité) chez des travailleurs ($n = 27$) constamment exposés à un environnement bruyant (niveau sonore moyen : 119 dB), comparativement à un groupe de même nombre travaillant et résidant dans un environnement calme.

Cette étude est la première à explorer les effets de l'exposition chronique au bruit résidentiel sur le risque d'infertilité masculine dans la population générale.

POPULATION INCLUSE ET DONNÉES UTILISÉES

L'étude a été conduite en Corée du Sud, dans un échantillon de 206 492 hommes âgés de 20 à 59 ans à l'inclusion (en 2006), extrait de la cohorte du *National Health Insurance*

Service (NHIS), qui rassemble environ 2,2 % de la population inscrite au système de couverture santé national et a été constituée en 2002 par randomisation stratifiée. Outre l'âge,



les critères d'inclusion étaient, d'une part, l'absence de malformation congénitale des organes génitaux, d'infertilité diagnostiquée (code N46 de la Classification internationale des maladies [CIM-10]) et d'antécédent de traumatisme de l'appareil uro-génital ou de cancer du testicule, d'autre part, la disponibilité des informations personnelles et médicales nécessaires aux analyses statistiques (dont les covariables d'ajustement : âge, niveau de revenu, zone résidentielle [urbaine ou rurale], activité physique, consommation d'alcool et de tabac, indice de masse corporelle [IMC], glycémie et antécédents de maladies pouvant affecter la fertilité [oreillons, gonococcie, syphilis, hydrocèle, varicocèle, cryptorchidie, pathologie thyroïdienne]).

Au cours du suivi de huit ans (juqu'en 2013), 3 293 hommes (1,6 % de la population) avaient été diagnostiqués infertiles sur la base des paramètres du spermogramme (normes 1999 de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). Le risque d'infertilité a été examiné en relation avec l'exposition résidentielle au bruit sur la période 2002-2005.

Pour l'estimer, les auteurs ont utilisé les données du *National Noise Information System* fondées sur des mesures automatiques ou manuelles des niveaux sonores ambiants en différents sites urbains choisis pour leur représentativité des conditions de vie des populations (ainsi, les zones résidentielles et commerciales avec une vaste population résidente et passante ou les zones résidentielles « vertes » proches du centre ville sont privilégiées, tandis que des sites où prédominent des sources de bruit importantes [usine, aéroport, voie ferrée, etc.] sont évités). Les mesures du bruit environnemental sont standardisées (effectuées en semaine, au moins quatre fois par jour [période 7h-19h] et deux fois par nuit [23h-7h] à intervalles d'au moins deux heures) et elles couvrent toutes les périodes de l'année, mais pas l'ensemble du territoire. Pour la période d'observation 2002-2005, les données de mesure provenaient de 1 286 à 1 372 sites échantillonnés manuellement et d'une soixantaine de sites faisant l'objet de mesures automatiques. Une méthode d'interpolation spatiale (krigeage) a été appliquée pour calculer les niveaux sonores moyens en périodes diurne et nocturne dans les régions non couvertes par les mesures.

ASSOCIATION AVEC L'INFERTILITÉ

L'étude ne montre pas de relation linéaire entre le niveau du bruit traité comme une variable continue (incrément d'1 dB) et le risque d'infertilité après ajustement sur l'ensemble des covariables individuelles considérées, plus une estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique (concentrations des PM₁₀). En revanche, après répartition de la population par quartile du niveau d'exposition, un excès de risque d'infertilité est observé dès le deuxième quartile pour le bruit diurne (*odds ratio* [OR] égal à 1,30 [IC₉₅ : 1,16-1,46]) comme nocturne (OR = 1,26 [1,13-1,40]).

En séparant la population aux seuils de 55 dB pour le bruit nocturne (sur la base des recommandations de l'OMS pour l'Europe) et de 60 dB pour le bruit diurne (niveau sans effet observable [NOAEL] sur le risque d'infarctus du myocarde dans la littérature épidémiologique), le risque d'infertilité apparaît significativement accru par l'exposition à un niveau de bruit nocturne dépassant 55 dB (OR = 1,14 [1,05-1,23]), catégorie rassemblant environ 68 % de la population. L'association avec l'exposition à un niveau sonore diurne supérieur à 60 dB n'est pas statistiquement significative (OR = 1,05 [0,88-1,25]).

La faiblesse de l'estimation de l'exposition individuelle au bruit environnemental est une limite majeure de cette étude. Elle a pu conduire à surestimer l'exposition et par conséquent le risque. Les auteurs reconnaissent également n'avoir pas pu contrôler tous les facteurs de confusion potentiels par manque d'information concernant, par exemple, l'exposition professionnelle au bruit et aux agents chimiques. Enfin, des erreurs de classement quant au diagnostic d'infertilité sont possibles dans la base de données du NHIS.

Cette étude ouvre néanmoins la voie à d'autres travaux visant à évaluer l'effet de l'exposition à long terme au bruit résidentiel sur la fertilité masculine.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Min KB¹, Min JY. **Exposure to environmental noise and risk for male infertility: a population-based cohort study.** *Environ Pollut* 2017 ; 226 : 118-24.

doi : 10.1016/j.envpol.2017.03.069

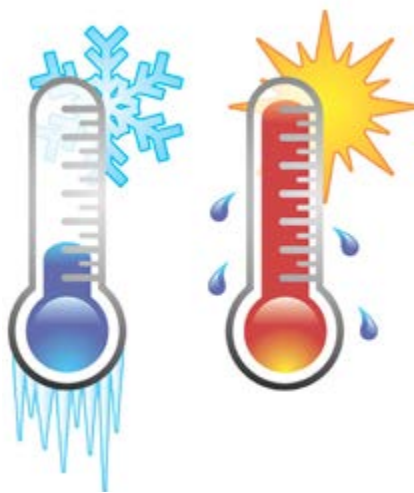
¹ Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, République de Corée.

RELATION TEMPÉRATURE-MORTALITÉ : NOUVELLES ANALYSES MULTI-PAYS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Deux publications émanant d'un réseau de recherche international font avancer les connaissances concernant la relation entre la température et la mortalité et son évolution dans le contexte du changement climatique. Confirmant une tendance globale à l'atténuation de l'impact de la chaleur, la première suggère la contribution prépondérante d'autres facteurs que l'adaptation physiologique. La seconde indique que l'écart de température diurne est une variable importante à considérer.

La nécessité de suivre de près les effets du changement climatique pour orienter les politiques de santé publique a déjà motivé un bon nombre de travaux. Ceux relatifs à l'association chaleur-mortalité montrent qu'elle s'affaiblit en différents lieux, suggérant que les populations deviennent moins sensibles aux températures élevées. En regard, alors que le froid est responsable d'une proportion relativement plus importante des décès, peu d'études renseignent sur l'évolution de la vulnérabilité au froid et leurs conclusions sont contradictoires. Consi-



dérant les deux versants de la gamme des températures, une nouvelle investigation incluant des pays aux climats contrastés fournit un éclairage global sur le phénomène d'adaptation. Les auteurs se sont également intéressés aux effets sur la mortalité de l'amplitude journalière de température (DTR pour *diurnal temperature range*), indicateur jusque là peu considéré mais pertinent du point de vue des contraintes imposées à l'organisme et apparaissant sensible au changement climatique.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE

La vaste base de données constituée par une collaboration internationale (*Multi-Country Multi-City Collaborative Network*) déjà exploitée pour d'autres travaux [1, 2] a été réutilisée pour ces deux analyses. La première repose sur un jeu de données (comptes journaliers de mortalité toutes causes et températures journalières moyennes) intéressant 305 sites (villes généralement, sinon régions administratives) dans 10 pays

: Australie, Brésil, Canada, Corée du Sud, Espagne, États-Unis, île d'Irlande (quatre régions de la République d'Irlande et deux d'Irlande du Nord), Japon, Royaume-Uni et Suisse. La durée d'observation va de 14 ans (Brésil : 18 villes, période 1997-2011) à 27 ans (Japon : 47 préfectures, 1985-2012). Les données utilisées pour la seconde analyse (comptes journaliers de mortalité toutes causes et DTR) proviennent de 308

sites dans 10 pays, dont neuf en commun avec la première liste (la Suisse en moins et la Colombie en plus), incluant les deux principaux contributeurs (États-Unis : 135 sites ; Espagne : 51). La durée d'observation va de 14 ans (Brésil) à 40 ans (Japon).

La relation exposition-mortalité a d'abord été établie pour chaque site avec un modèle de régression non linéaire acceptant un délai de réponse pouvant aller jusqu'à 21 jours, ainsi qu'une variation de la relation dans le temps (*time-varying distributed lag non-linear model*), les tendances saisonnières à long terme et le jour de la semaine étant contrôlés. Les résultats individuels ont ensuite été combinés à l'échelle du pays par méta-régression.

L'effet de l'exposition sur la mortalité a été estimé de manière classique sous forme de risque relatif (RR), mais aussi en termes de fraction attribuable (FA) pour mieux apprécier sa contribution à la charge de mortalité.

La première analyse met en évidence une diminution de la mortalité liée à l'exposition à une chaleur extrême (RR pour une température au 99^e percentile *versus* la température de mortalité minimale [TMM]) dans la plupart des pays (statistiquement significative au Canada, au Japon et aux États-Unis) dans un contexte de décalage à la hausse des températures. Au Canada, par exemple, le RR passe de 1,174 (IC₉₅ : 1,102-1,249) en 1986 (TMM = 17,1 °C) à 1,049 (0,998-1,103) en 2011 (TMM = 18,7 °C). L'analyse par période de cinq ans entre 1985 et 2009 montre une diminution dans le temps de la part de mortalité attribuable à une température supérieure à la TMM simultanément à une augmentation de la température moyenne journalière (TMJ). Ainsi, sur la période 1985-1989 durant laquelle la TMJ était de 7,2 °C, 0,69 % des décès survenus au Canada peuvent être imputés à la chaleur (IC₉₅ : 0,55-0,83), tandis que la FA en fin d'observation (2005-2009) est estimée à 0,38 % (0,20-0,53) pour une TMJ égale à 7,5 °C.

L'impact de la chaleur sur la mortalité diminue partout sauf en Irlande (où il apparaît nul sur toute la période d'observation), au Royaume-Uni (où la FA augmente légèrement de 0,23 à 0,28 %) et à l'exception notable de l'Australie pour laquelle les données étaient limitées (trois sites seulement,

FA passant de 0,05 % sur la période 1990-1994 à 0,67 % sur la période 2005-2009, la TMM baissant simultanément de 27,4 à 22,8 °C). Dans les autres pays, la baisse de la mortalité imputable à la chaleur peut s'expliquer par des mécanismes adaptatifs intrinsèques (acclimatation physiologique à des températures croissantes) ou extrinsèques (changements dans les infrastructures, les services sanitaires, etc., atténuant l'impact de la chaleur). Afin d'examiner la contribution respective de ces deux composantes de l'adaptation, l'évolution de la FA a été modélisée année après année dans chaque pays à température constante et relation exposition-réponse variable ou selon le scénario contrefactuel. En comparant les courbes issues de ces simulations aux observations réelles, il apparaît clairement qu'un processus d'acclimatation à la chaleur ne peut expliquer la tendance à long terme, ni même suffire à contenir l'augmentation de la mortalité avec l'élévation des températures. La baisse de la mortalité liée à la chaleur semble gouvernée par des mécanismes extrinsèques qui ont été capables jusqu'ici de contrebalancer les effets du réchauffement climatique en donnant même aux populations un train d'avance. Ces résultats encouragent à développer des stratégies d'adaptation pour la population générale et plus particulièrement en direction des groupes les plus vulnérables.

MORTALITÉ LIÉE À LA CHALEUR : EN BAISSE

MORTALITÉ IMPUTABLE AU FROID : PAS DE TENDANCE CLAIRE

Dans tous les pays examinés, la part de la mortalité imputable à l'exposition à des températures inférieures à la TMM dépasse nettement celle attribuable à la chaleur. La FA au froid a suivi une évolution variable selon les pays durant la période d'observation : elle a diminué au Brésil (de 4,39 à 2,60 %), en Espagne (de 6,58 à 3,89 %) et au Japon (de 10,25 à 8,91 %), et plus encore en Australie et en Irlande où elle dépassait initialement 15 %. Une évolution inverse est observée aux États-Unis (augmentation de la FA de 5,63 à 6,54 %), tandis

que la tendance est stable au Canada, en Corée du Sud et en Suisse (fraction de la mortalité attribuable au froid restant respectivement autour de 5, 8 et 3 % durant toute la période d'observation).

Les scénarios indicatifs des processus en jeu dans la baisse de la mortalité liée à la chaleur se révèlent peu pertinents pour la mortalité liée au froid, dont on sait qu'elle dépend d'autres variables que la température, comme la sévérité de l'épidémie de grippe saisonnière. Son influence n'a pas

pu être examinée par manque de données. D'une manière générale, l'étude est limitée par l'absence de prise en compte de facteurs non climatiques susceptibles d'agir sur la relation

température-mortalité et d'influencer son évolution (pollution atmosphérique, urbanisation, changements démographiques, croissance économique, etc.).

AMPLITUDE THERMIQUE : IMPACT NON NÉGLIGEABLE SUR LA MORTALITÉ

Les données ne montrent pas de tendance uniforme à la hausse ou à la baisse de l'écart entre les températures maximale et minimale au cours de la journée, dans un contexte général de faible augmentation de la température moyenne. La comparaison des valeurs mesurées durant les trois premières et les trois dernières années de la période d'observation indique par exemple que la DTR a augmenté parallèlement à la TMJ au Brésil (passant de 8,8 °C en moyenne au cours des années 1997-1999 [TMJ = 24,1 °C] à 9,1 °C en 2009-2011 [TMJ = 24,3 °C]) ainsi qu'en Corée, en Irlande et en Australie, alors qu'elle a baissé au Japon (de 8,8 à 8,2 °C entre les années 1972 à 1974 [TMJ = 14,4 °C] et 2010 à 2012 [15,5 °C]) et aux États-Unis.

L'effet de la DTR sur la mortalité a été apprécié en calculant l'excès de risque associé, d'une part, à l'exposition à une valeur au 99^e percentile par rapport à un écart de température nul, d'autre part, à une augmentation de 10 °C de la DTR (délai de réponse allant jusqu'à 14 jours). Les résultats indiquent des effets de la DTR plus importants et rapides dans les pays chauds (Australie, Brésil et Espagne) que dans les pays aux climats plus froids comme le Royaume-Uni et le Canada. L'augmentation de 10 °C de la DTR est associée à une augmentation significative de la mortalité dans la plupart des pays, en particulier en Corée (+ 6 % [IC₉₅ : 3-9,1]), en Espagne (+ 4,4 % [3-5,8]) et au Brésil (+ 4,2 % [1,7-6,7]).

Ces trois pays sont aussi ceux pour lesquels la fraction des décès attribuables à la DTR est la plus importante (respectivement estimée à 4,5 %, 4,2% et 3,7 %). L'analyse de son évolution dans le temps montre qu'elle a augmenté dans tous les pays à l'exception du Japon et de l'Irlande. Les pentes les plus fortes concernent la Corée (où la FA a augmenté de 0,56 % par an en moyenne sur les 19 années d'observation) et la Colombie (0,31 % par an sur 16 années), tandis que le

rythme est particulièrement lent au Canada et aux États-Unis (respectivement 0,03 et 0,09 % d'augmentation par an sur 26 et 22 ans).

Ces résultats ouvrent plusieurs pistes de travail. L'impact plus important de la DTR sur la mortalité dans les pays chauds suggère que l'exposition à des températures élevées réduit la tolérance de l'organisme aux écarts brutaux de température, incitant à examiner l'hypothèse d'un effet aggravant du réchauffement climatique. Un facteur clé pourrait être le vieillissement de la population qui accompagne la hausse de l'impact de la DTR sur la mortalité dans les pays examinés. En tout état de cause, les auteurs estiment que l'amplitude thermique mérite d'être considérée dans les politiques de santé publique comme dans la recherche sur les effets sanitaires du changement climatique, initialement focalisées sur les dangers des fortes chaleurs.

Cette brève est tirée des articles suivants :

• Vicedo-Cabrera AM¹, Sera F, Guo Y, *et al.* A multi-country analysis on potential adaptive mechanisms to cold and heat in a changing climate. *Environ Int* 2018 ; 111 : 239-46. doi : 10.1016/j.envint.2017.11.006

• Lee W², Bell ML, Gasparrini A, *et al.* Mortality burden of diurnal temperature range and its temporal changes: a multi-country study. *Environ Int* 2018 ; 111 : 123-30. doi : 10.1016/j.envint.2017.10.018

¹ Department of Social and Environmental Health Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni.

² Graduate School of Public Health, Seoul National University, Séoul, République de Corée.

IMPACT DE LA CHALEUR ESTIVALE SUR LE RISQUE DE DÉCOLLEMENT PLACENTAIRE AU QUÉBEC

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 4, Juillet-Août 2018

Suggérant que des températures estivales élevées augmentent le risque de décollement du placenta chez les femmes proches du terme, cette vaste étude canadienne élargit le champ des recherches sur la chaleur et les issues défavorables de la grossesse.

Urgence obstétricale pouvant mettre en jeu la vie de l'enfant et de la mère, le décollement du placenta a compliqué sept à 12 grossesses sur 1 000 en Amérique du Nord entre les années 1980 et 2010. Si certains facteurs de risque sont identifiés (hypertension artérielle [HTA], tabagisme, consommation de drogues, etc.), ses causes sont mal connues et sa prévention est difficile.

Deux analyses de séries temporelles en Israël (régions semi-arides du Sud) ont relevé une saisonnalité des cas (plus fréquents au printemps et en automne) et leur sensibilité à certaines conditions climatiques instables (vent et humidité). L'hypothèse d'une participation de facteurs météorologiques n'a pas été examinée sous d'autres latitudes, mais quelques études provenant d'Amérique du Nord et d'Europe (dont une de la présente équipe [1]) suggèrent que des températures extérieures élevées augmentent le risque de deux autres complications de la grossesse : la naissance prématurée et la mort fœtale *in utero*. Les pistes d'explication retiennent la moindre capacité de thermorégulation de l'organisme maternel du fait des modifications physiologiques, notamment cardiovasculaires, de la grossesse. La cascade mécanistique conduisant aux deux événements pourrait contenir un élément commun favorisé par le stress thermique et égale-



ment impliqué dans le décollement placentaire, comme l'altération de la perfusion fœto-placentaire.

Ce postulat a motivé la réalisation d'une étude exploratoire incluant tous les cas de décollement placentaire survenus au Québec entre les mois de mai et d'octobre des années 1989 à 2012 (données hospitalières). L'importance de l'échantillon (17 172 cas) a permis de pratiquer des analyses selon le stade : grossesses à terme (au moins 37 semaines d'aménorrhée [SA], $n = 11\,878$) potentiellement les plus vulnérables à la chaleur (hypervolémie, redistribution vasculaire, besoins et activité du fœtus au maximum) et grossesses moins avancées ($n = 5\,294$).

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

La donnée d'exposition considérée était la température la plus élevée atteinte dans la région de résidence au cours de la semaine ayant conduit à l'événement (incluant la date du décollement et les six jours précédents). Cette valeur (température maximale hebdomadaire) et les autres données météorologiques nécessaires à l'étude ont été retrouvées auprès de la station météorologique de référence de chacune des 18 régions du Québec (station validée par Environnement Canada pour la représentativité régionale des mesures horaires de température et d'humidité). Les auteurs reconnaissent néanmoins la possibilité d'erreurs de classement, l'exposition étant moins précisément estimée qu'à l'adresse résidentielle. L'étude est également limitée par la méconnaissance de covariables potentiellement confondantes comme

la pollution atmosphérique, la température à l'intérieur du logement et l'utilisation de la climatisation.

La relation entre la température maximale hebdomadaire et le décollement placentaire a été examinée selon une approche cas-croisée dans laquelle chaque cas est son propre témoin (l'auto-appariement dispensant d'un ajustement sur les caractéristiques maternelles), bien adaptée à une exposition ponctuelle et un événement aigu. Les jours témoins étaient les mêmes jours de la semaine que le jour cas dans le même mois (sélection *time-stratified* prévenant les biais dus au jour de la semaine et aux tendances à long terme concernant l'évolution des températures). Le taux d'humidité relative a été contrôlé, ainsi que le calendrier des jours fériés.

ANALYSES ET RÉSULTATS

La température maximale hebdomadaire n'apparaît pas associée à la survenue du décollement placentaire dans la population totale ni dans le sous-groupe des grossesses de moins de 37 SA. En revanche, une association est identifiée dans celui des grossesses à terme : par rapport à une température de référence de 15 °C, l'*odds ratio* (OR) pour une valeur de 30 °C est égal à 1,12 (IC₉₅ : 1,02-1,24). Une analyse temporelle plus fine situe la fenêtre d'impact de la chaleur entre cinq jours avant l'événement et la veille.

Considérant les facteurs de risque d'hématome rétroplacentaire décrits dans la littérature, les auteurs ont réalisé des analyses stratifiées selon l'âge maternel, la parité, la comorbidité (oui/non sur la base des informations du dossier hospitalier [HTA gravidique, consommation de drogue, d'alcool et de tabac, thrombophilie, rupture prématurée des membranes, chorioamniotite et faible poids du nouveau-né]) et le statut socio-économique (inférieur ou supérieur à la médiane dans le quartier d'habitation [indice composite : niveaux de revenu et d'études, taux d'emploi]). L'association entre l'exposition à la chaleur et la survenue du décollement dans le groupe des grossesses à terme est retrouvée chez les femmes de moins de 35 ans (OR [30 versus 15 °C] = 1,18 [1,06-1,31]), les nullipares (OR = 1,15 [1,01-1,30]) et les femmes socio-économiquement défavorisées (OR = 1,28 [1,11-1,47]). La présence de comorbidités ne s'avère pas différenciante.

Les facteurs déclenchant un décollement prématuré du placenta sont mal connus. Selon cette première étude (dont les résultats ne sont pas forcément généralisables à des populations vivant sous d'autres climats), l'exposition à une forte chaleur pourrait jouer un rôle. Des investigations sont nécessaires pour le confirmer, ainsi que la notion de profils à risque particulier. En attendant que les connaissances progressent, les auteurs estiment que les alertes à la chaleur devraient contenir des recommandations (hydratation, air conditionné, etc.) en direction des femmes enceintes, surtout proches de la date d'accouchement prévue.

Cette brève est tirée de l'article suivant : He S¹, Kosatsky T, Smargiassi A, Bilodeau-Bertrand M, Auger N. Heat and pregnancy-related emergencies: risk of placental abruption during hot weather. *Environ Int* 2018 ; 111 : 295-300.

doi : 10.1016/j.envint.2017.11.004

¹ University of Montreal Hospital Research Centre, Montréal, Québec, Canada.

EXPOSITION À LA POLLUTION DE L'AIR ET HÉMOGLOBINE GLYQUÉE DANS UNE COHORTE ÂGÉE AUX ÉTATS-UNIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Étoffant une littérature encore rare, cette étude dans un échantillon de la population états-unienne âgée de 57 à 85 ans rapporte une relation entre le niveau de l'hémoglobine glyquée et l'exposition aux particules fines ainsi qu'au dioxyde d'azote chez les sujets diabétiques. Un effet moins important du dioxyde d'azote est observé chez les non diabétiques.

Un lien entre l'exposition chronique à la pollution de l'air et la survenue d'un diabète de type 2 est vraisemblable au vu des effets biologiques induits par la pollution (stress oxydant et du réticulum endoplasmique, inflammation systémique et du tissu adipeux viscéral, dysfonction endothéliale et mitochondriale). Il n'est toutefois pas démontré par l'épidémiologie.

Les résultats formant l'ensemble le plus cohérent concernent la relation entre l'exposition aux particules fines ($PM_{2.5}$) et le niveau de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), bien qu'ils reposent sur très peu d'études. Après un premier travail à Taïwan dans une cohorte de 1 023 sujets (âge ≥ 54 ans)

rapportant une élévation de 2,1 % de l'HbA1c (IC_{95} : 1,5-2,7) par augmentation d'un intervalle interquartile de la concentration atmosphérique des $PM_{2.5}$ [IIQ : 20,42 $\mu g/m^3$], deux vastes études publiées en 2016 retrouvent une telle relation linéaire, dans la population générale en Chine (11 847 sujets d'âge ≥ 45 ans : élévation de 0,08 % de l'HbA1c [0,06-0,10] par IIQ de 41,1 $\mu g/m^3$) et dans la population diabétique en Israël (26 223 sujets d'âge moyen 64,8 ans : élévation de 2,93 % [0,35-5,59] par IIQ de 22,3 $\mu g/m^3$). L'association est en revanche inexistante dans une étude allemande (2 944 sujets, âge moyen 56,2 ans) pour un moindre niveau d'exposition (IIQ : 7,9 $\mu g/m^3$).

PREMIÈRE ÉTUDE AUX ÉTATS-UNIS

Les auteurs ont utilisé les données de la cohorte NSHAP (*National Social Life, Health, and Aging Project*) ayant inclus un échantillon national de la population âgée de 57 à 85 ans entre 2005 et 2011. Les analyses ont été réalisées dans la sous-population des 4 121 participants chez lesquels l'HbA1c avait été mesurée (âge moyen à l'entrée : 69,6 ans ; 53,7 % de femmes). La prévalence du diabète, défini par une HbA1c $\geq 6,5$ % ou la déclaration d'un traitement antidiabétique, était de 22,6 %. L'insuline faisait partie des cinq classes médicamenteuses

recherchées par l'interrogatoire (en face à face) et les auteurs notent au rang des limites de leur étude l'absence de distinction entre diabète de type 1 et de type 2 (cette dernière forme représente toutefois plus de 95 % des cas de diabète sucré et l'âge des sujets prévient une importante erreur de classement). Comparativement à la population non diabétique, la fraction diabétique présentait un indice de masse corporelle (IMC) moyen plus élevé, un niveau d'activité physique inférieur, et plusieurs caractéristiques socio-démographiques

différenciantes (proportion plus importante de sujets non blancs, niveaux d'étude et de revenu du foyer inférieurs, pourcentage plus élevé de ménages en-dessous du seuil de pauvreté dans le quartier de résidence). Ces covariables ont été contrôlées pour l'analyse statistique, ainsi que l'âge, le sexe, la prise d'un traitement antidiabétique, le tabagisme, la région de résidence (cinq grandes régions : Atlantique Nord, Sud, Grands Lacs, États des plaines, Pacifique) et le degré d'urbanisation de la commune.

L'exposition aux $PM_{2.5}$ était estimée par modélisation sur la base de l'adresse résidentielle (modèles spatiotemporels intégrant diverses covariables météorologiques [vitesse du vent, température, précipitations] et géospatiales [densité

de population du comté, sources d'émission, affectation des sols, altitude] couvrant le territoire à un pas de grille de 6 km). Des moyennes annuelles glissantes sur une période remontant jusqu'à cinq ans avant l'entrée dans la cohorte ont été calculées à partir des concentrations journalières. Les auteurs ont également considéré le dioxyde d'azote (NO_2) habituellement pris comme marqueur de la pollution liée au trafic. L'estimation de l'exposition au NO_2 était moins fiable que pour les $PM_{2.5}$, car elle reposait sur les données de mesure de la station de surveillance réglementaire de la qualité de l'air la plus proche du domicile dans un rayon de 80 km. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en rétrécissant ce rayon à 60, 40, 20 et 10 km.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La concentration moyenne (année précédant l'entrée dans la cohorte) des $PM_{2.5}$ était de $10,4 \pm 3 \mu g/m^3$ et celle du NO_2 était de $13,1 \pm 7$ parties par milliard (ppb). Le niveau des deux polluants est positivement associé à l'HbA1c : sa valeur s'élève de $1,4 (\pm 0,3) \%$ par augmentation d'un IIQ des $PM_{2.5}$ ($3,9 \mu g/m^3$) et de $2 (\pm 0,3) \%$ par augmentation d'un IIQ du NO_2 (8,6 ppb). L'effet modificateur du statut diabétique étant significatif, les explorations ont été poursuivies séparément dans les deux sous-populations.

Chez les non diabétiques, seule l'association avec le NO_2 perdure (augmentation de $0,8 [\pm 0,2] \%$ de l'HbA1c). Elle apparaît stable au travers des fenêtres d'exposition considérées : $+ 0,7 \%$ pour l'augmentation d'un IIQ de la concentration moyenne des deux, quatre et cinq années précédentes (respectivement 8,1 ; 8,2 et 8,3 ppb) et $+ 0,6 \%$ par incrément d'un IIQ de la concentration moyenne des trois dernières années (8,2 ppb).

Les associations sont plus fortes dans la population diabétique : l'HbA1c s'élève respectivement de $1,8 (\pm 0,6) \%$ et $2 (\pm 0,7) \%$ par augmentation d'un IIQ de la concentration des $PM_{2.5}$ et du NO_2 (période d'un an). L'association avec le NO_2 varie peu avec la prolongation de la période de temps considérée (augmentation d'1,7 à $1,9 [\pm 0,7] \%$ de l'HbA1c), mais l'association avec les $PM_{2.5}$ s'atténue (augmentation d'1,3 $[\pm 0,5] \%$ de l'HbA1c pour une moyenne sur quatre ou cinq ans [IIQ respectifs : 3,7 et $3,8 \mu g/m^3$]).

Les niveaux des deux polluants étaient modérément corrélés (r allant de 0,30 à 0,33 selon la durée d'observation).

Dans un modèle bi-polluants, l'association entre le NO_2 et l'HbA1c persiste chez les diabétiques comme chez les non diabétiques, mais l'effet des $PM_{2.5}$ chez les diabétiques n'est plus significatif.

Comme dans de précédentes études aux États-Unis, une relation entre l'exposition à la pollution et la prévalence du diabète est mise en évidence : *odds ratio* (OR) pour une exposition supérieure d'un IIQ (concentration moyenne sur un an) égal à 1,35 ($IC_{95} : 1,19-1,53$) pour les $PM_{2.5}$ et à 1,27 (1,10-1,48) pour les NO_2 . Ces associations sont atténuées dans le modèle bi-polluants (OR respectifs : 1,27 [1,10-1,46] et 1,17 [1-1,36]).

Les résultats sont robustes à l'utilisation d'une définition plus restrictive du diabète (HbA1c $\geq 6,5 \%$ uniquement). Les analyses de sensibilité visant à réduire les erreurs de mesure de l'exposition au NO_2 produisent des estimations concordantes avec celles de l'analyse principale, l'imprécision augmentant avec la diminution de la taille de l'échantillon.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Honda T¹, Pun VC, Manjourides J, Suh H. Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin and diabetes. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 1124-32.

doi: 10.1016/j.ijheh.2017.06.004

¹ Department of Health Sciences, Northeastern University, Boston, États-Unis.

ASSOCIATION ENTRE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET LE DIABÈTE DE TYPE 2 À LEICESTER, ROYAUME-UNI

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Des facteurs sociodémographiques semblent expliquer l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le diabète de type 2 dans cette vaste étude cas-témoin britannique. Les auteurs appellent à améliorer la qualité des études afin de faire progresser les connaissances.

À l'échelle mondiale, la prévalence du diabète est passée de 4,7 % en 1980 à 8,5 % en 2014, une évolution dominée par la flambée des cas de diabète de type 2. Un faisceau d'arguments issus d'études expérimentales soutient un rôle de la pollution de l'air dans les processus (en particulier l'inflammation et la résistance à l'insuline) conduisant à cette maladie.

Les études observationnelles suggèrent également un lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le risque de diabète de type 2, mais les sources d'erreurs sont multiples.

Cette nouvelle étude cas-témoins a été réalisée dans le souci de réduire l'importance des biais de classement et de confusion.

POPULATION INCLUSE

Entre 2004 et 2010, trois campagnes de dépistage du diabète ont été proposées à une partie de la population du Leicestershire (comté du centre de l'Angleterre), suivant la même méthode de sélection aléatoire parmi la patientèle de médecins généralistes. Les critères d'éligibilité étaient l'âge (compris entre 40 et 75 ans pour les sujets d'origine caucasienne et entre 25 et 75 ans pour les autres groupes ethniques), ainsi que, pour la dernière campagne, un risque élevé de diabète de type 2 sur la base d'un score de pratique clinique. Les participants étaient convoqués dans un centre de santé où ils étaient mesurés et pesés (pour le calcul de l'indice de masse corporelle [IMC]) et soumis à un questionnaire sociodémographique et de mode de vie. Un échantillon de sang à jeun était prélevé et un test de tolérance au

glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale [HGPO]) était pratiqué. Le diabète était défini conformément aux critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par une glycémie ≥ 7 mmol/L à la base ou ≥ 11 mmol/L deux heures après la charge en glucose.

Sur une population totale de 11 032 participants, 332 ont été écartés en raison d'un code postal manquant ou invalide et 13 pour absence de diagnostic. La population analysable a été ramenée à 10 443 sujets (âge moyen 59 ans, 53 % d'hommes) après décompte des doublons (244 sujets dépistés à plusieurs reprises, pour lesquels les données les plus récentes ont été conservées). La prévalence du diabète était de 8 %.

LIEN AVEC L'EXPOSITION À LA POLLUTION

Les codes postaux (couvrant en moyenne 15 adresses) ont été utilisés pour assigner à chaque participant des valeurs d'exposition aux particules atmosphériques (PM₁₀ et PM_{2,5}) et au dioxyde d'azote (NO₂), sur la base des données de modélisation publiées par le ministère de l'Environnement, de l'Alimentation et des Affaires rurales (modèle spécifique à chaque polluant, maillage du territoire par surface d'1 x 1 km). La moyenne des concentrations des trois dernières années (celle du dépistage et les deux précédentes) a été utilisée pour l'analyse principale et une analyse de sensibilité a été réalisée avec la valeur moyenne de l'année du dépistage.

L'effet d'une augmentation de 10 µg/m³ du niveau des polluants a été estimé sans ajustement (modèle 1), puis en tenant compte d'un nombre progressivement croissant de covariables potentiellement confondantes, décrites dans la littérature et/ou identifiées dans la population étudiée.

L'association entre l'exposition et le diabète, significative pour les trois polluants sans ajustement, disparaît pour les trois polluants également dès la prise en compte de facteurs sociodémographiques (modèle 2) : l'âge (< 55 ans, entre 55 et 64 ans, ≥ 65 ans), le sexe, le groupe ethnique (caucasien, asiatique, autre), le tabagisme (oui/non), le score de défaveur sociale de la zone de résidence (bas ou élevé) et le caractère urbain ou rural de la commune.

