

2023

YEAR **BOOK**

Santé et Environnement®

**Pathologies • Contaminants
Milieu de vie • Fondements scientifiques**



Près de 20 articles commentés issus de la littérature internationale
11 synthèses inédites rédigées par les meilleures équipes françaises

**Environnement
& Risques
Santé ERS**

John Libbey
Eurotext

Illustration de couverture : Les enfants indiens jouant, entourés par la poussière, sans protection, Inde
© Tim Gainey/Alamy Banque d'images

Yearbook 2023 est diffusé selon les termes de la licence BY-NC 4.0 du Creative Commons
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.fr>).



Vous êtes libre de :

Partager – copier et redistribuer le matériel sur n'importe quel support ou format.

Adapter – remixer, transformer et créer à partir du matériel.

Le concédant ne peut pas révoquer ces libertés tant que vous respectez les termes de la licence.

Aux termes suivants :

Attribution – vous devez donner le crédit approprié, fournir un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été apportées. Vous pouvez le faire de toute manière raisonnable, mais en aucun cas, suggérant que le concédant vous approuve ou approuve votre utilisation.

Non commercial – vous ne pouvez pas utiliser le matériel à des fins commerciales.

YEARBOOK SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Édition 2023

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Julien Caudeville

Institut national de l'environnement Industriel
et des risques (Ineris)
Verneuil-en-Halatte

Pierre-André Cabanes

EDF - Service des Études médicales
Paris

Agnès Lefranc

Chef du Service Parisien de Santé Environnementale
Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé
Paris

Corinne Mandin

Responsable du laboratoire d'épidémiologie (LEPID)
Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN)
Fontenay-aux-Roses

Francelyne Marano

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

Fabrice Nesslany

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

Jean Simos

Institut de Santé Globale
Université de Genève
Suisse

Fabien Squinazi

Médecin biologiste, ancien directeur du Laboratoire
d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)
Paris

ÉDITORIAL

YearBook 2023

De nombreux sujets sont abordés une fois encore pour cette édition du Yearbook santé environnement 2023, à commencer par la prise de conscience internationale de l'impact potentiel des composés per et polyfluorés, les PFAS. Ils sont qualifiés de polluants éternels car leur structure, composée de liaisons très fortes entre les atomes de fluor et les atomes de carbone, les rend résistants à toute dégradation potentielle. Il est étonnant de constater qu'ils sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années du fait de leurs propriétés chimiques très spécifiques (ex. : revêtements antiadhésifs), malgré la connaissance d'effets sanitaires potentiels. Ce n'est donc que très récemment, au vu de ce caractère persistant, mis en valeur par la démonstration de milieux très pollués, que les autorités sanitaires européennes se sont emparées du sujet pour aller vers une interdiction de leur utilisation.

Un article aborde la difficile question des inégalités environnementales et souligne la nécessité de prendre en compte les inégalités sociales préexistantes dans toutes les interventions sociosanitaires. Les « inégalités environnementales se nourrissent des inégalités sociales : la vulnérabilité sociale pourrait être inversement proportionnelle à la qualité de l'environnement physique ». Ceci s'explique à la fois par un différentiel d'exposition aux nuisances environnementales et par un différentiel de vulnérabilité : à niveau d'exposition équivalent, les conséquences sanitaires seront plus importantes pour les personnes ayant un habitat dégradé, un moindre recours aux soins ou des conditions de travail difficiles.

Ces inégalités sont aussi abordées dans un article traitant plus spécifiquement des conséquences de la précarité énergétique sur la santé (difficultés, voire incapacité à pouvoir chauffer correctement son logement). Cette situation génère un risque accru de mortalité et de morbidité, en particulier chez les personnes vulnérables (personnes âgées, personnes ayant une maladie chronique ou un handicap, etc.). Le changement climatique aura un impact pour ces personnes qui ne pourront garder une température adéquate dans leur logement, également en période de vague de chaleur.

Le changement climatique est aussi abordé indirectement dans un article faisant le point sur la progression de l'ambroisie, plante particulièrement allergisante, en France, et dans un article abordant la question de l'éco-anxiété ou de la solastalgie.

Bonne lecture !

Pierre-André Cabanes

pierre-andre.cabanes@edf.fr

SOMMAIRE

1.

PATHOLOGIES	1
Cancers	3
Maladies infectieuses	11
Maladies mentales et neurologiques	21
Troubles de la reproduction et du développement	31

2.

CONTAMINANTS	35
Perturbateurs endocriniens	37
Phytopharmaceutiques	41
Rayonnements non ionisants - Écrans	51
Autres produits chimiques	59
Micro-organismes & bio contaminants	67

3.

MILIEU DE VIE	71
Changement climatique	73
Pollution atmosphérique	79
Habitat	87
Qualité de l'eau	101
Urbanisme	105

4.

FONDEMENTS SCIENTIFIQUES	111
Mécanisme d'action - Epigénétique et environnement	113
Méthodologie - Biosurveillance	115
Méthodologie - Épidémiologie	123
Concepts	129

1.

PATHOLOGIES

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET RISQUE DE CANCER DU SEIN : DERNIÈRES AVANCÉES

**Thomas Coudon,
Amina Amadou,
Lény Grassot,
Margaux Duboeuf,
Béatrice Fervers,
Delphine Praud
et le groupe XENAIR**

Département Prévention Cancer
Environnement, Inserm U1296
« Radiations : Défense,
Santé, Environnement »,
Centre Léon Bérard, Lyon

thomas.coudon@lyon.unicancer.fr

amadou.amina@lyon.unicancer.fr

delphine.praud@lyon.unicancer.fr

margaux.duboeuf@lyon.unicancer.fr

beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr

Plusieurs études récentes, dont une menée en France sur 21 ans, ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme liée à l'exposition à plusieurs polluants atmosphériques.

État des connaissances

La pollution atmosphérique et le cancer du sein constituent tous deux des problématiques de santé publique prégnantes en France et dans le monde.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Près de 2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein et 685 000 décès sont survenus en 2020 dans le monde. En France, le taux d'incidence standardisé était en augmentation sur la période 1990-2018, passant de 72,8 pour 100 000 habitants à 99,9 pour 100 000 habitants. Il fait partie des cancers dont l'étiologie est la mieux caractérisée. L'augmentation de l'incidence s'explique en partie par l'amélioration des techniques de dépistages. Cependant, la prise en compte des autres facteurs de risque connus (hormonaux et reproductifs, comportementaux ou génétiques) ne permet pas d'expliquer la totalité des cas observés. Près de 37 % des cancers du sein en France sont considérés attribuables aux facteurs de risque établis, tels que l'alcool, le tabac, l'excès de poids, l'alimentation, le manque d'activité physique, les traitements hormonaux ou l'allaitement maternel < 6 mois. Les expositions environnementales, notamment les expositions aux perturbateurs endocriniens, dont plusieurs polluants de l'air, font partie des hypothèses explorées pour expliquer cette augmentation de l'incidence du cancer du sein [1].

La pollution atmosphérique est identifiée comme un fardeau pour la santé publique depuis des décennies. Le mélange complexe de substances retrouvées dans l'air est maintenant reconnu comme une des principales causes de décès prématurés dans le monde et est associé à une perte considérable d'espérance de vie. Au niveau mondial, les études estiment que cette perte d'espérance de vie est supérieure à celle liée à la consommation de tabac ou d'alcool. En France, le rapport de Santé publique France de 2021 estimait qu'annuellement environ 40 000 décès étaient attribuables à l'exposition aux particules fines (PM_{2,5}) et 7 000 à l'exposition au dioxyde d'azote (NO₂). Concernant l'espérance de vie à 30 ans, cette étude estimait que l'exposition au PM_{2,5} et le NO₂ entraînaient une diminution de respectivement 7,6 mois et 1,6 mois. Le lien entre cancer et pollution atmosphérique a, quant à lui, été formellement établi en 2013 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Celui-ci a classé la pollution de l'air extérieur en tant que mélange, particules et gaz d'échappement des moteurs diesel, comme cancérogène pour l'homme (groupe 1), avec des preuves suffisantes d'un lien de causalité avec le cancer du poumon. D'autres agents contenus dans ce mélange ont précédemment été classés cancérogènes certains pour l'homme, tels que les polychlorobiphényles (PCB), le benzo[a]-pyrène (BaP), les dioxines et le cadmium.

En 2013, le CIRC avait conclu que les preuves d'un lien entre pollution atmosphérique et risque de cancer du sein étaient limitées. En effet, les études épidémiologiques menées sur le sujet ont dû faire face à plusieurs difficultés. Tout d'abord, la force de l'association entre pollution de l'air et cancer du sein étant faible (en comparaison à d'autres facteurs de risque tels que les facteurs hormonaux ou l'alcool), il est nécessaire de suivre un grand nombre d'individus (plusieurs milliers) pour permettre une puissance statistique suffisante. Ensuite, en raison du temps de latence du cancer, il est important de disposer de données d'expositions précises sur le long terme (*a minima* plusieurs années avant sa survenue). Enfin, l'exposition de la population sur une très longue période peut fortement varier (mobilités géographiques individuelles, variations de la concentration des polluants).

Projet XENAIR, 6 ans de recherche

Pour répondre à ces enjeux méthodologiques, le Centre Léon Bérard, en collaboration avec cinq partenaires (Institut Gustave Roussy, Université de Bordeaux, École centrale de Lyon, INERIS et Université de Leicester), a mené le projet XENAIR, avec le soutien de la fondation ARC (Association pour la recherche sur le cancer). Le projet XENAIR visait à étudier l'hypothèse d'une association entre le risque de cancer du sein et une exposition chronique à de faibles doses de polluants atmosphériques ayant des propriétés xénoestrogènes (dioxines, cadmium [Cd], BaP, PCB) ainsi que des polluants auxquels la population française est exposée quotidiennement (les particules [PM₁₀ et PM_{2,5}], le NO₂ et l'ozone [O₃]). Il s'agissait d'une étude cas-témoins (5 222 cas ; 5 222 témoins appariés) nichée dans la cohorte E3N (cohorte prospective, nationale, d'environ 100 000 femmes françaises affiliées à la Mutuelle générale de l'Éducation nationale).

Les objectifs spécifiques étaient :

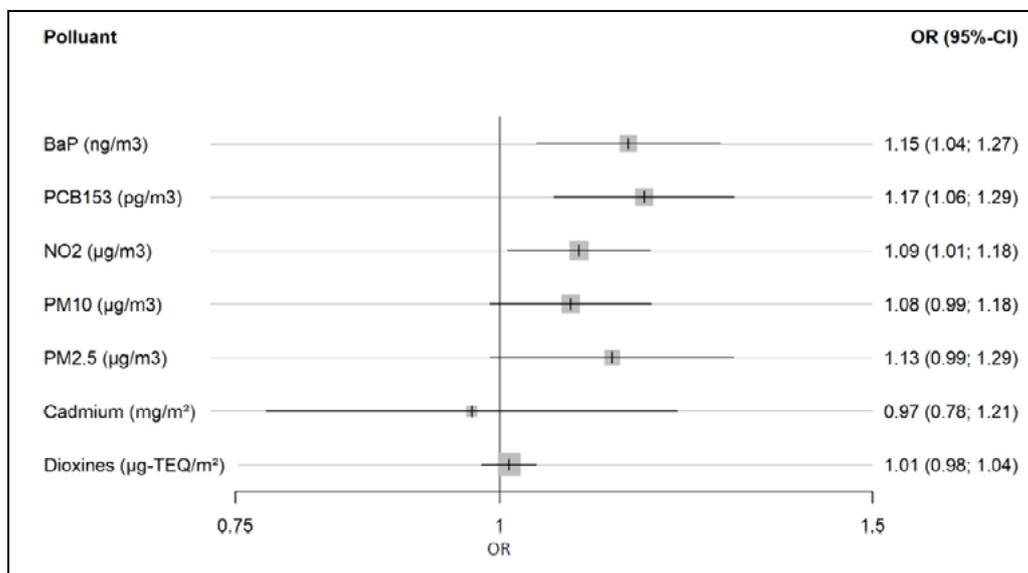
- estimer les expositions entre 1990 et 2011 à une échelle spatiotemporelle fine, avec des méthodes novatrices ;
- estimer le risque de cancer du sein associé à l'exposition aux dioxines, Cd, BaP, PCB, PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ et O₃ ;
- étudier les interactions gènes-environnement pour avoir une meilleure compréhension des susceptibilités individuelles, des effets de la pollution de l'air sur les modifications épigénétiques.

Les résultats finaux du projet XENAIR ont été présentés lors d'un webinaire en octobre 2022. Ils montrent une diminution notable des expositions à l'adresse résidentielle, sur 20 ans, pour tous les polluants sauf l'O₃. Les baisses de concentration observées, sur la période 1990-2011, sont de - 83 % pour le PCB153, - 82 % pour les dioxines, - 64 % pour le cadmium, - 52 % pour le BaP, - 46 % pour les PM_{2,5}, - 42 % pour les PM₁₀, - 36 % pour les NO₂ et - 5 % pour l'O₃. À noter, cependant, que l'exposition des femmes sur la période d'étude reste largement au-dessus des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, mises à jour en 2021, pour le NO₂, les PM₁₀ et les PM_{2,5}.

Les résultats mettent en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition chronique à 5 des 7 polluants de l'air étudiés et le risque de cancer du sein (figure 1) :

- NO₂ : OR (odds ratio) = 1,09 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,01-1,18 pour une augmentation de 17,8 µg/m³ d'exposition moyenne [2] ;
- PM₁₀ : OR = 1,08 (IC : 0,99-1,18) pour une augmentation de 10 µg/m³ d'exposition moyenne ;
- PM_{2,5} : OR = 1,13 (IC : 0,99-1,29) pour une augmentation de 10 µg/m³ d'exposition moyenne ;
- BaP : OR = 1,15 (IC : 1,04-1,27) pour une augmentation de 1,42 ng/m³ d'exposition cumulée [3] ;
- PCB153 : OR = 1,19 (IC : 1,08-1,31) pour une augmentation de 55 pg/m³ d'exposition cumulée [4].

Figure 1. Association entre l'exposition aux polluants de l'étude XENAIR et le risque de cancer du sein dans la cohorte E3N, France (1990-2011).



Aucune association n'a été mise en évidence pour le Cd et les dioxines. Les analyses sont en cours pour l'exposition à l'O₃. Les analyses ont estimé un risque élevé chez les femmes ayant été exposées pendant leur transition ménopausique pour le BaP et le PCB153, deux polluants classés comme perturbateurs endocriniens [3, 4]. Un modèle mixte à classes latentes qui tient compte des trajectoires individuelles d'exposition entre 1990 et la date index, a été développé. Une augmentation du risque de cancer du sein pour les trajectoires d'exposition aux PCB153 les plus élevées a été retrouvée. Les résultats sont en cours d'analyses pour les autres polluants. L'analyse d'interaction gènes-environnement a été réalisée afin d'estimer si l'association entre risque de cancer du sein et exposition aux NO₂, PM₁₀, PM_{2,5} pourrait être modulée par des polymorphismes génétiques du métabolisme des xénobiotiques. Ces résultats sont encore en cours d'analyses.