Seul l'*odds ratio* (OR) pour le NO₂ reste supérieur à 1 : initialement égal à 1,48 (IC₉₅ : 1,32-1,66) sans ajustement, il est ramené à 1,08 (0,91-1,29) quand les six covariables sont contrôlées. Un ajustement supplémentaire sur l'IMC et le niveau d'activité physique (calculé en *metabolic equivalent of task* [MET] par jour) traités comme des variables continues (modèle 3) modifie peu l'estimation : OR = 1,10 (0,92-1,32). Les auteurs ont enfin ajouté (modèle 4) la densité des espaces verts (forte, intermédiaire ou faible) dans un rayon de trois kilomètres autour du code postal, qui était inversement

corrélée au niveau des trois polluants dans la zone de l'étude et négativement associée au dépistage d'un diabète. Cet ajustement additionnel réduit encore la valeur de l'OR : 0,91 (0,72-1,16).

Les auteurs reconnaissent plusieurs limites à leur travail. L'estimation de l'exposition en référence à l'adresse résidentielle peut mal refléter l'exposition réelle. L'association entre l'exposition à la pollution de l'air extérieur et le diabète peut être influencée par d'autres covariables que celles qui ont pu être prises en compte (qualité de l'air intérieur, fumée de tabac environnementale, alimentation, consommation d'alcool, exposition au bruit, etc.). Le score de défaveur sociale de voisinage n'est qu'indicatif de la situation individuelle. De plus, il incluait une mesure de la pollution atmosphérique qui a pu créer un surajustement. Enfin, le caractère transversal de l'étude et la population incluse (personnes agréant le dépistage) limite la portée de ses résultats.

Des études longitudinales commencent à rapporter des associations entre l'exposition à la pollution ambiante et la morbidité liée au diabète. Étant donné l'importance de l'enjeu de santé publique, d'autres études de bonne qualité doivent être conduites pour améliorer la compréhension des effets de la pollution.

Cette brève est tirée de l'article suivant : O'Donovan G¹, Chudasama Y, Grocock S, *et al.* The association between air pollution and type 2 diabetes in a large cross-sectional study in Leicester: The CHAMPIONS Study. *Environ Int* 2017; 104: 41-7.

doi: 10.1016/j.envint.2017.03.027

¹ University of Leicester, Diabetes Research Centre, Leicester Diabetes Centre, Leicester General Hospital, Royaume-Uni.

PROXIMITÉ RÉSIDENTIELLE D'UNE ROUTE MAJEURE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Cette première méta-analyse sur le sujet suggère fortement que l'importance du trafic routier à proximité du domicile augmente le risque de diabète de type 2. Cette association nécessite d'être confirmée et explorée dans des études de qualité s'efforçant de corriger les défauts de la littérature existante.



Le nombre d'études sur l'impact sanitaire de la proximité résidentielle de voies à fort trafic s'accroît et leur champ s'élargit (hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, issues défavorables de grossesse, cancers, etc.). Toutefois, aucune n'a encore été dédiée au risque de diabète de type 2, alors que plusieurs arguments indirects laissent supposer un

effet délétère de la circulation routière autour du domicile. Des travaux ont ainsi établi un lien entre l'exposition aux polluants atmosphériques (en particulier au dioxyde d'azote [NO₂] et aux particules [PM₁₀ et PM_{2,5}] générés par le trafic) et la résistance à l'insuline ou l'inflammation systémique. Une association entre l'exposition résidentielle au bruit du trafic et

le risque de diabète a été rapportée dans une étude cas-témoins à Plovdiv (Bulgarie) ainsi que dans une vaste cohorte danoise (*Danish Diet, Cancer, and Health cohort* [DCH] : résidents de Copenhague et d'Aarhus). Récemment, la proximité d'une route majeure a été reliée à l'indice de masse corporelle (IMC) et particulièrement à l'adiposité abdominale dans la troisième génération des participants à l'étude de Framingham (États-Unis).

Certaines études ayant examiné l'effet de l'exposition aux polluants générés par le trafic sur le risque de diabète de type 2 ont également utilisé le critère de distance à une route majeure. Une recherche dans la littérature, réalisée le 20 septembre 2016 (*via* Embase, Medline et Web of Science sans restriction de langage) a ramené sept publications fournissant des données exploitables pour une première méta-analyse.

VUE D'ENSEMBLE

L'une des publications retenues rapportait des résultats concernant deux cohortes prospectives distinctes aux États-Unis (la *Nurses' Health Study* et la *Health Professionals Follow-Up Study*). La sélection comportait également trois études de cohortes provenant d'Allemagne, une analyse dans la cohorte danoise DCH, l'étude dans la ville de Plovdiv ainsi qu'une autre étude cas-témoins réalisée aux Pays-Bas. Les auteurs relèvent le manque d'investigations dans des populations non blanches et *a fortiori* dans des pays en développement. La population totale s'élevait à 158 576 sujets, dont 7 657 cas de diabète de type 2.

La proximité d'une route majeure était définie par sa présence à moins de 100 m du domicile dans cinq études et à moins de 50 m dans l'étude danoise. Les critères utilisés pour définir une route majeure étaient précisés dans cinq de

ces six études : type (autoroute, voie rapide, échangeur) aux États-Unis ou nombre de passages (au moins 5 000 ou 10 000 véhicules par jour selon les cas). Dans l'étude bulgare et l'une des études allemandes, les participants étaient classés sur la base de leur propre évaluation de l'intensité du trafic dans leur rue.

Les covariables d'ajustement variaient également de manière notable en nombre et en type. Seuls trois facteurs avaient été pris en compte dans l'étude néerlandaise (âge, sexe et niveau de revenu) contre 16 dans l'étude danoise où de nombreux facteurs de risque cardiométabolique avaient été contrôlés. La qualité méthodologique, évaluée sur l'échelle de Newcastle-Ottawa, était jugée bonne pour cinq études de cohortes et modérée pour la sixième ainsi que les deux études cas-témoins.

ANALYSES STATISTIQUES

La méta-analyse des effets de la proximité d'une voie à fort trafic aboutit à un risque relatif (RR) de diabète égal à 1,24 (IC₉₅ : 1,07-1,44) à partir des estimations brutes (hétérogénéité élevée : $I^2 = 48,1\%$) et égal à 1,12 (1,03-1,22) en utilisant les estimations ajustées (hétérogénéité faible : $I^2 = 17,9\%$). L'utilisation d'un modèle bayésien à la place du modèle à effets aléatoires ne modifie pas les résultats (RR respectivement égal à 1,22 [1,06-1,55] et à 1,13 [1,01-1,31]).

L'exclusion une à une des études montre qu'aucune d'elle n'a une influence majeure sur le résultat. La méta-analyse restreinte aux études de cohortes (modèle à effets aléatoires, estimations ajustées) donne un RR égal à 1,13 (1,02-1,27 ; $I^2 = 36,6\%$). Un résultat proche (RR = 1,10 [1,03-1,18] ; $I^2 = 0\%$) émerge de la méta-analyse n'incluant que les cinq études ayant utilisé des données objectives de distance et d'intensité du trafic pour catégoriser leurs participants.

L'ensemble de ces résultats fournit une bonne indication de la réalité de l'association entre la proximité résidentielle d'une route majeure et le risque de diabète de type 2. Un nombre plus important d'études de cohortes bien conduites (caractérisation de l'exposition, contrôle des facteurs de confusion) est nécessaire pour renforcer le niveau de preuve.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Zhao Z¹, Lin F, Wang B, Cao Y, Hou X, Wang Y. Residential proximity to major roadways and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14. pii: E3.

doi: 10.3390/ijerph14010003

¹ Emergency Department, Maternal and Children Health's Hospital of Tangshan, Chine.

IMPACTS DE LA POLLUTION DE L'AIR SUR LA FERTILITÉ : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

À la fois les études expérimentales et épidémiologiques soutiennent la notion d'un effet de la pollution de l'air sur la gamétogenèse, réduisant la capacité reproductrice des sujets exposés. La littérature passée en revue dans cet article est toutefois hétérogène et ne permet ni de désigner les polluants responsables, ni d'établir les mécanismes d'action en œuvre.

Plusieurs types d'effets biologiques de la pollution de l'air peuvent expliquer son impact sur différentes fonctions de l'organisme, y compris la fonction reproductrice. La fertilité pourrait ainsi pâtir d'une action perturbatrice endocrinienne (de type œstrogénique, anti-œstrogénique ou anti-androgénique) exercée par des polluants comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les métaux (cuivre, plomb, zinc, etc.) contenus dans les particules atmosphériques (PM). La formation d'espèces réactives de l'oxygène (que les HAP, les métaux lourds, le dioxyde d'azote [NO₂] et l'ozone [O₃] sont notamment capables d'induire) est susceptible d'endommager les gamètes des deux sexes. La membrane cellulaire des spermatozoïdes, riche en acides gras polyinsaturés, est particulièrement sensible à la peroxydation lipidique, et la folliculogenèse ovarienne est perturbée par le stress oxydant. L'altération de l'ADN (formation d'adduits et modifications épigénétiques) est un troisième mécanisme

d'action général de la pollution de l'air, qui peut affecter les cellules germinales.

Ces hypothèses physiopathologiques sont encore mal étayées par la littérature. Les quelques études existantes, chez l'homme, l'animal de laboratoire, ou *in vitro*, sont présentées dans cet article de revue résultant d'une recherche dans PubMed sur la période allant du 1^{er} janvier 2000 au 4 janvier 2016 (articles rédigés en anglais uniquement), réalisée selon les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pour leur synthèse des connaissances cliniques, les auteurs ont considéré les études chez le mammifère en plus des études épidémiologiques, en ne conservant que celles focalisées sur la fertilité (les articles traitant des effets de la pollution de l'air sur des pathologies telles que le cancer de l'ovaire, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose ou la puberté précoce ont été écartés).

POLLUTION DE L'AIR ET PROCRÉATION SPONTANÉE OU ASSISTÉE

Seules deux études chez la souris exposée au mélange de polluants de l'air ambiant (principalement dû au trafic automobile) de la ville de São Paulo (Brésil) sont disponibles. Par rapport à ceux respirant un air filtré, les souriceaux

femelles exposés à l'air pollué ont ensuite des portées moins nombreuses et un taux d'avortement supérieur dans l'une de ces deux études, tandis que l'autre rapporte une augmentation de la durée des périodes de chaleurs mais une dimi-



nution de l'indice de fertilité chez les souris exposées à l'âge adulte par rapport à celles respirant un air filtré.

Quatre études épidémiologiques provenant de différents pays (République tchèque, Espagne, États-Unis) fournissent des résultats cohérents quant à l'impact de la pollution de l'air sur la fertilité humaine, mais discordants quant aux polluants incriminés. La seule étude prospective (dans la cohorte *Nurses' Health Study II*) fondée sur des données de géolocalisation précises montre une association significative entre la proximité résidentielle d'une voie à fort trafic et le risque d'infertilité, corroborant les études expérimentales.

Les investigations dans des populations ayant recours à la fécondation *in vitro* (FIV) offrent la possibilité d'observer

précisément les étapes d'ovulation, de fécondation et d'implantation. Les données existantes sont toutefois peu nombreuses : deux études chez la souris et trois chez l'homme dont l'apport est limité, s'agissant d'études rétrospectives avec de longues périodes d'observation (sept à dix ans) durant lesquelles l'efficacité des techniques de FIV s'est améliorée et une évaluation approximative de l'exposition (utilisation d'un modèle national de qualité de l'air dans une étude et des comptes journaliers de particules à l'échelle de la ville entière dans les deux autres). Les résultats concernant l'effet des PM_{10} – seul polluant évalué en commun dans les trois études – apparaissent contradictoires, ce qui peut être dû à l'importante différence des niveaux de pollution entre les sites d'études.

EFFETS SUR LES GAMÈTES

Une dizaine d'études conduites chez le rongeur rassemblées pour cette revue montre que l'exposition à différents mélanges de polluants (trafic automobile, émissions diesel et de sources industrielles) retentit sur la production des spermatozoïdes et la qualité du sperme (pourcentage des formes normales et mobiles). Au niveau hormonal, l'exposition à des HAP (dont le benzo[a]pyrène) a été associée à une diminution des taux plasmatiques de testostérone et à une élévation de ceux de la LH, gonadotrophine hypophysaire stimulant sa production.

Chez l'homme, les effets de la pollution de l'air sur la spermatogenèse ont été examinés dans le cadre de la recherche de facteurs environnementaux pouvant expliquer le déclin de la qualité du sperme observé depuis plusieurs décen-

nies dans les pays industrialisés. La littérature est riche, mais les études sont peu comparables du fait de la diversité des méthodes employées, des populations étudiées, des durées et périodes d'exposition, ainsi que des polluants dont l'effet a été recherché. Une majorité met en évidence des altérations du spermogramme en termes de morphologie et de mobilité des spermatozoïdes. Il existe moins de preuves d'une association entre l'exposition à la pollution et une diminution de la vitalité des gamètes (pourcentage des formes vivantes) ou de la concentration spermatique. Une seule des 11 études sélectionnées, incluant une petite population (48 donneurs de sperme résidant à Los Angeles, États-Unis), a été réalisée selon un schéma de type prospectif, avec un suivi sur une période de deux ans durant laquelle chaque donneur

a fourni au moins 10 échantillons de sperme. Elle identifie une association négative significative entre la concentration spermatique et l'exposition résidentielle à l'O₃ (parmi quatre polluants examinés, les autres étant le NO₂, le monoxyde de carbone et les PM₁₀) pour les trois fenêtres d'exposition considérées (entre 0 et 9 jours avant le don, entre 10 et 14 jours et entre 70 et 90 jours). En désaccord avec la plupart des études, aucun effet de la pollution sur la mobilité des spermatozoïdes (seul autre paramètre du spermogramme examiné) n'est retrouvé.

Comparativement à la littérature sur les gamètes masculins, celle sur les gamètes féminins (plus difficiles à recueillir et étudier) est très pauvre. La sélection se résume à une étude chez la souris et trois études épidémiologiques (deux transversales et une de cohorte) chez des femmes professionnel-

lement exposées aux solvants organiques dont le benzène ou aux polluants du trafic (officiers de police affectés à la circulation). Ces travaux suggèrent un impact de la pollution sur la durée du cycle menstruel et le niveau d'estradiol durant les phases folliculaire et lutéale, mais ne permettent pas de savoir si les polluants exercent un effet direct ou indirect sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Tout en soulignant les lacunes des connaissances (responsabilité individuelle des polluants ? mécanismes de toxicité ?), les auteurs estiment que l'impact sur la santé reproductive est un argument supplémentaire pour accroître le niveau de préoccupation de la population et des autorités publiques vis-à-vis de la pollution atmosphérique.

COMMENTAIRES

La dégradation de notre environnement porte-t-elle atteinte à la fertilité humaine ? Cette question angoissante est au cœur d'interrogations scientifiques et sociétales depuis plus d'un demi-siècle. Dès 1962, l'Américaine Rachel Carson dans son livre *Silent Spring* [1], lançait un cri d'alarme qui a eu un grand retentissement aux États-Unis : la pollution chimique de l'environnement ne risque-t-elle pas de dégrader la reproduction des espèces vivantes dont l'espèce humaine ? De fait, de nombreux signaux sont inquiétants, dont la dégradation de la qualité du sperme qu'on trouve dans la plupart des pays industrialisés. Dans un numéro thématique du *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* (BEH) consacré aux enjeux environnementaux pour la fertilité humaine [2], les études temporelles sur la qualité du sperme en France et à l'échelle internationale montrent une tendance plus ou moins marquée à la diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité. Cependant, les études réalisées en France à partir des données des centres d'études et de conservation des oeufs et du sperme humain (CECOS) montrent de grandes disparités régionales, la région parisienne étant particulièrement touchée alors que d'autres régions le sont beaucoup moins. D'après l'étude du CECOS de Paris Bicêtre réalisée sur des donneurs de la région parisienne, le nombre de spermatozoïdes dans le liquide spermatique a diminué de 30 % en vingt ans [3]. Comment expliquer une telle dégradation ? Quelle est la part des facteurs de risques individuels, tabac, alcool, surpoids, et des facteurs environnementaux, métaux lourds, pesticides, polluants persistants, solvants, perturbateurs

endocriniens ? La question est loin d'être résolue et les mécanismes cellulaires et moléculaires qui conduisent à cette évolution sont encore largement incompris.

Les articles de Min *et al.* et de Carré *et al.* se penchent sur d'autres facteurs de risques environnementaux dont on sait qu'ils ont un impact sanitaire avéré : le bruit et la pollution atmosphérique. La première étude, très originale car jamais encore réalisée, porte sur les effets du bruit sur l'infertilité masculine dans une très large cohorte sud-coréenne de plus de 200 000 hommes. Elle fait suite à toutes ces autres études qui tendent à comprendre la lourde tendance dans les pays développés de la baisse de la qualité du sperme. Outre l'effectif très large, son intérêt réside en son suivi sur huit ans et une bonne rigueur dans l'exécution. Cependant, elle souffre, comme nombre de ces études, de la difficulté à caractériser correctement l'exposition au bruit de sorte qu'elle ne permet pas de conclure s'il s'agit d'un facteur aggravant de la dégradation spermatique même si une tendance existe !

La revue bibliographique de Carré *et al.* porte plus largement sur l'impact de la pollution atmosphérique sur la fertilité. La difficulté pour de jeunes couples à procréer est un sujet de préoccupation sociétale majeur. L'infertilité involontaire, c'est-à-dire l'absence de grossesse dans un couple qui cherche à avoir un enfant, est de l'ordre de 18 à 24 % après un an et de 8 à 11 % après deux ans en France [4]. Si l'âge avancé intervient comme un facteur essentiel d'infertilité chez la femme, dans 15 à 30 % des cas, il n'y a pas d'expli-

cation et les facteurs environnementaux sont alors incriminés. La pollution atmosphérique peut-elle être un de ces facteurs ? Il faut admettre qu'à nouveau, les études actuelles ne permettent pas de conclure même si les suspicions s'alourdissent. On voit ici à quel point dans des domaines complexes où de nombreux facteurs

interviennent, le rôle des déterminants environnementaux est très difficile à mettre en évidence, et qu'il est nécessaire de continuer les recherches si l'on veut pouvoir apporter des arguments scientifiques face à la montée des peurs irrationnelles.

Francelyne Marano

1. Rachel Carson. *Silent Spring*. Boston : Houghton Mifflin, 2002.
2. InVS. Numéro thématique : enjeux environnementaux pour la fertilité humaine. *BEH* 2012 ; 7-8-9 : 85-124.
3. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995 ; 332(5) : 281-5.
4. ORS Rhône-Alpes. *Fertilité et environnement*. 2014.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Carré J¹, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility ? A systematic review. *Environ Health* 2017 ; 16 : 82.

doi : 10.1186/s12940-017-0291-8

¹ Médecine de la reproduction, CHU Toulouse, France.

EXPOSITION PRÉCOCE À LA POLLUTION LIÉE AU TRAFIC ET SYMPTÔMES RESPIRATOIRES À L'ÂGE DE 4 ANS DANS LA COHORTE PARIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Cette analyse dans la cohorte de naissances PARIS (*Pollution and Asthma Risk: an Infant Study*) nourrit l'hypothèse d'une inégalité des enfants face à la toxicité respiratoire de la pollution liée au trafic. Le sexe masculin, le terrain atopique et l'expérience d'un événement familial stressant apparaissent augmenter le risque d'asthme lié à l'exposition à la pollution durant la première année de vie, ainsi que la persistance de symptômes évocateurs d'asthme et de rhinite allergique jusqu'à l'âge de 4 ans.

Le changement du profil de la pollution urbaine, aujourd'hui largement dominée par les émissions des véhicules routiers, est l'un des facteurs pouvant expliquer l'augmentation de la prévalence des maladies respiratoires et allergiques des jeunes enfants au cours des dernières décennies. La littérature épidémiologique peine cependant à établir la responsabilité de l'exposition précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile (PAA) dans l'apparition d'un asthme.

L'hétérogénéité des résultats rapportés par les études peut être liée à des différences de critère sanitaire (l'asthme, difficile à diagnostiquer avec certitude chez des enfants d'âge pré-scolaire ou un symptôme respiratoire évocateur d'asthme, généralement le sifflement

[*wheezing*]) ou d'indicateur d'exposition. Les études longitudinales dans des cohortes mères-enfants se réfèrent habituellement à l'adresse de naissance, l'exposition du nourrisson étant estimée par l'intensité du trafic de proximité ou les concentrations atmosphériques de différents polluants (dioxyde d'azote [NO₂], oxydes d'azote [NO_x], particules [PM₁₀ ou PM_{2.5}], carbone-suie, etc.), habituellement modélisées par *Land Use Regression* (LUR).



À ces considérations méthodologiques s'ajoute la sensibilité potentiellement variable de la population étudiée. Si la petite enfance est, d'une manière générale, une période vulnérable, certains facteurs peuvent modifier l'impact de l'exposition à la PAA.

Quelques études suggèrent un rôle du terrain atopique (sans que l'association avec l'asthme soit constamment plus marquée dans le sous-groupe atopique) et une influence, également variable, du sexe. Un effet de l'exposition au stress a par ailleurs été rapporté, mais chez des enfants d'âge scolaire.

Cette étude est la première à examiner l'effet modificateur du stress sur la relation entre l'exposition à la PAA durant la première année de vie et l'asthme jusqu'à l'âge de 4 ans. Le sifflement a également été considéré, ainsi que la toux sèche nocturne et les symptômes de rhinite allergique, moins souvent étudiés. Ce travail se distingue également par la prise en compte des différents lieux de vie des nourrissons pour une meilleure évaluation de leur exposition.

DONNÉES UTILISÉES

La cohorte PARIS a été constituée entre 2003 et 2006 par l'inclusion de 3 840 nouveau-nés (naissances uniques, à terme et sans complications) recrutés dans cinq maternités de la région parisienne. Un grand nombre de données a été collecté à la naissance (entretien avec la mère), puis au premier mois de vie du nourrisson (questionnaire parental administré par téléphone) et ultérieurement entre les âges de 3 mois et de 4 ans (huit questionnaires auto-administrés). Une partie importante de la population ($n = 1\,825$) a été perdue de vue au cours de ce suivi (en raison d'un déménagement hors de la zone de l'étude dans 28 % des cas), restreignant la population analysable à 2 015 enfants. Les deux groupes étaient comparables sur la plupart des caractéristiques de base hormis le statut socio-économique de la famille (plus élevé dans le groupe ayant complété le suivi), la proportion des enfants avec antécédents paternels d'asthme, de rhinite allergique ou d'eczéma (également plus élevée) et celle des enfants exposés au tabagisme maternel *in utero* (moins élevée).

Les données sanitaires provenaient des questionnaires administrés aux âges de 1, 2, 3 et 4 ans, interrogeant les parents sur un diagnostic médical d'asthme et l'expérience de symptômes de type sifflements respiratoires, toux sèche nocturne et rhinite allergique (éternuements, écoulement ou obstruction nasale) en dehors d'un épisode infectieux. Tenant compte de l'évolution possible de ces symptômes durant la prime enfance, trois groupes ont été constitués : symptômes transitoires (rapportés durant les deux premières années seulement), persistants (rapportés jusqu'à

l'âge de 4 ans) ou d'apparition tardive (entre 2 et 4 ans). Pour l'asthme, les auteurs ont considéré l'asthme déclaré à un moment quelconque du suivi (« ever ») et l'asthme accompagné de symptômes respiratoires à l'âge de 4 ans. L'effet de l'exposition à la PAA sur tous ces critères sanitaires a été recherché dans un modèle ajusté sur le sexe, le poids de naissance, le statut socio-économique, le niveau d'études de la mère, les antécédents parentaux d'asthme, de rhinite allergique ou d'eczéma, le tabagisme pendant la grossesse, l'utilisation de gaz pour se chauffer ou cuisiner à la maison, la présence visible de moisissures au domicile, l'exposition domestique à la fumée de tabac durant la première année de vie, l'allaitement exclusif au cours des trois premiers mois, le type de garde dans la journée durant les six premiers mois, les événements stressants au cours des deux premières années et l'indice de masse corporelle $\geq 85^{\text{e}}$ percentile aux âges de 2 et 3 ans.

Les événements familiaux stressants étaient définis comme la séparation des parents, une perte d'emploi, une maladie grave (cancer, dépression, pathologie aiguë ou chronique nécessitant une hospitalisation, une intervention chirurgicale, etc.) ou le décès d'un membre de la famille ou d'un proche. Les auteurs ont examiné l'influence de tels événements survenus durant les deux premières années de vie sur la relation entre l'exposition et les différents critères sanitaires, ainsi que l'effet modificateur du sexe et du terrain atopique (antécédents parentaux d'asthme, de rhinite allergique ou d'eczéma).

ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Les NO_x (représentant mieux les gaz d'échappement des véhicules à moteur que le seul NO_2) ont été pris pour marqueurs de la PAA. L'exposition du nourrisson a été déterminée sur la base des informations relatives à ses modes et lieux de garde (à domicile, chez une assistante maternelle,

à la crèche, autre), incluant le temps passé en ces différents lieux et leur étage, pour une modélisation des concentrations atmosphériques de NO_x à la fenêtre, plus pertinente que celles au niveau du sol prédites par un modèle LUR. Cette composante locale de la pollution a été établie à l'aide d'un

modèle de dispersion adapté de l'*Operational street pollution model* danois par le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) et l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (IFSTTAR). L'indice d'exposition incluait également la pollution de fond, mesurée par l'Association de surveillance de la qualité de l'air en Île-de-France (Airparif).

Le niveau d'exposition moyen durant la première année de vie allait de 39 à 257 µg/m³ équivalent NO_x, avec une valeur médiane égale à 75 µg/m³. Les effets de l'exposition sont exprimés sous forme d'*odds ratio* (OR) pour une augmentation d'un intervalle interquartile des concentrations (IIQ : 26 µg/m³ équivalent NO_x).

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

L'exposition est associée au sifflement persistant à l'âge de 4 ans (OR = 1,27 [IC₉₅ : 1,09-1,47]), ainsi qu'à l'asthme « *ever* » (OR = 1,15 [1,01-1,31]) et accompagné de symptômes respiratoires (OR = 1,20 [1,02-1,41]).

Une interaction significative entre la pollution et le stress est observée sur la toux et la rhinite. Dans le groupe des enfants d'une famille touchée par un événement stressant, l'augmentation d'un IIQ de l'exposition aux NO_x est associée à un OR de toux nocturne persistante égal à 1,29 (1,08-1,55) et à un OR de symptômes persistants de rhinite égal à 1,26 (1,06-1,49). Une influence équivalente du terrain atopique est mise en évidence (associations significatives uniquement en cas d'antécédents parentaux d'asthme, de rhinite allergique ou d'eczéma), ainsi que du sexe (associations significatives chez les garçons seulement).

Le stress familial, l'atopie et le sexe masculin apparaissent également modifier l'effet de l'exposition aux NO_x sur l'asthme et le sifflement persistant. Ainsi, l'exposition augmente significativement le risque de sifflement en cas d'événement stressant (OR = 1,46 [1,19-1,79] *versus* 1,06 [0,82-1,37] en l'absence de stress), de terrain atopique (OR =

1,42 [1,18-1,71] *versus* 1,05 [0,78-1,41] en cas contraire) et de sexe masculin (OR = 1,39 [1,15-1,69] *versus* 1,09 [0,82-1,44] chez les filles). Ces résultats qui reflètent des relations complexes entre la PAA et divers facteurs génétiques et environnementaux demandent à être confirmés dans d'autres études de cohortes.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Rancière F¹, Bougas N, Viola M, Momas I. Early exposure to traffic-related air pollution, respiratory symptoms at 4 years of age, and potential effect modification by parental allergy, stressful family events, and sex: a prospective follow-up study of the PARIS birth cohort. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 737-45.

doi : 10.1289/EHP239

¹ Laboratoire Santé Publique et Environnement, EA4064, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

EXPOSITION PRÉNATALE À DIFFÉRENTS POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES ET ASTHME INFANTILE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

À ce stade, la littérature épidémiologique suggère une association entre l'exposition prénatale à quelques polluants – le dioxyde d'azote, les particules PM₁₀ et le dioxyde de soufre – et le développement d'un asthme dans l'enfance. De nouvelles études de bonne qualité sont attendues pour l'enrichir. Les auteurs de cet article soulignent la nécessité d'un effort d'harmonisation des méthodes.

Selon une enquête dans la sous-population de l'*English Longitudinal Study on Aging* née entre 1945 et 1955, l'incidence de l'asthme infantile (jusqu'à l'âge de 15 ans) a été respectivement près de 8 et 20 fois plus élevée chez les Londoniens à naître et dans leur première année de vie au moment du grand *smog* (5-9 décembre 1952), que dans un groupe témoin constitué de sujets aux mêmes stades de développement mais n'habitant pas Londres et de Londoniens conçus et nés bien avant ou après l'événement. Toutefois, seul l'excès de risque associé à l'exposition postnatale était significatif (19,87 [IC₉₅ : 3,37-36,38] *versus* 7,91

[-2,39-18,20] pour l'exposition prénatale) dans ce contexte particulier d'intense pic de pollution mal caractérisée.

D'une manière générale, s'il est admis que la pollution atmosphérique peut exacerber un asthme pré-existant, la responsabilité de l'exposition postnatale, et encore plus prénatale, dans la survenue d'un asthme n'est pas établie. Les investigations concernant la période de vie *in utero* ont surtout porté sur le tabagisme de la mère et la pollution de l'air intérieur (fumées de combustion, moisissures, allergènes). Les études ayant considéré d'autres polluants ont été rassemblées et passées en revue pour un premier état des lieux des connaissances.

ÉTUDES INCLUSES

Une recherche *via* PubMed et Web of Science (limitée aux publications en anglais) effectuée le 6 juin 2017 a permis d'identifier 18 études (14 cohortes de naissances, deux analyses cas-témoins dans des cohortes et deux études transversales) ayant examiné la relation entre l'asthme ou le sifflement respiratoire chez des enfants de 0 à 10 ans et

l'exposition maternelle aux oxydes d'azote (dioxyde [NO₂] : six études ; monoxyde [NO] : $n = 2$; oxydes [NO_x] : $n = 1$), aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP : $n = 7$), aux particules (PM_{2,5} : $n = 6$ et PM₁₀ : $n = 4$), au dioxyde de soufre (SO₂ : $n = 4$), au carbone-suie ($n = 3$), à l'ozone (O₃ : $n = 2$) et au monoxyde de carbone (CO : $n = 2$). Neuf études avaient été

conduites en Amérique du Nord, sept en Europe et deux en Chine. Il s'agissait de travaux récents : cinq avaient été publiés entre 2004 et 2010 et 13 postérieurement.

La fenêtre considérée était généralement toute la durée de la grossesse, l'exposition étant estimée sur la base des concentrations atmosphériques modélisées à l'adresse résidentielle. Des modèles de type *Land-use regression* (LUR) avaient le plus souvent été utilisés, sinon des modèles d'interpolation spatiale par *Inverse Distance Weighted method* (IDW) ou des modèles de dispersion. Les études focalisées sur les HAP se distinguaient par l'utilisation de capteurs individuels (cinq études) ou d'échantillons biologiques (urines, sang du cordon). Des capteurs avaient également été utilisés dans deux études pour mesurer l'exposition aux PM_{2,5}.

ANALYSES GROUPÉES

Les auteurs ont regroupé les données disponibles pour chaque association polluant-critère sanitaire afin d'en évaluer le niveau de preuve. Lorsque le nombre d'estimations quantitatives était suffisant et que la comparabilité le permettait, des méta-analyses ont été réalisées avec un modèle à effets aléatoires. L'hétérogénéité a été mesurée (I^2) et ses causes possibles (méthode d'évaluation de l'exposition, âge des enfants, taille de la population, zone géographique, etc.) ont été recherchées.

Des sept études ayant examiné l'effet de l'exposition prénatale aux HAP, six rapportaient des résultats sur le sifflement chez des enfants âgés de 1 à 6 ans. Leur hétérogénéité est faible ($I^2 = 7,8 \%$) et l'*odds ratio* (OR) combiné est égal à 1,04 ($IC_{95} : 0,94-1,15$). L'estimation est proche (OR = 1,05 [0,97-1,13] ; $I^2 = 17 \%$) à partir des quatre études fondées sur les données de capteurs individuels.

La méta-analyse de deux études de cohortes espagnoles ayant exploré la relation entre l'exposition prénatale au NO₂ (modèle LUR) et le sifflement à l'âge de 12 à 18 mois est en faveur d'une association significative (OR = 1,04 [1,01-1,07] ; $I^2 = 0 \%$). Il en est de même pour l'asthme, sur la base de quatre études (OR = 1,07 [1,01-1,14]), mais l'hétérogénéité est très importante ($I^2 = 85 \%$), ce qui peut en partie s'expliquer par la diversité des modèles utilisés (LUR ou IDW) pour estimer l'exposition. Par ailleurs, le NO₂ n'est qu'un indicateur de la pollution au sein d'un mélange variable en termes de composition et de toxicité dans l'espace et le temps. L'exclusion d'une étude ayant évalué l'incidence de l'asthme

Les auteurs ont appliqué la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour évaluer la qualité méthodologique de ces travaux, en particulier la probabilité de biais de sélection et de classement, ainsi que la prise en compte des facteurs de confusion potentiels. Les principales faiblesses identifiées étaient l'imprécision de la mesure de l'exposition, l'incertitude du diagnostic (des questionnaires avaient été utilisés dans 15 études pour identifier l'asthme ou le sifflement, seules trois études s'appuyaient sur des sources médicales ou hospitalières), et l'absence d'ajustement sur des facteurs importants comme les antécédents familiaux d'asthme et l'exposition à la fumée de tabac environnementale.

chez des enfants âgés de 6 à 10 ans renforce l'association dans la tranche d'âge 0-5 ans (OR = 1,12 [1,04-1,19] ; $I^2 = 84 \%$) dans laquelle le diagnostic est toutefois moins certain.

La méta-analyse de quatre études rapportant les effets de l'exposition prénatale au SO₂ sur l'asthme aboutit à un résultat non significatif (OR = 1,02 [0,98-1,07] ; $I^2 = 62,8 \%$), qui le devient alors que l'hétérogénéité disparaît (OR = 1,03 [1,02-1,05] ; $I^2 = 0 \%$) après exclusion de l'étude chez des enfants de 6 à 10 ans. L'exposition prénatale aux PM₁₀ apparaît également augmenter le risque d'asthme infantile selon les résultats d'une méta-analyse de quatre études avec une hétérogénéité intermédiaire : OR = 1,08 (1,05-1,12) ; $I^2 = 30,4 \%$. Les méta-analyses des données concernant les PM_{2,5} ne sont pas indicatives d'une association avec l'asthme (OR = 1 à partir de trois études avec une forte hétérogénéité [70,7 %]) ou le sifflement (OR = 1,4 [0,97-2,03] ; $I^2 = 37,6 \%$, deux études). Les conditions d'une méta-analyse n'étaient pas réunies pour le carbone-suie, l'O₃ et le CO.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Hehua Z¹, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: a systematic review. *Environmental Research* 2017 ; 159 : 519–530.

doi : 10.1016/j.envres.2017.08.038

¹ Shengjing Hospital of China Medical University, Huaxiang Road No. 39, Tiexi District, China.

EXPOSITION MATERNELLE À LA POLLUTION DE L'AIR ET INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DU NOURRISSON DANS LA COHORTE MOBA

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Cette analyse des données d'une vaste cohorte norvégienne mères-enfants n'indique pas d'effet de l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique sur le risque d'infection respiratoire basse du nourrisson jusqu'à l'âge de 18 mois. Au faible niveau de pollution considéré, aucun lien avec le *wheezing* n'est mis en évidence.



D'origine virale le plus souvent (virus respiratoire syncytial en particulier), les infections respiratoires basses (IRB) sont communes au cours de la petite enfance. Elles s'expriment cliniquement sous forme de bronchiolite, bronchite ou pneumonie, et l'inflammation des voies respiratoires de petit calibre peut provoquer une dyspnée respiratoire sifflante. Ce symptôme (*wheezing*) peut aussi être déclenché ou aggravé par des allergènes ou d'autres irritants respiratoires et constituer la première manifestation d'un asthme.

L'impact possible sur la santé respiratoire ultérieure des épisodes d'IRB et de *wheezing* de la petite enfance conduit à rechercher des facteurs favorisants évitables. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle de l'exposition postnatale

à la fumée de tabac, ainsi qu'à des niveaux de pollution de l'air excédant les recommandations internationales qui induisent une inflammation systémique de bas grade et un stress oxydant pouvant affecter le développement et la maturation des fonctions pulmonaire et immunitaire. L'hypothèse d'un effet de l'exposition *in utero* à la pollution atmosphérique sur la sensibilité du jeune système respiratoire aux infections et sa réactivité aux allergènes motive actuellement la recherche. Les résultats des études épidémiologiques menées jusqu'à présent sont discordants. La question a été explorée ici dans la *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), une vaste cohorte constituée entre 1999 et 2008 par le recrutement de 95 200 femmes enceintes de toutes les régions de Norvège.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

La zone de l'étude a été limitée aux deux plus grandes villes du pays – Oslo et Bergen – et leurs comtés environnants

– Akershus (encadrant Oslo à l'ouest et à l'est) et Hordaland (incluant Bergen) – qui rassemblaient 22 149 femmes incluses

dans la cohorte. L'exclusion des participantes pour lesquelles la mesure de l'exposition n'était pas possible, ainsi que des naissances multiples ou non vivantes, a ramené la population à 17 533 participantes dont les enfants étaient nés entre 2001 et 2009. Respectivement 14 386 et 12 231 mères avaient retourné les questionnaires de suivi du développement et de l'état de santé du nourrisson adressés lorsqu'il avait 6 puis 18 mois. Les IRB (occurrence, nombre et éventuelle hospitalisation) étaient recueillies au deux temps : 4,5 % des enfants avaient eu au moins une IRB entre leur naissance et l'âge de 6 mois, puis 12 % entre 6 et 18 mois. Le questionnaire à 18 mois recueillait également la respiration sifflante et l'oppression thoracique : 40,6 % des enfants avaient présenté au moins un épisode de *wheezing* entre les âges de 6 et 18 mois.

La relation entre ces événements et l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique a été examinée dans un modèle ajusté sur des covariables recueillies en cours de grossesse (questionnaire d'inclusion à 17-18 semaines d'aménorrhée et questionnaire suivant à 30 semaines) ou extraites du registre médical national des naissances : l'âge de la mère, son statut marital, son niveau d'études, son indice de masse corporelle de pré-grossesse, son tabagisme durant la grossesse, son statut atopique (allergies respiratoires ou cutanées, asthme),

la parité, le sexe et l'année de naissance de l'enfant, ainsi que la région.

Le dioxyde d'azote (NO_2) a été choisi comme marqueur de la pollution et l'exposition maternelle durant la grossesse a été estimée en référence à l'adresse de naissance selon la méthodologie développée pour le projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*). Des modèles *land-use regression* (LUR) ont été construits pour Oslo, Akershus et Hordaland/Bergen tenant compte des spécificités locales (occupation des sols, densité résidentielle, type de paysage et informations du réseau routier : données 2013) et de mesures du NO_2 en différents sites (14 à Oslo, 36 dans le comté d'Akershus et 46 pour la région d'Hordaland/Bergen) et moments de l'année (trois campagnes d'échantillonnage d'environ deux semaines en hiver, été et une saison intermédiaire). Le protocole de la MoBa ne prévoyant pas cette procédure, les mesures ont été réalisées postérieurement aux grossesses (en 2010 pour Oslo et Akershus et en 2011 pour Hordaland/Bergen). Une méthode de rétro-extrapolation a été employée pour retrouver l'exposition passée, tenant compte de l'évolution temporelle des niveaux de NO_2 (sur la base des données des stations de surveillance de la qualité de l'air : comptes journaliers disponibles à partir de l'année 2000 pour Oslo et 2003 pour Bergen).

PAS DE RELATION APPARENTE ENTRE L'EXPOSITION ET LES IRB

Le niveau d'exposition moyen durant la grossesse était de $13,6 \pm 6,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, bien inférieur à la valeur limite dans l'Union européenne ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle) qui n'était dépassée que pour 27 enfants. Les estimations par trimestre étaient étroitement corrélées à l'estimation pour la période entière de la grossesse (r allant de 0,73 à 0,85) qui a été retenue pour les analyses. Elles ne montrent aucune association statistiquement significative avec les événements considérés : les risques relatifs (RR) pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau du NO_2 sont égaux à 0,99 ($\text{IC}_{95} = 0,84-1,17$) pour les IRB entre 0 et 6 mois, à 1,05 ($0,94-1,16$) pour les IRB entre 6 et 18 mois et à 1,02 ($0,97-1,07$) pour le *wheezing* entre 6 et 18 mois.

Des analyses séparées pour les quatre régions suggèrent un effet plus marqué (mais restant non significatif) de l'exposition à la pollution hors des grandes villes. À titre d'exemple, le RR d'IRB entre 6 et 18 mois pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau du NO_2 est égal à 1,04 ($0,86-1,22$) à Bergen *versus* 1,36 ($0,88-2,03$) dans le reste du comté du Hordaland. Les autres analyses exploratoires pratiquées (selon

le sexe de l'enfant, la parité, la saison de naissance et l'atopie maternelle) n'apportent pas d'information particulière.

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées pour tenir compte des faiblesses de l'évaluation de l'exposition : l'une excluant les participantes ayant déménagé en cours de grossesse (13,3 % de la population), l'autre restreinte aux grossesses qui se sont déroulées entre 2006 et 2008, au plus près des périodes de collecte des données pour la construction des modèles LUR. Elles ne modifient pas de façon notable les résultats obtenus dans la population totale.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Madsen C¹, Haberg SE, Magnus MC, *et al.* Pregnancy exposure to air pollution and early childhood respiratory health in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *BMJ Open* 2017 ; 7(12) :e015796.

doi : 10.1136/bmjopen-2016-015796

¹ Department of Health & Inequality, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège.

POLLUTION ET SANTÉ : APPEL À LA MOBILISATION

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Signé par 47 personnalités des domaines de la santé et de l'environnement, ce volumineux rapport publié dans le *Lancet* affiche au grand jour et sous tous ses aspects connus la relation entre la pollution et la santé. L'objectif est de provoquer un élan de volonté politique pour affronter un problème trop longtemps négligé.



La pollution ne peut plus être considérée comme une question environnementale isolée : elle affecte profondément la santé et le bien-être de l'humanité tout entière, coûte cher et creuse les inégalités sociales. La méconnaissance,

l'indifférence et le laisser-faire doivent céder la place au plus vite à la détermination au combat. Des stratégies opérationnelles et coût-efficaces existent. C'est une partie « gagnable ».

3. MILIEU DE VIE

Pollution atmosphérique

L'argumentation de la Commission du *Lancet* sur la pollution et la santé s'ouvre sur la charge de morbidité et de mortalité imputable à la pollution de l'air intérieur et de l'air extérieur (particules fines PM_{2,5} et ozone), à l'insalubrité de l'eau, à la contamination des sols par les métaux lourds et les produits chimiques, et aux expositions professionnelles à des substances cancérigènes et des polluants atmosphériques (particules, gaz et fumées). Les estimations utilisées sont celles de la *Global Burden of Disease Study* (GBD) pour l'année 2015 (9 millions de décès prématurés liés aux facteurs considérés, soit 16 % de la mortalité totale) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'année 2012 (12,6 millions

de décès attribuables au fait d'avoir vécu ou travaillé dans un environnement malsain défini plus largement, dont environ 8,4 millions répondant à la liste restreinte des facteurs considérés). Les deux sources s'accordent sur le poids de la pollution de l'air (6,5 millions de décès par an) et des maladies cardiovasculaires et respiratoires.

Le rapport se poursuit par une évaluation du coût des maladies et des décès prématurés liés à la pollution, sur la base d'une abondante littérature. Sa troisième partie décrit les liens entre la pollution, la maladie et la pauvreté et documente l'injustice environnementale qui affecte d'importantes fractions de la population mondiale.

SORTIR DE L'INACTION : UN IMPÉRATIF

Sans intervention, l'impact sanitaire et économique de la pollution ne fera que grandir. La lente régression des formes de pollution associées à la pauvreté et aux modes de vie traditionnels (en particulier liées à l'utilisation d'eau et de combustibles domestiques « sales ») s'accompagne d'une forte augmentation des formes de pollution (de l'air ambiant, du sol, chimique, de l'environnement de travail) associées au développement industriel. Les pays en voie d'industrialisation à marche forcée en paient le prix fort : 3,2 millions de décès dans la région Asie du Sud-Est (incluant l'Inde) en 2015, selon l'étude GBD et 2,2 millions dans la région du Pacifique occidental (incluant la Chine). Les villes, qui hébergent aujourd'hui 55 % de la population mondiale, produisent 85 % de l'activité économique : dans les pays en cours d'urbanisation rapide, elles concentrent la population, la consommation énergétique, le trafic et les activités de construction et industrielle à une échelle sans précédent. Qu'ils soient fondés sur les émissions de PM_{2,5} ou la combustion du charbon, les scénarios prospectifs de type *statu quo* prédisent une forte augmentation de la mortalité due à la pollution atmosphérique urbaine, notamment en Asie du Sud-Est et en Chine, d'ici à 2050.

Dans les pays en développement, les maladies liées à la pollution entraînent des pertes de productivité qui représentent jusqu'à 1,9 % du produit intérieur brut et des coûts qui absorbent jusqu'à 7 % des dépenses de santé, contre

1,7 % dans les pays à haut niveau de revenu. Mais l'argument économique reste à développer en dévoilant l'impact de la pollution (les pertes de productivité sont incluses dans les statistiques du travail et les coûts de santé sont dissimulés dans les budgets hospitaliers) qui augmentera probablement avec la mise en évidence d'effets sanitaires encore méconnus.

À ce titre, la pollution chimique représente une préoccupation particulière. Plus de 140 000 produits chimiques et pesticides ont été synthétisés depuis le milieu du XX^e siècle, dont 5 000 substances massivement dispersées dans l'environnement, entraînant une exposition quasiment universelle de la population. Moins de la moitié de ces substances produites en grandes quantités a été soumise à des tests de sécurité ou de toxicité. Ce n'est que récemment et dans les pays les plus développés qu'une procédure rigoureuse d'évaluation préalable à la mise sur le marché de nouvelles substances a été rendue obligatoire. Celles qui ont été commercialisées au cours des 20 à 30 dernières années y ont échappé, incluant des neurotoxiques développementaux, des perturbateurs endocriniens, de nouveaux insecticides et herbicides ou encore des nanomatériaux dont la dangerosité est mal caractérisée. Les transferts de production vers des pays où les normes de protection sanitaire et environnementale sont peu exigeantes accroît la préoccupation.

ÉLEVER LE PROBLÈME AU RANG DE HAUTE PRIORITÉ INTERNATIONALE

Alors que la pollution participe largement au fardeau des maladies non transmissibles, elle ne figure pas en bonne place dans le plan d'action global de l'OMS pour la prévention et le contrôle de ces maladies. Alors que la lutte contre la pollution permettrait d'avancer vers les objectifs de développement durable énoncés par les Nations unies (en particulier : amélioration de la santé et du bien-être, réduction de la pauvreté, amélioration de l'accès à une eau propre et à l'assainissement, promotion de la justice sociale, établissement de villes et communautés durables, lutte contre le changement climatique et protection de la vie terrestre et aquatique), les budgets publics qui lui sont alloués sont maigres et les financeurs privés ne lui prêtent pas suffisamment attention. Des exemples d'initiatives doublement fructueuses – ayant amené des bénéfices sanitaires et économiques – existent pourtant. Beaucoup d'interventions, mises en place dans des pays à revenus élevés ou intermédiaires, à l'échelon local, régional ou national, peuvent être adaptées à d'autres lieux. L'allégation selon laquelle le contrôle de la pollution entrave

le développement industriel et économique est fautive : la route vers la prospérité ne passe pas forcément par une période de pollution aux conséquences environnementales et humaines potentiellement désastreuses. Le contrôle de la pollution peut être intégré au plan de développement des pays pauvres. Aux pays riches, il revient d'accélérer le processus de transition vers une économie décarbonée, circulaire, et une croissance écologiquement soutenable.

La quatrième partie du rapport de la Commission pollution et santé est consacrée aux stratégies de lutte contre la pollution qui ont fait leur preuve et peuvent être généralisées, aux composantes essentielles d'un programme de contrôle de la pollution et aux partenariats à mettre en place pour assurer son succès. L'*executive summary* contient six recommandations clés. Les deux premières en direction des décideurs politiques sont d'inscrire la prévention de la pollution à l'agenda des hautes priorités et de mobiliser les indispensables soutiens financiers et techniques.

COMMENTAIRES

Cet article peut être lu comme un cri d'alarme : la pollution est un problème majeur, qui a tué 9 millions de personnes en 2015 (16 % du total des décès, trois fois plus que le SIDA, la tuberculose et le paludisme combinés) ; mais également comme un message optimiste : il est possible de maîtriser la pollution et ses effets. Les décès liés aux formes « traditionnelles » de pollution (eau contaminée, air intérieur pollué par l'emploi de combustibles solides et l'absence de ventilation) sont en diminution, alors que ceux dus aux formes « modernes » (pollution atmosphérique, pollution des sols, agents chimiques, expositions professionnelles) sont en augmentation. Mais ces décès qui augmentent surviennent essentiellement dans les pays pauvres et à revenu intermédiaire. Les habitants de ces pays paient au prix fort une industrialisation conduite sans régula-

tion ni précaution. 92 % de tous les décès liés à la pollution surviennent ainsi dans les pays à bas revenus et à revenus intermédiaires. Or, ce que disent les membres de la Commission mise en place par le *Lancet*, c'est que cette phase où « les choses empirent avant d'aller mieux », par laquelle sont passés la plupart des actuels pays riches, n'est pas une fatalité : d'une part, parce qu'elle n'est économiquement avantageuse que si on oublie de calculer les coûts induits par la pollution ; d'autre part, parce que les solutions alternatives, qui ont été expérimentées et développées pour l'essentiel dans les pays les plus riches, peuvent et doivent être utilisées dans les pays en développement afin de leur éviter de refaire les mêmes erreurs.

Georges Salines

Cette brève est tirée de l'article suivant : Landrigan PJ¹, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 2018 ; 391 : 462-512.

doi : 10.1016/S0140-6736(17)32345-0

¹ Arnhold Institute for Global Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, États-Unis.

EFFICACITÉ ÉNERGÉTIQUE ET QUALITÉ DE L'AIR INTÉRIEUR

Corinne Mandin

Université Paris-Est/
Centre Scientifique et
Technique du Bâtiment (CSTB),
Champs-sur-Marne

La qualité de l'air intérieur dans les bâtiments performants énergétiquement, qu'ils soient neufs ou récemment rénovés, pose question. En effet, une amélioration de l'étanchéité à l'air de l'enveloppe pour réduire les déperditions d'énergie peut conduire à une réduction du renouvellement d'air et corollairement à une dégradation de la qualité de l'air intérieur. Les études sur le sujet restent encore trop peu nombreuses.

En France, le secteur du bâtiment consomme 45 % de l'énergie et produit le quart des émissions de gaz à effet de serre. On estime que 7 millions de logements sont mal isolés sur les 36 millions que compte le parc français. Le bâtiment représente ainsi un gisement important d'économies d'énergie. La Loi relative à la transition énergétique pour la croissance verte, Loi n° 2015-992 du 17 août 2015, a fixé un objectif de 500 000 rénovations énergétiques de logements par an. Cet objectif a été maintenu dans le plan national de rénovation énergétique des bâtiments, publié en avril 2018, qui ambitionne de faire baisser la consommation énergétique du parc de bâtiments de 15 % d'ici 2033. L'axe 2 du plan vise à massifier la rénovation des logements et à lutter contre la précarité énergétique.

Isoler un bâtiment, c'est réduire les fuites d'air parasites des murs, de la toiture/des combles, des ouvertures et du plancher bas, et donc diminuer le renouvellement d'air. Si parallèlement l'ouverture des fenêtres par les occupants n'est pas régulière, ce qu'a montré l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI), en particulier dans les écoles, et que le système mécanique de ventilation (VMC) est inopérant voire absent, la qualité de l'air du bâtiment peut être affectée. Or, la ventilation est le parent pauvre des travaux de rénovation énergétique. Dans l'enquête TREMI (Travaux de Rénovation Énergétique des Maisons Individuelles), publiée par l'ADEME en octobre 2018, la ventilation n'apparaît pas dans les dix bouquets de travaux les plus réalisés dans les maisons individuelles sur la période 2014-2016. Sur 5,1 millions de maisons rénovées pendant cette période, 2,7 millions ont changé leurs ouvertures tandis que seulement 620 000 ont installé un système de ventilation mécanique (90 %) ou amélioré celui existant (10 %). Ainsi, l'atteinte de niveaux ambitieux de performance énergétique peut entrer en contradiction avec la qualité de l'air intérieur (QAI). Dans la construction neuve, qui représente 1 % du parc de logements chaque année en France, les nombreux dysfonctionnements observés sur les systèmes mécaniques de ventilation lors des contrôles des règles de construction à

réception posent question quant à la QAI dans ces bâtiments dont les fuites d'air parasites sont quasi nulles du fait de l'étanchéité de l'enveloppe.

État des connaissances

Les études relatives à la qualité de l'air dans les bâtiments performants énergétiquement restent encore peu nombreuses. Une revue de la littérature menée en 2016 par le Centre communautaire de recherche (JRC) confirme ce manque de données. De plus, la plupart des études réalisées n'ont mesuré que le dioxyde de carbone pour qualifier la QAI et très peu se sont intéressées aux substances chimiques et agents biologiques [1]. Les quelques études réalisées dans le monde ne montrent pas de dégradation de la QAI quand la rénovation énergétique est correctement menée et les systèmes de ventilation dimensionnés, installés et maintenus de façon satisfaisante. L'amélioration de la santé des occupants a été montrée dans des contextes de rénovation pour des foyers en situation de précarité énergétique.

En France, l'OQAI a été missionné pour conduire un programme dédié à l'étude de la qualité de l'air et du confort dans les bâtiments performants en énergie. Ses résultats montrent, pour la plupart des substances chimiques recherchées dans l'air des logements, des concentrations intérieures inférieures ou équivalentes à celles observées dans le parc français (campagne nationale de l'OQAI 2003-2005) [2]. Des concentrations intérieures plus élevées sont observées pour trois substances : l'hexaldéhyde, l' α -pinène et le limonène. Les facteurs associés à ces concentrations intérieures plus élevées n'apparaissent pas liés aux performances énergétiques des bâtiments, mais à la présence de bois (ossature, parquet, mobilier et isolant) et aux produits d'entretien. Le point critique mis en avant par l'OQAI concerne les moisissures, puisqu'un développement fongique actif est identifié dans 47 % des logements neufs ou rénovés étudiés contre 37 % pour le parc français. Dans les bâtiments en construction, la suppression des fuites d'air parasites alors que la VMC n'est pas encore en fonctionnement et les fenêtres fermées, combinée à la réduction des temps de séchage des matériaux, peut expliquer une forte humidité lorsque le bâtiment est mis hors d'eau-hors d'air et la présence de moisissures à réception. Dans les bâtiments rénovés, l'absence de prise en compte de la ventilation alors que l'étanchéité de l'enveloppe du bâtiment est renforcée limite l'évacuation de l'humidité générée par les occupants et leurs activités, et favorise ainsi le développement de moisissures. L'augmentation des concentrations intérieures en radon est l'autre point de vigilance par rapport à la QAI dans les logements rénovés. Toutes choses égales par ailleurs, les maisons dans lesquelles un changement de fenêtres à des fins d'économie d'énergie a été effectué ont des concentrations statistiquement significativement plus élevées que les maisons sans changement de fenêtres, d'après des mesures réalisées en Bretagne et Nouvelle-Aquitaine [3].

Quelles sont les connaissances nouvelles en 2018 ?

Les études publiées dans le monde en 2018 sur la qualité de l'air intérieur dans des bâtiments neufs ou rénovés énergétiquement restent très peu nombreuses.

Une étude menée dans 154 bâtiments en Suisse, principalement des maisons, montrent des concentrations intérieures en radon supérieures après rénovation énergétique (changement de fenêtres et/ou isolation des murs, du toit et du plancher bas), corroborant les observations faites en France [4]. Les médianes des concentrations intérieures mesurées avant et après rénovation étaient respectivement égales à 155 et 190 Bq/m³.

INSULatE est une étude européenne d'ampleur s'étant intéressée à la QAI et au confort, avant et après rénovation énergétique dans respectivement 39 et 15 immeubles de logements en Finlande et en Lituanie [5,6]. Des immeubles de logements témoins, 7 en Finlande et 5 en Lituanie, ont également fait l'objet des mêmes instrumentations simultanément. Au total, plus de 200 logements ont été enquêtés en Finlande et une centaine en Lituanie. Des mesures des concentrations intérieures en dioxyde de carbone, monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes), formaldéhyde, radon et particules ($PM_{2,5}$ et PM_{10}) ont été réalisées. Les concentrations en bactéries et moisissures ont été mesurées dans les poussières déposées au sol. Les paramètres d'ambiance, température et humidité relative, et les débits d'air aux bouches de ventilation ont également été mesurés. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative des concentrations intérieures avant et après rénovation, à l'exception des concentrations en radon dans les logements lituaniens.

Aux États-Unis, des mesures des concentrations en radon, formaldéhyde et monoxyde de carbone, et des paramètres d'ambiance, température et humidité relative, ont été réalisées dans 514 maisons réparties dans 35 États [7]. Un échantillon de 325 maisons a fait l'objet de travaux d'isolation des parois pour améliorer l'étanchéité à l'air, tandis que 189 maisons ont constitué le groupe témoin. Les concentrations intérieures en radon ont statistiquement significativement augmenté dans les maisons rénovées, ce qui n'a pas été observé dans le groupe des maisons témoins. Les facteurs associés à cette augmentation, mis en évidence par un modèle de régression ($p < 0,05$), étaient la réduction des infiltrations d'air après rénovation, la température extérieure, le nombre de jours de pluie et l'installation d'une VMC. Les concentrations intérieures en formaldéhyde n'ont pas été significativement modifiées après rénovation. Enfin, concernant le monoxyde de carbone, à l'échelle de l'échantillon des maisons rénovées, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative des concentrations moyennes et des occurrences de concentrations supérieures à 5 ppm ou à 10 ppm (pas de temps de 1 ou 5 minutes) après rénovation. Cependant, l'examen des maisons dans lesquelles des pics de concentrations à 35 ppm ont été observés avant rénovation montre que ces pics étaient probablement liés à la présence d'un garage attenant et que l'isolation du mur et des ouvrants séparant ce dernier de la maison a réduit le transfert des gaz d'échappement et limité les pics de concentrations en monoxyde de carbone.

En Chine, des mesures ont été réalisées dans 21 appartements d'un immeuble répondant aux exigences du label allemand Passivhaus [8]. Les concentrations intérieures en dioxyde de carbone, PM_{10} et $PM_{2,5}$ étaient inférieures à celles mesurées dans 8 appartements « standards » voisins. Dans l'immeuble performant énergétiquement, la réduction des fuites d'air parasites limite la pénétration des particules de l'air extérieur tandis que la VMC double flux permet la filtration de l'air entrant et l'extraction des polluants intérieurs.

Enfin, l'impact des stratégies de rénovation énergétique sur la QAI a été évalué par modélisation [9]. Les concentrations intérieures en $PM_{2,5}$ et dioxyde d'azote ont été modélisées pour un complexe résidentiel, avant et après différentes rénovations énergétiques incluant ou non une intervention sur la ventilation, à différentes saisons, tenant compte de différents types et intensités d'activités intérieures des occupants (tabagisme et cuisson d'aliments) et de l'ouverture ou non des fenêtres. Un total de 64 scénarios a été modélisé. Les calculs confirment les résultats expérimentaux, à savoir qu'une prise en compte de la ventilation améliore systématiquement les situations, tandis que l'isolation seule de l'enveloppe les dégrade.

Des projets de recherche sur l'énergie qui embarquent la QAI

L'année 2018 a vu des programmes de recherche relatifs à la performance énergétique intégrer la qualité de l'air intérieur et plus généralement la qualité sanitaire et le confort des occupants. Ceci constitue un réel progrès vers une approche globale des enjeux du bâtiment.

À l'échelle européenne, le projet ALDREN, *Alliance for Deep Renovation in Buildings* (<https://aldren.eu/>), vise à développer des méthodes incitant les gestionnaires de bureaux et d'hôtels à rénover énergétiquement leurs bâtiments. Des indicateurs de qualité de l'environnement intérieur (qualité de l'air, acoustique, éclairage, ambiance thermique), basés sur des mesures ou des modélisations avant et après rénovation, sont proposés pour permettre de vérifier qu'après la rénovation, la qualité sanitaire du bâtiment est assurée. L'intégration de la qualité de l'environnement intérieur dans la boîte à outils de la démarche de rénovation (choix des matériaux, attention particulière portée au système de ventilation, par exemple) doit, en outre, permettre d'aboutir à une amélioration de la qualité sanitaire et du confort, et ainsi de faire de ces derniers des leviers pour promouvoir la rénovation énergétique des bâtiments.

En France, le dispositif des certificats d'économies d'énergie (CEE), créé en 2006, repose sur une obligation de réalisation d'économies d'énergie imposée par les pouvoirs publics aux vendeurs d'énergie. La Loi n° 2010-788 du 12 juillet 2010 a rendu possible la délivrance de ces certificats dans le cadre de la participation financière à des programmes d'information, de formation ou d'innovation lorsque leurs actions contribuent aux économies d'énergie. Le 1^{er} janvier 2018, le dispositif des CEE est entré dans sa 4^e période d'obligation. L'appel à programmes qui a suivi compte parmi ses lauréats le projet « Qualité sanitaire et énergétique des rénovations », ce qui marque une étape importante pour la prise en compte de la santé dans les actions d'amélioration des performances énergétiques des bâtiments. Dans le cadre de ce projet, des mesures de QAI vont être réalisées avant et après rénovation dans des logements, écoles et bureaux répartis dans toute la France, et ainsi contribuer à l'amélioration des connaissances sur les relations entre performance énergétique et qualité de l'environnement intérieur.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le texte publié.

Références

- [1] Kephelopoulos S, Geiss O, Barrero-Moreno J, D'Agostino D, Paci D. *Promoting healthy and energy efficient buildings in the European Union - National implementation of related requirements of the Energy Performance Buildings Directive (2010/31/EU)*. Report EUR 27665 EN. European Union, 2016. <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/promoting-healthy-and-energy-efficient-buildings-european-union-national-implementation>
- [2] Derbez M, Wyart G, Le Ponner E, Ramalho O, Ribéron J, Mandin C. Indoor air quality in energy-efficient dwellings: levels and sources of pollutants. *Indoor Air* 2018, 28 ; 318-338.
- [3] Le Ponner E, Collignan B, Ledunois B, Mandin C. Déterminants des concentrations intérieures en radon dans les logements français. *Environ Risque Santé* 2019, 18 ; 33-40.
- [4] Pampuri L, Caputo P, Valsangiacomo C. Effects of buildings' refurbishment on indoor air quality. Results of a wide survey on radon concentrations before and after energy retrofit interventions. *Sustain Cities Soc* 2018 ; 42 : 100-106.

- [5] Leivo V, Prasauskas T, Du L, et al. Indoor thermal environment, air exchange rates, and carbon dioxide concentrations before and after energy retrofits in Finnish and Lithuanian multi-family buildings. *Sci Total Environ* 2018 ; 621 : 398-406.
- [6] Haverinen-Shaughnessy U, Pekkonen M, Leivo V, et al. Occupant satisfaction with indoor environmental quality and health after energy retrofits of multi-family buildings: Results from INSULAtE-project. *Int J Hyg Environ Health* 2018 ; 221 : 921-928.
- [7] Pigg S, Cautley D, Francisco PW. Impacts of weatherization on indoor air quality: A field study of 514 homes. *Indoor Air* 2018 ; 28 : 307-317.
- [8] Wang Z, Xue Q, Ji Y, Yu Z. Indoor environment quality in a low-energy residential building in winter in Harbin. *Build Environ* 2018 ; 135 : 194-201.
- [9] Underhill LJ, Fabian MP, Vermeer K, et al. Modeling the resiliency of energy-efficient retrofits in low-income multifamily housing. *Indoor Air* 2018 ; 28 : 459-468.

COÛT SOCIO-ÉCONOMIQUE DE LA POLLUTION DE L'AIR INTÉRIEUR EN FRANCE : ÉVALUATION POUR SIX POLLUANTS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

La pollution de l'air intérieur a coûté près de 20 milliards d'euros à la société française en 2004, selon cette première estimation retenant six polluants. Les $PM_{2,5}$ y ont contribué aux trois quarts, le poids du radon apparaissant également significatif. L'article présente de manière détaillée les données utilisées et les différentes étapes du calcul pour chaque polluant. Les auteurs exposent les limites de leur travail et comparent leurs résultats à ceux d'évaluations existantes pour d'autres pays européens. Bien que les approches soient différentes, les ordres de grandeur sont comparables.

En contribuant à identifier, parmi les polluants, environnements intérieurs, sources de pollution et situations d'exposition, les problématiques à traiter prioritairement, une évaluation du coût socio-économique de la pollution de l'air intérieur peut aider au développement de politiques publiques adéquates. Plusieurs approches sont possibles pour cet exercice difficile, qui nécessite de disposer de données de départ appropriées.

Six polluants ont été considérés pour cette première évaluation partielle concernant la France : le benzène, le trichloréthylène, le radon, le monoxyde de carbone (CO),



les particules (fraction $PM_{2,5}$) et la fumée de tabac environnementale (FTE). Cette sélection a découlé de la connaissance de leurs impacts sanitaires à l'échelle nationale (radon, CO et FTE), sinon de l'existence de données d'exposition et toxicologiques permettant de calculer ces impacts.

L'évaluation s'appuie ainsi, pour les $PM_{2,5}$, le benzène et le trichloréthylène, sur les résultats d'une campagne de mesures des concentrations dans l'air de 567 logements constituant un échantillon représentatif des résidences principales de France métropolitaine (Observatoire de la qualité de l'air intérieur [OQAI]). Ces mesures ayant été réalisées entre 2003

et 2005, l'année 2004 a servi de point de référence pour les autres données à rassembler. Deux méthodes ont été alternativement employées pour estimer les impacts sanitaires en fonction des données toxicologiques disponibles. Lorsqu'il existait une valeur toxicologique de référence (excès de risque unitaire), une évaluation de risque quantitative a été réalisée (cas du benzène et du trichloréthylène). Pour les $PM_{2,5}$, les auteurs ont appliqué la démarche retenue dans l'étude européenne Aphekom, fondée sur des relations « dose-réponse » décrites dans la littérature. Différents arbitrages ont dû être réalisés.

ESTIMATION DE L'IMPACT SANITAIRE POUR LES $PM_{2,5}$

La donnée d'exposition était la concentration médiane dans l'air de la pièce principale des logements de non-fumeurs uniquement, les impacts de la FTE ayant été évalués séparément. Comme pour le benzène et le trichloréthylène, en l'absence de campagne de mesures d'ampleur nationale des $PM_{2,5}$ dans d'autres environnements intérieurs (écoles, bureaux, espaces de loisirs, etc.), la valeur dans l'air intérieur des logements a été considérée représentative des concentrations en d'autres lieux. Les données d'études pilotes dans 51 classes et 36 bureaux (OQAI) appuient cette hypothèse.

Seuls les effets d'une exposition chronique ont été considérés, plus précisément trois pathologies de l'adulte : les maladies cardiovasculaires, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer du poumon, sur la base de relations expositions-risques pertinentes pour des sujets âgés de 30 ans et plus, établies pour les $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant (concentrations représentatives de la pollution urbaine de fond). En zone urbaine, la pollution des logements de non-fumeurs est largement influencée par l'infiltration de particules extérieures. L'extrapolation à l'air intérieur dans les zones rurales est plus hasardeuse, la nature, la composition et la distribution de taille des particules variant selon les sources d'émissions. L'estimation a néanmoins été étendue à l'ensemble de la population française, les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) montrant qu'elle vit dans sa quasi-totalité (95 %) sous l'influence de la ville. Les risques relatifs (RR) de mortalité pour une augmentation de $10 \mu g/m^3$ du niveau des $PM_{2,5}$ ont été uniformément appliqués à la fraction de la population âgée de 30 ans et plus.

Au total, 16 236 décès annuels ont été imputés à l'exposition aux particules dans l'air intérieur, dont 10 006 décès de cause cardiovasculaire, 2 074 dûs à un cancer du poumon et 4 156 secondaires à une BPCO. Contrairement aux deux premiers effets sanitaires pour lesquels il existait un RR de mortalité spécifique, le nombre de cas de décès par BPCO a été déduit du RR de mortalité « toutes causes », en postulant que les décès résiduels après déduction de la mortalité spécifique étaient d'origine respiratoire et consécutifs à une BPCO.