Conclusions et perspectives

En raison de la période de latence entre l'exposition et l'apparition du cancer et la multiplicité des expositions, l'étude des effets cancérigènes des polluants est complexe et nécessite la mise en place d'études observationnelles de grande envergure, disposant de données d'expositions fines sur un temps long. Cependant, les preuves des effets sur la santé humaine des expositions à ces polluants sont en augmentation. Les résultats des études récentes semblent confirmer l'existence d'une relation entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique, plus particulièrement au dioxyde d'azote, et l'incidence du cancer du sein. En effet, les résultats de l'étude XENAIR sont concordants avec une méta-analyse publiée en 2023 [5], qui rapporte une association entre une exposition croissante de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 et un risque accru de cancer du sein (OR = 1 015, IC : 1 003-1 028).

L'étude XENAIR a également permis d'identifier un certain nombre d'enjeux méthodologiques et hypothèses de recherche qui sont en cours d'investigation pour poursuivre l'avancée des connaissances sur les liens entre exposition à la pollution de l'air et risque de cancer :

- reconstituer le plus finement/précisément les expositions pour limiter les biais (résolution spatio-temporelle fine), ce qui implique de connaître les expositions à la pollution de l'air extérieur aux adresses résidentielles, professionnelles mais également durant les mobilités quotidiennes qui peuvent être des moments de fortes expositions. Il est aussi important d'estimer les expositions dans une approche « vie entière » permettant notamment de considérer les périodes de sensibilités critiques spécifiques au développement du cancer du sein ;
- prendre en compte l'exposition simultanée à plusieurs polluants de l'air et les corrélations/interactions entre les polluants atmosphériques, en utilisant des approches statistiques multipolluants, permettant d'estimer le risque associé à l'exposition combinée et corrélée à des polluants multiples ;
- considérer l'influence de la composition chimique des PM, en partie déterminée par les secteurs qui les émettent, permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action des particules et également de jouer un rôle important dans les effets sanitaires observés.

En conclusion, ces résultats indiquent qu'une amélioration de la qualité de l'air serait un levier pour contribuer à la prévention du cancer du sein. Ces enjeux de la qualité de l'air requièrent des politiques publiques ambitieuses de réduction des émissions au niveau collectif (réglementations, accompagnement des entreprises, etc.) mais aussi individuel, contribuant notamment à inciter à faire évoluer certains comportements (mobilité peu émettrice, mode de chauffage et isolation performants, etc.).

Références

- [1] White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air pollution and Breast Cancer: A Review. *Curr Epidemiol Rep* 2018 ; 5 : 92-100.
- [2] Amadou A, Praud D, Coudon T, *et al.* Long-term exposure to nitrogen dioxide air pollution and breast cancer risk: A nested case-control within the French E3N cohort study. *Environ Pollut* 2022 ; 317 : 120719.
- [3] Amadou A, Praud D, Coudon T, *et al.* Risk of breast cancer associated with long-term exposure to benzo[a]pyrene (BaP) air pollution: Evidence from the French E3N cohort study. *Environ Int* 2021 ; 149 : 106399.
- [4] Deygas F, Amadou A, Coudon T, *et al.* Long-term atmospheric exposure to PCB153 and breast cancer risk in a case-control study nested in the French E3N cohort from 1990 to 2011. *Environmental Research* 2021 ; 195 : 110743.
- [5] Praud D, Deygas F, Amadou A, *et al.* Traffic-related air pollution and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancers (Basel)* 2023 ; 15 : 927.

EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET RISQUE DE CANCER DU SEIN : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE

Analyse rédigée par Julien Caudeville - Volume 21, numéro 1, Janvier-Février 2022

Un total de 37 études incluses dans une revue systématique montre que l'exposition aux pesticides organochlorés, aux phtalates, aux métaux lourds et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques est associée à un risque accru de cancer du sein. Des études supplémentaires sont requises pour déterminer si ces associations doivent être considérées causales.

Cette étude avait pour objectif d'étudier l'association entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et le risque de cancer du sein. Une revue systématique a été menée à partir des bases de données Cochrane Library, LILACS, Livivo, PubMed et Science Direct. Basée sur la stratégie « Population, exposition, comparaison et effets » (PECO), cette revue cherche à répondre à la question suivante : « L'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens est-elle associée à un risque accru de cancer du sein ? ». L'analyse intègre les études observationnelles évaluant l'association entre l'exposition humaine aux PE et le risque de cancer du sein sans aucune restriction de langue ou de période de publication. Au total, 37 études ont été retenues. Seules les études évaluant l'exposition aux PE par la mesure de l'imprégnation biologique (sang et urine) des participants ont été incluses. Ont été exclues de l'analyse, les synthèses, éditoriaux et études de cas, et les études *in vitro* ou animales. Les biais potentiels associés aux résultats des études ont été évalués individuellement à l'aide de l'outil *Office of Health Assessment Translation* (OHAT) du *National Toxicology Program*. Parmi ces études, 34 (91,9 %) ont été classées comme présentant un faible risque de biais (essentiellement de recrutement et de confusion pour les autres études). Les études ont été principalement publiées au cours des cinq dernières années et aux États-Unis.

Les pesticides organochlorés et les métaux lourds sont les substances PE les plus fréquemment évaluées, représentant respectivement 79 % et 22 % des études. Le bisphénol A, les composés organiques fluorés, les phtalates, les parabènes et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont également été souvent analysés. L'exposition à la plupart des PE évalués était associée à un risque accru de cancer du sein. La plupart des études ($n = 32$; 86,5 %) ont ajusté les mesures d'association entre l'exposition aux PE et le risque de cancer du sein aux facteurs de risque établis pour le développement du cancer du sein, tels que l'âge, l'indice de masse corporelle, l'âge des premières règles, les antécédents familiaux de cancer du sein, de l'allaitement, du tabagisme et de la consommation d'alcool.

Les résultats de cette revue systématique indiquent une association entre l'exposition aux polychlorobiphényles (PCB), aux métaux lourds, aux organochlorés, aux retardateurs de flamme et aux HAP et un risque accru de cancer du sein. En revanche, l'exposition au retardateur de flamme bromé (BDE 71, organochloré) et au phtalate monobenzyle (MBzP) est négativement associée au risque de cancer du sein.

L'analyse par congénère pour la famille des PCB est intéressante : une association particulièrement élevée est retrouvée avec les PCB 170 (*Odds ratio* [OR] : 3,27 ; IC 95% : 1,44-7,44),

180 (OR : 2,43 ; IC 95 % : 1,09-5,43), 44 et 52 (OR : 7,9 ; IC 95 % : 1,1-51,4) et 8, 195, 206 et 209 (OR : 1,8 ; IC 95 % : 1,1-3,1) et le risque de cancer du sein. Chez les femmes pré-ménopausées, les PCB 105 (OR : 3,91 ; IC 95 % : 1,73-8,86) et 118 (OR : 2,85 ; IC 95 % : 1,24-6,52) sont positivement associés au risque de cancer du sein. Chez les femmes présentant une plus grande adiposité, l'exposition au PCB 183 est associée à une

plus grande probabilité (OR : 2,0 ; IC 95 % : 1,2-3,4) de cancer du sein alors que le PCB 153 est négativement associé.

Les auteurs concluent que l'analyse qualitative des études observationnelles indique que l'exposition humaine aux PE est associée à un risque accru de cancer du sein. Des études supplémentaires sont toutefois requises pour déterminer si ces associations doivent être considérées causales.

COMMENTAIRE

D'après le rapport de l'Organisation mondiale de la santé/*International Programme on Chemical Safety* (OMS/IPCS) 2012, près de 800 substances chimiques ont des propriétés perturbatrices endocriniennes avérées ou suspectées. La liste de substances suspectées de ce type d'effets est modifiée régulièrement en fonction de la production de nouvelles connaissances. De la même manière, le type d'effets sanitaires potentiels initialement mis en évidence par le dysfonctionnement de la sphère reproductive s'est étendu à pratiquement toutes les atteintes des fonctions et des organes (cancer du sein dans cet exemple).

Pour être identifiée PE, une substance doit répondre à la définition de PE telle qu'admise au niveau européen, c'est-à-dire que les données disponibles pour cette substance doivent permettre l'identification d'un effet néfaste sur un organisme intègre, d'un mode d'action PE et d'un lien de plausibilité biologique entre les deux. Il faut aussi démontrer la pertinence pour l'homme ou sur une population des effets observés sur des modèles animaux ou cellulaires.

Au-delà des problèmes d'expologie pour les substances classiques et spécifiquement pour les PE (ubiquité des substances dans les différents environnements, effets différés, effets transgénérationnels, effets des faibles doses, relations non monotones, effets des mélanges, etc.), de par son design, l'épidémiologie n'est pas immédiatement méthodologiquement équipée pour identifier les processus biologiques sous-tendus entre exposition et effets sanitaires et, par la suite, conclure sur la causalité des relations. Dans cet article, les études ne permettent

pas de caractériser que les modes d'action attribués à la substance soient effectivement impliqués dans le processus mécanistique – ou mécanisme biologique – conduisant à l'effet sanitaire. Les substances identifiées PE (car possédant une capacité d'interaction avec au moins l'une des composantes du système endocrinien) sont, par défaut, implicitement considérées avoir une interaction entre les substances et les récepteurs aux hormones féminines. Pourtant, tous les cancers du sein ne sont pas hormono-dépendants... et les substances PE peuvent avoir été classées comme telles uniquement pour leurs effets sur le système thyroïdien, ou avoir des mécanismes cancérogènes classiques.

En dépassant le caractère strict relatif à la définition, l'épidémiologie reste opérationnelle sur le champ des PE. Par exemple, cette analyse a pu montrer des risques accrus de cancer du sein pour des expositions associées à des fenêtres de susceptibilité spécifiques aux maladies en lien avec les PE. Autrement, les programmes de surveillance ont pu montrer l'augmentation de la prévalence ou de l'incidence de nombreuses maladies chroniques régulièrement attribuée, au moins en partie, aux PE (même si l'état actuel des connaissances de telles études descriptives ne peut être évidemment que générateur d'hypothèses). Couplé au concept de l'exposome, le concept de perturbation endocrinienne a conduit au développement de design d'analyse plus intégré combinant épidémiologie, expologie et toxicologie, transdisciplinarité notamment promu dans le cadre des programmes de recherche européens (FP7, H2020, Greenddeal).

Cette brève est tirée de l'article suivant : Rocha PRS, Oliveira VD, Vasques CI, Dos Reis PED, Amato AA. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021 ; 161 : 103330.

DOI : 10.1016/j.critrevonc.2021.103330.

LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES : STRATÉGIES DE LUTTE *ONE HEALTH* OU *GLOBAL HEALTH* ET NORMES SOCIALES DE COMPORTEMENT INDIVIDUEL

Analyse rédigée par Jean Lesne, Sandrine Baron - Volume 21, numéro 4, Juillet-Août 2022

Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent apparaître chez les patients dont l'infection est traitée aux antibiotiques et dans l'environnement hospitalier (problème médical), mais sont aussi présentes dans les écosystèmes connectés à l'Homme (comme les animaux d'élevage, les denrées alimentaires d'origine animale, l'eau) et dans tous ceux qui sont localement interconnectés (problème *One Health*). De plus, étant disséminées sur toute la planète, elles constituent un lourd fardeau de santé publique pour toute société humaine (problème *Global Health*). Les auteurs de cet article indiquent que les mesures de lutte contre la sélection, la transmission et la persistance de l'antibiorésistance doivent être trouvées dans un cadre écologique et socio-économique. Elles ne peuvent se limiter à des réglementations visant à réduire les usages incorrects des antibiotiques. Les normes sociales, qui imposent un comportement individuel ou collectif favorable à la santé humaine globale, peuvent influencer positivement ces mesures.

LE PHÉNOMÈNE BIOLOGIQUE QUI MENACE LA SANTÉ PUBLIQUE

La résistance aux antibiotiques est un phénomène biologique découvert à l'occasion d'échecs thérapeutiques dans la prise en charge médicale des infections bactériennes humaines, donc au niveau individuel. Elle est rapidement devenue un sujet de préoccupation sanitaire collectif. Se protéger de la contamination par des bactéries résistantes

circulant dans l'environnement humain fut le premier impératif. Il s'est d'abord manifesté dans le cadre de l'hygiène hospitalière.

Le problème s'est ensuite étendu à la santé des animaux de rente, car la médecine vétérinaire fait appel aux mêmes familles d'agents antimicrobiens pour la prophylaxie des

maladies infectieuses dans les élevages. Il a aussi touché la sécurité des denrées alimentaires d'origine animale car la zootechnie en élevage industriel préconise encore l'utilisation de certains antibiotiques comme promoteurs de croissance dans une majorité de pays, à l'exception notable de la communauté européenne (sous la pression de ses normes sociales).

Le processus de sélection puis de dissémination de bactéries antibiorésistantes dans l'environnement anthropisé est sous

l'influence des caractéristiques physiques et biologiques de l'habitat offert aux bactéries, mais inclut aussi les aspects sociétaux et socio-démographiques du milieu de vie humain.

Par ailleurs, il est maintenant généralement admis que ces processus ne sont pas cantonnés aux seuls environnements liés à l'Homme, mais concernent au contraire la plupart des écosystèmes indépendamment de leur niveau d'anthropisation, et même ceux pour lesquels il est difficile d'établir un lien physique avec un milieu à forte utilisation des antibiotiques.

UN SUJET EMBLÉMATIQUE ONE HEALTH ET GLOBAL HEALTH

L'objectif de réduction de l'antibiorésistance (AR), c'est-à-dire de la sélection et de la dissémination des bactéries antibiorésistantes, relève donc à la fois de la santé humaine, de la santé animale et de la santé de l'environnement, autrement dit de l'approche intégrée de santé publique appelée « *One Health* », ou « Une seule santé », née au début du XX^e siècle mais encore peu mise en œuvre. Notons que la santé de l'environnement n'est pas un concept écologique mais un concept de santé publique anthropocentré : ici un environnement (ou un écosystème) est dit sain si la fréquence des bactéries antibio-résistantes est basse ou peut être contrôlée par des interventions humaines ; c'est-à-dire en termes de santé publique, si le préjudice exprimé ou potentiel lié à l'AR est minimal pour l'individu humain et pour la société.