Comme pour les autres polluants, des statistiques nationales pour l'année 2004 ou la plus proche (Institut national du cancer [INCa], Institut de veille sanitaire [InVS], Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès [CépiDC], ministère de la Santé) ont été utilisées afin de rassembler les autres éléments d'ordre sanitaire nécessaires à l'évaluation : âge moyen au décès (69 ans pour le cancer du poumon, 77 ans pour les maladies cardiovasculaires et 79 ans pour la BPCO), nombre de cas incidents annuel (2 388 cas de cancers du poumon, 10 006 cas de maladies cardiovasculaires et 10 390 cas de BPCO) et survie moyenne après le diagnostic (respectivement 1,5, 13 et 12 ans). En l'absence de données de morbidité spécifiques, le nombre de cas incidents imputable aux particules dans l'air intérieur a été calculé à partir des rapports morbidité/mortalité pour la pathologie en général, quelle qu'en soit la cause. Ainsi, pour le cancer du poumon, 30 651 nouveaux cas et 26 624 décès avaient été enregistrés en 2005, soit un rapport égal à 1,15, qui a été appliqué au nombre de décès estimé (2 074 cas) pour obtenir l'incidence (2 388 cas).

VOLET SOCIO-ÉCONOMIQUE

Pour chaque polluant, l'évaluation a pris en compte deux types de coûts pour la société : ceux (dits coûts « externes ») engendrés par les pertes en vies humaines (mortalité prématurée), en qualité de vie (morbidité), ainsi que les pertes de production associées, et les impacts sur les finances publiques. En revanche, elle n'a pas intégré les coûts privés, supportés par les individus et les entreprises privées.

Tenant compte d'une espérance de vie moyenne de 80 ans en 2004, l'âge moyen au décès a servi à calculer le nombre d'années de vie perdues. Le coût de cette mortalité prématurée a été chiffré sur la base de la valeur de l'année de vie humaine proposée par la commission Quinet (115 000 €). Pour la perte en qualité de vie, les auteurs ont appliqué les facteurs d'invalidité propres à chaque maladie, tels que définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le calcul des DALY (*disability-adjusted life years*). Les données et méthodes de l'INCa ont été utilisées pour les pertes de production liées à un cancer. Sur ces bases, des hypothèses ont été formulées pour les autres maladies affectant le même organe cible (le niveau des pertes de production dues à une BPCO a, par exemple, été fixé au quart de la valeur établie pour un cancer du poumon). Les données de l'INCa ont également été utilisées pour le coût des traitements des cancers, et diverses sources ont été exploitées pour les autres maladies (littérature en économie de la santé, coût des soins par pathologie selon le programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]). Deux autres éléments ont été pris en compte pour le calcul des impacts sur les finances publiques : les frais (salaires et charges) liés à la recherche sur la pollution

de l'air intérieur et les économies liées au non-paiement de pensions de retraite du fait des décès prématurés.

Le coût socio-économique total a été estimé à 19,4 milliards d'euros pour l'année 2004. Les $PM_{2,5}$ y contribuent à hauteur de 14,3 milliards d'euros et le poids du radon est évalué à 2,7 milliards. Viennent ensuite la FTE (1,2 milliards), le benzène (883 millions), le CO (308 millions) et le trichloréthylène (30,7 millions).

Une analyse de sensibilité selon une approche probabiliste a été réalisée pour les $PM_{2,5}$. La fourchette des valeurs est large, reflétant les incertitudes qui affectent les données entrées ainsi que les hypothèses de travail. L'estimation de 14,3 milliards d'euros correspond au 35^e percentile de la distribution. La valeur moyenne est égale à 15,1 milliards et le 95^e percentile à 18,3 milliards.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Boulanger G¹, Bayeux T, Mandin C, et al. Socio-economic costs of indoor air pollution: a tentative estimation for some pollutants of health interest in France. *Environ Int* 2017 ; 104 : 14-24.

doi : 10.1016/j.envint.2017.03.025.

¹ French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), Maisons-Alfort, France.

CONSIDÉRER LE LOGEMENT COMME UN « TOUT » POUR MIEUX COMPRENDRE SES RELATIONS AVEC LA SANTÉ

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

S'ajoutant à un nombre croissant de travaux visant à comprendre et mesurer l'influence de l'habitat sur le bien-être et la santé, cette publication d'une équipe de chercheurs australiens et britanniques défend l'idée d'une approche globale plutôt que compartimentée du logement. L'article rapporte les résultats d'une étude menée dans une communauté modeste du sud de l'Australie avec un indice reflétant l'accumulation de facteurs négatifs liés aux conditions de logement.



Tout en reconnaissant la complexité de la relation entre le logement et la santé, la littérature épidémiologique dans ce domaine est essentiellement composée d'études rapportant l'effet d'un aspect particulier de l'habitation sur un critère sanitaire donné. Ces analyses partielles de la relation, guidées par le besoin d'identifier les « mauvais acteurs » au sein d'un ensemble, ont abouti à la mise en évidence d'associations causales comme celle reliant l'humidité du logement à la mauvaise santé respiratoire de ses occupants. Mais cette méthode d'investigation fragmentaire a des limites. Les auteurs de cet article citent l'exemple de la dégradation de la santé mentale observée dans une population d'Australiens économiquement défavorisée lorsque le logement devient inabordable (coût dépassant 30 % du revenu). L'estimation suggère qu'un loyer pesant trop lourdement dans le budget n'a qu'un faible impact sur la santé mentale, mais des facteurs tels que la qualité de l'environnement, le confort du logement et son adéquation aux besoins n'ont pas été pris en compte, alors qu'une autre étude pointe l'importance du niveau de satisfaction, qui peut tantôt atténuer, tantôt accroître, l'im-

pact de caractéristiques négatives du logement sur le bien-être psychologique.

Pour les auteurs, le logement doit être considéré comme un tout. En extraire de petits morceaux afin de mesurer l'effet propre à chacun en ignorant leurs interactions expose à des erreurs d'interprétation et conduit à sous-estimer le retentissement global sur la santé de mauvaises conditions de logement. Pris isolément, chaque facteur négatif (exiguïté du logement, insécurité du quartier, précarité du statut de l'occupant, etc.) a nécessairement un impact limité sur la vie d'un individu. S'ajoutant les uns aux autres, ils peuvent considérablement altérer son niveau de bien-être et de santé.

Sur ces bases, un indice reflétant l'accumulation de facteurs susceptibles d'affecter la santé a été construit. L'intérêt de cet « indice des atteintes à la santé » (*Index of Housing Insults – IHI*) a été testé dans un échantillon limité de foyers australiens ayant un niveau de revenu faible à modéré. L'objectif était, d'une part, d'identifier les groupes les plus exposés à une accumulation des atteintes à la santé, et d'autre part, d'examiner les corrélations entre le score IHI et diverses mesures de l'état de santé.

OUTILS DE L'ÉTUDE

À partir des données de la littérature, cinq composantes ont été intégrées à l'IHI : le coût du logement (abordable ou trop onéreux par rapport aux possibilités financières), le sentiment de sécurité (statut de l'occupant et voisinage), la qualité du logement (en termes d'adéquation aux besoins de la famille et d'état de vétusté), celle de la zone résidentielle (problèmes rencontrés), et l'accessibilité des services et ressources nécessaires à la famille. Onze questions ont été formulées pour explorer ces domaines. Une analyse en composantes principales a montré un faible degré de corrélation entre ces 11 indicateurs à quelques exceptions près, et tous ont finalement été conservés à poids égal dans l'indice agrégé, qui a été normalisé pour un score total compris entre 0 et 100 (le score augmentant avec l'accumulation des atteintes à la santé dues aux conditions de logement).

Le questionnaire SF-12 (version abrégée de l'échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie et de l'état de santé SF-36) a été utilisé pour établir un score de santé mentale et un score de santé physique. En complément, une échelle d'appréciation de l'état de santé général a été administrée (cinq niveaux d'excellent à médiocre) et l'existence d'une dépression médicalement diagnostiquée a été recherchée.

L'enquête (qui comportait également des questions d'ordre socio-démographique) a été proposée par voie postale et informatique à 1 008 foyers du sud de l'Australie, cet échantillon incluant une proportion plus importante de foyers mal logés et/ou résidant dans des zones défavorisées qu'au plan national. Seuls les questionnaires entièrement remplis ont été analysés.

GROUPES DE POPULATIONS VULNÉRABLES

Le score IHI moyen dans l'échantillon analysable (638 répondants) est égal à 36. Plusieurs tendances apparaissent clairement après répartition des scores selon l'âge (six groupes), le sexe, l'ethnicité (indigène ou autre), le statut vis-à-vis de l'emploi (temps plein, temps partiel, sans emploi, hors population active), le statut conjugal (marié/vivant maritalement,

veuf, divorcé, séparé, jamais marié), le statut de l'occupant (propriétaire/acquéreur, locataire dans le privé avec ou sans aide publique, locataire du parc public) et le rang de chef de famille ou pas. Ainsi, le score diminue avec l'âge, passant de 54 en moyenne dans le groupe des 17-24 ans à 35 dans celui des personnes âgées de 65 ans et plus. Il est en moyenne

de 32 dans le groupe des employés à temps plein contre 48 dans celui des chômeurs. Par ailleurs, l'IHI est plus bas chez les propriétaires (31) que dans les autres catégories (score

maximum de 52 pour les locataires aidés), et plus bas chez les personnes mariées (35) et veuves (37) que chez celles qui sont séparées (43) et n'ont jamais vécu en couple (44).

SCORE IHI ET ÉTAT DE SANTÉ

Une relation linéaire est observée entre le score IHI et le score SF-12 de santé mentale (qui se dégrade avec l'augmentation des atteintes à la santé dues aux conditions de logement), sur la base de 615 répondants. Le gradient est moins net pour la santé physique. En revanche, le score IHI est clairement corrélé à la santé générale perçue (score moyen égal à 29 dans le groupe des sujets l'évaluant comme excellente et à 47 à l'extrémité opposée ; base = 634 répondants), ainsi qu'à la présence d'une dépression (taux de prévalence de 26 % dans la population des 638 répondants ; score IHI moyen égal à 47 *versus* 35 chez les sujets ne rapportant pas être déprimés).

Les auteurs ont réalisé une analyse multivariée prenant en compte plusieurs caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'études et de revenu, ainsi que les quatre statuts), également ajustée selon la présence ou l'absence de maladie chronique. Des associations très significatives ($p < 0,0001$) entre le score IHI et la santé mentale, la santé générale perçue, ainsi que la dépression, sont retrouvées. Le résultat n'est pas significatif pour la santé physique, ce qui suggère que la valeur prédictive de l'IHI n'est pas meilleure

que celles de variables traditionnellement utilisées comme le niveau de revenu ou le statut propriétaire/locataire.

L'étude étant transversale, ses résultats peuvent être interprétés de deux façons : les personnes en mauvaise santé sont également souvent logées dans de mauvaises conditions, ou les mal logés ont aussi tendance à être en mauvaise santé. Les auteurs souhaitent d'autres travaux, dans des échantillons plus vastes, avec des critères de mesure de l'état de santé et de celui du logement plus objectifs que l'auto-déclaration.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Baker E¹, Beer A, Lester L, Pevalin D, Whitehead C, Bentley R. Is housing a health insult ? *Int J Environ Res Public Health* 2017 ; 14 : 567.

doi : 10.3390/j.ijerph14060567

¹ School of Architecture and Built Environment, University of Adelaide, Australie.

ÉVALUATION DE L'EXPOSITION AUX AÉROSOLS DANS TROIS TYPES D'INSTALLATIONS DE MÉTHANISATION

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Encore mal caractérisé, l'aérosol auquel les employés d'installations de méthanisation sont exposés a été examiné dans cinq entreprises du Piémont italien, dont trois recevant une biomasse d'origine agricole et deux alimentées soit par des biodéchets municipaux, soit par des boues de stations d'épuration. Sans pouvoir être considérés comme représentatifs, plusieurs résultats de cette étude méritent une attention particulière dans une perspective de gestion des risques.

Fondée sur la dégradation de matière organique par des micro-organismes en conditions contrôlées et en l'absence d'oxygène, la méthanisation génère du biogaz (mélange de méthane, de dioxyde de carbone en moindre proportion et d'éléments traces) qui peut être directement utilisé pour la production de chaleur et/ou d'électricité (cogénération),

sinon épuré (biométhane) pour être injecté dans le réseau de gaz naturel ou servir de carburant pour des véhicules. Cette filière connaît un fort développement en Europe, notamment en Italie d'où provient ce travail, où la production de biogaz a quintuplé entre 2007 et 2015.



Si les risques physiques et chimiques pour les travailleurs de ce secteur ne sont pas de nature nouvelle, leur importance peut varier selon la quantité et le type de matière organique entrant dans le digesteur (l'enceinte où se déroule le processus de digestion anaérobie). En particulier, le pré-traitement de la biomasse est susceptible de générer un aérosol plus ou moins important et préoccupant pour la santé en fonction de sa composition (particules fines, agents infectieux, endotoxines bactériennes, particules irritantes ou allergisantes d'origine végétale ou animale, etc.). Cet aérosol a été étudié dans des installations de la région du Piémont traitant trois types de biomasse : des déchets agricoles (effluents d'élevage et résidus de récoltes), des boues de stations d'épuration des eaux usées, et des biodéchets municipaux

(fraction organique solide d'ordures ménagères, déchets de la restauration collective). Ce dernier type d'installation se distingue par le stockage des matières à l'intérieur d'entrepôts et leur pré-traitement mécanique avant qu'elles soient acheminées vers le digesteur. En moyenne, 13 personnes y sont employées (entre 7 et 20) comme dans les usines de méthanisation de boues dont le pré-traitement se limite généralement à un épaississement. Le nombre d'employés est moindre dans les installations agricoles : entre une et sept personnes, en moyenne quatre, effectuant diverses tâches essentiellement à l'extérieur où les substrats liquides et solides sont respectivement déversés et stockés dans une pré-fosse et une trémie.

PLAN D'ÉCHANTILLONNAGE ET MESURES

Les échantillonnages environnementaux ont eu lieu pendant neuf jours au cours de l'été 2016 dans trois entreprises de méthanisation agricole, et pendant six jours dans une usine de méthanisation de biodéchets municipaux (en août 2016) et une installation de méthanisation de boues résiduelles (en février 2017). Les échantillonneurs ont été positionnés en amont et en aval du digesteur, pour collecter respectivement la matière particulaire en suspension à l'étape de stockage et chargement du substrat et à celle de la sortie du digestat (la matière restant après méthanisation, valorisée comme fertilisant agricole). Un point d'échantillonnage supplémentaire, à l'étape de pré-traitement, a été installé dans l'unité de méthanisation de biodéchets. L'air a été filtré pendant quatre heures le matin et autant l'après-midi. Six sous-fractions granulométriques des PM_{10} ont été mesurées : 10 à 7,2 μm , 7,2 à 3 μm , 3 à 1,5 μm , 1,5 à 0,95 μm , 0,95 à 0,49 μm et < 0,49 μm . Les filtres ont été traités pour extraction des endotoxines et mesure de leur concentration dans les différentes sous-fractions. Huit techniciens de maintenance et 10 autres employés (notamment au nettoyage) des unités de méthanisation de boues et de biodéchets ont été équipés d'échantillonneurs

personnels pendant deux à trois journées de travail de six heures pour la mesure des $PM_{4,5}$ dans la zone respiratoire et de leur contenu en endotoxines.

L'échantillonnage du bioaérosol a été réalisé par impaction d'air sur milieu de culture gélosé aux mêmes sites et heures de collecte que pour l'échantillonnage environnemental des PM. Respectivement 168, 202 et 750 boîtes de culture provenant des installations de méthanisation de boues, de biodéchets municipaux et de déchets agricoles ont été recueillies. Douze paramètres microbiologiques ont été considérés, dont les bactéries totales (après 48 h d'incubation à 22° C et à 37° C), Gram négatif totales (BGN) et le niveau de contamination par sept espèces bactériennes particulières. La mesure de la contamination fongique s'est limitée au dénombrement des champignons totaux (après cinq à sept jours de culture à 25° C) en l'absence de mycologue dans l'équipe. Les auteurs notent par ailleurs les faiblesses des méthodes actuelles pour caractériser la fraction virale des bioaérosols, qui ont néanmoins été appliquées à un matériel constitué de 20 filtres d'échantillonneurs environnementaux et de 26 boîtes de biocollecte spécifiques.

RÉSULTATS SAILLANTS

Le niveau des PM_{10} est nettement moins élevé dans les installations agricoles (valeur moyenne 69,05 $\mu g/m^3$) et l'usine de méthanisation de boues (57,77 $\mu g/m^3$) que dans celle de méthanisation de biodéchets (204,88 $\mu g/m^3$) où la concentration des PM_3 (somme des quatre sous-fractions les plus fines) est d'environ 128 $\mu g/m^3$, significativement plus élevée dans la zone de stockage et chargement (incluant la salle de pré-trai-

tement) que dans celle de la sortie du digestat. Les niveaux de PM sont relativement homogènes dans les deux autres types d'installations où les ambiances de travail (en atmosphère extérieure ou seulement partiellement confinée) ne sont pas clairement délimitées. Même si les valeurs restent inférieures aux limites d'exposition professionnelle à la poussière (aérosols non classés par ailleurs [PNOC] : 10 mg/m^3 pour

la fraction inhalable et 3 mg/m³ pour la fraction alvéolaire), elles dépassent largement les valeurs guide de qualité de l'air (PM₁₀ et PM_{2,5}) pour la population générale.

Généralement faible, la contamination par les endotoxines dépasse la limite de 90 unités d'endotoxine (UE) par m³ d'air établie au Danemark dans la zone de pré-traitement intérieur des déchets municipaux. Les mesures réalisées dans l'usine de méthanisation de boues indiquent à l'inverse une plus forte contamination d'aval. Les résultats des échantillonnages individuels montrent ainsi une concentration moyenne de 12,5 UE/m³ à la sortie du digestat *versus* 1,49 UE/m³ dans la zone de stockage et chargement.

Un niveau de contamination microbienne pouvant dépasser 5 000 unités formant colonie (UFC) par m³ d'air est rapporté dans les zones où les matières organiques sont manipulées et traitées, les unités de méthanisation de déchets agricoles se distinguant des deux autres types d'installations par des niveaux significativement plus élevés de contamination fongique, tandis que la contamination bactérienne préside dans l'installation de méthanisation des biodéchets où plusieurs pathogènes sont identifiés (staphylocoques, bacilles Gram positif, entérocoques et *Clostridia* pour les plus prévalents, les BGN des genres *Salmonella* et *Shigella* étant en revanche rarement retrouvés).

Pour les auteurs, ces résultats incitent à conduire une véritable évaluation des risques liés aux aérosols dans ce secteur pourvoyeur d'un nombre croissant « d'emplois verts ». En supposant que les entreprises ayant positivement répondu à leur invitation soient particulièrement attentives à la gestion des risques professionnels (biais de sélection), les niveaux d'exposition rapportés pourraient être sous-évalués.

Les mesures de protection à envisager en priorité sont celles qui permettraient de réduire l'exposition dans les environnements intérieurs, comme l'équipement en extracteurs d'air des locaux de stockage et pré-traitement des biodéchets, l'installation de systèmes de filtration pour les cabines des véhicules transportant la biomasse agricole et l'accès limité et protégé aux zones potentiellement les plus contaminées.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Traversi D¹, Gorrasi I, Pignata C, *et al.* Aerosol exposure and risk assessment for green jobs involved in biomethanization. *Environ Int* 2018 ; 114 : 202-11.

doi : 10.1016/j.envint.2018.02.046

¹ Department of Public Health and Pediatrics, University of Torino, Italie.

ESPACES BLEUS, SANTÉ ET BIEN-ÊTRE : REVUE DES ÉTUDES QUANTITATIVES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Trente-cinq études ont été passées en revue pour cette première synthèse des données quantitatives sur les effets bénéfiques potentiels de l'exposition aux « espaces bleus » (lacs, rivières, mer, etc.). Les relations les mieux documentées concernent la santé mentale et le niveau d'activité physique. Constatant l'hétérogénéité de cette littérature émergente, les auteurs émettent des recommandations pour la suite des recherches.

Réduction du stress, promotion de l'activité physique et des contacts sociaux, moindre exposition au bruit et à la chaleur... les bienfaits possibles de la présence d'espaces verts en ville motivent de plus en plus d'études. Par les mêmes mécanismes directs ou indirects – encore imparfaitement compris – les espaces aquatiques extérieurs, naturels ou créés par l'homme (« espaces bleus »), pourraient favoriser le bien-être et la santé.

Le sujet est important pour les politiques sanitaires et d'aménagement des territoires. Face aux risques bien connus des surfaces en eau (noyade, inondation, pollution, etc.), leurs bénéfices doivent être clairement établis pour orienter les décisions. Les auteurs de cette revue se sont concentrés sur les données quantitatives, laissant de côté les travaux de type qualitatif ou narratif sur les aspects sensoriels et perceptifs de l'interaction avec les espaces bleus, même s'ils fournissent un éclairage très utile.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Deux auteurs ont indépendamment réalisé une recherche d'articles (limitée aux publications en anglais et arrêtée au 1^{er} juillet 2016) et lu ceux présélectionnés sur la pertinence de leurs titres et résumés pour s'accorder sur une liste finale de 35 études : 29 transversales (dont trois écologiques), cinq longitudinales et une de type interventionnelle (comparaison de l'état psychologique évalué avant et après une course de 5 km sur quatre parcours différents dont deux dans un environnement aquatique [plage et berge]). Seuls 18 articles avaient été retrouvés *via* les moteurs de recherche classiques utilisés (Medline et Scopus), le reste ayant été identifié par un complément de recherches (dans les listes d'articles appelés en référence et d'autres sources). La nouveauté du concept

d'espaces bleus par rapport à celui d'espaces verts peut l'expliquer (des mots clés alternatifs et directement relatifs aux environnements aquatiques avaient été utilisés). Des 35 articles, 24 avaient été publiés dans les cinq dernières années. L'évaluation des effets sanitaires de l'exposition aux espaces bleus était rarement le seul ou le principal objectif énoncé. Certaines études rapportant des résultats pertinents pour cette analyse ont ainsi pu passer inaperçues. Par ailleurs, un biais de publication à l'avantage des associations positives est possible.

Les deux auteurs ont procédé séparément à l'extraction des données, à l'évaluation de leur qualité et au classement du niveau de preuve d'un effet des espaces bleus sur la santé

générale, la santé mentale et le bien-être, l'activité physique, le surpoids et la santé cardiovasculaire. En cas de désaccord, un consensus a été trouvé.

Une grille d'analyse précédemment élaborée pour deux revues dans le champ des espaces verts a été adaptée pour évaluer la qualité des études, qui a été jugée excellente pour

une, bonne pour 22, passable pour six et médiocre pour les six autres (aucune étude n'a été classée dans la dernière catégorie). Une démarche calquée sur celle du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) pour le classement des preuves de cancérogénicité chez l'homme a ensuite été appliquée.

NIVEAUX DE PREUVES

Six études fournissaient des données sur la relation entre l'exposition aux espaces bleus et la santé générale perçue ou appréciée sur la présence de symptômes, 12 avaient évalué la santé mentale et le bien-être, 13 rapportaient des résultats en termes d'activité physique, huit avaient examiné la relation entre l'exposition aux espaces bleus et le surpoids/obésité et quatre avaient mesuré son effet sur des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, hyperlipidémie, adiposité abdominale, risque global). Dans les cinq catégories, le nombre d'études (en particulier de bonne

qualité) est trop faible et leur hétérogénéité (méthodologie et résultats) est trop importante pour estimer suffisantes les preuves d'une association. En revanche, des preuves limitées d'un effet bénéfique des espaces bleus se dégagent des résultats relatifs à la santé mentale et au bien-être (provenant notamment de quatre études longitudinales), ainsi qu'à l'activité physique. Les données sont insuffisantes pour conclure à l'existence ou à l'absence d'un lien entre l'exposition aux espaces bleus et la santé générale, le surpoids/obésité, ainsi que la santé cardiovasculaire.



CONSIDÉRATIONS POUR L'AVENIR

La multiplicité et la diversité des méthodes employées pour mesurer l'exposition comme les paramètres sanitaires compliquent fortement le travail de synthèse et empêchent à ce jour toute méta-analyse. Les auteurs appellent à un effort de standardisation pour rendre les travaux suffisamment comparables, notamment dans la manière d'évaluer la présence d'espaces bleus et leur accessibilité, trop hétérogène (pourcentage de surface en eau dans une zone tampon variable autour de la résidence [en référence à l'adresse ou au code postal] ou dans l'unité administrative de recensement, distance linéaire jusqu'à un espace bleu, temps de trajet pour s'y rendre, etc.).

Comme le concept d'espaces verts, celui d'espaces bleus recouvre une variété d'environnements. La littérature examinée ne comportait que quatre études focalisées sur les eaux continentales (cours et plans d'eau naturels ou artificiels) contre 20 pour les eaux maritimes et littorales. Les eaux à la fois salées et douces avaient été considérées pour l'analyse dans 11 études. Les auteurs encouragent cette approche, ainsi que la prise en compte des espaces verts dont la présence est souvent fortement corrélée à celle des surfaces en eau, dans le but d'étudier l'interaction entre les deux et l'ampleur de leurs influences respectives sur la santé.

Plus d'études longitudinales sont requises pour augmenter le niveau de preuve des bienfaits à long terme des espaces

bleus. Les observations devraient s'efforcer d'inclure les changements dans l'exposition, dus à des déménagements mais aussi à des modifications du paysage pouvant favoriser ou entraver l'accès aux espaces et leur fréquentation (routes, constructions, phénomènes naturels).

Toutes les études rassemblées pour cette première revue sauf quatre provenaient de pays à haut niveau de revenu. La moitié avait été réalisée au Royaume-Uni ou en Australie (respectivement 11 et six études). Or les relations que les populations établissent avec les espaces bleus et qui conditionnent leur impact sur la santé et le bien-être peuvent être différentes selon la culture et le climat. Les connaissances à ce sujet devraient progresser avec le projet de recherche européen *BlueHealth*.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Gascon M¹, Zijlema W, Vert C, White MP, Nieuwenhuijsen MJ. Outdoor blue spaces, human health and well-being: a systematic review of quantitative studies. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 1207-21.

doi: 10.1016/j.ijheh.2017.08.004

¹ ISGlobal, Barcelona Ctr Int Health Res (CRESIB), Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Espagne.

COMPOSÉS PERFLUORÉS ET SANTÉ DE L'ENFANT : REVUE DE LA LITTÉRATURE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Cette revue narrative de la littérature épidémiologique sur les effets sanitaires de l'exposition pré- ou post-natale aux substances perfluoroalkylées (PFAS) fait émerger quatre sources de préoccupations potentielles pour la santé de l'enfant et du futur adulte, qui nécessitent une poursuite des investigations.

Caractérisées par leur chaîne de carbone fluorée, les substances perfluoroalkylées (PFAS) constituent une vaste famille de produits chimiques très stables, utilisés depuis la fin des années 1940 pour de nombreuses applications industrielles et commerciales (en tant qu'agents tensioactifs, imperméabilisants, antisalissures, etc.). Aux États-Unis, d'où provient cet article, les études de biosurveillance indiquent une exposition généralisée de la population à ces substances, plusieurs d'entre elles comme l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), le sulfonate de perfluorooctane (PFOS, inscrit à la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants en 2009) et l'acide perfluorononanoïque (PFNA), étant détectées dans quasiment tous les échantillons sanguins analysés. Comme pour d'autres contaminants ubiquitaires de l'environnement, les niveaux d'imprégnation sont plus élevés chez les enfants que chez les adultes, ce qui peut s'expliquer par une exposition alimentaire relativement plus importante, des comportements de jeu et d'exploration (portage main-bouche, temps passé au sol au contact de poussières) ou

une charge d'exposition initiale *via* le transfert placentaire et l'allaitement maternel.

Les études expérimentales suggèrent que les PFAS peuvent affecter l'organisme en développement de plusieurs manières, avec un retentissement potentiel sur la santé future. Des effets métaboliques (glucides et lipides), hormonaux (stéroïdes sexuels, fonction thyroïdienne), immunotoxiques et neurocomportementaux ont notamment été décrits chez l'animal de laboratoire. Toutefois ces données concernent essentiellement le PFOA et le PFOS. La toxicité potentielle du mélange complexe de nombreux composés perfluorés auquel les enfants sont couramment exposés est inconnue. Par ailleurs, les résultats d'études métaboliques après exposition périnatale chez le rongeur sont difficilement extrapolables à l'homme en raison de différences inter-espèces majeures, par exemple dans le niveau d'expression hépatique du récepteur PPAR α .

L'éclairage de la littérature épidémiologique a été recherché par les auteurs de cette revue de type narrative.

MATÉRIEL RASSEMBLÉ

La littérature examinée comportait 64 articles, issus d'une recherche *via* PubMed arrêtée au 5 juin 2017 parmi les publications en anglais, rapportant des effets sanitaires de l'exposition pré- ou post-natale aux PFAS. Elle n'incluait que des études s'appuyant sur la mesure des contaminants dans un milieu biologique (sang, sérum, lait maternel), qu'elle soit concomitante à la mesure du critère sanitaire (par exemple recherche d'une relation entre les concentrations plasmatiques de PFAS et de lipides) ou qu'elle précède l'évaluation (par exemple relation entre les concentrations dans le sang du cordon et le résultat de tests comportementaux à l'âge de deux ans). Trois revues des effets de l'exposition *in utero* sur les issues de grossesse, et spécifiquement la croissance fœtale, ayant déjà été publiées, ce sujet a été écarté du champ de l'analyse. Son étendue restait conséquente, couvrant le neurodéveloppement (19 études dont neuf focalisées sur les troubles de l'attention constituant une littérature en expansion récente), la sphère cardiométabolique (facteurs prédictifs de pathologies cardiovasculaires ou d'un diabète de type 2 : 16 études), les désordres immunitaires et allergiques y compris l'asthme (13 études), le déroulement de la puberté (six études), et

les fonctions thyroïdienne et rénale (respectivement sept et quatre études).

Les travaux avaient été principalement réalisés aux États-Unis, à Taïwan et dans des pays scandinaves, et plusieurs populations avaient fait l'objet d'investigations répétées. Sept articles se rapportaient ainsi à une vaste cohorte de naissance danoise établie entre 1997 et 2002 pour examiner les effets d'expositions pré- et post-natales sur la santé ultérieure des individus, et des données de la *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) avaient été exploitées pour huit études. Particulière par un niveau d'exposition supérieur à celui de la population générale, la cohorte états-unienne du *C8 Health Project* (résidents d'une zone industriellement contaminée de la Virginie-Occidentale) avait motivé huit articles.

La qualité des études a été examinée selon sept critères : population sélectionnée, évaluation de l'exposition et des effets sanitaires, facteurs de confusion, données manquantes, conflits d'intérêts, autre. Dans la majorité des cas, le risque de biais a été estimé faible ou modéré. Les auteurs relèvent néanmoins un risque de biais de sélection parfois important du fait de taux élevés de non-participation ou de non-réponse.

ASSOCIATIONS ÉMERGENTES

L'examen de la littérature fait ressortir quatre types d'effets potentiellement associés à l'exposition aux composés perfluorés, bien que le nombre d'études soit faible pour chacun et qu'il s'agisse essentiellement d'analyses transversales.

Dans le domaine des marqueurs de risque cardiométabolique (surpoids, dyslipidémie, perturbation de la régulation glycémique, syndrome métabolique, hypertension artérielle), des arguments cohérents en faveur d'une association avec la dyslipidémie sont fournis par quatre études reliant les concentrations sériques de composés perfluorés (PFOS et PFOA généralement, PFAS totaux et PFNA parfois) à des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL, triglycérides) chez l'enfant et/ou l'adolescent, ainsi qu'une étude longitudinale ayant examiné l'effet de l'exposition prénatale (concentrations maternelles de PFOA et PFOS) sur le taux de cholestérol mesuré chez l'enfant aux âges de 7 et 15 ans.

Dans le champ de l'immunité/allergie, trois travaux épidémiologiques de bonne qualité (deux études de cohortes et une analyse dans la NHANES) indiquent que l'exposition pré- ou post-natale aux PFAS diminue la réponse humorale

à la vaccination (vaccin antidiphtérique et antitétanique ou ROR [rougeole-oreillons-rubéole]). Les six études sur l'asthme fournissent par ailleurs des données suggérant un rôle nocif de l'exposition aux PFAS, mais elles sont moins convaincantes.

Les deux autres effets potentiels de l'exposition aux PFAS soutenus à ce stade par l'épidémiologie sont un décalage de l'âge de survenue des premières règles (sur la base de six études) dont les conséquences sanitaires restent à déterminer, et un effet délétère sur la fonction rénale (quatre études transversales cohérentes).

Ces éléments d'orientation doivent inciter à poursuivre les explorations en améliorant leur qualité afin d'augmenter le niveau des preuves. Seules les études longitudinales peuvent établir un lien de causalité entre une exposition passée et une évolution défavorable de l'état de santé, mais sa mise en évidence nécessite de réduire autant que possible les erreurs de classement quant à l'exposition. Les auteurs pointent deux difficultés particulières aux composés perfluorés. Tous n'ont pas la même capacité de transfert placentaire, de sorte que les concentrations mesurées dans le sang maternel (qui peuvent fluctuer avec l'hypervolémie progressive de la gros-

sesse) ne reflètent pas fidèlement l'exposition fœtale. Bien que la demi-vie biologique des différentes substances soit généralement longue, le mélange évolue avec l'élimination de molécules anciennes soupçonnées d'une forte toxicité et l'introduction de composés de substitution. Les concentrations mesurées à un instant T ne capturent donc pas forcément l'exposition durant une fenêtre critique pour l'effet sanitaire étudié.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Rappazzo KM¹, Coffman E, Hines EP. Exposure to perfluorinated alkyl substances and health outcomes in children: a systematic review of the epidemiologic literature. *Int J Environ Res Public Health* 2017 ; 14 : 691.

doi : 10.3390/j.ijerph14070691

¹ Oak Ridge Institute for Science and Education at the U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Research Triangle Park, États-Unis.

EXPOSITION AUX COMPOSÉS PERFLUORÉS DURANT L'ENFANCE ET NIVEAU DES ANTICORPS VACCINAUX À L'ÂGE DE 13 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Après avoir prolongé le suivi de leur cohorte de naissance féroïenne jusqu'à l'adolescence, les investigateurs publient de nouveaux résultats renforçant la notion d'une influence défavorable de l'exposition aux composés perfluorés sur la production d'anticorps en réponse à la vaccination.

Dotés de propriétés hydrofuges, anti-adhésives et anti-taches, les composés perfluorés (ou substances perfluoroalkylées [PFAS]) sont notamment présents dans des emballages et autres matériaux au contact d'aliments, ainsi que dans des vêtements et tissus d'ameublement. Après une large utilisation industrielle depuis plus de 60 ans, ces composés persistants sont devenus des contaminants ubiquitaires de l'environnement. La recherche sur leurs éventuels effets sanitaires s'est récemment intensifiée, fournissant en particulier quelques indications de leur potentiel immunotoxique.

Les auteurs de cet article ont ainsi précédemment rapporté une relation inverse entre l'exposition aux PFAS en début de vie et la réponse immunitaire à la vaccination antidiphthérique et antitétanique (DT) dans une cohorte de naissance des îles Féroé (656 enfants nés entre 1997 et 2000 à l'hôpital national de Tórshavn) [1]. Les associations les plus fortes étaient observées, d'une part, entre l'exposition prénatale (estimée par la mesure des PFAS dans le sérum maternel à la 32^e semaine de grossesse) et le niveau des anticorps vaccinaux à l'âge



de 5 ans avant l'injection de rappel, et d'autre part, entre l'exposition post-natale (estimée par la concentration sérique des PFAS à 5 ans) et le niveau des anticorps à l'âge de 7 ans. Les résultats étaient robustes à un ajustement sur l'exposition relativement élevée de cette population aux polychlorobiphényles (PCB).

EXTENSION DU SUIVI

Les participants ont été convoqués à une troisième visite de suivi à l'âge de 13 ans, incluant un examen médical, un questionnaire de santé et un prélèvement sanguin pour une nouvelle détermination du titre des anticorps vaccinaux et de la concentration sérique des cinq mêmes composés mesurés à 5 et 7 ans (sulfonates de perfluorooctane [PFOS] et de perfluorohexane [PFHxS], et acides perfluorooctanoïque [PFOA], perfluorononanoïque [PFNA] et perfluorodécanoïque [PFDA]). Le taux de participation a été de 78,7 % (516 enfants, âge médian : 13,2 ans ; intervalle interquartile : 12,9-13,6 ans). Comme précédemment, le PFOS était de loin le composé le plus abondant, mais sa concentration médiane (6,7 ng/mL) avait diminué de 56 % en l'espace de six ans (15,3 ng/mL dans la cohorte âgée de 7 ans). Une évolution équivalente était observée pour les deux composés suivants par ordre d'importance (le PFOA et le PFNA).

Une diminution des taux d'anticorps vaccinaux était également notée à l'échelle de la population totale, plus franche pour les anticorps antidiphtériques (médiane = 0,1 UI/mL à 13 ans *versus* 0,8 UI/mL à 7 ans) qu'antitétaniques (0,6 *versus* 1,8 UI/mL). Respectivement 39,4 % et 19,6 % des adolescents présentaient un titre d'anticorps antidiphtériques et antitétaniques inférieur à 0,1 UI/mL (valeur considérée cliniquement protectrice). Toutefois, pour une fraction importante de la population ($n = 202$), le niveau des anticorps vaccinaux avait augmenté entre les deux visites de suivi, cette évolution suggérant que les enfants avaient reçu une dose vaccinale supplémentaire après le seul et unique rappel figurant au calendrier à l'âge de 5 ans. Les données de l'interrogatoire fournissaient une explication plausible pour 68 enfants seulement, qui étaient passés aux urgences pour une blessure et avaient très probablement reçu un rappel DT de routine, mentionné ou pas sur le bulletin de sortie.

RELATIONS ENTRE LES CONCENTRATIONS DE PFAS ET D'ANTICORPS

Les concentrations sériques de PFAS à l'âge de 7 ans comme de 13 ans apparaissent inversement corrélées au niveau des anticorps antidiphtériques à 13 ans après ajustement sur le sexe, l'âge lors de la mesure, et le type du vaccin de rappel effectué à 5 ans (bivalent [DT] jusqu'en 2002, puis tri- et tétravalent avec l'introduction successive d'obligations vaccinales contre la coqueluche et la poliomyélite). L'association est statistiquement significative avec la concentration de PFDA à 7 ans : diminution de 21,5 % du niveau des anticorps ($IC_{95} : -34,4$ à $-6,7$ %) pour un doublement de la concentration. En excluant les 68 enfants qui avaient vraisemblablement bénéficié d'un second rappel, l'effet est plus prononcé (doublement des concentrations sériques de PFDA associé à une diminution de 24,2 % [$-37,5$ à -8 %] du niveau des anticorps antidiphtériques) et la relation avec la concentration de PFOA à 13 ans devient significative (diminution de 25,3 % [$-42,5$ à -3 %] pour un doublement des concentrations sériques). Le risque que le titre des anticorps antidiphtériques soit inférieur au seuil considéré protecteur augmente avec l'exposition à ces deux composés. L'*odds ratio* (OR) pour un doublement de la concentration de PFDA à 7 ans est égal à 1,39 (1,05-1,85) dans la population totale et à 1,54 (1,13-2,12) après exclusion des 68 participants vus aux urgences. Les OR correspondants pour le PFOA mesuré à 13 ans sont respectivement égaux à 1,47 (1,03-2,14) et à 1,71 (1,15-2,55).

Une influence de l'exposition aux PFAS sur la réponse immunitaire à l'anatoxine tétanique ne se dégage pas clairement de cette étude, qui est la première à suivre de manière prospective la trajectoire des concentrations d'anticorps vaccinaux en relation avec l'exposition aux PFAS jusqu'à l'adolescence. Des mesures ponctuelles effectuées à six ans d'intervalle ne permettent pas, cependant, d'en avoir une représentation complète et précise.

1. *Environ Risque Sante* 2012 ; 11 : 342-3. doi : 10.1684/ers.2012.0569.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Grandjean P¹, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E. Serum vaccine antibody concentrations in adolescents exposed to perfluorinated compounds. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125(7) : 077018.

doi : 10.1289/EHP275

¹ Department of Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

EXPOSITION PRÉNATALE AUX COMPOSÉS PERFLUOROALKYLÉS ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE DANS LA COHORTE INMA

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 2, Mars-Avril 2018

Exploitant les données de la cohorte de naissances espagnole INMA (*Infancia y medio ambiente, environment and childhood*), les auteurs de ce travail ont examiné les relations entre les concentrations maternelles de quatre substances perfluoroalkylées (PFAS) et un ensemble de paramètres cliniques et biologiques prédictifs du risque cardiométabolique, mesurés entre les âges de 6 mois et 7 ans. Il en résulte très peu d'indications d'un effet de l'exposition prénatale aux PFAS.



L'exposition précoce à des substances « obésogènes » est l'une des causes évoquées de l'augmentation graduelle de l'obésité infantile constatée depuis quatre décennies. Quelques études épidémiologiques ont à ce titre été réalisées pour estimer l'effet de l'exposition prénatale à des substances perfluoroalkylées (PFAS) (acide perfluorooctanoïque [PFOA] et sulfonate de perfluorooctane [PFOS] principalement) sur divers paramètres comme l'importance de la prise de poids au cours des premiers mois de vie et l'indice de masse corporelle (IMC) ou l'adiposité abdominale chez l'enfant. L'impact de l'exposition aux PFAS sur d'autres facteurs prédictifs du risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte, fréquemment associés au surpoids

(tels qu'une pression artérielle [PA] élevée et des anomalies lipidiques ou de l'homéostasie glucidique), a par ailleurs été examiné dans quelques études. Les résultats de ces travaux encore peu nombreux manquent de cohérence.

Les relations entre l'exposition prénatale aux PFAS et plusieurs paramètres cliniques et biologiques pertinents au regard du risque cardiométabolique (gain de poids de la naissance à l'âge de 6 mois, IMC, adiposité abdominale et PA aux âges de 4 et 7 ans, lipides sanguins et score global de risque cardiométabolique à l'âge de 4 ans) ont été recherchées ici dans la cohorte de naissances espagnole INMA.

DONNÉES UTILISÉES

Entre 2003 et 2008, 2 150 femmes enceintes des régions de Gipuzkoa, Sabadell et Valence ont été incluses dans la cohorte. Les concentrations maternelles de quatre PFAS (PFOS, PFOA, acide perfluorononanoïque [PFNA] et sulfate de perfluorohexane [PFHxS]) ont été déterminées chez 1 243 participantes (58 % de la population totale) au premier trimestre de leur grossesse. Leurs valeurs témoignaient d'une faible exposition prénatale : concentrations moyennes respectivement égales à 5,8 ng/mL (PFOS), 2,32 ng/mL (PFOA), 0,66 ng/mL (PFNA) et 0,61 ng/mL (PFHxS).

Les mesures anthropométriques permettant d'établir un z-score pour le gain de poids entre la naissance et l'âge de 6 mois étaient disponibles pour 1 154 nourrissons, dont 270 (24 %) présentaient une croissance pondérale précoce rapide augmentant le risque de développer une obésité.

Respectivement 1 230 et 1 086 enfants avaient été vus lors des visites de suivi aux âges de 4 et 7 ans. Les mesures staturo-pondérales ont servi à calculer des z-scores (âge et sexe-spécifiques) pour l'IMC : 27 % des enfants étaient en surpoids (z-score $\geq$ 85^e percentile) à 4 ans et 34 % à 7 ans. Le tour de taille et la PA avaient été mesurés chez tous les enfants à l'âge de 7 ans, mais seulement chez ceux des centres de

Sabadell et Valence à l'âge de 4 ans ($n = 839$). Le rapport tour de taille sur hauteur dépassait 0,5, indiquant une adiposité abdominale excessive chez 26 % des enfants à l'âge de 4 ans et 19 % à 7 ans.

Les lipides plasmatiques (triglycérides [TG], cholestérol total [CT] et fraction HDL permettant de calculer la fraction LDL) étaient disponibles pour 627 enfants des trois centres qui avaient accepté une prise de sang à la visite des 4 ans, mais le prélèvement n'avait été effectué à jeun qu'à Valence.

À partir des données des centres de Sabadell et Valence collectées à 4 ans, un score global de risque cardiométabolique a été établi pour 386 enfants. Les auteurs regrettent l'absence de marqueur de l'homéostasie glucidique (ou de la sensibilité à l'insuline) dans leur indice dérivé des z-scores (âge, sexe et région-spécifiques) pour le tour de taille, la PA moyenne (sur la base des valeurs de la systolique et de la diastolique), les TG et le HDL-C (facteur protecteur entré en terme négatif). Afin de mieux examiner l'impact potentiel de l'exposition prénatale aux PFAS sur le risque de syndrome métabolique et de maladie ultérieure, l'utilisation d'un score plus complet à un âge plus avancé est souhaitée.

RARES ASSOCIATIONS POSITIVES

Les associations entre chaque substance individuellement et les variables continues (score de risque cardiométabolique et z-scores pour le gain de poids à 6 mois, l'IMC, le tour de taille, la PA, les TG, le CT, le HDL-C et le LDL-C) ont été recherchées par régression linéaire multivariée. La régression de Poisson a été utilisée pour les variables binaires (croissance pondérale précoce rapide, surpoids et adiposité abdominale excessive). Les covariables contrôlées étaient l'âge et le sexe de l'enfant, ainsi que des caractéristiques maternelles : pays de naissance (Espagne ou autre), région de résidence, antécédents d'allaitement (en nombre de semaines), âge à l'accouchement, et IMC de pré-grossesse.

Seules trois associations significatives émergent des analyses. La première est observée entre le PFOA et le gain de poids à 6 mois, uniquement chez les garçons : le coefficient de régression β (représentant la différence en écart-type du z-score

pour un doublement de la concentration) est égal à 0,13 (IC₉₅ : 0,01-0,26). Une association existe par ailleurs entre le PFHxS et les TG à 4 ans dans l'échantillon total analysé ($n = 627$) : $\beta = 0,11$ (0,01-0,21). Elle est retrouvée chez les garçons ($\beta = 0,16$ [0,03-0,30]) mais pas chez les filles ($\beta = 0,07$ [-0,08 à 0,22]). Enfin, l'exposition au PFNA est associée à une augmentation du score de risque cardiométabolique à 4 ans, significative uniquement dans l'échantillon total ($n = 386$) : $\beta = 0,60$ (0,04-1,16). D'une manière générale, les résultats n'indiquent pas clairement un effet modificateur du sexe.

Diverses analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment en excluant les enfants nés prématurément, avec un faible poids ou par césarienne, en introduisant le débit de filtration glomérulaire maternel (influençant le taux d'excrétion rénale des PFAS) dans les modèles, et en stratifiant la population selon l'allaitement maternel et sa durée (pas d'allaitement,

moins de 4 mois, entre 4 et 6 mois ou plus de 6 mois). Dans cette dernière analyse, l'effet de l'exposition prénatale au PFOA sur les z-scores d'IMC devient significatif dans le sous-groupe (20 % de la population) des allaitements très prolongés, à l'âge de 4 ans ($\beta = 0,14$ [0,03-0,26]) comme de 7 ans ($\beta = 0,17$ [0,02-0,32]). Ces résultats suggèrent un rôle de l'exposition

post-natale, soutenu par deux études rapportant des associations entre les concentrations sériques de PFAS et l'adiposité ou les lipides sanguins chez des adolescents. Cette hypothèse ne peut être vérifiée dans la cohorte INMA (*Infancia y medio ambiente, environment and childhood*) en l'absence de mesure directe de l'exposition post-natale aux PFAS.

COMMENTAIRES

Les étudiants en épidémiologie connaissent bien cette phrase : « *Si vous torturez les données, elles finiront bien par parler* ». La boutade en préambule ne doit pas remettre en cause l'étude de Manzano-Salgado *et al.*, qui tente d'explorer l'existence d'une relation entre l'exposition prénatale à une catégorie de perturbateurs endocriniens (PE) et le risque cardio-métabolique après la naissance. Le protocole a été soigneusement rédigé, et l'étude semble avoir été menée aussi bien que possible, si l'on connaît toutes les difficultés d'une enquête épidémiologique à grande échelle.

Ce travail tente de mettre en relation quatre substances perfluoroalkylées (PFAS) et un grand nombre de paramètres cliniques et biologiques prédictifs du risque cardiometabolique.

L'analyse multivariée a consisté en un très grand nombre de comparaisons, a pris soin de contrôler autant de facteurs de confusion que possible (sexe, âge maternel, zone géographique d'origine et autres caractéristiques de la mère) ; cependant les résultats significatifs sont très peu nombreux, avec des interprétations discutables : seul le paramètre « allaitement maternel très prolongé » a donné lieu à un résultat significatif, sur une possible augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de l'enfant à 4 ans et 7 ans. Ce résultat est interprété par les auteurs comme la conséquence possible d'un rôle de l'exposition post-natale aux PFAS. Le risque que de tels

résultats fassent remettre en cause les bienfaits de l'allaitement maternel s'en trouverait heureusement écarté.

De bonnes études antérieures ont permis d'évoquer un lien entre l'exposition prénatale à des PFAS (concentrations maternelles mesurées) et le taux de cholestérol mesuré chez l'enfant aux âges de 7 et 15 ans. On peut considérer cela comme en faveur d'une association réelle avec le risque de dyslipidémie. Mais l'ensemble des éléments ci-dessus ne constituent que des arguments indirects, et en aucun cas la preuve d'un lien entre PFAS et syndrome cardiometabolique.

La littérature de la dernière décennie contient un foisonnement d'études sur les PE, dont l'immense majorité prouve que les individus sont/ont été exposés, mais dont bien peu parviennent à un lien de causalité avec le risque cardiometabolique ou d'autres pathologies. Or la Commission européenne continue de se tenir à sa définition des PE : « *Une substance qui a des effets indésirables sur la santé humaine, qui agit sur le système hormonal et dont le lien entre les deux est prouvé* ». Certains, surtout en France, la remettent en question, mais dans l'immédiat il serait préférable de faire appliquer les mesures dont on sait qu'elles sont efficaces contre l'obésité – régime alimentaire équilibré, lutte contre la sédentarité – et d'ouvrir les hypothèses de recherche à d'autres facteurs de risque.

Elisabeth Gnansia

Cette brève est tirée de l'article suivant : Manzano-Salgado CB¹, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, *et al.* Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk in children from the Spanish INMA birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125(9) : 097018.

doi : 10.1289/EHP1330

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

UTILISATION DES EAUX USÉES EN AGRICULTURE : ENJEUX POUR LES RÉGIONS ARIDES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Dans les pays déjà confrontés au manque d'eau, le changement climatique se présente comme une menace supplémentaire pour la sécurité alimentaire. Si le recours aux eaux usées pour irriguer les cultures semble incontournable, les auteurs de cet article appellent à ne pas laisser se développer l'usage incontrôlé d'eaux brutes ou partiellement traitées comme unique solution à un problème qui nécessite une stratégie d'adaptation globale.

L'article est focalisé sur la région Moyen-Orient et Afrique du Nord (MENA pour *Middle East and North Africa*) où la rareté naturelle de la ressource en eau douce s'accompagne, dans de nombreux pays, d'un manque d'infrastructures de captage, stockage et distribution fiables. Premier secteur consommateur d'eau douce, l'agriculture est particulièrement vulnérable à l'aggravation du stress hydrique sous l'effet du changement climatique. Évaluant l'impact de la raréfaction des pluies, de l'augmentation des températures et de celle des événements climatiques extrêmes (sécheresse, pluies torrentielles, canicule) sur la production agricole de huit pays d'Afrique de l'Est, une récente étude prédit une diminution de plus de 70 % des récoltes de blé d'ici à la fin du

siècle, tandis que celles des céréales les plus résilientes (millet et sorgho) chuteraient de moins de 20 %.

Si une telle étude n'a pas été réalisée pour la région MENA, l'assemblage d'une série de données de la *Food and Agriculture Organization* (FAO) et du *Centre for Research on the Epidemiology of Disasters* (CRED) montre que les catastrophes naturelles d'origine climatique (incluant sécheresses et inondations) ont plus que doublé entre les décennies 1988-1997 (50 épisodes) et 1998-2007 (116). Un travail prospectif pour les pays en développement désigne la zone MENA comme la première touchée par la pénurie d'eau, la plupart des pays devant être confrontés à sa rareté « absolue » en 2025.

L'OPTION EAUX USÉES

Dans le même temps, la croissance démographique soutenue de la région augmentera les besoins en nourriture et en eau pour d'autres usages que l'irrigation des cultures. Une concurrence grandissante est attendue entre les zones urbaines et agricoles pour l'accès à une eau douce de qualité, renforçant la pression exercée sur cette ressource, tandis que

la disponibilité d'eaux usées produites par une population urbaine en développement augmentera.

Réutiliser des eaux usées pour irriguer les cultures est une option économique par rapport à l'emploi d'eau désalinisée dont le coût de production est trois à quatre fois plus élevé que celui du traitement d'effluents d'origine domestique ou

industrielle. Les eaux grises sont par ailleurs une source de nutriments (azote, phosphore, potassium) qui favorisent la croissance des plantes et permettent de réduire l'usage de fertilisants. Mais ces bénéfices s'accompagnent de risques sanitaires liés à la présence de contaminants biologiques (bactéries, virus, parasites), surtout quand le traitement a été rudimentaire ou en cas de souillure par des eaux noires.

Même si l'utilisation d'eaux brutes ou partiellement traitées est interdite dans beaucoup de pays de la région MENA, le

contrôle de la réglementation est défaillant et la production d'eaux usées traitées ne suffit pas à couvrir les besoins d'irrigation. En 2010, une publication conjointe de l'*International Center for Agricultural Research in the Dry Areas* (ICARDA) et de l'*International Water Management Institute* (IWMI) estimait à 43 % le volume des eaux usées pouvant être absorbé par les installations de traitement à l'échelle de la région. L'eau traitée qu'elles produisent est majoritairement réutilisée en agriculture (83 %), complétée en zone urbaine et péri-urbaine par l'épandage d'eaux partiellement traitées, brutes ou diluées.

NÉCESSITÉ ET MOYENS D'ACTIONS

Les auteurs de cet article défendent la nécessité d'actions radicales pour améliorer la gestion de l'eau dans la région MENA, les carences actuelles contribuant à l'extension de l'usage irraisonné d'eaux contaminées par divers agents pathogènes susceptibles de survivre suffisamment longtemps dans l'environnement (eau, cultures, sol) pour être transmis aux personnes consommant ou manipulant les végétaux. Si les données de contamination ou épidémiologiques disponibles pour la région sont limitées, elles indiquent clairement les risques microbiologiques associés à l'utilisation d'eaux non traitées. Une étude à Marrakech (Maroc) rapporte ainsi la présence de protozoaires et d'helminthes intestinaux sous des formes de résistance (kystes de giardia et œufs d'ascaris) à des niveaux de concentration élevés dans la menthe, la coriandre, et à un moindre degré dans les radis et les carottes provenant de parcelles irriguées par des eaux brutes, tandis

que les mêmes cultures produites avec des eaux usées traitées ou une ressource d'eaux douces en sont exemptes. Une autre étude dans la région de Marrakech, comparant un groupe de 390 enfants âgés de 3 à 15 ans résidant dans une zone d'épandage d'eaux brutes à un groupe témoin de 350 enfants, montre un taux de prévalence de l'infection par des salmonelles de 32,56 % dans le premier groupe (39,33 % chez les enfants d'agriculteurs *versus* 24,58 % dans les autres familles) contre 1,14 % dans le second.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est saisie du problème dès 1973 en publiant des recommandations visant à promouvoir un usage rationnel des eaux usées et des excréta en agriculture et en aquaculture dans un souci de protection de la santé publique. Ces directives ont été actualisées en 1989 puis profondément révisées en 2006 pour adapter les exigences au contexte national, en tenant compte de facteurs



socio-culturels, économiques et environnementaux qui ont participé à rendre inapplicables et inefficaces les précédentes directives concernant les procédures de traitement de l'eau et sa salubrité microbiologique. La version actuelle comporte quatre volumes dont un consacré à l'utilisation des eaux usées en agriculture. Les différents procédés de traitement y sont présentés de manière détaillée au sein d'un jeu de six mesures (notamment techniques d'épandage permettant de réduire au minimum la contamination) pouvant être diversement combinées pour atteindre des objectifs sanitaires exprimés en charge de morbidité supplémentaire tolérable. Le document de l'OMS aborde également la question encore mal cernée des risques associés à la contamination de l'eau par des substances chimiques d'origine domestique ou industrielle (en particulier métaux lourds).

Si ces recommandations fournissent un cadre pour bâtir une politique nationale de gestion des eaux usées (dont les auteurs estiment qu'elle devrait être une priorité gouvernementale), d'autres actions sont nécessaires (menées notamment par l'ICARDA) pour combattre le déclin des ressources en eau douce (lutte contre la désertification, l'érosion et la salinisation, nouvelles techniques de forage) et adapter les pratiques agricoles à une aridité croissante. Des gains de rendement notables peuvent ainsi être obtenus en remplaçant des monocultures par des systèmes de polyculture augmentant la qualité des sols et la résistance aux maladies, et en introduisant de nouvelles variétés de végétaux moins sensibles à la rudesse des conditions environnementales (sécheresse, salinité du sol, écarts de température) et aux attaques de nuisibles.

COMMENTAIRES

Cet article a le grand mérite d'utiliser la mobilisation contre le changement climatique au secours d'une autre cause urgente, plus anciennement identifiée, mais qui lui est liée : la gestion raisonnée des ressources en eau, et notamment l'intérêt pour les régions sous climat aride ou semi-aride de l'utilisation des eaux usées dans l'agriculture péri-urbaine. Les auteurs s'emploient à promouvoir son intégration dans la gestion globale de l'eau sous ces conditions climatiques, en convoquant le savoir scientifique et technologique sur le sujet qui a été diffusé en direction des politiques publiques depuis 40 ans, au niveau international tout au moins. Pour qui ne connaît pas la problématique, l'article fournit les principales clés d'accès. Pour qui la connaît, il sert plutôt de générateur d'envies d'en savoir plus.

Envie d'abord de mieux connaître l'évolution scientifique qui a conduit à rendre possible l'évaluation quantitative des risques sanitaires microbiologiques (EQRM) liés à l'utilisation agricole des eaux usées, la définition en DALY (*disability-adjusted life year*) du fardeau de maladie additionnel tolérable et la comparaison des fardeaux de maladies résultant de différents risques sanitaires. Ces progrès scientifiques ont été exploités en 2006 par l'OMS pour l'élaboration de nouvelles recommandations de gestion tenant compte des contextes socio-économiques et culturels, qui se sont basées sur un fardeau de maladies additionnel tolérable inférieur ou égal à 10^{-6} DALY/personne/an, plutôt que d'encourager des technologies de traitement des eaux usées capables d'abattre la contamination microbienne de plus de six unités logarithmiques (très coûteuses) en

vue d'atteindre des standards de qualité très protecteurs mais irréalistes. On peut regretter que la publication de Duncan Mara (Université de Leeds), auteur princeps de la thématique, sur la comparaison de l'EQRM et des études épidémiologiques pour l'estimation des risques sanitaires de l'irrigation par les eaux usées [1], n'ait pas été commentée.

Envie ensuite de perspective historique plus claire. Cette thématique de recherche en appui des politiques publiques a commencé à se développer au milieu des années 1970 et a bénéficié du soutien de la décennie internationale de l'eau qui a suivi, comme l'attestent les premières publications de l'OMS sur le sujet en 1973 et 1989 et la publication remarquable en 1983 par Feachem *et al.* [2], sous l'égide de la Banque Mondiale, de la somme des connaissances utilisables à cette époque (qui n'est malheureusement pas citée). On aimerait mieux connaître les développements qui s'en sont suivis en termes de recherches scientifiques et technologiques en climat semi-aride, ainsi que les réalisations d'application sur le terrain. Force est de constater que la bibliographie de l'article est lacunaire sur ce point : si elle est abondante sur la contamination microbiologique des cultures, plus rare sur les données épidémiologiques, on ne trouve aucune mention des études en vraie grandeur sur l'épuration des eaux usées sous ce climat, et notamment dans la région du monde sélectionnée (*Middle East and North Africa* –[MENA]), comme par exemple les nombreux travaux sur l'épuration par lagunage, technologie rustique adaptée aux petites collectivités, qui ont été menés au Maroc depuis 1985.

Envie enfin d'une analyse socio-économique des leviers et des freins pour l'intégration de la réutilisation des eaux usées dans les politiques publiques à l'échelon local, dans cette région mondiale de l'OMS. On comprend, en effet, que les résultats de la recherche dans ce domaine puissent parler plus facilement aux décideurs que les sciences et techniques biologiques. Ce type d'études devrait donc être davantage financé par les instances internationales, et il faudrait aussi encourager les chercheurs académiques à s'appuyer davantage sur la connaissance du terrain des praticiens locaux de santé publique.

Pourquoi est-ce si important ? La région MENA de l'OMS présente la particularité de compter de nombreux pays riches : elle regroupe tous les pays de la Ligue arabe (moins l'Algérie et la Mauritanie) et les autres pays musulmans du Moyen-Orient (Iran, Afghanistan et Pakistan, moins la Turquie) ; Israël et la Palestine sont exclus de cette zone. Elle reçoit des aides ciblées substantielles de la Banque Mondiale pour accélérer le rythme d'une croissance économique durable inclusive et assurer une alimentation en eau potable et des services d'assainissement à tous (7,1 milliards de dollars en 2017 de prêts, dons, prises de participation et garanties en faveur de pays partenaires et d'entreprises privées). Et pourtant, si le Bahreïn, le Koweït et les Émirats arabes unis affichent un pourcentage très élevé (plus de 90%) de la population ayant accès à des services d'assainissement gérés en toute sécurité, en accord avec le niveau de vie élevé de la population, dans le reste de la région le niveau de l'assainissement urbain est globalement insuffisant (ainsi 27% de la population totale, soit 175 millions de personnes restent sans services d'assainissement de base, dont 154 millions vivent en Afghanistan, Iran, Pakistan, Somalie, Soudan et Yémen et 17 millions vivent en Egypte, en Irak et au Maroc selon un bulletin d'information de l'OMS du 30 juillet 2017 [3]). Et comme le montre le tableau 1 de l'article de Qadir *et al.* [4] (cité mais insuffisamment exploité par nos auteurs), le niveau d'assainissement urbain apparaît inaccep-

table dans certains pays riches comme l'Arabie saoudite (taux de collecte des eaux usées urbaines : 45% ; taux de traitement des eaux collectées : 75%), alors qu'il peut être comparativement exemplaire dans des pays plus pauvres comme la Jordanie (respectivement 70% et 88%). Enfin, le recensement de l'utilisation agricole sauvage (sans contrôle sanitaire) des eaux usées brutes en périphérie des agglomérations rurales (ou même des grandes villes), s'il existe, n'est pas connu.

Tout ceci montre, s'il en était besoin, que le climat politique est particulièrement déterminant dans cette région du monde et qu'il pèse davantage sur l'utilisation des finances publiques que la nécessité de préparer l'adaptation au changement du climat physique : si les pays en paix de la région doivent faire face, comme partout dans le monde, au développement rapide de leur population urbaine et des besoins en cultures vivrières de proximité qui lui sont liés, la majeure partie d'entre eux subit l'instabilité politique ou la guerre, ennemies efficaces du progrès humain (social et économique), d'une meilleure gestion globale de la ressource en eau... et des mesures urgentes de politiques publiques pour l'atténuation des effets du changement climatique.

Jean Lesne

1. Mara DD, Sleigh PA, Blumenthal UJ, Carr RM. Health risks in wastewater irrigation: Comparing estimates from quantitative microbial risk analyses and epidemiological studies. *J Water Health* 2007 ; 5 : 39-50.
2. Feachem RG, Bradley DG, Garelick H, Mara D. Sanitation and disease. Health aspects of excreta and wastewater management. New York : John Wiley & Sons, 1983.
3. Centre for Environmental Health Action. Regional Office for the Eastern Mediterranean (CEHA/OMS EMRO). *Regional progress on drinking-water, sanitation and hygiene: 2017 update and Sustainable Development Goal baselines*. 2017. <http://www.emro.who.int/ceha/ceha-news/regional-progress-on-drinking-water-sanitation-and-hygiene-2017-update-and-sustainable-development-goal-baselines.html>
4. Qadir M, Bahri A, Sato T. Wastewater production, treatment, and irrigation in Middle East and North Africa. *Irrigation Drainage Syst* 2010 ; 24 : 37-51.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Faour-Klingbeil D¹, Todd E. The impact of climate change on raw and untreated wastewater use for agriculture, especially in arid regions: a review. *Foodborne Pathog Dis* 2018 ; 15 : 61-72.

doi : 10.1089/fpd.2017.2389

¹ School of Biological Sciences, Plymouth University, Royaume-Uni & DFK for Safe Food Environment, Hannover, Allemagne.

INFLUENCE DE LA VÉGÉTATION ENVIRONNANTE SUR LE RISQUE DE SURPOIDS À L'ÂGE PRÉ-SCOLAIRE DANS LA VILLE DE KAUNAS, LITUANIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Étoffant une littérature émergente, cette étude transversale soutient l'intérêt des espaces de nature en ville dans la lutte contre l'obésité infantile. L'observation d'un effet modificateur du niveau d'études de la mère sur la relation entre l'importance de la végétation environnante et le risque de surpoids/obésité incite à poursuivre l'exploration du rôle de facteurs psychosociaux.



Offrant aux jeunes citadins la possibilité de se dépenser physiquement, les espaces verts urbains s'inscrivent logiquement dans les moyens à mettre en œuvre pour combattre l'inquiétante augmentation de la prévalence de l'obésité infantile. Leur impact sur l'obésité à l'âge pré-scolaire demande toutefois à être examiné. Les rares études épidémiologiques récemment publiées présentent des résultats discordants, ce qui peut être lié à la diversité des méthodes employées pour mesurer l'exposition résidentielle à la verdure, mais aussi à un contrôle plus ou moins étendu des variables potentiellement confondantes. Les auteurs de cet article estiment en particulier qu'il convient de prendre en compte l'environnement psychosocial dans lequel l'enfant grandit. Quelques travaux

utilisant divers indicateurs d'un stress psychosocial (faible niveau socio-économique de la famille, stress maternel chronique, dysfonctionnement familial, interaction parent-enfant de piètre qualité) suggèrent que les jeunes enfants qui y sont exposés ont un risque d'obésité accru. D'un point de vue mécanistique, des facteurs biologiques (sécrétion soutenue d'hormones de stress) et comportementaux (alimentation « émotionnelle », mauvaise qualité du sommeil, excès d'activités sédentaires) pourraient l'expliquer.

Cette nouvelle étude participe à mettre en évidence l'interaction entre l'environnement résidentiel et l'environnement psychosocial dans le surpoids/obésité de l'enfant d'âge pré-scolaire.

DONNÉES UTILISÉES

L'étude a été menée à Kaunas (deuxième ville la plus importante de Lituanie) dans le cadre du projet collaboratif PHENOTYPE (*Positive Health Effects of the Natural Outdoor Environment in Typical Populations of Different Regions in Europe*) financé par la Commission européenne (7^e programme-cadre). Les investigateurs l'ont proposée à 3 292 femmes d'une cohorte de naissances constituée entre 2007 et 2009, qui ont été recontactées par voie postale en 2012-2013 (courrier envoyé à l'adresse connue durant leur grossesse). Le taux de retour des questionnaires remplis a été de 45 %, portant à 1 489 paires mère-enfant la population analysable (âge moyen des enfants = 4,7 ans ; écart-type = 0,8 an). Parmi les données collectées figuraient la taille et le poids de l'enfant (qui ont servi à calculer son indice de masse corporelle [IMC]), son nombre d'heures passées quotidiennement devant des écrans de télévision et d'ordinateur en semaine (plus de 3 h définissant un comportement sédentaire), et une échelle de qualité de la relation mère-enfant (*Parent-Child Dysfunctional Interaction* [PCDI] du *Parenting Stress Index* [PSI]), outil de dépistage des difficultés d'interaction parent-enfant nécessitant une intervention psychosociale). La relation a été classée normale pour un score inférieur au 85^e percentile,

anormale à partir du 90^e percentile et *borderline* dans l'intermédiaire. Les investigateurs ont par ailleurs utilisé le niveau d'études de la mère comme indicateur du statut socio-économique, considérant qu'un faible niveau (scolarité ≤ 10 années) était associé à de moindres ressources financières et capacités à appliquer les recommandations sanitaires.