Il apparaît vite cependant que les interventions de santé publique pour réduire le fardeau de l'AR ne peuvent se limiter à une approche intégrée de niveau local, comme le préconise la démarche *One Health*. Elles doivent aussi, pour être efficaces, s'envisager à l'échelle planétaire, ce qui suppose

que la santé, pour tous les humains, soit un objectif politique universel : c'est la démarche « *Global Health* » ou « Santé globale » initiée au XX^e siècle. Son but est l'accès équitable à la santé et la minimisation des risques sanitaires pour tous dans le monde entier. Cette démarche concerne prioritairement les risques transmissibles à l'échelle planétaire. Elle requiert l'élaboration de réponses communes aux problèmes, et des politiques intégrées entre pays de structures sociales et économiques et de cultures disparates, sous l'impulsion des organisations internationales habilitées à produire des recommandations et avec la participation responsable des parties prenantes économiques. Elle est donc particulièrement requise pour le phénomène complexe de l'AR qui est modulé par de nombreux facteurs écologiques et sociétaux.

Enfin, l'AR a émergé et s'est répandue globalement chez les bactéries dans toutes sortes d'environnements. Elle affecte donc la santé et la dynamique de la microbiosphère planétaire et constitue aussi un enjeu pour le mouvement *Planetary Health*.

LES APPROCHES PHÉNOTYPIQUES ET GÉNOTYPIQUES DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

La définition classique de l'AR est basée sur la clinique : l'échec du traitement antibiotique chez un patient infecté. Une bactérie infectante est considérée comme résistante à un antibiotique quand les chances de succès du traitement par cet antibiotique sont faibles, voire nulles.

L'AR de la souche bactérienne infectante à un antibiotique donné se mesure par sa concentration minimale inhibitrice (CMI) : si elle est inférieure à la concentration donnée comme active *in vivo* par la pharmacocinétique, la souche est dite sensible ; dans le cas contraire, elle est dite résistante.

En clinique humaine, lorsque le praticien est confronté à une résistance acquise à l'antibiotique utilisé en première intention, il détermine la CMI de la souche infectante sur une gamme d'antibiotiques différents pour définir un traitement plus adapté. La comparaison de la CMI de l'isolat clinique pour chaque antibiotique au seuil critique de celui-ci (défini pour cette espèce bactérienne chez l'Homme) guide le choix de l'antibiotique : sa CMI doit être inférieure à ce seuil critique appelé seuil clinique.

En médecine vétérinaire, on manque encore actuellement de connaissances pour une application rigoureuse de la même démarche clinique : les seuils critiques de concentration d'antibiotique par espèce bactérienne pathogène sont encore inconnus pour certains antimicrobiens spécifiques, et la dose pharmacologique active à l'intérieur du corps de l'animal par kilo de poids corporel est encore mal définie pour les différents types d'animaux. Pour les micro-organismes autochtones de l'environnement, la définition clinique de la résistance n'a pas de sens. Il est intéressant de savoir si cette bactérie a acquis un ou des mécanismes de résistance à un antibiotique, notamment à ceux qui circulent dans le milieu, ou sont susceptibles de le faire, en raison du voisinage d'un hôpital ou d'un élevage industriel. Pour chaque espèce bactérienne et pour chaque antibiotique, une procédure standardisée (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* [EUCAST], *Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI]) permet de définir statistiquement une valeur critique appelée seuil épidémiologique. La comparaison de la CMI de l'isolat environnemental pour un antibiotique au seuil épidémiologique de celui-ci (défini pour cette espèce bactérienne) permet de savoir si la souche a une sensibilité réduite, qui signe l'acquisition d'un ou plusieurs mécanismes de résistance.

Ces approches phénotypiques utilisent les méthodes bactériologiques classiques par culture. Elles sont actuellement indispensables malgré leur lourdeur pour quantifier le niveau de résistance atteint dans une population bactérienne définie.

L'approche génotypique du phénomène d'antibiorésistance est complémentaire : elle seule permet d'appréhender et de tracer la transmission et la dissémination de l'AR. On appelle résistome l'ensemble des éléments génétiques qui peuvent conférer l'AR à un micro-organisme donné ou dans l'ensemble des génomes des micro-organismes en un lieu donné à un moment donné (appelé microbiome). L'acquisition d'AR est la conséquence soit d'une mutation ou d'une recombinaison du génome, soit du recrutement de gènes d'AR par tout mécanisme de transfert horizontal de gènes, transformation incluse. Les mutations AR sont générale-

ment confinées sur le chromosome bactérien d'origine et se propagent donc verticalement sans diffusion entre espèces bactériennes.

Les gènes pertinents pour l'acquisition de l'AR se divisent en deux catégories : le résistome intrinsèque et ce qui peut être nommé le mobilome. Le résistome intrinsèque inclut les gènes qui sont naturellement présents dans le chromosome de (presque) tous les membres d'une espèce bactérienne donnée. Ces gènes d'AR n'ont donc pas été acquis récemment comme conséquence d'une pression de sélection par un antibiotique. Il semble possible que ces gènes contribuent à la résilience des microbiotes aux dommages dus à la présence de ces molécules dans leur habitat. Il ne semble pas que ces gènes constituent un réservoir pour l'acquisition d'AR par des bactéries pathogènes circulantes. Le mobilome est formé par les gènes localisés sur les éléments génétiques mobiles, qui peuvent être transférés verticalement et horizontalement, ce qui permet leur dissémination parmi différentes populations bactériennes. Il comprend entre autres des gènes d'AR acquis.

Il est établi que la plupart des gènes d'AR sont intrinsèques et ne migrent pas entre cellules bactériennes. *A contrario*, les gènes du mobilome, fréquemment portés par des plasmides, migrent entre bactéries, même d'espèces différentes et même entre écosystèmes différents. Ce sont ces gènes qui sont l'objet de la sélection et de la transmission de l'AR au sein des populations bactériennes et de sa dissémination parmi différents habitats. Ils sont recrutés par des systèmes de capture de gène (comme les intégrons) puis intégrés sur des éléments génétiques mobiles (comme les plasmides, les éléments conjugatifs d'insertion ou les bactériophages), qui ensuite sont acquis par des clones bactériens. L'acquisition d'un gène d'AR par un clone bactérien promeut son expansion dans les environnements riches en antibiotiques, comme les hôpitaux ou les élevages industriels, et inversement l'introduction d'un gène d'AR dans un clone déjà installé avec succès dans un habitat peut augmenter ses chances de dissémination, même dans des environnements sans antibiotiques, si les coûts associés en termes de succès reproducteur ne sont pas élevés.

LES FACTEURS MULTIPLES IMPACTANT L'ÉMERGENCE ET LA TRANSMISSION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

La sélection de bactéries AR et de gènes d'AR reste en santé humaine un problème individuel limité à l'écosystème du soin qui ne peut affecter une large population humaine ; la transmission à grande échelle et la persistance sont en revanche les éléments principaux à prendre en considération aux niveaux *One Health* et *Global Health*.

LES FACTEURS ÉCOLOGIQUES

L'émergence

Il est largement observé que la présence d'antibiotiques dans un écosystème est la cause la plus appropriée de la sélection d'AR. Mais d'autres polluants issus des activités économiques (mine, industrie, agriculture et élevage, aquaculture) peuvent être impliqués, notamment les métaux lourds qui sont l'un des polluants les plus abondants dans le monde et qui peuvent persister longtemps dans la nature. Un phénomène de co-sélection peut survenir quand c'est un même mécanisme cellulaire, comme une pompe à efflux, qui confère la résistance aux métaux lourds et aux antibiotiques (on parle de résistance croisée). De plus, la présence de métaux lourds comme celle de biocides ou de concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques peut stimuler les transferts de gènes horizontaux, ce qui modifie la dynamique de certains antibiotiques comme les tétracyclines dans les écosystèmes naturels.

L'usage régulier d'antibiotiques en milieu hospitalier, en médecine de ville, en élevage industriel et dans tout autre écosystème anthropisé, exerce une forte pression de sélection sur la flore commensale qui augmente la fréquence de présence de gènes d'AR dans les microbiotes humains ou animaux. Après leur capture et leur intégration dans des éléments génétiques mobiles, ces gènes d'AR et leurs bactéries hôtes peuvent contaminer différents écosystèmes qui peuvent alors être impliqués dans leur propagation.

En retour, l'idée que des écosystèmes non cliniques sont souvent des sources de gènes d'AR chez les bactéries pathogènes pour l'humain est généralement acceptée par les microbiologistes médicaux, parce que théoriquement possible, bien qu'elle soit encore insuffisamment étayée par des observations écologiques.

La dissémination

La production de masse dans l'agriculture et l'élevage industriels est fondée sur la sélection par intérêt économique d'un nombre limité de races d'animaux, de cultivars végétaux et

de produits dérivés de l'industrie agroalimentaire. Elle est une cause de l'effondrement de la biodiversité, et parallèlement, une cause de l'homogénéisation du microbiome qui favorise la dissémination de l'AR. En effet, d'une part les bactéries dominantes sont adaptées à des hôtes animaux de grande parenté génétique, et d'autre part les environnements partagés de ces animaux, conçus pour assurer la meilleure productivité, sont stables et présentent des similarités écologiques avec les habitats humains.

La dissémination de bactéries AR et de gènes d'AR peut aussi se faire par les corridors économiques (commerce de marchandises vivantes ou alimentaires), les voyages humains, les migrations de réfugiés, les ponts naturels (voies de migration animale), ou par des phénomènes naturels (mouvements d'air et d'eau). Elle se traduit par l'apparition de bactéries AR et de gènes AR similaires dans des aires géographiques différentes. Cela explique qu'une bactérie AR qui émerge à un endroit donné peut rapidement diffuser sur toute la planète.

La pollution des écosystèmes naturels par des bactéries AR ou des gènes d'AR, particulièrement celle des milieux aquatiques qui reçoivent les effluents urbains, hospitaliers et d'élevage, a un impact sur la transmission de l'AR et participe aux phénomènes de transfert géographique d'origine anthropique ou naturelle. Un travail récent indique une relation étroite entre pollution aquatique par des gènes d'AR et pollution fécale. Les installations de traitement des eaux usées, où cohabitent bactéries commensales, bactéries AR, gènes d'AR et antibiotiques, pourraient agir comme des réacteurs favorisant la sélection et la transmission de gènes d'AR entre différentes bactéries, mais les preuves sont encore ténues. Par ailleurs certains polluants abondants comme la sépiolite (présente dans la litière de chats ou dans l'alimentation animale comme co-adjuvant) ou les microplastiques, présents dans presque tous les écosystèmes aquatiques, peuvent favoriser la transmission de gènes d'AR ou d'éléments génétiques mobiles entre espèces bactériennes, amplifiant le problème de l'AR à une échelle globale.

Le changement climatique pourrait aussi avoir un effet sur la dissémination de l'AR, car il modifie la biogéographie des vecteurs de certaines maladies infectieuses. Par ailleurs, une augmentation des températures locales semble corrélée avec une augmentation de l'abondance de l'AR chez les bactéries pathogènes communes. Enfin, en modifiant les courants océaniques, il pourrait affecter la distribution intercontinentale des gènes d'AR et des bactéries AR.

C'est ainsi que des bactéries multirésistantes similaires à celles rencontrées dans les hôpitaux ont été détectées dans des populations humaines isolées qui n'ont jamais reçu de traitements médicaux par antibiotiques, ou dans la nature sauvage. Ce qui indique que la pollution des milieux naturels par des gènes d'AR existe même quand la concentration d'antibiotiques dans ces milieux est suffisamment faible pour ne pas être détectée. Mais la prévalence de l'AR est constamment plus basse quand les antibiotiques ne sont pas détectés.

La dissémination des bactéries AR est cependant modulée par certaines contraintes liées à la spécificité d'hôte. En effet, les gènes d'AR, qui sont portés par des éléments génétiques mobiles présentant différents degrés de spécificité d'hôte, s'échangeront plus facilement au sein de communautés bactériennes particulières. Les bactéries associées spécifiquement à l'Homme se disséminent facilement entre individus. Le niveau de ressemblance entre microbiotes individuels est plus fort dans les populations géographiquement groupées. Mais certains groupes humains sont davantage susceptibles d'acquérir des bactéries AR en raison de facteurs socio-économiques et culturels. La conjonction d'un large accès individuel à l'usage d'antibiotiques, de structures sanitaires faibles, et d'une infrastructure d'assainissement de l'eau peu développée, que l'on trouve dans les pays à revenu faible ou moyen, est particulièrement favorable. Le vieillissement progressif de la population dans les pays à haut revenu favorise l'établissement et l'expansion future d'un réservoir de bactéries AR et de gènes d'AR chez les personnes âgées. Leur hospitalisation fréquente les expose à des infections nosocomiales à bactéries AR, et inversement elles peuvent favoriser l'entrée à l'hôpital de clones à haut risque issus de leur histoire d'exposition cumulative aux antibiotiques.

La persistance

Il a été proposé que l'acquisition d'AR par une bactérie réduise sa compétitivité en l'absence d'antibiotiques (coût de la valeur sélective). Mais l'AR peut dans certains cas augmenter au contraire la compétitivité bactérienne et nombre de bactéries AR sont capables de restaurer leur valeur sélective ou adaptative par des mutations compensatoires ou des changements physiologiques.

L'IMPACT DU DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUE

Dans les politiques de lutte contre l'AR, partout dans le monde, figure un mantra continuellement répété : la consommation abusive d'antibiotiques pour le traitement ou la prévention des infections humaines et animales constitue le principal moteur de l'AR.

L'usage non contrôlé des antibiotiques s'étend en effet, et prend des formes nombreuses et variées :

- la faiblesse et l'hétérogénéité d'un pays à l'autre de la réglementation des ventes et des prescriptions d'antibiotiques ;
- le mésusage d'antibiotiques comme promoteurs de croissance, qui accompagne la croissance mondiale rapide de la production animale industrielle (+ 23 % en 2010 en Chine), qui est encore autorisé dans une grande majorité de pays et facilité par leur disponibilité en ligne (jusqu'à 2/3 de l'usage total des antibiotiques dans le monde) ;
- le développement dans les modes d'élevage piscicole intensif de l'usage préventif des antibiotiques contre les bactéries pathogènes dont certaines sont communes au poisson et à l'Homme ;
- la contrefaçon ou la mauvaise qualité dans la production et la vente d'antibiotiques (jusqu'à un tiers des antibiotiques disponibles dans les pays à faible niveau de vie).

Ce sont ces pratiques qui se traduisent par une consommation excessive au regard de la consommation utile et inévitable pour préserver la santé humaine.