L'exposition à la verdure était déterminée par la valeur moyenne de l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI pour *Normalized Difference Vegetation Index*, image satellite du 27 juin 2013, résolution de 30 m x 30 m) dans une zone circulaire centrée sur l'adresse du domicile familial, restreinte (rayon de 100 m), étendue (500 m) ou intermédiaire (300 m). En complément, la carte d'occupation des sols a été utilisée pour établir la distance entre le domicile et le parc le plus proche (parc de plus d'un hectare, ouvert gratuitement au public). Si ces deux indicateurs de l'exposition sont objectifs, chacun présente ses limites : le NDVI ne donne pas d'information sur la nature du couvert végétal (herbe, arbres, autre), et la mesure en ligne droite de la distance à la frontière du parc voisin rend mal compte de son accessibilité. Par ailleurs, les données relatives à l'utilisation des espaces verts (temps passé, type d'activités) n'étaient pas disponibles.

RÉSULTATS NOTABLES

L'obésité (définie aux seuils d'IMC âge et sexe-spécifiques de l'*International Obesity Task Force*) ne concernait que 36 enfants, qui ont été classés avec ceux entrant dans la catégorie du surpoids en un seul groupe surpoids/obésité de 111 enfants (taux de prévalence de 7,8 %). Une première analyse de l'influence de 12 covariables maternelles et individuelles en identifie cinq significativement associées au risque de

surpoids/obésité : le tabagisme de la mère durant la grossesse, son faible niveau d'études, un poids de naissance ≥ 3 450 g (valeur moyenne dans l'échantillon), un comportement sédentaire et une relation mère-enfant anormale. Ces variables et six autres (la structure mono- ou biparentale de la famille, l'âge de la mère à la naissance et son statut professionnel [active, sans emploi], l'exposition de l'enfant au

tabagisme parental, son sexe, et l'exposition résidentielle au dioxyde d'azote [modèle *land-use regression*]) ont été contrôlées pour examiner l'impact de l'exposition à la verdure. Les analyses indiquent un effet significatif de l'importance de la végétation dans l'environnement résidentiel immédiat uniquement (NDVI-100 m). En prenant pour référence une valeur supérieure à la médiane, l'*odds ratio* (OR) de surpoids/obésité est égal à 1,72 (IC₉₅ : 1,15-2,60) dans le groupe des enfants vivant dans un environnement moins vert (NDVI-100 m ≤ médiane). Le risque de surpoids/obésité tend par ailleurs à augmenter avec la distance au parc le plus proche, mais l'association n'est pas significative au seuil des recommandations européennes (parc à moins de 300 m du domicile) : OR pour une distance > 300 m égal à 1,51 (0,92-2,49). En combinant les deux indicateurs, la distance à un parc apparaît modifier l'effet de la végétation environnante. Ainsi, par rapport à un groupe de référence (NDVI-100 m > médiane + distance à un parc ≤ 300 m), l'OR est égal à 1,28 (0,61-2,67) dans le groupe NDVI > médiane + distance > 300 m, à 1,36 (0,56-3,34) dans le groupe NDVI ≤ médiane + distance ≤ 300 m, et égal à 2,27 (1,12-4,62) dans le groupe NDVI ≤ médiane + distance > 300 m.

L'étude identifie un second facteur capable d'atténuer l'effet bénéfique d'un environnement vert sur le risque de surpoids/obésité de l'enfant et de renforcer l'impact défavorable d'une faible végétation environnante : le niveau d'études de la mère. Son influence paraît plus marquée que celle de la distance à un parc : par rapport au groupe de référence (NDVI-100 m > médiane + durée de la scolarité > 10 ans), l'OR est égal à 2,02 (1,03-4,00) pour une même valeur du NDVI et une brève scolarité, à 1,80 (1,10-2,95) pour la combinaison inverse et à 3,18 (1,65-6,13) pour la moins avantageuse (NDVI ≤ médiane + scolarité ≤ 10 ans).

Cette brève est tirée de l'article suivant : Petraviciene I¹, Grazuleviciene R, Andrusaityte S, Dedele A, Nieuwenhuijsen MJ. Impact of the social and natural environment on preschool-age children weight. *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15(3). pii: E449.

doi : 10.3390/ijerph15030449

¹ Department of Environmental Sciences, Vytautas Magnus University, Kaunas, Lituanie.

VERDURE AMBIANTE, OBÉSITÉ ET ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS UNE VASTE COHORTE DE FEMMES AUX ÉTATS-UNIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

L'exposition à la verdure est positivement associée au niveau d'activité physique et négativement au risque d'obésité dans cette étude qui participe à combler le besoin d'informations sur les bénéfices d'un environnement verdoyant pour des adultes.

Face au problème majeur de santé publique qu'est devenue l'obésité, les éléments du paysage urbain pouvant inciter la population à accroître son niveau d'activité physique (tels que voies et zones piétonnes, pistes cyclables, parcs et espaces verts) font l'objet d'un intérêt croissant depuis une dizaine d'années. Centrés sur les effets de la verdure environnante (« *greenness* », se référant habituellement aux espaces verts et de nature en ville), les travaux épidémiologiques sont encore peu nombreux, surtout chez les adultes, et leurs résultats sont hétérogènes. Parmi les rares études ayant considéré à la fois l'obésité et l'activité physique, une enquête de santé nationale au Danemark (plus de 20 000 adultes) montre que les personnes vivant à plus d'1 km d'un espace naturel récréatif (pouvant être un espace vert urbain, une forêt, un parc, mais aussi une plage, un lac ou la mer) sont plus

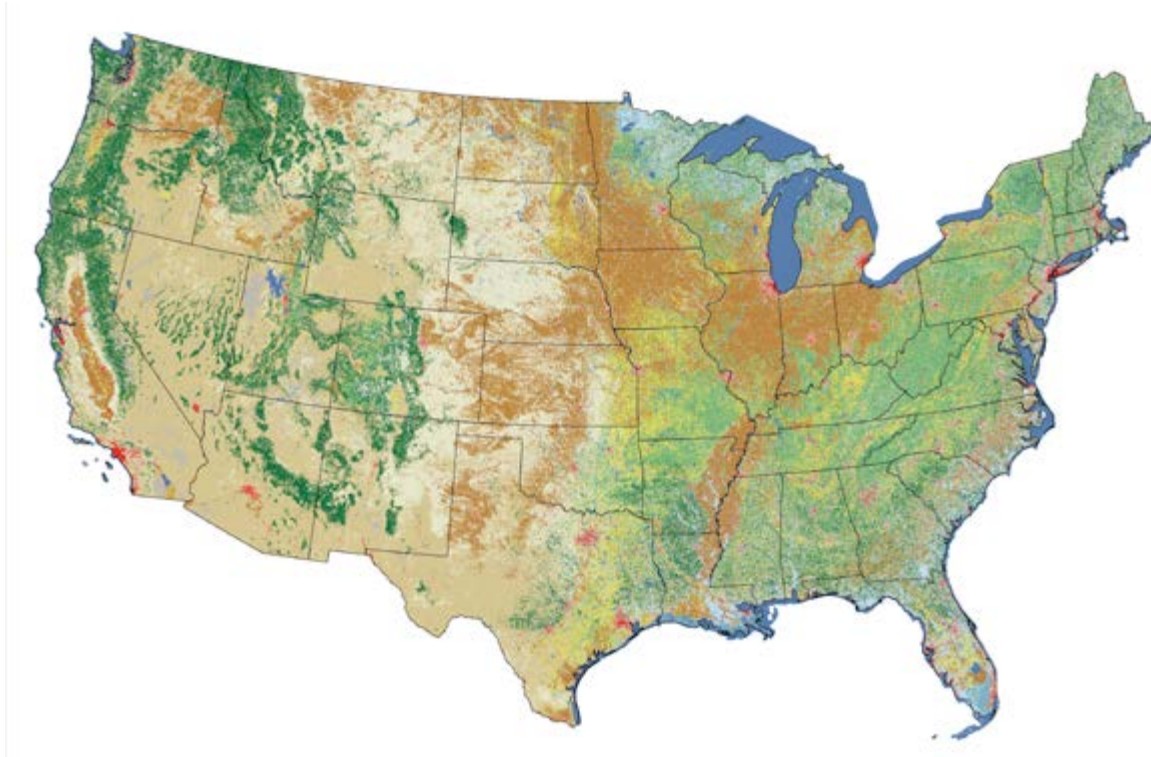
volontiers sédentaires et obèses que celles qui disposent d'une telle ressource à proximité (moins de 300 m) de leur habitation. Dans une autre enquête au Canada (près de 4 000 résidents de 85 quartiers d'Ottawa), la surface verte disponible (en km² pour 1 000 habitants) n'est pas associée à l'activité physique mais inversement associée à l'obésité chez les femmes, tandis qu'elle est négativement associée à l'activité physique et positivement à l'obésité chez les hommes. Les effets d'autres caractéristiques du quartier (commerces alimentaires, restaurants, sentiment de cohésion sociale, taux de participation aux élections municipales) paraissent dépendants du sexe, dessinant un ensemble complexe dans lequel des facteurs socio-économiques jouent probablement un grand rôle.

INVESTIGATION DANS LA SISTER STUDY

Conçue pour évaluer les facteurs de risque environnementaux et génétiques de cancer du sein, la *Sister Study*, d'ampleur nationale, a enrôlé plus de 50 000 femmes à risque accru (ayant une sœur atteinte) âgées de 35 à 74 ans entre 2003 et 2009. Un grand nombre de données socio-démographiques et sanitaires a été collecté à l'inclusion, permettant aux auteurs d'identifier les covariables à contrôler pour leurs

analyses des effets de l'exposition résidentielle à la verdure sur l'obésité et sur l'activité physique.

L'obésité était définie par un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m², calculé à partir de mesures objectives de la taille et du poids réalisées par les enquêteurs à domicile. Dans l'échantillon conservé pour les analyses (49 649 participantes



avec données complètes), le taux de prévalence de l'obésité était de 29,7 %.

Le niveau d'activité physique avait été évalué par le recueil des activités (sportives, récréatives, liées au travail et à d'autres tâches) pratiquées dans l'année précédant l'inclusion. Les données quantitatives (nombre de mois par an, de jours par semaine et d'heures par jour) ont servi à calculer la dépense énergétique hebdomadaire en *metabolic equivalent of task* (MET). Les femmes ont été considérées actives au seuil de 67,1 MET-heures par semaine correspondant au tertile supérieur.

L'*US National Land Cover Database* (NLCD, données 2006 et 2011) a été utilisée pour évaluer l'exposition résidentielle à la verdure. Comme pour l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI), la cartographie du territoire repose sur des images satellitaires à haute résolution spatiale (environ 30 m), mais alors que le NDVI (fondé sur la réflectance dans le rouge et le proche infrarouge) fournit une mesure quantitative du couvert végétal, le NLCD est plus qualitatif, reconnaissant 20

types différents de couverts dont sept ont été assemblés en un indicateur d'exposition « *Green1* » (trois types de couvert forestier [à dominance déciduale, sempervirente ou mixte], trois types de couvert herbeux [à dominance graminées, carex ou lichen] et le type buissons/arbustes). Deux autres indicateurs ont été construits : « *Green2* » et « *Imp* ». Le premier était une extension de « *Green1* », incluant en plus les espaces ouverts, définis comme des zones construites mais avec une surface imperméable inférieure à 20 % (correspondant le plus souvent à des quartiers résidentiels avec maisons, pelouses et plantations à visée esthétique ou récréative). À l'opposé, « *Imp* » se rapportait aux surfaces imperméables, telles que routes, trottoirs, allées et parkings couverts de matériaux comme l'asphalte, le béton, la brique et la pierre.

L'environnement résidentiel de chaque participante a été caractérisé en termes de proportion de surface de chaque type dans une zone tampon circulaire (centrée sur l'adresse géocodée) de 250 ou 500 m de rayon, représentant un périmètre de proximité (environ 15 min de marche).

ANALYSES ET RÉSULTATS

Le niveau de verdure environnante est positivement associé à l'activité physique et négativement associé à l'obésité, quels que soient l'indicateur et la zone tampon. En considérant par exemple un rayon de 250 m et en prenant pour référence le

tertile inférieur de *Green1*, la probabilité d'atteindre un niveau d'activité supérieur à 67,1 MET-h/semaine est augmentée de 14 % (*odds ratio* [OR] = 1,14 [IC₉₅ : 1,08-1,20]) et le risque d'être obèse est diminué de 13 % (OR = 0,87 [0,83-0,92]) dans le tertile

supérieur. Les résultats correspondants pour *Green2* dans un rayon de 500 m sont un OR de 1,17 (1,10-1,23) pour l'activité physique et de 0,83 (0,79-0,87) pour l'obésité. Des relations inverses sont observées avec l'indicateur « *Imp* ».

Les analyses stratifiées selon le degré d'urbanisation ou le niveau de revenus annuel du foyer indiquent que les bienfaits d'un environnement de proximité verdoyant s'appliquent à la catégorie des zones rurales et petites communes comme à celle des grandes villes et banlieues (les associations étant parfois plus marquées pour ces dernières), ainsi qu'aux quatre catégories de revenus (les associations étant toutefois atténuées dans la dernière).

Une analyse de médiation estime à 32 % la part de la relation entre l'exposition (*Green1* dans un rayon de 500 m) et l'obésité attribuable à l'activité physique dans la population totale. Cette relation persiste après prise en compte du rôle médiateur de l'activité physique.

En regard de ses forces, cette étude est limitée par son caractère transversal. La question d'une causalité inverse (dans laquelle les sujets les plus actifs choisiraient de vivre dans un environnement vert) reste posée. Les auteurs reconnaissent par ailleurs l'imperfection de leur métrique d'exposition qui fait l'impasse sur d'importantes caractéristiques des espaces verts (accessibilité, sécurité et qualité) en tant que terrain d'activité physique récréative.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Villeneuve PJ¹, Jerrett M, Su JG, Weichenthal S, Sandler DP. Association of residential greenness with obesity and physical activity in a US cohort of women. *Environ Res* 2018 ; 160 : 372-384.

doi : 10.1016/j.envres.2017.10.005

¹ Department of Health Sciences, Carleton University, Ottawa, Canada.

DES ARBRES DANS LA COUR DE L'ÉCOLE PEUVENT-ILS AMÉLIORER LES PERFORMANCES DES ÉLÈVES ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Ce travail canadien intéressant des établissements scolaires de la ville de Toronto apporte de nouveaux arguments pour un verdissement des terrains d'écoles en mettant en évidence un effet de la surface plantée d'arbres sur les performances académiques des établissements des quartiers les moins favorisés.

Pourquoi le contact avec un environnement naturel nous fait-il du bien ? Les mécanismes psychologiques en jeu font l'objet de deux grandes théories. Selon la première, cette expérience nous repose de nos efforts d'attention sélective

et soutenue, remplacée par une attention qui ne demande aucune concentration particulière (fascination douce de la contemplation), nous permettant de récupérer d'une fatigue mentale et de restaurer nos capacités attentionnelles. La



théorie psycho-évolutionniste s'appuie sur la relation très proche et nourrissante que l'homme a entretenue pendant des millions d'années avec la nature : il en garde un sentiment de communauté, d'appartenance, et un besoin de connexion qui lui procure immédiatement bien-être et apaisement.

L'apprentissage scolaire nécessite attention et acuité mentale. Certaines tâches – en particulier la résolution de problèmes mathématiques complexes – peuvent générer une tension anxieuse qui brouille la mémoire et le raisonnement.

La présence de verdure dans l'enceinte d'un établissement pourrait-elle améliorer ses performances académiques ?

Cette hypothèse est soutenue par deux récentes études provenant des États-Unis ayant contrôlé les facteurs d'ordre socio-économique dont l'influence sur les résultats scolaires est considérée prééminente (origine ethnique, niveau d'études atteint par les parents et leurs professions, revenus de la famille, etc.). La première (101 lycées publics du

Michigan) montre une relation entre la surface verte de l'établissement et les performances des étudiants, et plus particulièrement entre la quantité d'arbres et d'arbustes visibles depuis les fenêtres des classes et de la cafétéria et les scores à des tests d'évaluation standardisés, le taux d'obtention du diplôme d'études secondaires, ainsi que le pourcentage d'élèves s'orientant vers des études supérieures. La seconde (étude écologique à l'échelle de l'État du Massachusetts : 905 écoles primaires) établit une corrélation entre l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI) dans la zone de l'établissement et ses performances à l'évaluation de fin de 3^e année du cycle élémentaire (enfants âgés de 8-9 ans : tests de compétence en anglais et mathématiques).

Cette nouvelle étude à Toronto concerne également des écoles primaires, mais elle est focalisée sur le couvert arboré, alors que le NDVI, sensible à la quantité et à la vigueur de la végétation de tout type dans un périmètre donné, ne permet pas d'examiner spécifiquement l'influence des arbres plantés sur le terrain de l'établissement.

MATÉRIEL DE L'ÉTUDE

Les données relatives aux performances académiques et au « statut socio-économique » de 387 écoles ont été obtenues auprès du Conseil scolaire du district de Toronto (TDSB pour *Toronto District School Board*). Les performances étaient définies par le pourcentage d'élèves dont les résultats aux tests de compétence (en lecture, écriture, mathématiques) de fin de 3^e année et de 6^e année (enfants âgés de 11-12 ans) atteignaient ou dépassaient la norme provinciale (Ontario). Le statut socio-économique de l'établissement était représenté par son *learning opportunity index* (LOI) qui indique le niveau de difficulté auquel il doit faire face pour assurer sa mission de service public (conditionnant l'allocation de ressources). Cet indice compris entre 0 et 1 (niveau maximum de *challenge* externe) est établi sur la base de six critères statistiques au niveau du quartier : revenu médian, pourcentage de familles avec un revenu inférieur au revenu médian de la ville, de familles recevant des aides gouvernementales, d'adultes sans diplôme du secondaire, d'adultes avec au moins un degré universitaire, et de familles

monoparentales. Le LOI avait été déterminé en 2009. Pour les performances académiques, la période allant de 2005 à 2010 a été considérée. Les écoles alternatives ou avec données manquantes ont été écartées des analyses qui ont respectivement inclus 251 et 281 écoles pour les évaluations de fin de 3^e et de 6^e années.

La base de données *Urban Tree Canopy Assessment for Toronto* (cartographie satellitaire de la canopée) a servi à estimer le couvert arboré de chaque établissement en proportion de la surface totale de son terrain. Les auteurs ont également utilisé l'inventaire des arbres du TDSB, débuté en 2004 avec l'aide de la faculté de foresterie de l'université de Toronto et répertoriant 20 639 arbres plantés sur les terrains d'établissements scolaires, avec leurs caractéristiques détaillées (essence, hauteur, envergure, état de santé, etc.). L'objectif était d'examiner l'impact potentiel de la diversité des espèces, ainsi que de la proportion d'arbres à feuillage persistant.

FACTEURS INFLUENÇANT LES PERFORMANCES

Si les performances aux évaluations de 3^e et 6^e années sont sans surprise fortement corrélées au LOI ($p < 0,001$), l'importance du couvert arboré n'apparaît pas influencer de manière significative la performance à l'évaluation

de 3^e année. Elle est en revanche identifiée comme une variable prédictrice de la performance aux tests de 6^e année, expliquant 13 % de sa variance. Les deux facteurs ont un effet conjoint sur le score total ($p = 0,027$) et ses trois composantes

(lecture [$p = 0,017$], écriture [$p = 0,029$], mathématiques [$p = 0,064$]) dans un modèle incluant un terme d'interaction. L'hypothèse d'une influence variable du couvert arboré selon le statut de l'établissement est confirmée par une analyse stratifiée qui retrouve une relation dans le sous-groupe des établissements « défavorisés » ($LOI \geq 0,5$) uniquement, avec le score total ($p = 0,005$) et ses composantes (lecture [$p = 0,006$], écriture [$p = 0,02$], mathématiques [$p = 0,02$]).

L'importance de la surface verte non plantée d'arbres n'apparaît pas influencer les performances académiques, dans l'échantillon total ou en considérant séparément les établissements favorisés et défavorisés.

La recherche d'un « effet diversité » est négative, mais la variété limitée des essences plantées dans les terrains d'écoles

réduit la puissance statistique pour détecter un tel effet avec un modèle de régression multiple. La relative abondance des conifères n'apparaît pas non plus différenciante. Une analyse factorielle identifiant une influence de la composition du jeu d'espèces plantées sur les résultats aux tests de mathématiques pour les écoles défavorisées suggère toutefois l'intérêt d'un mélange d'arbres à feuillages caducs et persistants.

Soulignant la faiblesse des budgets des écoles de Toronto alloués à la plantation et à la maintenance d'arbres (considérés à visée purement esthétique), les auteurs souhaitent que les résultats de leur étude engagent à augmenter les investissements et rappellent les autres bénéfices sanitaires potentiels d'un terrain arboré, dont l'atténuation de l'exposition à la chaleur et au rayonnement ultraviolet en saison estivale.

COMMENTAIRES

Le contact avec la nature, c'est bon pour la santé. De plus en plus d'études sont réalisées autour de cette thématique, qui devient de ce fait presque aussi présente dans les brèves d'ERS que les relations entre la santé et la qualité de l'air ou l'exposition aux pesticides. Au-delà de la démonstration d'un effet positif global qui paraît aujourd'hui faire consensus, les nouveaux travaux portent sur des questions plus spécifiques :

- Quels effets ? Ici, c'est l'obésité qui est la variable expliquée dans les articles de Villeneuve *et al.* et de Petraviciene *et al.*, alors que ce sont les performances académiques dans celui de Sivarajah *et al.* ;
- Quels éléments spécifiques de la nature ont cet effet ? Si Villeneuve et Petraviciene s'en tiennent à une approche assez classique avec des indicateurs de surface et de proximité, Sivarajah va plus loin en distinguant les surfaces plantées d'arbres et les

autres espaces verts, et même en tentant d'analyser l'effet de la diversité des essences ;

- Et surtout, quels mécanismes sont en jeu dans une éventuelle chaîne causale ? Sivarajah émet des hypothèses (mais qui ne sont pas testées ici) basées sur un effet de réduction du stress par contact visuel avec les arbres, qui faciliterait la capacité de concentration et donc d'apprentissage. Villeneuve analyse quantitativement la relation entre disponibilité des espaces verts, activité physique et obésité et montre qu'il existe un effet favorable des espaces verts sur la réduction de l'obésité indépendamment de l'accroissement de l'activité physique qu'ils permettent (mais sans identifier ce qui explique cet effet).

Il est essentiel de poursuivre ce type de « dissection » pour pouvoir apporter une aide ciblée à la décision publique.

Georges Salines

Cette brève est tirée de l'article suivant : Sivarajah S¹, Smith SM, Thomas SC. Tree cover and species composition effects on academic performance of primary school students. *PLoS One* 2018 ; 13(2):e0193254.

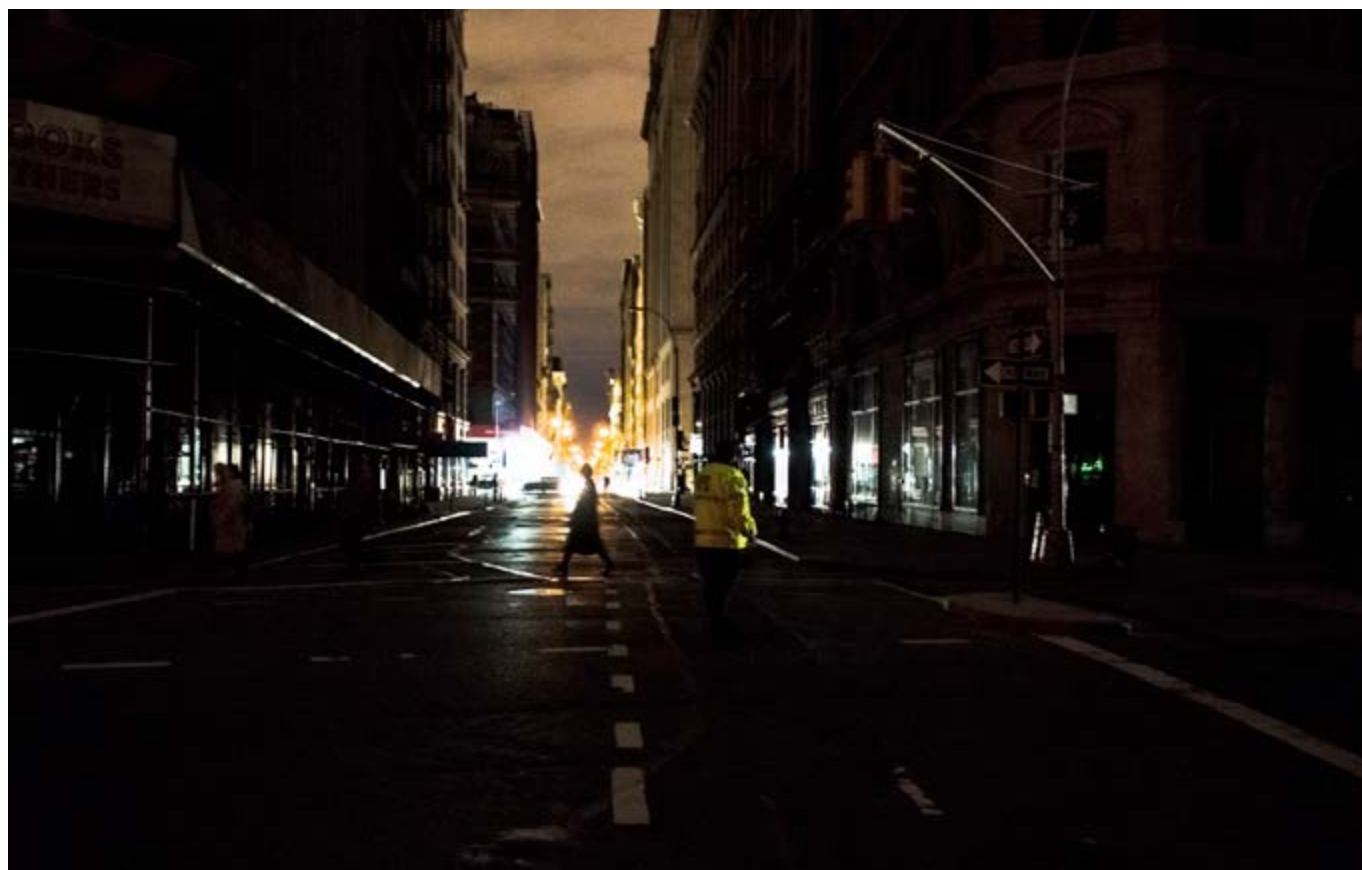
doi: 10.1371/journal.pone.0193254.

¹ Faculty of Forestry, University of Toronto, Canada.

BLACKOUT OU PANNE DE SECTEUR : IMPACTS DES COUPURES DE COURANT SUR LA MORTALITÉ ET LES HOSPITALISATIONS À NEW YORK

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

Complétant les connaissances relatives à l'impact sanitaire de la panne d'électricité généralisée de 2003 à New York, cet article indique que des pannes de moindre ampleur peuvent également retentir sur la mortalité et les hospitalisations en urgence, avec des différences selon qu'elles surviennent en saison chaude ou froide.



Le jeudi 14 août 2003, en plein après-midi, la totalité de la ville de New York a été brutalement privée de courant en raison d'une défaillance en cascade du réseau électrique alimentant le Nord-Est des États-Unis et le Canada adjacent. L'arrêt des systèmes de transport collectifs et des feux de circulation a obligé des dizaines de milliers de personnes à de longues marches forcées pour rentrer chez elles. D'autres ont été bloquées dans des immeubles élevés en panne de climatisation, d'ascenseurs et de pompes hydrauliques. À la nuit tombée, la ville était plongée dans le noir. Après l'angoisse initiale d'une nouvelle attaque terroriste, le *blackout* qui a duré une trentaine d'heures a soumis les individus qui l'ont vécu à un stress physique et psychologique inhabituel.

Quelques rapports ont estimé son impact en termes d'activité des services d'aide médicale d'urgence, d'hospitalisations et de mortalité. Cette nouvelle publication fournit des informations plus détaillées, par cause d'admission en urgence et de mortalité. Elle analyse également les impacts sanitaires de deux événements localisés respectivement à un quartier du nord de Manhattan (« *Washington Heights outage* » [WH] : 68 888 compteurs électriques servant plus de 200 000 personnes en panne durant 18 heures entre le 6 et le 7 juillet 1999) et

à l'ouest du Queens (« *Long Island City outage* » [LIC] : 65 000 compteurs hors service pour 174 000 résidents pendant 10 jours du 17 au 26 juillet 2006). Les deux coïncidaient avec une vague de chaleur augmentant la demande d'électricité. C'est également le cas l'hiver en période de grand froid, la privation de courant ayant des conséquences spécifiques comme l'indique l'augmentation des cas d'intoxication par le monoxyde de carbone (dus à l'utilisation de moyens de fortune pour générer de l'électricité, se chauffer ou cuisiner) rapportée à l'occasion des pannes induites par la violente tempête de neige d'octobre 2006 et le passage de l'ouragan Sandy en octobre 2012.

Sur la période 2002-2014, à l'exclusion du LIC, New York a connu 12 pannes localisées en saison chaude (mai à septembre), au seuil d'au moins 1 000 compteurs hors service. Douze pannes en saison froide (mois d'octobre à avril) ont également été prises en compte avec un seuil d'inclusion plus bas (75 compteurs) du fait de leur moindre ampleur. Les données relatives à ces incidents ont été combinées pour examiner « l'effet saison ». Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec le même seuil (au minimum 150 compteurs en panne) pour les deux saisons.

MÉTHODE GÉNÉRALE

Les auteurs ont effectué des analyses de séries temporelles selon une méthode similaire à celles de deux précédents rapports sur la panne généralisée de 2003 et d'une récente analyse des effets de vagues de chaleur dans la population américaine bénéficiaire du système Medicare.

Pour les trois pannes dont les effets ont été individuellement analysés, le nombre d'événements sanitaires (décès et hospitalisations) concomitants a été comparé aux données de périodes d'observation encadrant leurs dates de survenue. Ces périodes incluaient les mois de mai à septembre des années 1997 à 2001 pour le WH, 2001 à 2005 pour le *blackout* de 2003, et 2002 à 2010 (en excluant les 14 et 15 août 2003) pour le LIC. Les données de mortalité ont été extraites du registre d'état civil de la ville (première cause de décès mentionnée sur le certificat, codée conformément à la Classification internationale des maladies [CIM]) et les données hospitalières ont été fournies par le département de la santé de l'État (code CIM du diagnostic principal pour les admissions en urgence uniquement). Les analyses ont été effectuées pour la mortalité générale et de cause non externe ainsi que, pour le *blackout* seulement en raison du nombre important d'événements, la mortalité de cause externe (excluant les suicides), respiratoire, rénale et cardiovasculaire, subdivisée en cardiopathie hypertensive, infarctus du myocarde (IDM),

autres formes de cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque et maladies cérébrovasculaires. L'impact sur les hospitalisations n'a été examiné que pour le *blackout* et le LIC, les données disponibles ne couvrant pas toute la période de comparaison au WH. Ont été analysées les hospitalisations pour affection respiratoire, rénale et cardiovasculaire (même subdivision que précédemment pour la panne généralisée).

Pour les analyses poolées des pannes estivales, la période de référence s'étendait aux mois de mai à septembre des années 2002 à 2013 (en excluant les dates du *blackout* et du LIC). Pour celles des pannes hivernales, elle était constituée des mois d'octobre à avril 2002 à 2014 pour la mortalité (excluant la période affectée par l'ouragan Sandy) et 2002 à 2013 pour les hospitalisations. Les indicateurs sanitaires étaient la mortalité générale et de cause non externe, ainsi que les hospitalisations pour les mêmes motifs que précédemment.

Les modèles utilisés prenaient en compte la température extérieure (indice de température maximale ou température maximale journalière pour la saison chaude et température journalière moyenne pour la saison froide), le jour de la semaine, les vacances, l'année, la tendance temporelle intra-saison, ainsi que la possibilité d'impacts différés (décalage allant jusqu'à trois jours).

TENDANCES OBSERVÉES SUR LA MORTALITÉ

Comme le *blackout* de 2003, les pannes de 1999 et de 2006 apparaissent associées à la mortalité générale et non accidentelle, mais les résultats manquent de précision et ne sont pas significatifs. Pour la mortalité toutes causes par exemple, le risque relatif cumulé (RRC) considérant le jour de survenue de la panne plus le lendemain (lag_{01}) est égal à 1,42 (IC_{95} : 0,92-2,18) pour le LIC *versus* 1,41 (1,24-1,60) pour le *blackout*, positivement associé à la plupart des causes spécifiques examinées avec des décalages temporels variables

(à titre d'exemple : RRC de décès par IDM à lag_{02} égal à 2,01 [1,07-3,76] et RRC de décès dû à une autre cardiopathie ischémique à lag_{03} égal à 1,45 [1,01-2,09]).

Les analyses poolées n'identifient pas d'impact des plus petites pannes estivales sur la mortalité, alors que les pannes hivernales sont associées à un faible excès de mortalité générale comme de cause non externe (même estimation à lag_{01} pour les deux : RRC = 1,06 [1,01-1,12]).

INCIDENCE SUR LES HOSPITALISATIONS

Le *blackout* et le LIC sont associés à un excès d'admissions en urgence pour problème respiratoire, avec un pic à lag_{02} (RRC respectivement égal à 5,26 [4,13-6,70] et 2,26 [1,08-4,74]). Un excès d'entrées pour motif cardiaque ou rénal n'est observé qu'avec la panne généralisée, l'effet estimé atteignant un RRC égal à 1,17 (1-1,37) à lag_{02} pour la sphère cardiovasculaire et un RR avec un décalage de trois jours (lag_3) égal à 1,28 (1,07-1,52) pour les urgences rénales.

L'analyse poolée indique des différences saisonnières, avec une répercussion des pannes estivales sur les hospitalisations pour pathologie rénale (RR à lag_2 = 1,17 [1,03-1,33]) et des pannes hivernales sur celles de cause cardiovasculaire (pic le jour même et à lag_{01} : RRC = 1,14 [1,03-1,26]), tandis que les admissions respiratoires sont déficitaires (RRC à lag_{03} = 0,77 [0,61-0,97]) sans explication évidente.

Des pistes peuvent être avancées pour d'autres résultats. Une coupure de courant en saison chaude peut ainsi conduire un insuffisant rénal chronique à la défaillance d'organe *via* la déshydratation consécutive à l'exposition à la chaleur (panne de climatisation). Une interruption du service suffisamment étendue et/ou durable peut entraîner un afflux aux urgences d'insuffisants respiratoires privés de leur appareil d'assistance à domicile.

Si elle fournit des éléments utiles pour la préparation aux conséquences de pannes y compris banales, l'étude présente une faiblesse majeure qui a pu masquer des associations ou

biaisier plus ou moins fortement les résultats. L'exposition a été attribuée par croisement de l'adresse résidentielle aux informations disponibles pour les différents incidents sur le réseau électrique. La population et les événements sanitaires pris en compte étaient restreints aux habitants de New York localisables (excluant les non-résidents ainsi que les personnes sans domicile fixe qui représentent 15 % des admissions hospitalières). La population exposée aux trois pannes majeures a pu être clairement définie, mais sans certitude quant à la présence des sujets classés exposés à leur domicile pendant l'incident, ni connaissance de l'équipement éventuel du bâtiment en générateur électrique de secours. L'imprécision est plus grande pour les analyses poolées, une fraction seulement des compteurs d'un secteur affecté par une panne ayant pu être hors service à un moment ou un autre.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Dominianni C¹, Lane K, Johnson S, Ito K, Matte T. Health impacts of citywide and localized power outages in New York City. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(6) : 067003. doi : 10.1289/EHP2154

¹ Bureau of Environmental Surveillance and Policy, New York City Department of Health and Mental Hygiene, New York, États-Unis.

COMMENT SONT GÉRÉS LES SOLS POLLUÉS ?

Nathalie Velly

Responsable de l'unité Impact
sanitaire et expositions, pôle
Risque et technologies du-
rables, direction des Risques
chronique

Depuis une vingtaine d'années, la politique nationale de gestion des sites et sols pollués fournit des outils nécessaires à la gestion des pollutions et à la protection des populations, tout en s'enrichissant du retour d'expérience des parties prenantes.

En France, les préoccupations liées aux impacts environnementaux et sanitaires des industries en fonctionnement ont émergé en 1976 avec la législation sur les installations classées. Cette législation s'applique à toute exploitation industrielle ou agricole susceptible de générer des risques ou de provoquer des pollutions ou des nuisances.

La reconversion d'anciens sites industriels dans le cadre de projet de réaménagement a contribué à faire émerger la politique nationale de gestion des sites pollués. Celle-ci a été mise en place il y a une vingtaine d'années par le ministère en charge de l'environnement, en s'appuyant sur la législation des installations classées et celle relative aux déchets. Cette politique englobe tous les sites pollués ainsi que ceux réputés comme potentiellement pollués en raison d'activités industrielles et/ou de services ou de pratiques susceptibles d'engendrer une pollution des sols et des eaux souterraines.

Référencement des sites

Entre 1996 et 1999, des inventaires des sites pollués ou potentiellement pollués ont été initiés, dans le but de hiérarchiser de manière harmonisée les sites et les actions à mettre en place pour gérer les pollutions. Deux bases de données complémentaires ont ainsi été créées : BASIAS et BASOL. BASIAS constitue un inventaire historique des activités industrielles ou de service permettant de reconstituer le passé industriel d'une région alors que BASOL recense les sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif. Ces deux bases, qui continuent à être mises à jour, dénombraient en 2016 respectivement 262 000 et 5 800 sites. Dès 1996, l'étude historique et le diagnostic ont été proposés comme outils méthodologiques aux acteurs chargés de la gestion des sites pollués, pour définir l'état des lieux d'un site donné. L'étude historique permet ainsi de préciser la nature des activités exercées, les produits manipulés voire les incidents qui ont pu avoir un impact sur les milieux environnementaux. Le diagnostic consiste à caractériser l'état

des milieux auxquels les populations peuvent être exposées. Cette étape doit conduire à identifier le type de polluants présents et à définir l'extension et le niveau de pollution.

Gestion des sites

À partir de 1999, la démarche de gestion des sites et des sols pollués, qui privilégiait le niveau de pollution des sols, s'est orientée vers une stratégie de gestion du risque sanitaire selon l'usage. Les principes fondant la démarche reposent alors sur la conservation de la mémoire des pollutions et des actions de réhabilitation, et la définition d'usages de sols compatibles avec les pollutions résiduelles pouvant conduire à restreindre ou interdire des usages en cas d'incompatibilité. Ainsi, la détermination des objectifs de dépollution est dès lors basée sur la réalisation d'une évaluation des risques sanitaires en tenant compte de l'usage futur du site.

La démarche d'évaluation des risques sanitaires considère à la fois la toxicité des polluants et les doses et concentrations d'exposition estimées pour un site donné. Il en découle une évaluation, spécifique à chaque site, des modes plausibles de contamination des populations, en s'appuyant sur les relations entre :

- les sources de pollution dans les compartiments environnementaux ;
- les caractéristiques physico-chimiques des polluants et des milieux dans lesquels ces polluants sont contenus, qui déterminent le potentiel de transfert des polluants ;
- les usages avérés ou futurs de ces milieux.

Pour illustrer les voies d'exposition les plus fréquemment identifiées sur un site pollué par des composés toxiques, citons l'ingestion de terre et de particules issues du sol lors d'activités de jeu d'un enfant sur un sol nu et l'inhalation de vapeurs d'un site dont les sols et les eaux souterraines sont pollués par des composés volatils.

Les diagnostics n'étaient pas toujours adaptés aux objectifs de connaissance de l'état des milieux du site. En effet, certains diagnostics ne tenaient pas suffisamment compte des usages des milieux et des caractéristiques précises du projet urbanistique. Pour des usages peu sensibles (usage industriel ou tertiaire) ou en l'absence de contacts directs avec les polluants notamment en cas de recouvrement des sols pollués par des terres saines, des sources de pollution concentrées pouvaient demeurer en place. En outre, certains aspects pouvaient être négligés ou insuffisamment pris en compte, tels que les performances effectives des travaux de dépollution et leurs coûts et les évolutions des connaissances toxicologiques, ce qui pouvait avoir des conséquences sur les objectifs de dépollution. De même, les mesures associées au projet de construction, susceptibles de désactiver les voies de transfert de polluants ou de réduire les expositions, étaient rarement considérées. Enfin, les valeurs réglementaires en vigueur concernant les milieux d'exposition (eaux de boisson, air et denrées alimentaires), qui correspondent au niveau de risque accepté par les pouvoirs publics pour l'ensemble de la population, constituaient des référentiels trop peu utilisés.

Pour pallier ces inconvénients et ainsi pérenniser la gestion des risques tout en l'assortissant de modalités de gestion, un cadre méthodologique *ad hoc* a été mis en place par le ministère de l'Environnement en 2007 en France. Parmi les évolutions introduites, deux démarches de gestion ont été définies pour évaluer la compatibilité entre les milieux et les usages pour des situations distinctes : l'interprétation de l'état des milieux (IEM) [1] qui cible les usages existants, donc déjà fixés et le plan de gestion (PG) qui vise les usages futurs envisagés lors de la reconversion de sites. L'interprétation de l'état des milieux privilégie la caractérisation des milieux par la mesure et consiste à évaluer si les polluants présents dans les milieux d'exposition peuvent conduire une exposition significativement différente

de celle de la population française. L'appréciation de la dégradation des milieux se base alors sur une comparaison des concentrations mesurées aux valeurs réglementaires ou à défaut aux valeurs mesurées dans un environnement local témoin, c'est-à-dire un environnement hors de l'influence du site. Le PG est mis en œuvre lorsqu'il est possible de choisir ou d'adapter aussi bien le type d'aménagement, les mesures de dépollution ou les usages. Il permet ainsi de restaurer, le cas échéant, la compatibilité des milieux avec les usages.

Les conditions d'application de la démarche d'évaluation des risques sanitaires (ERS) sont propres à chacune de ces deux démarches. Pour l'IEM, en l'absence de valeurs réglementaires de gestion et en cas de constat de dégradation des milieux, une ERS est réalisée selon des modalités fixées et cohérentes avec la gestion en place pour l'ensemble de la population française. Pour le PG, une évaluation des risques est mise en œuvre pour valider l'adéquation des travaux de réhabilitation vis-à-vis des usages. Cette évaluation dénommée « analyse des risques résiduels » doit confirmer que les expositions résiduelles sont compatibles avec les usages. Les concentrations résiduelles sont abaissées ou les usages modifiés tant que les impacts ne sont pas maîtrisés.

Parallèlement, pour répondre aux besoins des donneurs d'ordre (industriels, aménageurs, promoteurs...), un cadre normatif concernant les prestations de service dans le domaine des sites et sols pollués s'est structuré avec la norme NF X 31-620.

En 2011, un référentiel de certification de services a été élaboré pour améliorer la qualité des prestations dans le domaine des sites et sols pollués.

Des outils de conservation de la mémoire sur un site donné existent pour rendre accessible la connaissance relative aux risques résiduels associés aux pollutions présentes et aux usages des milieux qui n'induisent pas de risques préoccupants pour les populations. Ainsi, l'État diffuse au public les informations sur les secteurs dits « secteurs d'information sur les sols » (SIS) correspondant aux terrains où la connaissance des pollutions des sols justifie la réalisation d'un diagnostic des sols et de mesures de gestion, notamment en cas de changement d'usage [2]. En outre, l'information sur la pollution des sols est intégrée à l'état des risques de la commune qui est communiqué à tout nouvel acquéreur ou locataire, ainsi que dans les documents d'urbanisme.

Actualisée en 2017, la méthodologie de gestion des sites et sols pollués [3, 4] s'appuie sur le retour d'expérience et les évolutions réglementaires et pratiques. Ainsi, le plan de gestion intègre à présent différentes étapes consolidant la démarche sur le plan technique et financier avec notamment :

- la quantification des masses de polluants à traiter ;
- la mise en œuvre de tests pilotes et d'essais pour identifier les options de gestion réellement opérationnelles ;
- la réalisation d'une démonstration financière argumentée pour chacune des solutions de traitement, présentant le volume de matériaux traités et la masse de polluants correspondantes.

Ceci permet d'aider à identifier les solutions de traitement apportant le meilleur compromis sur la base de considérations environnementales, sanitaires, techniques et économiques.

La méthodologie incite enfin à favoriser l'implication des populations dans les processus de décision concernant l'évaluation et la gestion des sites pollués. Des outils et des supports sont d'ailleurs mis à la disposition de l'ensemble des acteurs (aménageurs, industriels, collectivités, particuliers, etc.) pour les aider à concevoir, organiser et mettre en œuvre le dialogue entre les parties prenantes [5].

Dans ce contexte, la politique de gestion des sites pollués continue donc à s'enrichir du retour de terrain pour proposer des mesures concrètes de prévention et de gestion afin de restaurer ou de

préserver la compatibilité entre les milieux et les usages, avec pour principale préoccupation la protection de la santé des populations et de l'environnement.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le texte publié.

Références

- [1] Ministère de l'Écologie et du Développement Durable. *La démarche d'Interprétation de l'État des Milieux*, 2007. http://ssp-infoterre.brgm.fr/sites/default/files/upload/documents/iem_v0-022007.pdf
- [2] Ministère de la Transition écologique et solidaire. *Guide méthodologique à l'attention des collectivités relatif aux secteurs d'information sur les sols (SIS) et à la carte des anciens sites industriels et activités de service (CASIAS)*, v. 2. 2018. http://www.georisques.gouv.fr/files/photos-diverses/14-05-2018/20180420_GuideCollectivites_v2_vf.pdf
- [3] Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer. *Introduction à la méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués*, 2017. http://ssp-infoterre.brgm.fr/sites/default/files/upload/documents/intro_methodo_ssp_2017.pdf
- [4] Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer. *Méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués*, 2017. http://ssp-infoterre.brgm.fr/sites/default/files/upload/documents/methodo_ssp_2017.pdf
- [5] INERIS-IRSN-ADEME, en collaboration avec la Cire Île de France. *Guide pour l'implication des populations dans l'évaluation de la gestion d'un site et sol pollué*. INERIS DRC-07-61078-17527B, 2008.

www.comrisk.fr : portail dédié à l'implication des populations.

QUELS RISQUES À CONSOMMER DES VÉGÉTAUX CULTIVÉS SUR UN SOL POTENTIELLEMENT CONTAMINÉ PAR DES MÉTAUX LOURDS ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 6, Novembre-Décembre 2018

S'appuyant sur les résultats de leur étude dans une région de la Suède marquée par un passé industriel polluant, les auteurs de cet article estiment qu'il est imprudent de conclure que la consommation de végétaux ayant poussé dans un environnement contaminé par des métaux lourds est sans risque pour la santé des populations au motif que leur niveau de contamination reste dans des limites acceptables.



L'étude a été menée dans une région du sud-ouest de la Suède où la production de verre a débuté au 18^e siècle, utilisant de l'oxyde de plomb pour la fabrication d'articles en cristal (qui en contient au moins 26 %) et d'autres oxydes métalliques pour celle d'articles en verre coloré (antimoine, arsenic, baryum, cadmium, chrome, cobalt, cuivre, zinc, etc.). Avant la mise en place de réglementations environnementales, les verreries installées dans quatre communes génèrent d'importantes émissions atmosphériques de fumées de combustion et de poussière, ainsi que des centaines de tonnes de matériaux résiduels chaque année, déposés en des sites dont 31 figurent aujourd'hui sur une liste d'actions prioritaires. Les conséquences de l'exposition professionnelle passée ont été documentées, mais les effets de l'exposition environnementale sur la santé de la population générale sont méconnus. De récentes investigations montrent une augmentation de l'incidence du cancer dans la région, qui pourrait être liée à la contamination persistante des sols par des composés métalliques, dont l'arsenic et le cadmium

classés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 1 des cancérogènes avérés.

La question traitée dans cet article est celle de l'impact sanitaire de la consommation de fruits et légumes ayant poussé sur un sol contaminé par des métaux lourds. En Europe comme aux États-Unis, où la pratique du potager (individuel ou partagé) se répand, quelques rapports indiquent que les végétaux cultivés en zone urbaine ou bordant d'anciens sites industriels peuvent contenir des éléments traces métalliques (ETM) au-delà des teneurs maximales réglementaires pour les aliments du commerce. Certains auteurs estiment que leur consommation peut entraîner une exposition dépassant les valeurs toxicologiques de référence. D'autres exposent l'argument d'une consommation incapable d'induire à elle seule des apports excédant les doses journalières tolérables (DJT). Pour les signataires de cet article, ce débat illustre les lacunes de l'évaluation des risques dans ce domaine, en particulier l'absence de référence à un groupe de comparaison pour mesurer l'excès d'apport chez les consommateurs de végétaux produits sur un sol contaminé.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Les 21 anciens sites de décharge les plus entourés d'habitations ont été inclus dans l'étude. Les concentrations d'ETM dans leurs sols dépassent largement les niveaux de fond moyens dans la région, déterminés à partir des analyses de plusieurs centaines d'échantillons de terre prélevés à 50 cm de profondeur dans les quatre municipalités où les verreries sont installées. Trois ETM des plus toxiques ont été considérés : le plomb (niveau de fond égal à 25 mg/kg ; valeurs dans les décharges allant de 130 à 31 000 mg/kg), le cadmium (0,12 *versus* 0,61 à 280 mg/kg) et l'arsenic (1,6 *versus* 33 à 2 300 mg/kg). Deux aires ont été délimitées : dans les 500 m autour du centre de chaque décharge (zone potentiellement contaminée) et à au moins 2 km du site le plus proche (zone témoin, sur la base de mesures dans des mousses montrant un contenu en ETM rejoignant le niveau de fond entre 1 et 2 km de distance). Près de 700 échantillons de 23 espèces de végétaux couramment consommés par les populations locales ont été collectés : légumes et fruits des jardins de 93 et 74 foyers respectifs des zones contaminée et témoin (pommes de terre, salades, carottes, oignons, haricots, pommes, poires, cerises, etc.), ainsi que champignons (girolles et cèpes) et baies sauvages (framboises, fraises des bois, myrtilles, mûres) poussant autour de quatre sites. Des échantillons composites ont été constitués pour détermination de la concentration en plomb (Pb), cadmium (Cd) et

arsenic (As) de chaque sorte de végétal par des méthodes analytiques présentées dans l'article.

L'exposition a été estimée pour des adultes en raison de la disponibilité de données de consommation alimentaire issues d'une récente enquête nationale de l'Agence suédoise de sécurité alimentaire (sujets âgés de 18 à 80 ans). Les données des 1 766 participants ayant déclaré avoir consommé au moins l'un des 23 végétaux sur la période d'observation (limitée à quatre jours) ont été utilisées. Deux approches ont été appliquées : déterministe et probabiliste. La première a produit une estimation centrale de l'apport journalier en Pb, Cd et As lié à la consommation de chaque végétal, à partir des valeurs médianes de concentration (dans l'une et l'autre zone), de quantité consommée et de poids corporel des consommateurs (population de l'enquête), ainsi que de la part des végétaux provenant de potagers ou récoltés dans la nature (sur la base d'une autre enquête auprès de 776 habitants de la région). L'approche probabiliste (simulations de Monte Carlo intégrant la variabilité de tous les facteurs critiques d'exposition) a permis d'établir la distribution de l'exposition totale à chacun des trois métaux résultant de la consommation de l'ensemble des végétaux. Le 95^e percentile a été pris pour valeur d'exposition maximale raisonnable.

DISCUSSION AUTOUR DES RÉSULTATS

Si les végétaux collectés dans la zone potentiellement contaminée présentent généralement des teneurs en ETM plus élevées que ceux de la zone témoin, ce n'est pas toujours le cas, et seul le Pb est mesuré à des niveaux significativement supérieurs dans la plupart des échantillons analysés. À quelques exceptions près, les concentrations des trois métaux n'excèdent pas les teneurs maximales réglementaires pour les aliments sur le marché. Une évaluation de risque fondée sur les niveaux de contamination aurait ainsi conclu à un risque faible ou absent.

L'apport journalier estimé par la méthode déterministe reste dans les limites de la DJT pour les trois métaux. En référence aux valeurs médianes fournies par l'approche probabiliste, le risque de dépassement de la DJT dans la zone potentiellement contaminée peut être estimé faible. À la valeur maximale, la marge est réduite, surtout pour le Cd, avec une exposition estimée à 0,22 µg/kg/jour pour une DJT de 0,36 µg/kg/jour établie par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). La contribution de l'apport alimentaire à la DJT du Pb et de l'As est moindre (respectivement 23 et 27 % *versus* 61 % pour le Cd) et les auteurs reconnaissent que la valeur maximale est surévaluée pour l'As, considéré en totalité sous forme inorganique.

Les simulations de Monte Carlo révèlent surtout l'impact de faibles différences des niveaux de contamination entre produits des zones témoin et potentiellement contaminée sur les niveaux d'exposition des populations des deux zones. Ainsi, pour l'exposition au Pb, la valeur maximale raisonnable dans la zone témoin correspond à la valeur médiane dans la zone potentiellement contaminée. L'écart est encore plus net pour l'As avec une valeur maximale dans la zone témoin atteinte au 22^e percentile de la distribution dans la zone potentiellement contaminée. La médiane et la maximale sont environ deux fois plus élevées dans cette zone que dans la zone témoin pour le Pb et le Cd, et quatre et six fois plus élevées pour l'As. En n'entrant que les données de consommation alimentaire et de poids corporel d'un sous-échantillon de 500 participants à l'enquête habitant

la région considérée, des différences significatives sont mises en évidence pour les trois métaux à toutes les valeurs de la distribution (moyenne, maximale et chaque décile), suggérant que l'ensemble de la population est concernée, du plus faible au plus fort consommateur.

Ces résultats soulignent l'intérêt de l'approche probabiliste. En particulier, une valeur d'exposition maximale raisonnable ne peut être obtenue en additionnant les extrêmes issues de calculs déterministes, le pire scénario d'un sujet dont le poids avoisine le minimum consommant des quantités proches du maximum de chaque aliment contaminé au plus haut niveau n'étant pas crédible. Le calcul probabiliste présente néanmoins des défauts qui limitent la précision et la fiabilité des résultats. Des incertitudes pèsent également sur les DJT disponibles.

Face à ces facteurs nourrissant le doute, les auteurs avancent deux arguments écartant la possibilité de conclure à un risque sanitaire nul ou négligeable pour la population de la zone potentiellement contaminée. L'évaluation concerne des adultes : les prises alimentaires sont plus importantes pour les enfants relativement au poids corporel. L'alimentation n'est pas à considérer isolément : même si la consommation de végétaux produits localement ne fait qu'augmenter légèrement les apports en métaux lourds, il est possible que ceux *via* d'autres voies (eau de boisson, poussières ingérées, etc.) soient accrus dans les mêmes proportions.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Augustsson A¹, Uddh-Söderberg T, Filipsson M, *et al.* Challenges in assessing the health risks of consuming vegetables in metal contaminated environments. *Environ Int* 2018 ; 113 : 269-80.

doi : 10.1016/j.envint.2017.10.002

¹ Department of Biology and Environmental Science, Linnaeus University, Kalmar, Suède.

4.

FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

LES MÉCANISMES D'ACTION DES POLLUANTS, UN ÉLÉMENT DE L'ÉVALUATION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ?

Francelyne Marano

Professeur émérite, université
Paris Diderot

La toxicologie prédictive est devenue au cours des vingt dernières années un élément essentiel de l'évaluation des risques des produits chimiques auxquels nous sommes quotidiennement exposés, seuls mais le plus souvent en mélange. Elle repose sur un concept qui s'est développé au début du ^{XXI}^e siècle, porté par les avancées considérables de la biologie cellulaire et moléculaire : la compréhension du mécanisme d'action biologique d'un produit chimique, auquel l'homme et son environnement sont exposés, est nécessaire pour prédire ses effets adverses et peut être utilisée pour l'évaluation du danger et des risques de nouvelles molécules qui lui sont apparentées.

Qu'est-ce qu'un mécanisme d'action toxique ?

La toxicité d'un agent chimique ou physique est toujours la résultante d'interactions fortes ou faibles avec les molécules du vivant, c'est-à-dire les protéines, les acides nucléiques, les lipides, les sucres et d'autres molécules de petite taille, conduisant à leur modification voire leur inactivation. Le produit chimique qui peut être un xénobiotique¹, ou un de ses dérivés après transformation dans l'organisme, réagit avec une ou plusieurs des molécules biologiques et cette interaction chimique va être à l'origine des réponses biologiques qui peuvent être très complexes [1].

Les toxicologues ont répertorié différents types de mécanismes de toxicité. Pour les polluants dont on connaît le mieux les mécanismes d'action, il existe une cible moléculaire principale dont l'altération est responsable directement des effets toxiques observés. Par exemple les composés génotoxiques peuvent entraîner des mutations de l'ADN et sont associés à un plus grand risque de cancer. D'autres

¹ La définition simple d'un xénobiotique est celle d'une molécule étrangère à l'organisme de petit poids moléculaire (soit inférieure à 1000 Da). Si une restriction de taille a été introduite, c'est parce que l'organisme possède un mécanisme de réponse très sophistiqué aux molécules de grande taille dans le cadre de l'immunité.

mécanismes impliquent la perturbation d'une fonction physiologique de l'organisme à l'origine de la toxicité. Une bonne illustration en est donnée par les perturbateurs endocriniens qui exercent leur toxicité de manière subtile, souvent à des doses faibles, et sur un temps assez long, en provoquant un dérèglement hormonal aux conséquences pléiotropes.²

Les réactions entre des polluants et leurs cibles moléculaires peuvent être fortes et irréversibles, conduisant à la formation de liaisons chimiques stables très difficiles ou impossibles à défaire. C'est ce qui se passe quand un agent chimique se fixe de façon irréversible sur la molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) porteuse de l'information génétique dans les chromosomes du noyau cellulaire. Cette fixation, si elle n'est pas réparée en coupant la zone lésée et en reconstituant le brin d'ADN à l'identique, conduit à une mutation, c'est-à-dire une erreur dans le message porté par le gène. Elle peut ensuite être à l'origine de graves dysfonctionnements cellulaires responsables de pathologies comme les cancers. Des interactions fortes peuvent aussi se produire sur des protéines en perturbant voire en détruisant leur organisation spatiale qui est nécessaire à leur bon fonctionnement. Si ces interactions entre protéines et contaminant chimique semblent à première vue moins graves que celles qui interviennent sur la molécule d'ADN, elles peuvent cependant conduire à de très graves lésions des tissus et organes touchés. Ce sont elles qui sont souvent à l'origine des intoxications aiguës pouvant être mortelles quand elles touchent aux fonctions vitales de l'organisme.

Une autre forme d'interaction forte est celle qui apparaît quand l'agent chimique ou physique, en présence de l'oxygène de l'air ou au cours de son processus de transformation dans l'organisme produit des « radicaux libres »³. Certains polluants de l'environnement, par exemple l'ozone atmosphérique, les métaux de transition comme le fer, des fibres comme l'amiante, mais aussi les radiations ionisantes, rayons X, UV, peuvent produire au contact de l'oxygène dissous dans les fluides biologiques ces radicaux libres très instables donc très réactifs. Les réactions avec des structures de la cellule, en particulier les lipides des membranes cellulaires, les protéines et les acides nucléiques, entraînent des dégâts souvent irréversibles. L'organisme a des systèmes de protection contre ces radicaux mais ceux-ci peuvent être débordés conduisant à des effets délétères, par exemple le vieillissement de la peau sous l'effet des UV. On considère actuellement qu'ils sont impliqués dans de nombreuses pathologies comme des maladies respiratoires, des cancers, des maladies cardiaques, des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Un autre type d'interaction concerne les interactions faibles entre un agent chimique et une molécule du vivant. La molécule biologique n'est pas modifiée de manière irréversible mais son fonctionnement est plus ou moins fortement perturbé. C'est ce qui se passe dans la perturbation endocrinienne où le xénobiotique interagit avec un récepteur hormonal en modifiant la réponse physiologique. L'interaction faible est également à l'origine de l'inhibition de nombreuses enzymes, par exemple les insecticides organophosphorés agissent en inhibant l'activité d'une enzyme essentielle au bon fonctionnement du système nerveux.

Ce panorama très simplifié des mécanismes d'action des agents toxiques montre cependant leur complexité et la difficulté de comprendre leurs effets, en particulier quand ils agissent simultanément, ce qui est le cas général des expositions environnementales. C'est à partir de la compréhension de ces mécanismes au cours des dernières décennies que l'approche AOP (Adverse Outcome Pathway ou « Chemin de l'effet adverse ») s'est développée.

² Des conséquences qui déterminent un certain nombre d'effets différents à partir d'une même perturbation.

³ Un radical libre est une espèce chimique (molécule ou atome) qui possède un électron célibataire, donc non apparié, ce qui la rend très instable et lui donne une grande réactivité vis à vis des molécules voisines.

L'approche AOP s'introduit progressivement dans l'évaluation des risques

Plusieurs articles récents à destination de la communauté des toxicologues et des évaluateurs de risques dans les agences nationales et internationales ont expliqué la démarche qui conduisait à la proposition d'un AOP ainsi que le domaine où cette démarche était la plus prometteuse pour concourir à l'évaluation des risques environnementaux.

L'article de Vinken *et al.* [2] vise à expliquer de façon didactique et concise cette démarche complexe. Il rappelle que cette approche s'est développée dès 2007 avec la publication du rapport du « National Research Council » américain sur la vision de la toxicologie au *xxi*^e siècle [3]. Un AOP est une construction conceptuelle qui prend en compte les connaissances existantes entre un événement moléculaire primaire, par exemple la liaison entre un xénobiotique et une molécule biologique, et la cascade d'événements qui en résulte jusqu'à l'effet adverse final. En 2014, l'OCDE a développé un programme pour la création d'une base de données (AOP-KD) comportant cinq modules [4]. Le plus actif est le *AOP Wiki* [5] qui fournit actuellement en *open source* les développements actuels sur les AOP et facilite les développements collaboratifs.

Chaque AOP doit comprendre deux modules fondamentaux, le premier concerne les étapes clés (*key events* ou KE) et le second doit établir les relations entre ces événements (*key events relationships* KER). Un KE doit correspondre à un événement mesurable, conséquence de l'interaction entre le xénobiotique et la cible biologique (*Molecular Initiating Event*, MIE) qui conduit directement ou indirectement à l'effet adverse.

Dans cette démarche il est donc important de déterminer l'étape initiale (MIE), qui peut être par exemple la liaison covalente avec une protéine ou la fixation sur un récepteur, et l'effet adverse (AO) qui se situe au niveau d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme. Les étapes clés (KE) doivent être reliées entre elles de façon plausible afin d'établir une chaîne de causalité entre l'événement moléculaire initial et l'effet adverse final. Cette chaîne peut intégrer des données allant des interactions moléculaires jusqu'à l'organisme, voire la population.

L'approche AOP est développée spécifiquement comme un des outils d'aide à la décision dans le domaine réglementaire afin d'intégrer les nouvelles données, en particulier celles qui sont fournies par le « screening » haut débit, les données d'exposition, les données humaines et celles qui proviennent des méthodes alternatives, *in vitro* et *in silico*.

Un autre intérêt des AOP est le regroupement de catégories de produits chimiques basées sur les réponses biologiques associées aux évaluations de structure-activité (QSAR). Quand les catégories chimiques seront bien établies, elles devraient permettre de prévoir la toxicité potentielle d'une nouvelle molécule apparentée selon les techniques dites de « read across »

Enfin l'AOP peut faciliter la priorisation de molécules chimiques dans le cadre de l'évaluation de risque en l'établissant selon des critères précis en fonction des réponses biologiques potentielles.

Quels sont les domaines où les AOP se développent ?

Pour qu'une proposition d'AOP soit formulée, il faut suffisamment de données expérimentales solides. L'article de Vinken *et al.* [2] propose deux exemples qui illustrent bien ces contraintes mais aussi l'intérêt de cette approche.

Le premier concerne la sensibilisation cutanée. Celle-ci, qui peut être induite par des molécules de propriétés physico-chimiques très différentes, est à l'origine de pathologies cutanées comme l'allergie de contact. On considère qu'elle représente 10 à 15 % des maladies professionnelles dans le monde. Si

on considère que de telles molécules se trouvent dans des détergents, des conservateurs des parfums, des produits d'hygiène corporels, on comprend l'importance de développer de nouvelles approches. De plus, les tests sur l'animal sont interdits à l'industrie cosmétique de sorte que le développement d'AOP a été très actif dans le domaine de la sensibilisation cutanée [5, 6]. D'ailleurs l'approche AOP joue un rôle important dans la mise en œuvre des 3R comme une alternative à l'expérimentation animale en réduisant de façon importante les tests sur l'animal [7].

Le second est donné dans le champ de l'évaluation des perturbateurs endocriniens (PE) sur les poissons, les tests développés et les AOP proposées pouvant d'ailleurs servir de base à une évaluation plus large des effets PE et leur classement ultérieur. Un nombre important d'AOP sont en développement actuellement. La majorité concerne les agonistes ou antagonistes des récepteurs aux œstrogènes ou androgènes. Cependant, des recherches se développent également pour proposer des AOP permettant de déterminer une perturbation des hormones thyroïdiennes.

Le champ des AOP concernant la perturbation endocrinienne ne se réduit pas aux tests sur le poisson. Le « U.S. EPA's Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) » préconise l'utilisation large des AOP pour l'évaluation d'effets potentiels sur les voies de signalisation des hormones sexuelles et thyroïdiennes [8]. Les chercheurs de ce programme considèrent que cette approche pourrait faciliter l'évaluation de l'activité PE (« weight of evidence »), d'identifier les manques de données, et de proposer des stratégies d'évaluation [8].

Quels sont les avantages et les limites des AOP ?

L'OCDE a fourni en 2013 un guide pour le développement des AOP [9] dont les arguments ont été repris récemment [10]. Les domaines d'application et les limites sont clairement spécifiés :

- Si l'interaction initiale (MIE) doit être clairement spécifiée entre le xénobiotique et une molécule du vivant, il ne doit pas avoir ensuite d'autres interactions dans la cascade (KE) ni dans les effets finaux (AO).
- Si on souhaite que l'AOP soit utilisable dans l'évaluation de risque, celui-ci doit être clair, facile à comprendre, et applicable facilement. Il arrive fréquemment que des événements communs se retrouvent dans plusieurs AOP.
- Les réseaux d'AOP représentent des unités fonctionnelles qui peuvent relier différents AOP concernant différents xénobiotiques. Ces AOP interfèrent entre eux par l'intermédiaire d'événements KE communs.

Il est donc nécessaire qu'une évaluation de la qualité et de la performance de l'AOP soit réalisée avant qu'il soit considéré comme acceptable. Un processus de validation est donc indispensable avant de pouvoir introduire un AOP dans un processus d'évaluation de risque.

Conclusion

Les AOP basées sur la compréhension des mécanismes d'action des xénobiotiques constituent un outil très performant qui évite, en particulier, un recours excessif aux tests *in vivo*. Un autre avantage est de pouvoir regrouper des groupes chimiques qui ont en commun un même type d'interaction initiale avec les molécules biologiques (MIE). La question difficile de l'évaluation des mélanges devrait pouvoir progresser grâce à l'utilisation des réseaux d'AOP. Cependant, une difficulté est la quantification car la grande majorité des AOP donne des informations qualitatives. Ceci ne doit pas empêcher de les utiliser, avec d'autres données quantitatives comme les mesures d'exposition, les marqueurs

biologiques ainsi que les données des tests réglementaires. Dans l'évaluation de risque, ils pourront fournir des explications causales bien souvent manquantes.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Bibliographie

- [1] Marano F, Barouki R, Zmirou D. *Toxique ? Santé et environnement : de l'alerte à la décision*. Paris, Buchet Chastel, 2015.
- [2] Vinken M, Knapen D, Vergauwen L, Hengstler J.G, Angrish M, Whelan M. Adverse outcome pathways: a concise introduction for toxicologists, *Arch Toxicol*. 2017 ; 91 : 3697-3707.
- [3] NRC. Toxicity testing in the 21th century : a vision and a strategy. The National Academic Press ; Washington DC, USA : 207.
- [4] <http://aopkb.org>
- [5] <http://aopwiki.org>
- [6] Wang C.C, Lin Y.C, Wang S.S, Shih C, Lin Y.H and Tung C.W. SkinSensDB : a current database for skin sensitization assays . *J. cheminform*,2017,9:5.
- [7] Burden N, Sewell F, Andersen M.E, Boodis A, Chipman J.K, Cronin M.T.D, Hutchinson T.H, Kimber I and Whelan M, 2015, *J.Appl Toxicol* 35 :971-975.
- [8] Browne P, Noyes P.D, Casey W.M and Dix D.J, Application of Adverse Outcome Pathways to US EPA's endocrine disruptor screening program. 2017, <https://doi.org/10.1289/EHP1304>
- [9] OCDE, Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Paris 2013, 9-20.
- [10] Jeong J and Choi J, Use of adverse outcome pathways in chemical toxicity testing: potential advantages and limitations. *Environmental Health and Toxicology*, 2018, 33 : 1-6.