L'injonction de réduire l'usage des antibiotiques ne doit concerner que ces mésusages : dans les pays au niveau de vie faible ou moyen, le principal problème dans la lutte contre les maladies infectieuses est l'accès difficile aux antibiotiques, pas l'usage médical excessif qui peut être constaté dans les pays à haut niveau de vie. À l'échelle mondiale, un usage médical correct des antibiotiques doit encore augmenter dans l'avenir pour combattre correctement les infections. C'est pourquoi il n'est pas pertinent d'appeler au déclin global de l'usage des antibiotiques, qui permettrait pourtant de diminuer la pollution de l'environnement par les antibiotiques, dont on sait qu'elle est un accélérateur global des processus d'émergence, de transmission et de persistance des bactéries AR.

Quelles mesures mettre en œuvre pour résoudre ce problème ? Réglementer l'usage des antibiotiques pour un usage strictement médical (humain et vétérinaire) et bien proportionné à la réalité du risque infectieux, aboutit à limiter uniquement la sélection de bactéries AR ou de gènes AR dans le microbiote du malade à l'échelle locale. Si le besoin avéré de traitement antibiotique est stable à l'échelle locale, ce qui est le cas des pays riches, cela permet du même coup de réduire le volume d'antibiotiques consommés et celui des antibiotiques rejetés dans l'environnement, donc de réduire la sélection, la transmission et la persistance des bactéries AR. Mais pour la majorité des pays dans le monde, dont le niveau

de vie est plus faible, où le besoin de traitement aux antibiotiques est en croissance, cette réglementation ne peut suffire : il faut aussi s'attaquer directement à la transmission de l'AR entre les différents écosystèmes réservoirs de gènes d'AR.

Le développement économique a augmenté le fardeau de l'AR en facilitant la dissémination de l'AR, à l'intérieur et entre aires géographiques, avec notamment la croissance globale des transports et le tourisme. Il peut aussi réduire ce fardeau quand il met en fonction des réglementations et des infrastructures capables de réduire la dissémination de l'AR. Les interventions de santé publiques sur les aliments, l'eau de boisson et les eaux usées sont un exemple particulièrement pertinent. En effet, les bactéries pathogènes AR s'introduisent dans les écosystèmes naturels, surtout par le rejet de matières fécales humaines ou animales et cet apport peut être réduit par un traitement adapté des eaux usées et des effluents d'élevage. Par ailleurs, l'eau de distribution publique s'est révélée être un bon véhicule de bactéries AR dans de nombreux pays. Enfin, l'irrigation par les eaux usées urbaines brutes, pratiquée en agriculture péri-urbaine dans de nombreux pays arides, peut augmenter l'abondance de gènes d'AR mobiles dans les sols irrigués. Dans toutes ces situations, l'eau peut être porteuse de bactéries AR, de gènes d'AR, et en même temps de polluants, comme les antibiotiques, les métaux lourds, les biocides ou les microplastiques qui, comme nous l'avons vu, peuvent sélectionner une ou plusieurs AR et même induire un transfert horizontal de gènes. L'analyse des gènes d'AR dans les eaux usées de plusieurs pays a pu aussi montrer que la prévalence de ces gènes dans cet environnement pourrait être liée à des aspects socio-économiques principalement

reliés à des indicateurs de développement économique, comme le niveau général d'assainissement, la disponibilité de l'eau potable et du traitement des eaux usées, le niveau de malnutrition, le nombre de médecins et de personnels de santé, la surpopulation humaine, ou la période de grâce de la dette extérieure du pays. Ces résultats indiquent qu'un moyen important de réduire le fardeau de l'AR consisterait à rompre les ponts de transmission entre les différents écosystèmes du cycle de l'eau :

- les eaux douces ou côtières et leurs sédiments à proximité des points de rejet des eaux résiduaires urbaines, hospitalières ou industrielles ;
- l'eau de distribution publique ;
- et les stations de traitement des eaux usées.

Cependant, il est encore extrêmement difficile de mesurer la réduction de la charge en gènes d'AR par les procédés de traitement : les techniques analytiques doivent encore baisser le niveau de détection des gènes d'AR et les procédés de traitement doivent encore être améliorés dans le but spécifique d'abattre le niveau d'AR. Comme dans le cas de la gestion de la contamination fécale, une démarche pragmatique consisterait à définir des marqueurs standardisés de pollution par des bactéries AR ou des gènes d'AR, ainsi que les niveaux acceptables de cette pollution. Ce besoin concerne le contrôle de tous les usages de l'eau : production d'eau de boisson, réutilisation agricole des eaux usées, rejet d'eaux usées en rivière en amont d'installations de pisciculture, ou en mer en amont de sites de conchyliculture ou de pisciculture.

LES NORMES SOCIALES DE COMPORTEMENT DANS LES STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Pour atténuer les conséquences sanitaires pour toutes les sociétés humaines des problématiques de dimension mondiale, comme le changement climatique, la perte de biodiversité, les pandémies, ou l'émergence et la transmission de l'AR, les actions individuelles de prévention ne suffisent pas et la liberté individuelle se trouve confrontée à la responsabilité collective. Notons ici pour la résistance aux antibiotiques, une particularité commune avec les maladies transmissibles : tout ce qui arrive à une seule personne peut entraîner des conséquences dans tout son voisinage. Et chaque individu, en se protégeant lui-même, protège aussi les autres.

S'attaquer à l'AR demande donc de créer en même temps, au niveau individuel, des normes de comportement et, au

niveau collectif, des réglementations. Leur production se fait par pays pour tenir compte des caractéristiques socio-économiques et culturelles de chacun, et de plus en plus dans l'esprit *One Health*. Concernant les objectifs *Global Health*, il faut encore se contenter de recommandations car il n'existe pas de gouvernance internationale habilitée à produire des règles ou des lois.

Baquero [1], l'un des auteurs de l'article, a développé le concept d'égoïsme individuel qu'il considère être la pierre angulaire des comportements dans le cas de l'AR. En effet, cet égoïsme individuel stimule l'utilisation excessive des antibiotiques, ce qui augmente la résistance des bactéries infectieuses et influence l'état de santé de la population en portant atteinte à l'efficacité thérapeutique.

Qu'est-ce qui permet à l'individu de vaincre l'inertie au changement d'habitude dans ses comportements ? C'est généralement le franchissement d'un point critique dans l'atteinte de sa propre santé, une infection bactérienne résistante aux antibiotiques dans le cas présent. Pour lui éviter cette extrémité, l'action sociale publique peut amener chaque individu à comprendre l'impact de son action individuelle à un niveau global. Dans le cas de l'AR, il s'agit de l'amener à être conscient qu'à chaque consommation d'un antibiotique, son risque personnel de mourir à cause d'une infection bactérienne résistante augmente, pour lui et pour les proches avec qui il échange fréquemment des micro-organismes.

Cette action sociale anti-AR ressemblerait donc aux actions anti-tabac et même aux campagnes anti-pollution de l'environnement (eau et atmosphère). Cependant, il faut reconnaître que ce projet gagnerait à s'appuyer sur le résultat d'études sociologiques portant sur les situations à risques personnelles ou familiales pour lesquelles les normes sociales existantes ont été réorientées sous la direction de groupes d'individus. Il manque encore notamment des études sur la promotion de comportements individuels.

Le concept de norme sociale se définit comme un modèle de comportement individuel prédominant dans un groupe humain, soutenu par une compréhension partagée des actions acceptables et porté par des interactions sociales à l'intérieur du groupe [2]. Selon le psychanalyste Fromm [3], le comportement humain d'un individu vise à éviter d'être exclu du groupe social plus élevé que le sien. Ne pas suivre les règles sociales communes peut conduire à être déconsidéré, ou même rejeté, comme atteint d'une pathologie mentale. Inversement, les suivre confère un certain prestige social.

La construction de normes sociales est censée passer par la voie rationnelle de l'enseignement et de l'éducation. Mais ce n'est pas toujours le cas en raison de la puissance d'impact

des réseaux sociaux de communication décentralisée, portés par internet, qui peuvent diffuser des informations erronées. La puissance du mouvement anti-vaccination en est la preuve. Dans les sociétés démocratiques, les lois découlent généralement de normes sociales déjà acceptées. Dans le domaine de la santé, la création d'une sorte de culture sociale y conduit à des comportements individuels appropriés, parfois sans avoir besoin de lois spécifiques (dans le cas du comportement alimentaire par exemple), parfois en favorisant l'application de ces lois (dans le cas du tabagisme). C'est pourquoi les auteurs pensent que l'établissement de normes sociales acceptées pour combattre l'AR doit être un préalable à la mise en œuvre d'approches globales basées sur des règles mondialisées requises pour s'attaquer efficacement au problème. Cependant, ils reconnaissent qu'une meilleure compréhension des réponses sociales humaines face aux maladies, spécialement face aux pandémies et à l'usage des antibiotiques, nécessiterait une analyse plus détaillée des différences entre sociétés collectivistes (où les individus vivent intégrés dans des groupes de proximité) et sociétés individualistes orientées sur le long terme (axées sur les récompenses individuelles futures).

Beaucoup de facteurs de l'AR listés plus haut sont modulables par des normes sociales. Par ailleurs, l'impact des normes sociales va au-delà des sociétés car les activités humaines modifient les écosystèmes naturels. C'est donc un système socio-écologique qu'il convient de mettre en forme, qui lierait les individus, les groupes et la société tout entière, ainsi que les écosystèmes naturels potentiellement endommagés eux aussi par l'AR : ce système adaptatif commun à plusieurs niveaux serait basé sur des normes sociales et sur des politiques publiques à l'échelle individuelle et locale (*One Health*) et à l'échelle collective et globale (*Global Health*).

LES DIFFÉRENTES INTERVENTIONS ENVISAGÉES POUR S'ATTAQUER À L'ANTIBIORÉSISTANCE

La lutte contre l'expansion pandémique des bactéries AR et des gènes d'AR est actuellement engagée dans plusieurs pays, notamment dans l'Union européenne. L'évolution de la consommation d'antibiotiques et la prévalence de l'AR y sont surveillées. Des normes sociales y sont appliquées pour réduire l'émergence de l'AR : interdiction de la prescription non nécessaire d'antibiotiques, interdiction de la vente en pharmacie sans prescription, et bannissement de l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance dans les élevages.

Par ailleurs, pour atteindre l'objectif de réduction de l'AR, notamment dans les pays à faible niveau de vie, combattre les comportements humains individuels ou collectifs non vertueux ne peut suffire : l'exposition subie dans un contexte de pauvreté à différents réservoirs environnementaux, comme les eaux de mauvaise qualité (eaux usées, eau de surface ou eau de distribution publique mal contrôlée) peuvent contribuer aussi à l'émergence et la dissémination de l'AR. L'universalisation des services de santé, l'accès pour tous à une eau propre, et la réduction de la pauvreté

en général, qui sont des éléments d'avancement pertinents pour la réduction du fardeau des maladies infectieuses en général, le sont aussi pour la réduction de l'AR.

Le contrôle de l'AR exige non seulement des interventions locales qui peuvent être mises en place relativement facilement, mais aussi des interventions globales que chaque pays est supposé suivre en dépit des différences de systèmes de régulation. Les interventions locales et globales sont nécessairement entremêlées. Par exemple, l'utilisation médicale ou vétérinaire d'une nouvelle molécule antibiotique dépend des réglementations au niveau du pays (approche *One Health*), mais la prévalence dans le monde entier de la résistance à cet antibiotique, ainsi que la réglementation de ses utilisations possibles devraient être établies au niveau international (approche *Global Health*).

Les principales modalités techniques d'intervention mises en œuvre pour s'attaquer à l'AR sont au nombre de trois. Elles sont appliquées principalement aux hôpitaux et plus récemment aux fermes d'élevage.

La première dans l'ordre historique est la réduction de la pression de sélection des antibiotiques par la décroissance de l'usage des antimicrobiens. Cette réduction de l'usage des antibiotiques doit cibler les usages incorrects mais ne pas impacter les usages nécessaires et irremplaçables. Elle peut être facilitée par le recours en première intention, chaque fois que c'est possible, à des approches alternatives de lutte contre les maladies infectieuses. Par exemple, il a été démontré qu'améliorer la capacité du système immunitaire à contrer les infections par la vaccination, aussi bien chez l'Homme que chez les animaux d'élevage, est efficace pour la réduction de l'AR. L'utilisation des bactériophages, non seulement en clinique mais aussi dans les écosystèmes naturels, ou celle d'antibiotiques biodégradables, ou encore celle d'adsorbants, ont le double mérite de réduire la pression de sélection sur le microbiome commensal, et de réduire aussi les risques d'infection. Enfin, les procédés de suppression des antibiotiques dans le milieu environnant ne devraient pas être limités aux établissements de soin mais étendus aux écosystèmes non cliniques comme les stations de traitement des eaux usées.

La seconde est la réduction de la transmission de l'AR. Elle peut s'obtenir par réduction de la dissémination des éléments génétiques impliqués dans l'AR, que ce soit la limitation de la mutagenèse ou l'inhibition de la conjugaison plasmidique,

grâce à des médicaments chez le malade ou dans certaines conditions environnementales (comme certains traitements d'eaux usées). Elle peut s'obtenir aussi par des interventions socio-économiques pour rompre les ponts de transmission entre individus ou, plus important, entre entités de résistance, comme réduire la surpopulation animale dans les élevages, améliorer les procédés d'assainissement (notamment instaurer des traitements sur sites pour les eaux usées hospitalières et les effluents d'élevage), sans oublier l'universalisation du traitement de l'eau à boire. Notons qu'il n'existe pas de réglementation pour le commerce de marchandises (denrées alimentaires, plantes vivantes ou animaux de compagnie vivants) provenant de régions géographiques à forte prévalence de l'AR, alors qu'il existe des réglementations très strictes pour l'entrée de ces marchandises quand elles viennent de sites épidémiques de zoonose ou de maladies végétales.

La troisième modalité est le développement de nouveaux antimicrobiens ayant des capacités limitées à sélectionner des bactéries AR, par exemple les diassembleurs de micro-domaine à membrane, ou les peptides antimicrobiens. Par ailleurs, l'exploitation des compromis évolutifs associés à l'acquisition de l'AR qui ont été découverts chez les bactéries, comme la sensibilité collatérale, pourrait permettre la conception rationnelle de traitements basés sur l'alternance ou la combinaison de paires de médicaments.

Une possible modalité d'intervention basée sur les aspects écologiques et évolutifs de l'AR fait actuellement l'objet d'études : il s'agit de restaurer la sensibilité aux antibiotiques des populations bactériennes ou de préserver les microbiomes sensibles chez l'humain et l'animal. Cela pourrait s'obtenir chez le malade avec des médicaments ciblant spécifiquement les bactéries AR par différents procédés, comme l'activation du mécanisme de résistance ou la modification de voies métaboliques. Dans l'environnement aquatique, l'utilisation de bactéries bactériovores (comme *Bdellovibrio*) a été proposée pour éliminer les pathogènes sans utilisation d'antibiotiques. Dans le sol, certains vers de terre pourraient favoriser la dégradation des antibiotiques et l'élimination des bactéries AR. Dans les microbiomes complexes, l'AR semble moins encline à être acquise, ce qui ouvre des possibilités d'intervention sur un microbiote présentant une AR élevée pour retrouver un microbiome sensible : une flore fécale transplantée pourrait avoir un avantage compétitif sur les bactéries AR.

PERSPECTIVES DE PROGRÈS

Jusqu'à présent, toutes les mesures existantes, incitatives ou réglementaires, individuelles ou collectives n'ont pas été suffisantes pour contrecarrer la diffusion planétaire de l'AR.

Le temps est venu d'exiger aussi des actions généralisées convergentes et plus agressives sur tout le globe pour s'attaquer vraiment à l'AR.

Or, deux types de procédures manquent encore actuellement.

- Des procédures d'intervention sur le terrain claires, communes et complètes pour réduire l'émergence et la dissémination de l'AR. Elles doivent être basées sur une identification préalable des points critiques d'intervention. En effet, le problème de l'AR est un processus ascendant où de petits changements émergents (chez certains types de patients, dans certains groupes, dans certaines localités) gagnent par escalade cumulative une dimension globale. Fréquemment, cela passe par le franchissement de ces points critiques, où par définition l'incidence

locale de l'AR devient suffisamment significative pour causer un problème de santé plus large, éventuellement global. La mise en œuvre d'interventions correctives doit viser le contrôle de ces points critiques dans le maximum de petits groupes d'individus pour pouvoir perturber efficacement le processus ascendant. Cependant, comme la dissémination de l'AR peut se faire partout et tout le temps, une surveillance globale, et des mécanismes de contrôle globaux sont aussi nécessaires pour empêcher l'expansion globale de l'AR.

- Des procédures d'action sociale visant l'acceptation par les populations de la mise en œuvre des interventions envisagées. Cette acceptation reposerait d'abord largement sur le transfert, à l'ensemble des populations, des connaissances requises pour comprendre les mécanismes et l'impact sur la santé humaine de l'émergence et de la transmission de l'AR. Elle prendrait la forme de nouvelles normes sociales de comportement universelles.

COMMENTAIRE

Cette synthèse bibliographique de 280 références a été faite récemment par une équipe espagnole de chercheurs en santé publique et publiée dans un article de 20 pages d'une revue internationale renommée. Elle fournit un tour d'horizon complet de la problématique de l'émergence, de la dissémination et de la persistance de l'AR, ainsi que des solutions qui peuvent être envisagées pour les réduire, aux échelles locale et globale. Son mérite est de bien présenter les lacunes de connaissances en écologie microbienne et en sciences humaines et sociales, qui restent à combler (1) pour déterminer les points critiques du développement de l'AR dans toute la gamme des situations à risque

(établissements de soin, production animale, traitement des eaux, transport de passagers et de marchandises etc.) et (2) pour établir les procédures standardisées indispensables pour la mise en place d'une surveillance et d'un contrôle de l'AR à ces points critiques. Elle explique les insuffisances des premières mesures de santé publique adoptées, au regard du panorama des autres mesures envisageables. Son originalité principale réside dans une réflexion sur l'intérêt de l'introduction du concept de norme sociale dans l'élaboration d'une stratégie de prévention plus efficace contre ce fléau de type pandémique.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martinez JL. Antibiotic resistance: moving from individual health norms to social norms in One Health and Global Health. *Front Microbiol* 2020 ; 11.

DOI : 10.3389/fmicb.2020.01914.

[1] Baquero F. *Evaluation of risks and benefits of consumption of antibiotics from individual to public health*. Hoboken, NY : John Wiley and Sons, Inc, 2007.

[2] Nyborg K, Anderies JM, Dannenberg A, *et al*. Social norms as solutions. *Science* 2016 ; 354 : 42-3.

[3] Fromm E. *Escape from freedom*. New York, NY : Farrar & Rinehart, 1941.

L'ÉCO-ANXIÉTÉ : UNE RÉPONSE ADAPTATIVE AUX DÉSORDRES DU MONDE

Alice Desbiolles

Médecin de santé publique,
autrice de l'ouvrage « L'éco-
anxiété - Vivre sereinement
dans un monde abîmé »
(éditions Fayard, 2020)
alice.desbiolles@gmail.com

Les dérèglements environnementaux affectent la santé mentale des populations, lesquelles peuvent être confrontées plus ou moins directement à ces événements. Des états de détresse psychologique secondaires à des préoccupations et inquiétudes d'origine environnementale sont de plus en plus décrits. Éco-anxiété et solastalgie sont les termes désormais utilisés pour décrire ce phénomène émergent dans la population générale largement exposée aux données climatiques et environnementales. Ces affects, composés de symptômes d'anxiété, multiples émotions et questionnements, ne sont pas forcément pathologiques. Ils représentent avant tout une fonction adaptative à une menace objective sans précédent pour les sociétés humaines.

La crise écologique affecte la santé dans toutes ses dimensions, y compris mentale [1]. Si les états de stress post-traumatique et les épisodes dépressifs caractérisés touchant des victimes d'événements météorologiques extrêmes (inondations, tsunamis, etc.) sont bien documentés, ce sont désormais les dommages systémiques liés à la crise écologique, apparaissant de façon progressive et insidieuse et caractérisés par des effets durables voire permanents sur l'environnement, qui envahissent les esprits humains.

Inaction climatique, étiolement de la part sauvage du monde, augmentation des inégalités, perception d'un avenir obscur dans un monde qui s'embrase... autant de perspectives à long terme dont la perception peut être source de préoccupation, d'inquiétude et engendrer des états de détresse psychologique. Cet état d'âme prend le nom d'éco-anxiété ou de solastalgie et regroupe un éventail d'émotions et de questionnements en lien avec les dommages environnementaux présents et à venir. Cette crise de la sensibilité et du sens concerne un nombre grandissant de nos contemporains et traverse toutes les couches de la société. Les affects en jeu sont liés à l'exposition empirique, sociale ou médiatique à des événements ou informations de dégradations de l'environnement, ou de souffrances humaines qui en découlent.

La solastalgie est composée du terme latin *solacium* qui signifie réconfort et du grec *algos* qui veut dire douleur. Ce néologisme fait référence à la souffrance psychique qu'un individu peut ressentir face à la destruction lente mais chronique des éléments familiers de son environnement. Ce sentiment se rapproche de la nostalgie ou du mal du pays ressenti par toute personne qui quitte un lieu aimé, à cela près que cette tristesse est ressentie par des individus qui sont encore chez eux. En d'autres termes, le mal du pays, c'est le pays que l'on quitte, alors que la solastalgie, c'est le pays qui nous quitte. Plus largement, ce terme fait écho à la mélancolie qu'entraîne la déliquescence d'un lieu qui nous est cher ou d'une altérité - humaine, animale ou végétale - que l'on voit malmenée [2]. La solastalgie n'est par essence ni positive ou négative, elle constitue simplement une réponse émotionnelle à l'involution du monde. Là où la solastalgie s'inscrit dans le temps présent ou passé, sa fausse jumelle, l'éco-anxiété reflète quant à elle une nostalgie du futur, l'inquiétude anticipatoire que peuvent provoquer les différents *scenarii* établis par des scientifiques - comme ceux du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC) - sur la viabilité de la planète dans les décennies à venir. Il ne semble pas y avoir de prédisposition à l'éco-anxiété, toute personne consciente qu'« il n'y a pas de planète B » est donc susceptible de devenir éco-anxieuse et de se sentir acculée par l'absence d'alternatives. Ce manque de choix, doublé d'un sentiment de résignation, engendre une souffrance morale et une sensation de détresse.

Il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques permettant de quantifier la prévalence dans la population générale de l'éco-anxiété, de la solastalgie et d'autres effets sur le bien-être et la santé mentale des dommages environnementaux. Cependant, des enquêtes et sondages d'opinion révèlent une tendance à l'inquiétude des interrogés, de plus en plus préoccupés par les sujets environnementaux. Les différentes enquêtes récentes menées sur le sujet indiquent ainsi que les personnes éco-anxieuses pourraient représenter entre 17 % et 29 % de la population [3].

La prise de conscience des changements environnementaux et de leurs implications constitue un véritable cheminement, au fort retentissement émotionnel. Anxiété, colère, culpabilité, tristesse, mais aussi sentiment de rejet et d'impuissance sont ressentis face à la perception d'un ensemble de problématiques environnementales complexes, globales, intriquées, d'apparence incontrôlable, et sans solutions évidentes ou applicables à l'échelle individuelle. Ces émotions sont liées aux connaissances et représentations des changements environnementaux ainsi qu'à la projection dans un avenir considéré comme incertain voire compromis. Elles peuvent également être liées au manque de réaction des sociétés humaines face à ces enjeux ou encore à la prise de conscience de l'impact environnemental de son propre comportement.

Les personnes concernées par ce phénomène seraient principalement les plus jeunes (enfants et les moins de 30 ans), les femmes, les chercheurs en science du climat, les étudiants, les jeunes activistes pour le climat, les personnes proches de la nature ou vivant dans des zones impactées par le changement climatique. Ces profils restent cependant à nuancer, puisque l'éco-anxiété peut être ressentie, bien que moins exprimée, chez certaines populations en raison de facteurs sociaux, politiques ou du « silence socialement construit ». Cette expression traduit une organisation sociale du déni, également entretenue à travers des normes conversationnelles et émotionnelles. Autrement dit, en réponse aux sentiments de peur et d'impuissance, la norme sociale est d'être optimiste, de garder le contrôle, de ne pas parler de ses inquiétudes et de ses angoisses, au risque de passer pour quelqu'un de déprimé ou de bizarre. Nombreux sont donc ceux à s'imposer une autocensure émotionnelle et sociale afin de ne pas se voir stigmatisés ou rejetés par le groupe.

S'inquiéter de l'avenir du monde, au regard de notre manière de l'habiter, mais aussi de l'abîmer, ne constitue pas une maladie à proprement parler, mais peut parfois rendre malade. Toutes proportions gardées, l'éco-anxiété, qui découle d'une analyse lucide de l'état du monde, est engendrée par un certain dysfonctionnement de la société. Les personnes éco-anxieuses sont, *in fine*, des personnes rationnelles et lucides dans un monde qui ne l'est plus. Bien que les blessures faites à la nature puissent provoquer un sentiment de perte de sens, voire d'indignation et de colère, il est important de ne pas pathologiser des émotions ou des réactions normales face à un événement indésirable. C'est la raison pour laquelle l'éco-anxiété n'est pas une maladie mentale.

L'éco-anxiété traduit plutôt un état d'esprit, une nouvelle sensibilité au monde, un sentiment de détresse polymorphe causée par les changements négatifs et subis de l'environnement, et une crainte du futur. Elle constitue un état de rupture avec la manière d'appréhender le présent et l'avenir, désormais perçus comme incertains, voire hostiles. À ce jour, la caractérisation clinique de l'éco-anxiété et de la solastalgie demeure encore floue. Il n'est fait référence à aucun trouble psychologique ou psychiatrique en lien avec les changements environnementaux dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* développé par l'Association américaine de psychiatrie, ou la Classification internationale des maladies. Pour identifier les éventuelles formes pathologiques d'éco-anxiété, différents auteurs suggèrent de suivre la distinction habituelle utilisée entre anxiété adaptative et pathologique. La dimension pathologique est retenue lorsque la personne exprime une détresse excessive et inappropriée par rapport à ce qui serait attendu devant l'élément stressant, c'est-à-dire des symptômes d'anxiété intense, au retentissement fort et invalidant sur la personne et ses occupations, suscitant de la souffrance morale et dépassant les capacités du sujet à s'en défendre, pour un risque estimé non significatif. L'éco-anxiété pathologique peut prendre la forme de crises d'angoisse, d'attaques de panique, de ruminations, de symptômes psychosomatiques ou dépressifs. Dans ce contexte, une prise en charge médicopsychologique peut être utile, en complément des bonnes pratiques nutritionnelles (alimentation, activité physique) et des techniques de gestion du stress (méditation, relaxation, etc.).

Dans l'autre scénario, majoritaire, l'éco-anxiété constitue avant tout une fonction adaptative pour faire face à un défi sans précédent pour les sociétés humaines [4]. C'est-à-dire que les personnes préoccupées pour l'environnement présentent plutôt des réponses constructives face aux différents défis, comprenant des comportements et attitudes pro-environnementales ainsi qu'une structure de personnalité caractérisée par l'imagination et l'appréciation de nouvelles idées. De fait, au-delà des bouleversements émotionnels, trouver du sens face à cette nouvelle perception d'un monde qui semble s'effondrer passe par la remise en question des valeurs, trajectoire de vie et choix des individus, qu'il s'agisse des études suivies de la profession exercée, de la parentalité ou encore du lieu de vie. Ce parcours intime est aussi celui d'une remise en question de l'identité et des valeurs qui amène les personnes concernées à se percevoir et se définir différemment.

Cette distinction entre dimension pathologique et adaptative soulève cependant quelques interrogations. Compte tenu des impacts sans précédent des dérèglements environnementaux et des prévisions de ceux-ci à l'avenir, on peut s'interroger sur ce qui serait une juste estimation de la menace et du niveau d'inquiétude approprié à celle-ci. Le dérèglement environnemental constitue en effet un stresser inhabituel. La menace qu'il représente est réelle, significative, perceptible et majoritairement partagée. L'inquiétude qui en découle est donc rationnelle et légitime. Cette menace permanente et en constante évolution complique l'adaptation habituellement attendue face à un défi ponctuel.

Ce bouleversement global constitue également un danger admettant de nombreuses implications, parfois incertaines ou difficilement prévisibles en intensité comme en temporalité. Il est complexe d'anticiper toutes les conséquences des changements environnementaux à venir sur le quotidien des individus, car de nombreux facteurs influençant ces répercussions, comme les réponses des sociétés humaines, sont difficilement prévisibles.

De nombreuses pistes d'action - tant individuelles que collectives - et d'espérance se dessinent progressivement. Ces perspectives s'inscrivent en cohérence avec le concept de « santé planétaire », lequel considère que la santé de l'humanité dépend de l'état des systèmes naturels et du respect des limites planétaires.

Références

- [1] Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, *et al.* The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *Lancet* 2018 ; 391 : 581-630.
- [2] Albrecht G, Sartore GM, Connor L, *et al.* Solastalgia: the distress caused by environmental change. *Australas Psychiatry* 2007 ; 15 (Suppl. 1) : S95-8.
- [3] Fougier E. Éco-anxiété : analyse d'une angoisse contemporaine. Fondation Jean Jaurès, 2021 : <https://www.jean-jaures.org/publication/eco-anxiete-analyse-dune-angoisse-contemporaine/>
- [4] Verplanken B, Roy D. «My worries are rational, climate change is not»: habitual ecological worrying is an adaptive response. *PLoS One* 2013 ; 8 : e74708.