ÉTUDES D'INTERACTION GÈNE-ENVIRONNEMENT : DÉFIS ET OPPORTUNITÉS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2018

Fruit d'un atelier de travail du 64^e Congrès annuel de l'*American Society of Human Genetics*, cet article expose les difficultés de la recherche dans le domaine très prometteur des interactions entre facteurs de susceptibilité génétique et facteurs de risque environnementaux. Balayant les besoins des investigateurs, il montre que de nombreux outils déjà développés ou en cours d'acquisition peuvent être utilisés pour des études d'interaction. La difficulté réside plus dans leur choix et la pertinence de leur assemblage.



4. FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

Les études d'association pangénomique par génotypage à haut débit (*genome-wide association studies* – GWAS) ont mis en évidence des milliers de régions chromosomiques (locus) associées à des maladies multifactorielles. Cette approche « agnostique » (sans hypothèse *a priori*) n'est pas conçue pour identifier le variant génétique causal qui influence le risque de maladie et explique l'association (porté par l'un des gènes du locus ou par un gène distant régulant le niveau d'expression du variant génotypé), mais elle met sur la piste de nombreux gènes auparavant non suspectés d'être impliqués dans des maladies et dynamise la recherche d'interactions gène-environnement.

Les promesses portées par la découverte de nouvelles interactions sont nombreuses : avancées dans la compréhension des mécanismes biologiques conduisant à une maladie complexe, développement de meilleurs modèles prédictifs de ces maladies, identification de sous-groupes de popula-

Mécanisme d'action - Epigénétique et environnement

tions à haut risque sur la base d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux pour des actions préventives ciblées, etc., y compris la détection d'autres loci de susceptibilité génétique par une meilleure prise en compte des effets modificateurs de facteurs environnementaux dans les GWAS.

Toutes les branches de l'épidémiologie, et pas uniquement l'épidémiologie génétique, sont appelées à intégrer de plus en plus à leurs travaux des analyses d'interaction gène-environnement (GxE). Pourtant, malgré l'enthousiasme pour ce champ de recherche, les histoires à succès restent rares. L'une des plus marquantes à ce jour est la découverte de l'interaction entre un variant de la N-acétyltransférase-2 (NAT2) et l'exposition au tabac dans le cancer de la vessie. En s'appuyant sur cet exemple, plusieurs exigences émergent pour des études GxE à grande échelle chez l'homme.

BESOINS ET MOYENS

Une étude conçue pour rechercher une interaction GxE doit disposer d'une puissance statistique nettement supérieure à celle d'une étude visant à examiner uniquement les effets d'un facteur génétique ou environnemental. Tenant compte des comparaisons multiples, l'échantillon requis pour détecter des associations dans une étude GxE à l'échelle du génome peut atteindre une taille démesurée. Différentes méthodes permettant des gains de puissance statistique ont été développées en alternative aux tests d'interaction GxE traditionnels à partir d'un échantillon cas-témoins (test d'interaction à partir d'un échantillonnage cas-seul, méthodes bayésiennes, approche cas-parent, tests conjoints, approche en deux étapes avec filtrage), tandis que d'autres sont plus appropriées à des études sur des variants génétiques rares. Quelques méthodes ont par ailleurs été élaborées pour des analyses quantitatives ou tenant compte de la variation d'une exposition dans le temps. Face au choix des méthodes et outils informatiques, il revient au chercheur de sélectionner les plus appropriés en fonction de considérations relatives à l'objet et au cadre de ses recherches. Les auteurs de l'article mettent en garde contre la tentation de multiplier les méthodes analytiques pour traiter les données : la probabilité d'obtenir des résultats significatifs s'en trouve augmentée,

mais il s'agit clairement d'une stratégie biaisée qui favorise l'émergence de fausses associations.

Le besoin d'informations relatives à la fonction des gènes et aux voies métaboliques peut être partiellement comblé par des bases de données publiques comme *Encyclopedia of DNA Elements* (ENCODE), *Epigenomics Roadmap*, *Genotype-Tissue Expression* (GTEx) et *Cancer Genome Atlas* (TCGA), aucun projet ne fournissant toutefois d'information sur l'influence d'expositions environnementales. Les hypothèses d'interactions GxE peuvent également être alimentées par la science des « omiques » (métabolomique, protéomique, épigénomique, etc.) qui génère une abondante matière pour la recherche, ainsi que par de nouveaux modèles *in vitro* ou murins (populations de souris enrichies en variants génétiques pour mimer la diversité des populations humaines). Ces modèles peuvent aussi être exploités lorsque les études de réplication dans des populations humaines sont particulièrement difficiles en raison de la rareté d'une maladie, d'un variant génétique ou d'une exposition, ou du fait du niveau de sophistication de la méthode analytique. Si la modélisation est très utile pour la validation et l'éclairage mécanistique, l'extrapolation à l'homme demeure toutefois délicate.

LA MESURE DE L'EXPOSITION

Les études GxE requièrent des méthodes de mesure de l'exposition de grande qualité, toute erreur de classement entravant la mise en évidence d'une interaction. Le versant « expositions environnementales » d'une étude GxE est le plus complexe des deux : outre la nature de l'exposition elle-même (physique, chimique, biologique ou psychosociale), il doit appréhender tous les facteurs susceptibles d'influencer le risque de maladie, dont la fenêtre temporelle et la durée de l'exposition, ainsi que, pour une substance, sa voie d'entrée et son devenir dans l'organisme (distribution dans les tissus cibles, métabolisme, excrétion).

De nouveaux moyens technologiques développés dans le champ de l'exposome peuvent servir à générer des données d'exposition externe (capteurs individuels, outils connectés, systèmes d'informations géographiques) et internes (technologies omiques). Lesquels sont les plus appropriés à la détection d'interactions GxE ? Les plus efficaces pour augmenter la puissance statistique ? Comment les intégrer à des études à

large échelle ? L'acquisition de données peut-elle se concentrer sur un sous-échantillon (mesures répétées d'un biomarqueur, exploration omique approfondie) puis être extrapolée à une population plus vaste ? Ces questions et d'autres soulevées dans cet article restent à résoudre.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Mc Allister K, Mechanic LE¹, Amos C, *et al.* Current challenges and new opportunities for gene-environment interaction studies of complex diseases. *Am J Epidemiol* 2017 ; 186 : 753-761.

doi : 10.1093/aje/kwx227

¹ Genomic Epidemiology Branch, Epidemiology and Genomics Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, Bethesda, États-Unis.

PERSPECTIVE D'UTILISATION DES DONNÉES OMIQUES EN ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES : DU CONCEPT VERS L'OPÉRATIONNALITÉ

Nathalie Bonvallot,
Arthur David

Univ Rennes 1, EHESP, Inserm,
IRSET

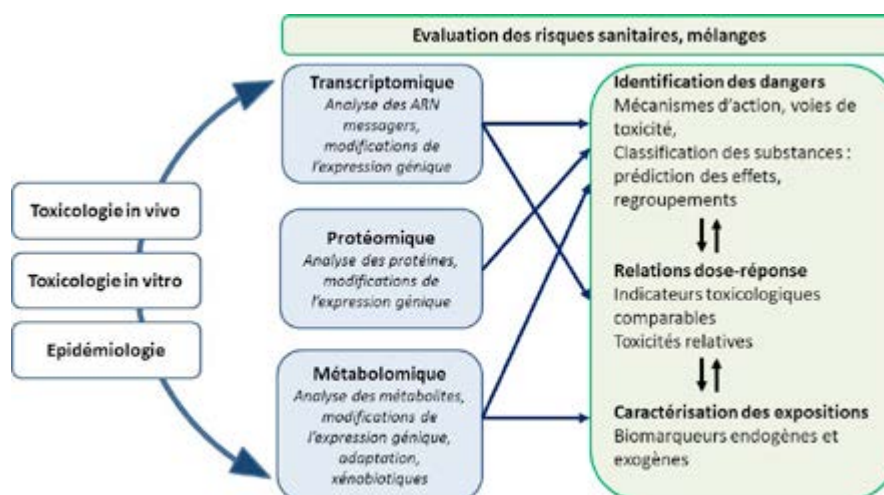
De l'étude de l'expression génique à celle du métabolisme, les disciplines omiques, se sont largement développées ces dernières années et peuvent dorénavant apporter des informations plus exhaustives pour l'évaluation des risques sanitaires, en particulier pour la classification et le regroupement des substances, l'identification des modes d'action, la construction de toxicités relatives, mais aussi pour mieux caractériser l'exposome chimique. Bien qu'il subsiste encore des challenges analytiques et méthodologiques, ces données omiques commencent déjà à être utilisées pour produire des valeurs de référence et pourront être intégrées aux approches réglementaires.

En science de la vie, la racine « ome » se réfère aux approches holistiques¹. L'idée de base des disciplines omiques consiste à appréhender la complexité du vivant dans son ensemble, au moyen de méthodes les moins restrictives possibles sur le plan descriptif. Elles permettent de caractériser les molécules à différents niveaux d'organisation biologiques traduisant des structures, des fonctions ou des dynamiques fondamentales de l'organisme vivant – transcriptome (expression/régulation génique), protéome (protéines), métabolome (métabolites), lipidome (lipides), microbiome (microbiote) – en vue de comparer des groupes d'individus. Les profils d'expression génique, de protéines, de métabolites ou de lipides ainsi identifiés dans des échantillons seront, dans la suite de cette

¹ Initialement, le terme génomique pour « science qui étudie le génome », a été introduit dans le vocabulaire scientifique à partir du moment où l'on a su séquencer le génome (1995 pour un génome bactérien). L'étymologie provient des termes « génome » et « génétique », génome étant lui-même une association des termes « gène » et « chromosome », proposé dès 1920 en Allemagne. À la fin du xxe siècle, la génomique est rapidement devenue une discipline à part entière dont l'objectif était d'exploiter l'ensemble des données issues du séquençage du génome et de ses profils d'expression (génomique fonctionnelle) (Barouki). Aujourd'hui, on entend par « omiques », l'ensemble de ces disciplines qui permettent d'appréhender la complexité du vivant de manière holistique. Le suffixe « ome » s'adapte parfaitement à ces nouvelles disciplines puisqu'il s'agit dans l'hindouisme ancien de la complétude ou plénitude (son originel à partir duquel l'univers cosmique s'est matérialisé)

synthèse, appelés « signatures omiques ». Les disciplines omiques mettent en œuvre des technologies analytiques haut débit et des méthodes statistiques complexes pour analyser un grand nombre de variables simultanément. Leurs applications sont nombreuses : recherche clinique, pharmacologie et toxicologie, biologie végétale et agronomie, nutrition et sécurité alimentaire, épidémiologie environnementale. Les omiques sont particulièrement prometteuses en évaluation des risques, d'une part car la notion de haut débit permet de générer des données quantitatives massives et pour certaines technologies, à faible coût, et d'autre part car ce sont des approches intégratives qui améliorent rapidement les connaissances mécanistiques des substances chimiques. L'objectif de cette synthèse est de présenter l'intérêt qu'apportent les approches omiques pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques (figure).

Figure 1. Utilisation des omiques en évaluation des risques



Identification des dangers, l'apport des signatures omiques

Jusqu'à maintenant, les données générées par les omiques ont été très utiles pour améliorer les connaissances sur les voies de toxicité altérées par des substances chimiques pouvant entraîner la survenue d'événements de santé délétères (notion d'*adverse outcome pathway*) car elles permettent de fournir des données sur les événements moléculaires précurseurs ou intermédiaires à différentes échelles biologiques [1]. Ces données sont particulièrement utiles pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux mélanges, notamment pour regrouper des substances en fonction de leurs effets. Cette étape est à ce jour très chronophage et souvent limitée à un nombre de substances restreint, peu représentatif des expositions réelles. L'hypothèse de Steiner selon laquelle des substances ayant des signatures transcriptomiques proches auront une toxicité proche [2] a été testée pour différents groupes de substances : des hépatotoxiques (fongicides triazolés, anti-convulsivants, corticostéroïdes ; perfluorés, fibrates) et des perturbateurs endocriniens reprotoxiques (médicaments, fibrates, fongicides entre autres) qui ont ainsi été regroupés grâce à leurs profils d'expression génique [3, 4]. D'une autre manière, la protéomique a montré des voies d'activation communes chez l'homme pour des pesticides de familles chimiques différentes (triazolés, dicarboximides et imidazolés) [5]. Ces éléments sont en faveur d'une meilleure intégration des signatures omiques pour décloisonner les groupes de substances pris en compte dans l'évaluation des risques des mélanges. Aujourd'hui c'est chose faite avec TOXsign, qui permet le dépôt en ligne et le stockage des signatures omiques générées par la communauté scientifique. À ce jour, plus de 700 projets correspondant à plus de 400 composés et

8 000 signatures sont disponibles pour faciliter leur exploitation. Cette base a vocation à être élargie à l'ensemble des signatures omiques [6].

Évaluation des relations dose-réponse, des benchmark doses aux facteurs de toxicité relative

Les travaux ont jusqu'à maintenant permis de montrer l'apport de la transcriptomique pour la construction de « benchmark dose » [7, 8], indicateur toxicologique servant de point de départ à la construction de valeurs toxicologiques de référence. La benchmark dose est la dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori*, estimée à partir de la modélisation de la relation dose-réponse. De plus, le fait de pouvoir générer des données reproductibles à moindre coût permet aux omiques de favoriser les approches comparatives de toxicité, utile pour étudier les mélanges. Par exemple, les modèles d'additivité pourraient correctement prédire le potentiel de toxicité relatif des phtalates les uns par rapport aux autres à partir de données d'expression génique [9]. De plus, les profils transcriptomiques pulmonaires de souris exposées à des hydrocarbures aromatiques polycycliques pris individuellement pourraient également prédire la toxicité de mélanges plus complexes [10]. La nouveauté en 2018 concerne un outil open source prometteur, DRomics (package R), qui permet, à partir de données omiques multiples, d'identifier le meilleur modèle de courbe dose-réponse pour générer des benchmark doses pour l'évaluation des risques environnementaux [11].

Caractérisation des expositions, biomarqueurs, métabolomique et exposome

En 2017, les académies de sciences, ingénierie, et médecine américaines pointaient le développement, entre autres, des analyses non ciblées de type métabolomique en expologie et en épidémiologie et recommandaient de participer à l'effort d'intégration de ces différentes données [12]. En effet, la métabolomique peut être considérée comme très prometteuse pour la caractérisation à la fois de biomarqueurs d'effet et d'exposition des populations humaines. Une revue de littérature récente sur des populations exposées à des composés chimiques dans différents contextes (sites pollués, alimentation, travail) a montré que l'exposition chimique était associée à la modification de nombreuses voies métaboliques, et que les signatures métaboliques endogènes présentaient des profils proches pour certains groupes : métaux lourds et HAP, composés chlorés persistants ou non, phtalates par exemple [13]. Toutefois, des limites importantes associées notamment à l'identification des métabolites, qu'ils soient endogènes ou qu'ils proviennent des contaminants de l'environnement, ainsi qu'à la sensibilité analytique pour détecter des métabolites présents à l'état de trace dans les matrices biologiques complexes restent encore à surmonter afin de pouvoir bénéficier pleinement des avantages de cette approche [14]. Enfin, cette année, une application du concept d'exposome a été testée expérimentalement pour améliorer l'évaluation des risques et des impacts associés aux expositions industrielles : en plus de la contamination de l'environnement et de la proximité aux sites industriels, les habitudes alimentaires, le statut socio-économique et la variabilité du métabolisme ont été identifiés comme des déterminants importants du neurodéveloppement des enfants dans ces contextes [15]. Une application de la métabolomique a été réalisée dans le cadre du projet européen EXPOsOMICS pour estimer les effets de la pollution de l'air générée par le trafic automobile dans les villes de Londres et Barcelone sur la composition du métabolome sanguin. Cette étude a permis de mettre en avant, entre autres, une association entre les concentrations en NO₂ et une perturbation de la voie de l'acyl-carnitine qui est associée aux maladies cardio-vasculaires [16].

Du côté des institutions et de la régulation

Le centre européen pour l'écotoxicologie et la toxicologie des produits chimiques (ECETOC) est déjà actif sur cette question depuis une décennie (organisation de workshops en 2010, 2013). Fin 2017, il recommandait de développer les bonnes pratiques de laboratoire en vue de mieux standardiser la collecte, le stockage et la conservation des données, et considérait qu'il n'était pas encore possible d'utiliser les omiques en routine dans la réglementation, et que la construction de valeurs sanitaires nécessitait encore beaucoup d'efforts de recherche [17]. Les recommandations émises par l'EFSA fin 2018 considèrent également la standardisation des données comme nécessaire pour utiliser les omiques en routine dans les procédures réglementaires d'évaluation des risques, néanmoins elles vont plus loin et donnent des perspectives concrètes à court et moyen terme grâce aux initiatives internationales maintenant nombreuses [18] :

- Pour les valeurs de référence : dans la proposition de doses critiques, en prenant soin de poursuivre les recherches sur la sensibilité des approches omiques par rapport aux approches classiques et les phénomènes d'adaptation versus toxiques ; et pour l'amélioration des facteurs d'incertitude interspèces (meilleure connaissance de la variabilité interspèces et de pertinence des transpositions animal - homme) ;
- Pour les signatures omiques à utiliser en évaluation des risques : l'association de la transcriptomique à la métabolomique permet à la fois une couverture élevée du génotype et du phénotype et ainsi une bonne pertinence biologique ; la métabolomique permet de plus de mesurer à la fois les métabolites endogènes ou provenant des contaminants de notre environnement.

Ainsi, bien qu'il subsiste encore des challenges analytiques et méthodologiques, les données omiques commencent à être utilisées pour produire des valeurs de référence et pourront dans le futur être intégrées aux approches réglementaires.

Liens d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

Bibliographie

- [1] Brockmeier EK, Hodges G, Hutchinson TH. The role of omics in the application of adverse outcome pathways for chemical risk assessment. *Toxicol Sci.* 2017;158:252-262.
- [2] Steiner G, Suter L, Boess F et al. Discriminating different classes of toxicants by transcript profiling. *Environ Health Persp.* 2004;112:1236-1248.
- [3] Martin MT, Brennan RJ, Hu W et al. Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicol Sci.* 2007;97:595-613.
- [4] Darde T, Lecluze E, Becker E et al. ChemPSy: identification, classification and prioritization of novel endocrine disruptors by integrating massive toxicogenomics datasets. *Rencontres scientifiques de l'Anses.* 14/11/2016.
- [5] Kongsbak K, Vinggaard AM, Hadrup N, Audouze K. A computational approach to mechanistic and predictive toxicology of pesticides. *ALTEX.* 2014;31:11-22.
- [6] Darde TA, Gaudriault P, Beranger R, et al. TOXsIgN: a cross-species repository for toxicogenomic signatures. *Bioinformatics.* 2018:1-7.

- [7] Thomas RS, Wesselkamper SC, Wang NCY et al. Temporal concordance between apical and transcriptional points of departure for chemical risk assessment. *Toxicol Sci.* 2013; 134:180-194.
- [8] Farmahin R, Williams A, Kuo B et al. Recommended approaches in the application of toxicogenomics to derive points of departure for chemical risk assessment. *Arch Toxicol.* 2017;91:2045-2065.
- [9] Hannas BR, Lambright CS, Furr J et al. Genomic biomarkers of phthalate-induced male reproductive developmental toxicity: a targeted RT-PCR array approach for defining relative potency. *Toxicol Sci.* 2012;125:544-557.
- [10] Labib S, Williams A, Kuo B, Yauk CL, White PA, Halappanavar S. A framework for the use of single-chemical transcriptomics data in predicting the hazards associated with complex mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Arch Toxicol.* 2017;91:2599-2616.
- [11] Larras F, Billoir E, baillard V et al. DRomics: a turnkey tool to support the use of the dose-response framework for omics data in ecological risk assessment. *Environmental Science and Technology.* 2018. doi: 10.1021/asc.est.8b04752.
- [12] *Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations.* The National Academies Press, 2017. doi: 10.17226/24635.
- [13] Bonvallet N, David A, Chalmel F et al. Metabolomics as a powerful tool to decipher the biological effects of environmental contaminants in humans. *Curr Op Toxicol.* 2018;8:48-56.
- [14] Chetwynd AJ, David A. A review of nanoscale LC-ESI for metabolomics and its potential to improve the metabolome coverage. *Talanta*, 2018, 182 :380-390
- [15] Sarigiannis DA, Karakitsios SP. Addressing complexity of health impact assessment in industrially contaminates sites via the exposome paradigm. *Epidemiol Prev.* 2018;42(5-6):S1:37-48.
- [16] Van veldhoven K, Kiss A, Keski-Rahkonen P et al. Impact of short-term traffic-related air pollution on the metabolome – Results from two metabolome-wide experimental studies. *Envi Int.* 2019; 123:124-131.
- [17] Buesen R, Chorley BN, da Silva Lima B et al. Applying omics technologies in chemicals risk assessment: report of an ECETOC workshop. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;91:S3-S13.
- [18] Aguilera J, Aguilera-Gomez M, Barrucci F et al. EFSA scientific colloquium 24 – omics in risk assessment: state of the art and next step. 2018. *EFSA Event Report.* doi: 10.2903/sp.efsa.2018.EN-1512.

EXPOSOME ET AOP : DEUX CONCEPTS À CONJUGUER POUR MIEUX COMPRENDRE LES EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT CHIMIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

L'intégration du concept d'*adverse outcome pathways* (AOP) à celui de l'exposome peut faire progresser la compréhension des liens mécanistiques entre expositions chimiques et maladies selon les auteurs de cet article, qui énoncent les opportunités et difficultés de leur rapprochement.

Durant la dernière décennie, l'approche « exposome » a surtout été considérée pour ce qu'elle pouvait apporter à l'épidémiologie et à l'étude des effets d'expositions cumulées, tandis que le concept d'AOP émergeait en toxicologie, répondant aux besoins d'organiser les données générées sur une substance par différentes méthodes (*in vitro*, *in silico* et *in vivo*) et

d'identifier celles, potentiellement les plus dangereuses, à évaluer prioritairement. Après une phase initiale d'évolution dans des champs séparés, l'exposome et l'AOP – tous deux largement acceptés, abondamment discutés mais peu traduits en termes d'applications pratiques – gagneraient à se rejoindre pour la suite de leurs développements.

QUE PEUT APPORTER L'AOP À L'EXPOSOME ?

L'exposome inclut l'ensemble des expositions « vie entière » à des substances exogènes (polluants environnementaux) et endogènes (résultant de processus métaboliques, inflammatoires, oxydants, infectieux, etc.). L'environnement chimique interne variant constamment sous l'effet de la pression externe, des réponses biologiques, de l'activité du microbiote, de l'avancée en âge, des événements pathologiques, etc., il est impossible de le capturer. Mais il peut être ponctuellement caractérisé par la mesure à un moment donné des substances présentes dans un milieu biologique.

Du point de vue de la recherche étiologique, trois questions se posent : quoi mesurer ? Où ? Quand ?

Les deux dernières semblent relativement simples à résoudre par rapport à la première. Le sang dans lequel circule un grand nombre de substances exogènes et endogènes paraît plus informatif que l'urine ou des compartiments tissulaires. Des échantillons de sang sont collectés dans la plupart des études de cohortes et une très petite quantité suffit pour la biosurveillance. Une séquence temporelle de « photographies » de l'exposome bien avant la survenue d'une maladie peut être obtenue en effectuant des analyses à des moments critiques du développement (dès la naissance à partir de sang du cordon, puis durant l'enfance et la puberté). L'exposome sanguin peut par ailleurs contenir des traces d'expositions passées difficiles à reconstituer autrement. Cependant,

bien que d'importantes avancées aient déjà été réalisées en termes de méthodes analytiques, seule une fraction minime des milliers de composés chimiques présents peut être identifiée. L'exploration de l'exposome est appelée à progresser avec le développement des méthodes « omiques » (transcriptomique, protéomique, métabolomique, adductomique, épigénomique), mais à quoi s'intéresser ? Comment distinguer le biomarqueur d'un dommage cellulaire annonciateur d'une maladie d'un signal témoignant d'un épiphénomène sans conséquence ou d'une réponse adaptative ? Les études d'association pan-exposome (*exposome-wide association studies* – EWAS) peuvent relier un profil à un état pathologique, mais leur nature non ciblée limite la possibilité de distinguer les principaux acteurs de l'association au sein du mélange de stressors (chimiques mais aussi psychosociaux et liés au

mode de vie) qui agissent conjointement pour produire un effet.

L'AOP peut permettre d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes en œuvre. Son objet est la séquence d'événements biologiques déclenchée par l'interaction d'une substance avec sa cible moléculaire, des événements initiaux (*molecular initiating events* [MIE]) aux effets néfastes (*adverse outcomes* [AO]) en passant par des événements intermédiaires clés (*key events* [KE]) moléculaires, cellulaires et tissulaires. En considérant les données de l'analyse de l'environnement chimique interne sous l'angle de MIE (par exemple adduits à l'ADN) ou de KE (par exemple espèces réactives de l'oxygène) et en les plaçant suivant le schéma de l'AOP, des voies de toxicité peuvent émerger de la multitude des voies potentielles couverte par l'exposome.

DÉFIS À RELEVÉ

Conçu pour structurer les informations toxicologiques en une chaîne de cause à effet, l'AOP offre une représentation linéaire d'une voie de toxicité pour un agent donné. L'adaptation au champ de l'exposome suppose le passage d'une approche « mono-substance » à une approche « mélange ». La complexité peut être réduite en considérant que dans un réseau de voies de toxicité, différents MIE peuvent converger au niveau de KE sur lesquels il convient de se focaliser.

L'élaboration d'AOP quantitatifs constitue un autre défi majeur, la majorité des AOP existants étant des descriptions qualitatives des liens entre événements biologiques. La prise en compte de l'importance de l'exposition, des niveaux de concentration dans le milieu intérieur et des seuils d'effets biologiques, nécessite d'intégrer des facteurs toxicocinétiques et toxicodynamiques complexes, surtout pour les

mélanges pour lesquels les modèles mathématiques restent à développer.

La dimension temporelle de l'exposome est fondamentale. Sur l'horizon d'une vie, la durée d'une exposition et le délai de latence entre le début de l'exposition et la survenue d'une maladie sont des éléments clés pour l'étude du lien de cause à effet. Ce qui appelle la mise au point d'AOP pour la toxicité chronique.

L'intégration de l'AOP à l'exposome nécessite de dépasser de grosses difficultés. C'est aussi l'opportunité d'intensifier la recherche sur cet outil et d'en accélérer le développement dans plusieurs directions.

COMMENTAIRES

Voici un bel exemple de ces articles de prospective qui mettent ensemble deux concepts pour élaborer des scénarios de science-fiction propres à alimenter le moulin de financeurs de la recherche en mal d'idées. Nous sommes bien loin de résultats et avancées scientifiques réels. On pense à une nouvelle déclaration de guerre contre le cancer. Aucune réflexion critique n'est offerte sur les idées invoquées (par exemple sur les questions de confidentialité de données personnelles exhaustives, ou sur la mise en pratique ce qui n'est qu'une vague idée...). On vole vers la victoire en

chantant, sans nous dire que la route va être longue et que l'on arrivera peut-être jamais. Mais les soldats de la science ont-ils besoin de savoir cela ? En bref, le fait est que les différents pays d'Europe ont mis en place de vastes campagnes de collectes de données d'expositions et autres biomarqueurs. On dit ensuite à la population qu'elle devrait être contente, puisqu'elle est « surveillée » (doit-elle s'en réjouir tant que cela ?). Que faire de ces données ? On n'en sait trop rien, en fait. Mais voilà que des États-Unis nous sont venus deux petits mots magiques : exposome et AOP. Que serait actuel-

lement l'épidémiologie sans l'exposome ? Que serait la toxicologie sans les AOP ? Et si on les mettait ensemble ! Ah, le doux chant du progrès... Au moins cette revue aura-t-elle été publiée à temps pour que la Commission

européenne et le Père Noël aient le temps de préparer les cadeaux...

Frédéric Bois

Cette brève est tirée de l'article suivant : Escher BI¹, Hackermüller J, Polte T, *et al.* From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ Int* 2017; 99: 97-106.

doi: 10.1016/j.envint.2016.11.029

¹ Helmholtz Centre for Environmental Research, Leipzig, Allemagne.

COMMENT VA – ET DOIT – ÉVOLUER L'ÉPIDÉMIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 17, numéro 1, Janvier-Février 2018

Fondé sur un symposium du Centre de recherche en épidémiologie environnementale (CREAL) de Barcelone, Espagne, cet article prospectif expose les facteurs clés qui vont façonner le paysage de cette discipline durant les 25 prochaines années. Les auteurs livrent leur réflexion sur la meilleure manière de s'adapter au service de la santé publique.

Un article publié au tournant du XXI^e siècle identifie plusieurs défis pour l'épidémiologie environnementale : l'étude des effets d'expositions multiples et corrélées, la mise en évidence d'effets faibles, l'exploration des liens entre la santé et le changement environnemental global, et le risque que les opportunités offertes par les nouvelles technologies détournent l'attention vers ce qu'il devient possible de faire plutôt que

ce qui doit être fait. Ces défis – auxquels s'ajoute la mesure précise des expositions dans le temps et l'espace – restent d'actualité pour les auteurs de cet article. Plus que jamais, à l'heure de l'accélération du développement technologique et du déferlement des « *big data* », les chercheurs doivent savoir identifier les questions de santé publique prioritaires et utiliser de manière pertinente les outils disponibles.



AXES DE TRAVAIL POUR L'AVENIR

Des forces motrices d'ordre socio-démographique, actuellement en œuvre, vont continuer de transformer notre monde au cours des 25 prochaines années, fournissant à l'épidémiologie de nouvelles questions à résoudre.

L'allongement de la durée de vie s'accompagne de problématiques sanitaires physiques et mentales spécifiques qui vont concerner une fraction de plus en plus importante de la population, les pays les moins développés rejoignant la tendance mondiale. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) indique ainsi que l'espérance de vie est passée de 53 ans en moyenne en 1990 dans le groupe des pays à faible revenu à 62 ans en 2012. Si le processus de vieillissement s'applique à tous, la trajectoire individuelle apparaît très variable, gouvernée par l'interaction complexe de facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux, d'où l'importance d'explorer l'influence d'expositions (qui ont pu avoir lieu tôt dans la vie) sur l'apparition et le cours évolutif des grandes maladies liées à l'âge.

Trois phénomènes vont se combiner pour bouleverser la distribution géographique de la population mondiale : la croissance démographique très inégalement répartie (la proportion de la population vivant en Afrique devrait passer de 16% actuellement à 25 % en 2050 tandis que la proportion des Européens chutera de 10 à 7 %), l'urbanisation (66 % de la population vivra en zone urbaine en 2050 contre 54 % en 2014, l'Inde, la Chine et le Nigeria pesant lourdement dans cette évolution), et les mouvements migratoires attendus

à large échelle. Or, très peu de données sur les expositions environnementales et leurs effets sanitaires existent pour les pays qui connaîtront la plus forte poussée démographique et/ou le plus fort taux d'urbanisation et d'émigration. Cette inégalité de l'information dessert la connaissance scientifique autant que l'objectif d'équité sociale. Les extrapolations à partir d'observations dans les pays les plus riches (concernant les effets de la pollution atmosphérique par exemple) sont hasardeuses, les situations n'étant pas comparables (poids des maladies infectieuses, accès aux services de santé, etc.). En modifiant profondément (à la fois positivement et négativement) les expositions environnementales et les comportements, les déplacements de populations d'une zone rurale vers une zone urbaine ou d'un pays devenu hostile vers un autre plus accueillant, offrent l'opportunité d'expérimentations naturelles pour mieux comprendre l'influence de l'environnement de vie sur la santé, l'écueil étant la reconstruction des expositions passées.

Ces considérations rejoignent les préoccupations occasionnées par le changement climatique qualifié de « plus grande menace sanitaire du XXI^e siècle ». Les effets combinés du réchauffement et des changements démographiques exposeront un nombre croissant de sujets vulnérables au stress thermique. Avec les changements d'affectation des sols, les modifications régionales du climat auront des conséquences sur la sécurité alimentaire et la répartition géographique des maladies à vecteurs. La nécessité d'anticiper pour faire face suppose l'acquisition d'un grand nombre de connaissances.

ÉVOLUTION DES MÉTHODES

Le développement rapide de moyens permettant de générer d'importantes sommes de données sanitaires et/ou environnementales (capteurs individuels, outils connectés, satellites d'observation, technologies omiques, réseaux participatifs, etc.) pourrait faire craindre un rétrécissement du champ d'action des épidémiologistes et des biostatisticiens. À quoi servirait de constituer un échantillon de population pour des analyses statistiques si la population entière peut être observée ?

Au contraire, estiment les auteurs de cet article, la réflexion épidémiologique sera de plus en plus indispensable face à des problématiques de plus en plus complexes et globales. Mais la conception des études doit évoluer. À la place d'une

approche réductionniste consistant à examiner l'effet d'un type d'exposition donné sur un critère sanitaire donné *via* des méthodes d'analyse de régression, il s'agit de développer des approches systémiques offrant la possibilité d'interactions entre expositions de différentes natures, variables biologiques multiples et voies d'évolution (comme l'urbanisation et l'adaptation au changement climatique). L'inflation des données nécessitera l'utilisation de méthodes de sélection des variables, de réduction de dimensions, et la construction de modèles robustes.

Les épidémiologistes de demain devront être familiarisés à la manipulation des *big data*, aux nouvelles méthodes statistiques et au travail en équipe avec des collaborateurs d'autres

disciplines (chercheurs en sciences sociales, informaticiens, biologistes, toxicologues, pathologistes, urbanistes, etc.). Leur formation devra être plus axée sur la mise en œuvre et l'évaluation des interventions. Face à des problématiques mal définies et ambiguës, formuler la bonne hypothèse à tester sera plus compliqué. Ils devront expressément se poser les bonnes questions.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Tonne C¹, Basagana X, Chaix B, *et al.* New frontiers for environmental epidemiology in a changing world. *Environ Int* 2017; 104: 155-62.

doi: 10.1016/j.envint.2017.04.003

¹ Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Barcelone, Espagne.