BIOSURVEILLANCE DES MYCOTOXINES DANS LE PLASMA DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DE LA MALADIE DE PARKINSON

Analyse rédigée par Olivier Joubert - Volume 21, numéro 3, Mai-Juin 2022

Les maladies neurodégénératives sont des maladies fréquemment associées au vieillissement, la maladie d'Alzheimer (MA) étant la plus courante et la maladie de Parkinson (MP) la deuxième. Malgré des recherches approfondies, le mécanisme à l'origine de la majorité des cas de MA et de MP reste inconnu. Certains facteurs environnementaux, tels que les biotoxines produites par des bactéries, des moisissures et des virus, seraient liés à l'apparition et la progression de ces maladies. Ici, les auteurs cherchent à déterminer l'exposition réelle aux mycotoxines afin de développer la connaissance du lien entre ces maladies et l'exposition à ces toxines.

L'exposition aux contaminants environnementaux pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson (MP) et la maladie d'Alzheimer (MA). Pour la première fois en Espagne, les niveaux plasmatiques de 19 mycotoxines de patients diagnostiqués avec une maladie neurodégénérative (44 MP et 24 MA) et de patients sains (25) de la région de La Rioja ont été analysés. Les mycotoxines étudiées étaient les aflatoxines B1, B2, G1, G2 et M1, T-2 et HT-2, les ochratoxines A (OTA) et B (OTB), la zéaralénone, la stérigmatocystine (STER), le nivalénol, le déoxynivalénol, le 3-acétyldéoxynivalénol, le 15-acétyldéoxynivalénol, le deepoxy-déoxynivalénol, le néosolaniol, le diacétoxyscirpénol et le fusarénon-X. Les échantillons ont été analysés par chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) avant et après traitement par b-glucuronidase/arylsulfatase afin de détecter les métabolites potentiels.

Seuls OTA, OTB et STER ont été détectés dans les échantillons. L'OTA était présente avant (77 % des échantillons) et après (89 %) le traitement enzymatique, tandis que l'OTB n'était détectable qu'avant (13 %). Des différences statistiquement significatives dans l'OTA entre les contrôles et les malades ont été observées. Cependant, les différences observées pourraient sembler plus liées au sexe (niveaux d'OTA plus élevés chez les hommes, valeur $p = 0,0014$) qu'à la maladie elle-même. Le STER n'est apparu qu'après le traitement enzymatique (88 %). L'analyse statistique sur les STER a montré des distributions toujours différentes entre les patients sains et les malades (groupe de patients > contrôles, valeur $p < 0,0001$). De manière surprenante, les niveaux de STER sont faiblement corrélés positivement avec l'âge chez les femmes ($\rho = 0,3384$), tandis que la corrélation de l'OTA a montré une diminution des niveaux avec l'âge, en particulier chez les hommes atteints de la MP ($\rho = -0,4643$).

COMMENTAIRE

L'hypothèse environnementale est depuis longtemps suspectée dans le déclenchement des maladies neuro-dégénératives. Effectivement, la transmission génétique de la MA est relativement rare ; chez plus de 90 % des patients, son étiologie serait donc liée à une combinai-

son de facteurs génétiques et environnementaux. La majorité des cas de MP sont sporadiques et les formes familiales ou monogéniques de la MP représentent environ 10 % des cas. Ainsi, il est probable qu'il existe une étiologie épigénétique.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Arce-López B, Alvarez-Erviti L, De Santis B, *et al.* Biomonitoring of mycotoxins in plasma of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Toxins* 2021 ; 13 : 477.

DOI : 10.3390/toxins13070477.

NÉCESSITÉ DE PRENDRE EN COMPTE LE RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA SANTÉ MENTALE CONTEMPORAINE ET LE BIEN-ÊTRE DES NOUVEAUX ADULTES

Analyse rédigée par Élisabeth Gnansia - Volume 21, numéro 6, Novembre-Décembre 2022

Un régime alimentaire déséquilibré, le manque de sommeil, la prise d'antibiotiques ou la consommation d'autres substances sont des situations fréquentes chez les 18-24 ans, et peuvent induire des perturbations du microbiote intestinal. Cet article montre un rôle probable de ces perturbations dans le développement de maladies neurologiques et psychiatriques.

La tranche d'âge 18-24 ans est une période critique pour le développement physique, cognitif, social et émotionnel. Des modifications neurobiologiques et la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se mettent en place, les connexions synaptiques et la myélinisation des neurones, dans le cortex frontal comme dans d'autres régions du cerveau, se développent. Ces modifications influent en particulier sur le sentiment d'identité, la conscience de soi et la flexibilité cognitive. Il s'agit aussi de la période où la probabilité d'installation d'une maladie mentale est la plus élevée : la majorité d'entre elles commencent avant l'âge de 24 ans.

À cette période de la vie, une perturbation du microbiote intestinal (MI), associée à d'autres transformations peut créer des vulnérabilités non négligeables. Le MI des jeunes adultes est plus simple, moins diversifié et plus instable que celui des personnes plus jeunes ou plus âgées, ce qui pourrait expliquer en partie l'augmentation des troubles de la santé mentale observés aujourd'hui dans les sociétés occidentales. L'installation de ces troubles passerait par l'axe intestin-

cerveau-microbiote (ICM). Cette revue de la littérature montre que la constitution entre 18 et 24 ans d'un microbiome stable et plus résilient est cruciale pour une bonne santé ultérieure.

L'axe HHS passe par le réseau neuronal intestin-cerveau (à travers la barrière intestinale puis la barrière hémato-encéphalique), l'axe neuro-endocrinien HHS (cerveau-surrénales), le système immunitaire intestinal et les neurotransmetteurs. Des régulateurs neuronaux seraient synthétisés par les bactéries intestinales.

La « dysbiose » désigne un déséquilibre du microbiote et de sa production métabolique. Elle peut être le résultat d'un changement de régime alimentaire, de la prise d'antibiotiques ou de la consommation d'autres substances. Un MI « dysbiotique » augmente le passage des lipo-polysaccharides bactériens et autres composants alimentaires à travers la barrière intestinale, induisant des troubles digestifs. Les cytokines pro-inflammatoires produites stimulent ensuite le nerf vague, qui a une forte influence sur l'axe HHS par le biais de ses branches ascendantes vers l'hypothalamus.

Dans une revue systématique des études humaines, des variations de proportions de certaines bactéries sont signalées dans les syndromes de type dépression ou anxiété généralisée. La dérégulation de l'axe HHS altère la motilité intestinale, l'intégrité et la production de mucus, la flore intestinale. La stimulation des voies immunitaires/ inflammatoires suggère aussi un lien entre dysbiose et maladies infectieuses. Enfin, et surtout, la dysbiose semble jouer un rôle dans le développement de maladies neurologiques et psychiatriques, telles que la dépression, l'anorexie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et les troubles du spectre autistique. Pour étayer ces effets, on peut citer une expérience qui a montré que la transplantation de selles d'une personne anorexique dans l'intestin de souris « *germ-free* » pouvait induire chez ces souris une réduction de l'appétit avec moindre prise de poids, et un comportement anxieux, tous symptômes présents dans l'anorexie chez les humains. On pense que le MI de ces patients a une capacité d'extraction d'énergie différente, qui expliquerait que leurs besoins caloriques pour prendre du poids soient plus importants.

La sensibilité particulière de la tranche d'âge 18-24 ans aux risques d'apparition de troubles mentaux potentiellement sévères, bien étayée maintenant, doit conduire à promouvoir chez ces jeunes adultes des comportements qui favorisent un microbiote de qualité :

- régime alimentaire de qualité : consommation de fruits et légumes, d'aliments fermentés, de suppléments alimentaires de type probiotiques et prébiotiques ;
- pratique régulière d'activité physique, qui a une influence sur le système neuro-endocrinien, la neurogenèse, le stress oxydant et l'auto-immunité ;
- temps et qualité de sommeil suffisants, qui dépendent directement de l'axe HHS. Un sommeil irrégulier et insuffisant implique un risque de troubles du comportement alimentaire ;
- élimination des substances addictives : la consommation de substances psychoactives, d'alcool et de cannabis augmente chez les jeunes, de même que l'utilisation de cigarettes électroniques. Ces produits sont connus pour leur rôle neurotrope, et ils peuvent altérer les métabolites du MI.

COMMENTAIRE

Jusqu'au tournant du siècle, la flore intestinale était simplement connue pour aider à mieux digérer les aliments, et faisait l'objet de très peu d'études. Depuis deux décennies, on a commencé à parler de « microbiote intestinal », et de nombreux articles affirment son rôle déterminant sur la santé physique et mentale. Le microbiote, avec ses milliards de micro-organismes, échangerait même nombre d'informations avec notre cerveau, et on lit souvent qu'il s'agit d'un « deuxième » cerveau. Cette dénomination est liée au fait que c'est l'intestin qui a le plus de neurones après le cerveau et parce que le microbiote a un rôle qu'on ne soupçonnait pas auparavant : il est composé d'un grand nombre de micro-organismes de toutes sortes (bactéries, virus, etc.) qui vivent ensemble à la surface des tissus et dont on décrit sans cesse de nouvelles propriétés. Il contrôle ainsi la satiété ou même la nature des aliments qu'il nous plairait de manger à un moment donné : plus de gras, plus de sucre, etc. Si on a beaucoup parlé de « transplantation fécale » pour ce qu'elle a de surprenant, cette dernière ne fait pas encore partie de l'arsenal thérapeutique, à l'exception d'une maladie qui

semble bien réagir à ce traitement et qui est l'infection à *Clostridium difficile*.

Par ailleurs, les travaux de neurophysiologie et de psycho-sociologie ont décrit le mécanisme suivant : lors d'une prise de décision, on anticipe les risques d'échec et de succès, et on active le circuit de détection des erreurs de prédiction. Une fois la décision mise à l'épreuve, on peut voir si ses prédictions étaient justes ou non. Ce système est plus sensible chez les jeunes que chez les adultes plus âgés. Ainsi, si le jeune adulte, à la suite d'une prise de risque consciente, constate qu'il a gagné alors qu'il s'attendait à perdre, son circuit de détection des erreurs de prédiction va s'activer de façon excessive, et lui procurer une sensation de plaisir intense. C'est ce mécanisme qui incite beaucoup de jeunes à se placer en situation de risques, et on peut déplorer que la/le jeune adulte soit le plus facilement tenté.e de prendre des risques (excès nutritionnels, manque de sommeil, consommation de substances addictives etc.), alors qu'elle/il est à l'âge où le risque de développer une maladie mentale ou neurologique liée à un déséquilibre du microbiote est le plus élevé.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Lee JE, Walton D, O'Connor CP, *et al.* Drugs, guts, brains, but not rock and roll: the need to consider the role of gut microbiota in contemporary mental health and wellness of emerging adults. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23 : 6643.

DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAU-NÉS EXPOSÉS À LA MARIJUANA *IN UTERO*. REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 21, numéro 4, Juillet-Août 2022

Cette méta-analyse porte sur 16 études qui ont analysé les effets de la consommation de marijuana pendant la grossesse. Elle montre notamment un risque accru d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, et de transfert néonatal en unité de soins intensifs.

CONTEXTE

La légalisation de la marijuana à visée récréative dans certains pays pourrait faire augmenter sa consommation pendant la grossesse. Par ailleurs, les études montrent que 34 à 60 % des personnes qui consomment de la marijuana continuent à le faire pendant la grossesse. Or, certaines études tendent à montrer des effets indésirables de cette consommation sur le développement du nouveau-né, mais tous les résultats ne vont pas tous dans le même sens.

Les effets sur le nouveau-né sont plausibles pour différentes raisons. D'une part, la molécule psychoactive présente dans le cannabis, appelée Δ^9 -tétrahydro-cannabinol, traverse le placenta et peut être retrouvée chez l'adulte pendant 30 jours après la consommation. Par ailleurs, les récepteurs aux cannabinoïdes sont présents dans le système nerveux central d'un fœtus en développement dès le début du deuxième trimestre. Cela explique que le cannabis peut induire des effets sur le cortex préfrontal du fœtus et, théoriquement, des effets sur son développement et son fonctionnement.

OBJECTIF

Évaluer les données disponibles sur les caractéristiques des nouveau-nés exposés à la marijuana *in utero*.

MÉTHODES

Une extraction des bases de données PubMed, Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane, Scopus et Web of Science a été

effectuée, et les données accumulées entre la création de chaque base de données et le 16 août 2021 ont été analysées.

SÉLECTION DES ÉTUDES

Ont été incluses toutes les études interventionnelles et observationnelles incluant des femmes enceintes exposées pendant leur grossesse à la marijuana comparées à

des femmes non exposées, à condition que ces études comportent des résultats sur la santé des nouveau-nés.

EXTRACTION ET SYNTHÈSE DES DONNÉES

Les fiches descriptives de chaque étude ont été établies conformément aux « *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Guideline* ». Les données ont été extraites par deux auteurs, et ont été regroupées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires sous forme de différence de moyenne ou de rapport de risque (RR) avec intervalle de confiance (IC) à 95 %. Les données ont été analysées entre août et septembre 2021.

Tous les résultats ont été obtenus et rapportés avant la collecte des données utilisées pour la méta-analyse. On a recherché pour les nouveau-nés :

- le taux de poids de naissance inférieurs à 2 500 g ;
- le taux de retards de croissance intra-utérins (RCIU), définis comme suit : poids inférieur au cinquième percentile du poids foetal pour l'âge gestationnel ;

- le taux d'accouchements prématurés (définis comme étant survenus avant 37 semaines d'aménorrhée) ;
- l'âge gestationnel au moment de l'accouchement ;
- le poids de naissance ;
- la notion de transfert en unité de soins intensifs ;
- le score d'Apgar à 1 minute, à 5 minutes ;
- le taux de score d'Apgar inférieur à 7, à 5 minutes ;
- le périmètre crânien ;
- la taille.

RÉSULTATS

L'analyse de 16 études incluant au total 59 138 patients montre une augmentation significative de sept types d'effets indésirables chez les femmes qui avaient consommé de la marijuana pendant leur grossesse en comparaison de celles qui n'en avaient pas consommé.

Il s'agissait notamment d'un risque accru de petit poids de naissance (inférieur à 2 500 g), (RR : 2,06 [IC 95 % : 1,25 à 3,42] ; $p = 0,005$), de RCIU (RR : 1,61 [IC 95 % : 1,44 à 1,79] ; $p < 0,001$),

d'accouchement prématuré (RR : 1,28 [IC 95 % : 1,16 à 1,42] ; $p < 0,001$) et de transfert en unité de soins intensifs (RR : 1,38 [IC 95 % : 1,18 à 1,62] ; $p < 0,001$), ainsi qu'une diminution du poids moyen à la naissance (différence moyenne – 112,30 g [IC 95 % : – 167,19 à – 57,41] ; $p < 0,001$), du score d'Apgar à 1 minute (différence moyenne – 0,26 [IC 95 % : – 0,43 à – 0,09] ; $p = 0,002$), et du périmètre crânien (différence moyenne – 0,34 cm [IC 95 % : – 0,63 à – 0,06] ; $p = 0,02$).

CONCLUSIONS ET INTÉRÊT DE L'ÉTUDE

Cette étude montre que les femmes exposées à la marijuana pendant la grossesse présentent un risque significativement accru pour le développement du nouveau-né. On peut penser que des campagnes de sensibilisation à ces risques

pourraient permettre la diminution de la consommation de marijuana par les femmes enceintes et l'amélioration de la santé des enfants.

COMMENTAIRE

Les campagnes récentes en faveur de la légalisation de la vente de cannabis comportent un risque important, celui de faire croire à l'innocuité de ce produit. Si, comme le disent les auteurs de cet article en introduction, les études sur les effets de la consommation de marijuana pendant la grossesse ne sont pas toutes convergentes, la majorité d'entre elles, et cette méta-analyse le prouve, montre des effets indésirables sur l'enfant en développement. Aucun niveau de consommation de cannabis durant la grossesse et l'allaitement n'est sans

risque. Des travaux récents ont étudié l'effet conjoint du tabac et de la marijuana *in utero* sur les nouveau-nés devenus adultes, et ils ont montré chez eux un risque important de transfert intergénérationnel du risque de consommation de substances et de dépendance, avec ses conséquences sur les risques accrus de violence des adolescents et d'échec scolaire. Ces résultats doivent conduire à des campagnes de sensibilisation des femmes enceintes et allaitantes.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Marchand G, Masoud AT, Govindan M, *et al.* Birth outcomes of neonates exposed to marijuana in utero. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2022 ; 5 : e2145653.

DOI : 10.1001/jamanetworkopen.2021.45653.

2.

CONTAMINANTS

EXPOSITION PRÉNATALE AUX PHTALATES, VULNÉRABILITÉ GÉNÉTIQUE VIA LE STRESS OXYDANT ET DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE PRÉCOCE DE L'ENFANT

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 21, numéro 1, Janvier-Février 2022

L'étude d'une cohorte de plus de 1 000 naissances a montré que des polymorphismes génétiques correspondant à une sensibilité accrue au stress oxydant, combinés à une exposition prénatale aux phtalates augmentaient le risque de troubles du développement neurologique de l'enfant. L'exposition prénatale à d'autres facteurs oxydants, comme le tabac, induit un risque encore accru.

CONTEXTE

L'exposition aux phtalates pendant la période prénatale pourrait affecter le développement cérébral du fœtus par différents mécanismes physiopathologiques, et en particulier *via* un stress oxydant. Cependant, les résultats des cohortes de naissances qui permettent de tester ce mécanisme sont contradictoires.

L'étude présentée vise à rechercher, d'une part, des interactions entre le niveau d'exposition maternelle aux phtalates pendant la grossesse, la vulnérabilité génétique du nourrisson vis-à-vis du stress oxydant et le neurodéveloppement de l'enfant et, d'autre part, les effets d'expositions combinées aux divers oxydants possibles.

MÉTHODES

Entre juin 2010 et juin 2013, une cohorte de 1 074 paires mère-enfant a été constituée dans l'État de Victoria, en Australie. Dix des grossesses étaient gémellaires. Ont été exclues les naissances avant 32 semaines et les cas de maladies sévères de la mère ou de l'enfant.

Un questionnaire complet a été administré aux parents, et des mesures cliniques et biologiques ont été collectées en période prénatale et à la naissance, puis lorsque l'enfant était âgé de 4 semaines, 3, 6, 9, 12 et 18 mois, et enfin lorsqu'il avait atteint 2 et 4 ans.

2. CONTAMINANTS

Les urines des 1 064 femmes recrutées en cours de grossesse ont été recueillies à 36 semaines d'aménorrhée et les concentrations en métabolites des phtalates ont été mesurées. Par ailleurs, un score génétique non pondéré pour le stress oxydant a été établi en utilisant une approche de gènes candidats. Enfin, le développement cognitif à l'âge de 2 ans a été évalué à l'aide du test BAYLEY-III (n = 678).

Les parents ont rempli des questionnaires destinés à rechercher chez leurs enfants des troubles du spectre autistique

(TSA) et à rechercher des signes d'inattention ou de manque d'attention (n = 791).

Les questionnaires ont permis de recueillir plus de 1 500 mesures concernant les nourrissons, les mères et les pères [1]. À 2 et 4 ans, 810 et 847 enfants ont été examinés, avec des mesures concernant le neurodéveloppement pour 678 et 791 respectivement.

Les analyses ont été menées avec des régressions linéaires et logistiques multiples.

RÉSULTATS

Des TSA ont été diagnostiqués par un médecin dans 1,4 % des cas, et des signes de TSA dans 4,9 % des cas.

Des valeurs augmentées pour les phtalates maternels en période prénatale et pour les scores génétiques de stress oxydant ont été corrélées à l'observation de TSA chez l'enfant plus grand.

L'étude de cette cohorte de naissances a permis d'évaluer à la fois les polymorphismes génétiques correspondant à une vulnérabilité au stress oxydant, mais aussi l'impact de facteurs environnementaux oxydants tels que les phtalates. Des niveaux de phtalates prénataux plus élevés et un score

génétique de stress oxydant augmenté chez le nourrisson ont été corrélés à un doublement du risque de TSA. Les mêmes facteurs de risque ont été associés à un retard du développement cognitif et au syndrome de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

D'autres facteurs oxydants présumés, comme l'exposition prénatale au tabac, induisent un risque encore accru.

Les expositions combinées ont des effets plus sévères, ce qui souligne la nécessité de réévaluer les recommandations actuelles et la réglementation en ce qui concerne l'exposition maternelle aux phtalates pendant la grossesse.

COMMENTAIRE

Cette étude est un exemple de plus de la recherche d'interactions entre facteurs génétiques et environnementaux sur le développement de l'enfant.

Parmi les limites de cette étude, il faut souligner que le score utilisé comme indicateur de vulnérabilité génétique au stress oxydant n'est pas validé. Par ailleurs, le diagnostic de TSA est porté dans très peu de cas (1,4 %), à partir d'un examen médical. Il y a en revanche beaucoup plus de cas de simples composantes du spectre autistique (4,9 %), mais ces signes sont basés sur les déclarations des parents et souvent associés à des

niveaux socioéconomiques faibles. Par ailleurs, l'évaluation de ce développement a été faite huit fois entre la naissance et 4 ans pour chaque enfant. Or, arrêter le suivi des enfants à 4 ans fait courir le risque de manquer des diagnostics de troubles neurologiques. Ces limites réduisent la fiabilité des résultats, mais cette étude a des résultats convergents avec d'autres études antérieures, et justifie l'application du principe de précaution, à savoir limiter l'exposition aux phtalates des femmes enceintes et des jeunes enfants.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Ponsonby AL, Symeonides C, Saffery R, et al. BIS Investigator Group. Prenatal phthalate exposure, oxidative stress-related genetic vulnerability and early life neurodevelopment: A birth cohort study. *Neurotoxicology* 2020 ; 80 : 20-28.

[1] Vuillermin P, Saffery R, Allen KJ. Cohort profile: The Barwon Infant Study. *Int J Epidemiol* 2015 ; 44 : 1148-1160.

DOI : 10.1016/j.neuro.2020.05.006.

EFFETS COMBINÉS DE DIFFÉRENTS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA GLANDE PROSTATIQUE

Analyse rédigée par Julien Caudeville - Volume 21, numéro 2, Mars-Avril 2022

Cette revue décrit l'anatomie, l'embryologie de la prostate et résume les études récentes rapportant comment l'exposition multiple aux perturbateurs endocriniens est responsable d'une augmentation de l'incidence des maladies de la prostate dans la population.

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. C'est une glande importante du système reproducteur masculin ; elle sécrète un liquide légèrement alcalin qui, chez l'homme, constitue généralement environ 30 % du volume du sperme.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus commun chez l'homme (sous la forme d'un adénocarcinome pour la plupart des cas) et la seconde cause de mortalité chez l'homme en Occident. La prostate est physiologiquement sous contrôle des hormones dont le déséquilibre peut provoquer l'apparition de diverses maladies, de l'hyperplasie bénigne au cancer, hormono-dépendant, de la prostate. Le mode de vie occidental semble jouer un rôle central dans l'étiologie du cancer de la prostate. L'homme occidental a une incidence jusqu'à 15 fois plus importante que celle des hommes asiatiques. Les facteurs de risque les plus connus sont l'âge, l'origine ethnique, l'historicité familiale de la maladie, du mode alimentaire, mais les évidences biologiques et expérimentales appuient l'hypothèse du rôle de la contribution de l'environnement chimique dans cette augmentation.

Une étude *in vitro* réalisée sur des métastases de cellules du carcinome de la prostate a montré que les polychlorobiphényles (PCB) de type dioxine interfèrent avec l'expression des gènes activés par les voies androgéniques. La localisation et l'expression des principaux récepteurs

stéroïdiens, les fenêtres de vulnérabilité et la susceptibilité génétique sont des facteurs clés, en interaction, devant être pris en compte pour l'analyse des modes d'action à l'origine des effets néfastes. Les différentes typologies stéroïdiennes de perturbation endocrinienne sont suspectées d'être impliquées dans le cancer de la prostate : œstrogéniques, anti-œstrogéniques, androgéniques et anti-androgéniques. Bien que les androgènes soient essentiels pour la croissance et le fonctionnement de la prostate, les œstrogènes jouent également un rôle important dans l'homéostasie et le déclenchement des maladies de la prostate.

Les expositions prénatales peuvent induire des changements irréversibles qui déterminent la propension à déclencher des pathologies à l'âge adulte. Les études expérimentales chez les rongeurs ont montré qu'après une exposition à de fortes concentrations d'œstrogènes quelques jours avant la naissance, la distribution des récepteurs œstrogéniques et androgéniques est largement modifiée entraînant un phénotype œstrogénisé précoce (induction du récepteur de la prolactine) à l'origine de défauts de croissance, de différenciation cellulaire et de futures potentielles hyperplasies. Une étude épidémiologique montre des associations avec une diminution de la distance anogénitale, renforçant l'hypothèse d'un effet lié à une exposition précoce aux anti-androgènes.

L'interaction entre les androgènes et les anti-androgènes promeut la prolifération cellulaire en activant la réponse des gènes et les mécanismes associés de croissance.

Il a été également montré qu'une exposition précoce aux anti-œstrogènes peut augmenter le risque de lésions précancéreuses. Des études ont montré des associations entre les niveaux de différents congénères de PCB et de pesticides organochlorés et une augmentation de risque du cancer de la prostate. De nombreux arguments sont en faveur d'un effet co-carcinogène des perturbateurs endocriniens (PE) sur le cancer de la prostate, essentiellement chez les agriculteurs qui appliquent des pesticides. La caractérisation des effets cumulés des multiexpositions aux PE est difficile à mener en raison de la complexité à extrapoler les résultats à d'autres mélanges de substances chimiques qui peuvent avoir différents modes d'action.

Cette brève est tirée de l'article suivant : De Falco M, Laforgia V. Combined effects of different endocrine-disrupting chemicals (EDCs) on prostate gland. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18(18) : 9772.

DOI : 10.3390/ijerph18189772.

AUTORISATION DES PESTICIDES DANS L'UNION EUROPÉENNE : GESTION DES LIENS D'INTÉRÊTS PAR LES AUTORITÉS COMPÉTENTES

**Guillaume Karr (1),
Denis Zmirou-Navier (2)**

1. Expert externe auprès de la Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe) en tant que membre du groupe de travail consacré à l'objet de cet article, Paris La Défense. Formateur en santé environnementale pour parents

guillaume@sante-enfants-environnement.com

2. Président de la Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe), Paris La Défense

Pour obtenir des contextes d'expertise favorables à la confiance des citoyens, l'Union européenne devrait, selon la cnDAspe, tendre à homogénéiser la gestion des liens d'intérêts dans les différentes autorités compétentes des États membres, notamment en tenant compte des bonnes pratiques de référence adoptées par l'EFSA, et rendre publiques les principales informations associées : règles de gestion, critères d'analyse, déclarations publiques d'intérêt, rapports d'audits, etc.

Constat de pratiques hétérogènes

La Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe) a été amenée, dans le cadre de ses missions, à examiner le processus d'expertise conduisant aux autorisations de mise sur le marché (AMM) de certains pesticides au sein de l'Union européenne. Ce processus s'appuie notamment sur les contributions des autorités compétentes (AC) des différents États membres, notamment en tant que (co-)rapporteurs de dossiers d'autorisation ou en tant que participants aux revues par les pairs au sein de comités d'experts. Celles-ci sont donc tenues de définir des règles de gestion des potentiels liens d'intérêts des personnes impliquées, qu'il s'agisse d'experts internes, externes ou des instances de gouvernance et cadres supérieurs de ces AC.

Concernant ces règles, les travaux de la cNDAspe ont permis d'identifier :

- plusieurs différences significatives entre les AC considérées ;
- des écarts avec les bonnes pratiques retenues par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) [1].

Ces différences et écarts pourraient avoir une influence sur les conclusions des expertises menées et donc sur la qualité de l'évaluation des risques pour la santé et pour l'environnement, selon les États membres qui ont le mandat d'être rapporteurs ou corapporteurs de tel ou tel dossier auprès de l'EFSA. Or, une fois l'homologation d'une « substance active »¹ accordée par la Commission européenne, sur avis de l'EFSA, elle peut donner lieu à une autorisation de mise sur le marché d'un pesticide commercial la contenant, qui peut alors circuler dans l'ensemble de l'UE, notamment en France.

Dans ce cadre, la cNDAspe a souhaité réaliser un premier état des lieux et une analyse comparative des règles existantes en Europe.

Recensement et analyse comparative des règles de gestion existantes

Afin de caractériser les règles de gestion existantes, dix-huit critères ont été élaborés par un groupe de travail (GT) dédié :

- en s'inspirant notamment des règles retenues par l'EFSA [1] ;
- sur la base de propositions et de bonnes pratiques observées par les membres du GT dans certaines AC ;
- après examen collégial et validation par la cNDAspe.

L'ensemble des dix-huit critères retenus est détaillé dans une note mise en ligne sur le site Internet de la cNDAspe [2]. À titre d'illustration, ils incluent les critères suivants :

- une déclaration publique d'intérêt (DPI) doit-elle être renseignée préalablement à un recrutement par l'AC ?
- les critères d'analyse des liens d'intérêt sont-ils en libre accès sur Internet ?
- les DPI des personnes en lien avec le processus d'AMM sont-elles en libre accès sur Internet ?
- quelle est la durée de la période passée couverte par la DPI ?
- quelle est la structure en charge de l'analyse des DPI renseignées ?
- y a-t-il un délai minimal avant la possibilité d'accepter une nouvelle activité pouvant présenter un conflit d'intérêts avec les activités de l'AC ?
- y a-t-il des audits réguliers de la mise en œuvre des règles de gestion des liens d'intérêts ?
- le contenu renseigné dans les DPI fait-il l'objet de certaines vérifications ?

Pour initier ce projet d'état des lieux européens, 9 AC d'États membres ont été étudiées en 2022 : Anses (France), Bfr (Allemagne), Ctgb (Pays-Bas), KEMI (Suède), Nébih (Hongrie), Tukes (Finlande), ministère polonais de l'Agriculture et du Développement rural, ÚKZÚZ (République tchèque), ministère italien de la Santé. Cette sélection d'AC a visé à :

- obtenir un échantillon varié d'États membres, notamment en tenant compte des trois zones d'autorisation établies par la réglementation européenne : nord, centre et sud ;

1 Une substance active est la molécule à partir de laquelle est produit un pesticide, le plus souvent elle est mélangée à des coformulants dans une préparation commerciale particulière ; c'est elle qui a les propriétés attendues, herbicide, insecticide et/ou fongicide, etc.

- intégrer les AC qui ont coproduit, en 2021, le pré-rapport d'évaluation des risques en vue du renouvellement de l'homologation du glyphosate.

En parallèle, l'EFSA et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ont également été étudiées, en tant qu'AC de niveau européen.

Pour chaque AC étudiée, les critères retenus ont été renseignés :

- sur la base des informations disponibles sur le site Internet de l'AC considérée, le cas échéant après traduction des informations présentées en langue nationale ;
- en distinguant trois types de personnes : experts externes, experts internes et « cadres supérieurs et instances de gouvernance ».

Chaque AC a reçu les résultats la concernant, par un courrier officiel de la cnDAspe. Ce courrier a notamment invité les AC à :

- fournir les informations importantes et non trouvées en ligne, afin de compléter l'état des lieux et l'analyse de la cnDAspe ;
- corriger les potentielles incompréhensions et inexactitudes dans les résultats transmis. Le cas échéant, les corrections apportées ont été tracées, avec les justifications apportées par l'AC.

Principaux résultats obtenus

L'ensemble des renseignements réalisés est détaillé sur le site Internet de la cnDAspe [2]. Concernant ce sujet des règles de gestion des liens d'intérêts dans le processus d'AMM des pesticides au sein de l'Union européenne, les résultats peuvent être considérés comme un état des lieux de première approche, à compléter par la suite avec les autres AC impliquées.

En complément, sur la base des informations obtenues, la cnDAspe a mené une analyse comparative, dont le détail est fourni dans une note dédiée [2]. Les principaux résultats incluent les suivants :

- les règles de gestion identifiées confirment l'existence d'une forte hétérogénéité selon les AC considérées. Cette hétérogénéité peut porter sur la transparence sur les règles adoptées et/ou sur les règles elles-mêmes. Cette situation est peu compatible avec les rôles similaires que ces AC peuvent jouer dans le processus d'AMM des pesticides de l'Union européenne, dont les résultats peuvent avoir une forte influence sur la gestion des risques liés aux pesticides dans l'ensemble des États membres ;
- au regard des informations disponibles en libre accès sur Internet, de nombreux critères retenus par la cnDAspe n'ont pas pu être renseignés. En particulier, pour la plupart des AC étudiées, ces informations n'ont pas permis de s'assurer de l'application des bonnes pratiques retenues par l'EFSA [1]. Par exemple, pour 8 des 9 AC étudiées, les critères d'analyse des liens d'intérêt ne sont pas en libre accès sur Internet, et pour 1 des AC, aucun des 18 critères retenus n'a pu être renseigné faute de document accessible les décrivant. Dans son courrier de réponse, cette AC a indiqué ne pas avoir d'observation à faire sur les résultats transmis par la cnDAspe. D'une manière générale, cette situation peut être considérée comme ne répondant pas au « *haut niveau de transparence pour toutes les activités* » mis en avant par l'EFSA [3] ;
- sur la base des informations collectées, des écarts significatifs avec les bonnes pratiques retenues par l'EFSA ont été identifiés. Par exemple, seules 2 AC sur 9 publient en ligne les déclarations publiques d'intérêts de leurs cadres supérieurs.

Conclusion : vers des contextes d'expertise plus favorables à la confiance

Concernant les règles de gestion des liens d'intérêts des experts participant au processus d'autorisation des pesticides dans l'Union européenne, ce premier état des lieux a permis d'identifier de fortes différences entre les autorités compétentes étudiées et des écarts significatifs par rapport aux bonnes pratiques retenues par l'EFSA.

Dans ce cadre, l'analyse comparative réalisée par la cnDAspe l'a conduite à recommander, au sein de l'Union européenne, que les règles de gestion des liens d'intérêts soient :

- plus homogènes entre les différentes autorités compétentes ;
- mieux conformes aux bonnes pratiques de référence, notamment au regard de celles retenues par l'EFSA ;
- plus transparentes, notamment avec un accès libre sur Internet aux principaux documents liés à la gestion des liens d'intérêts des experts sollicités.

Selon le « Baromètre 2022 » sur la perception des risques et de la sécurité par les Français [4], « *les taux de défiance [...] sont les plus forts en 2021 pour les pesticides (55%), qui confirment leur domination établie dans ce domaine* ». De plus, selon un rapport de France Stratégie daté de 2018 [5], « *malgré le crédit dont les savants jouissent encore, il semble qu'il faille, plutôt que de chercher à restaurer la confiance, apprendre à vivre avec la défiance, à "faire avec"* ». Si un objectif du type « zéro défiance » semble en effet difficilement atteignable, appliquer les bonnes pratiques de référence permettant de réduire cette défiance semble être un préalable indispensable, avant de considérer l'opportunité de « *faire avec* » le niveau de défiance résiduel.

En particulier, ces bonnes pratiques requièrent un haut niveau de transparence, qui doit notamment permettre une vérification aisée, par des tiers, de l'application des règles de gestion retenues pour les liens d'intérêts des experts et des cadres des autorités concernées.

Sur la base de l'état des lieux et de l'analyse comparative réalisés, dans l'objectif de promouvoir des contextes favorisant des expertises de qualité et la confiance des citoyens, la cnDAspe envisage de travailler en 2023 avec d'autres organismes européens traitant de déontologie de l'expertise publique, afin de proposer un socle commun de règles de gestion transparente des liens d'intérêt.

À titre d'illustration, cette logique de socle commun est déjà mise en œuvre avec les produits de santé innovants soumis à l'AMM dans l'Union européenne. Dans ce domaine, les règles de gestion des liens d'intérêts de l'Agence européenne des médicaments (EMA) s'appliquent à toutes les autorités compétentes et à leurs experts. Cet exemple montre la faisabilité d'une telle démarche et pourrait constituer un point de repère intéressant dans le domaine des pesticides.

Références

- [1] Decision of the Executive Director of the European Food Safety Authority on Competing Interest Management. European Food Safety Authority (EFSA), 2018 : https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/competing_interest_management_17.pdf
- [2] Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe). Analyse comparative des règles de gestion des liens d'intérêts au sein des autorités compétentes en matière d'évaluation des risques et d'autorisation de la mise sur le marché des pesticides dans les Etats membres de l'UE - Actualisation et extension du document publié en juin 2022, 2023 : https://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr/IMG/pdf/analyse_comparative_gestion_li_v_janv23.pdf
- [3] European Food Safety Authority (EFSA). EFSA's policy on independence, 2017 : https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/policy_independence.pdf
- [4] Gilli L, Keniger D, Lutun H. Baromètre 2022 - La perception des risques et de la sécurité par les Français - L'analyse. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), 2022 : <https://barometre.irsn.fr/barometre2022/barometre2022.pdf>
- [5] Agacinski D. Expertise et démocratie - Faire avec la défiance. France Stratégie, 2018 : <https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/fs-rapport-expertise-et-democratie-final-web-14-12-2018.pdf>

LIEN ENTRE EXPOSITION PRÉ- OU POSTNATALE AUX PESTICIDES ET OBÉSITÉ

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 21, numéro 1, Janvier-Février 2022

Cette revue de la littérature inclut des études animales et des études épidémiologiques portant sur des pesticides divers, dont les expositions ont eu lieu au cours des périodes prénatale, postnatale ou plus tard dans l'enfance. Les résultats sont contradictoires et ne permettent pas de conclure à de possibles associations.

CONTEXTE

L'obésité a été définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2014 comme une maladie chronique aux proportions épidémiques mondiales. Environ 13 % de la population mondiale actuelle est obèse, et depuis quelques années, la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité chez l'adulte et l'enfant a considérablement augmenté. Le mécanisme d'apparition de l'obésité est classiquement celui d'un déséquilibre entre les apports énergétiques et les dépenses. Cependant, il existe d'autres facteurs de risque, en particulier environnementaux, au premier rang desquels l'exposition à

des produits chimiques comme les pesticides. Ils constituent un groupe hétérogène de composés qui sont libérés dans l'environnement au cours des activités agricoles pour lutter contre les parasites ou pour la chloration de l'eau. Ces produits chimiques sont des facteurs de risque de maladies liées à l'obésité, et les études les concernant utilisent souvent le concept d'exposome. Les pesticides pourraient agir comme des perturbateurs endocriniens (PE) susceptibles d'interférer avec l'activité hormonale et donc de perturber divers mécanismes de contrôle du poids.

OBJECTIF

L'objectif principal de l'étude présentée, menée par des auteurs de plusieurs universités espagnoles, était de faire une revue systématique de la littérature concernant la recherche

d'association entre exposition pré- et postnatale aux pesticides et obésité de l'enfant.

MÉTHODES

En tout, 25 études épidémiologiques et neuf études expérimentales publiées entre 2005 et 2021, en anglais, ont été analysées. L'exposition prénatale, périnatale et postnatale aux organophosphorés, aux organochlorés, aux pyréthri-noïdes, aux néonicotinoïdes et aux carbamates, ainsi que l'exposition combinée à ces pesticides a été examinée. Afin de sélectionner les études à analyser, un protocole de revue de la littérature a été élaboré, selon la méthode PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*). Pour l'espèce humaine, les études de cohorte et des études transversales ont été retenues. Les études expérimentales analysées portaient sur les rongeurs,

considérés comme de bons modèles pour reproduire le syndrome métabolique humain par des régimes riches en glucides et en graisses. Au vu de l'hétérogénéité entre les études humaines et animales, il n'a pas été possible de faire une méta-analyse. Il s'agit donc d'une revue descriptive et critique suivant un protocole précis, la sélection des articles ayant été faite par deux examinateurs qui ont ensuite recherché un consensus après discussion avec l'ensemble des auteurs. Des méthodes de recherche de biais ont été appliquées, et finalement le résultat est une interprétation qualitative et une analyse narrative de la littérature.

RÉSULTATS

Au total, 247 références ont été passées en revue et 116 articles ont été retenus pour lecture intégrale. Parmi ces derniers, les revues et les articles qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion ont été supprimés. Enfin, 9 études animales (7 chez le rat et 2 chez la souris) et 25 études humaines (23 cohortes et deux plans expérimentaux croisés) ont été incluses. Parmi les études humaines, trois ne concernaient que le sexe masculin et huit les deux sexes. Les autres études n'ont pas précisé le sexe des enfants dans les résultats. Les mesures anthropométriques étaient effectuées par des cliniciens, telles que le poids de naissance, l'indice de masse corporelle ou les mesures de l'adiposité comme l'accumulation de graisse corporelle ou la circonférence abdominale. De plus, d'autres paramètres liés à l'obésité ou au syndrome métabolique, tels que la leptine, l'IGF (*insulin growth factor*), l'insuline ou l'adiponectine, ont été mesurés au cours des premières années de vie.

Pour les études expérimentales, trois publications concernaient des mâles et six des groupes mixtes. La taille de l'échantillon par groupe variait de quatre à dix animaux. Sept études ont concerné des insecticides. Une étude a utilisé des herbicides (atrazine), une autre un fongicide (vinclozoline). Six études ont administré les produits par gavage et trois en sous-cutané.

Les pesticides les plus fréquemment analysés étaient les organochlorés (dichlorodiphényldichloroéthylène [DDE],

dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]) et leurs métabolites, p,p0-DDE/p,p0-DDD et p,p0-DDT, l'hexachlorobenzène, et l'hexachlorocyclohexane. Le chlordécone a été mesuré dans une étude. D'autres pesticides comme les dichlorophénols et les pyréthri-noïdes ont été mesurés chacun dans une étude. Des organophosphorés ont été détectés par six métabolites non spécifiques et la somme de ces composés (métabolites du diéthylphosphate et du diméthylphosphate). L'exposition prénatale aux pesticides a été évaluée par la recherche de biomarqueurs dans le sang maternel pendant la grossesse dans le sang, dans les urines ou les deux. Certaines études ont mesuré l'exposition aux pesticides à l'accouchement dans le sang du cordon ou le sang maternel. L'exposition postnatale aux pesticides a été mesurée dans le sang, le lait maternel ou les urines.

Cette revue ne met pas clairement en évidence d'effet de l'exposition aux pesticides sur le poids. Les résultats sont contradictoires tant dans l'espèce humaine que chez les animaux de laboratoire, où les résultats dépendent de nombreux facteurs, notamment de la dose et de la voie d'administration, du sexe, de la durée du traitement et de l'espèce.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour progresser dans l'évaluation de l'impact des effets combinés de différents pesticides sur la santé humaine.

COMMENTAIRE

La multiplicité des pesticides étudiés, les différents protocoles inclus dans cette revue, et le fait d'inclure des études animales et humaines font qu'il n'est pas possible de conclure à l'existence claire d'une association entre exposition pré- ou postnatale et obésité des sujets. Les auteurs indiquent dans l'introduction que les études examinées se prêtent bien au travail sur la notion d'exposome, mais on ne retrouve pas cette notion dans la suite de l'article, sauf dans la conclusion, où on lit que

ce domaine de recherche pourrait bénéficier de l'application de méthodes exposomiques qui permettraient d'obtenir des vues plus intégrées sur les effets combinés de multiples expositions à un phénotype particulier. Sans surprise, ils indiquent que d'autres recherches sont nécessaires pour mieux comprendre si les expositions répétées dans le temps ou les expositions à court terme aux pesticides pendant les périodes critiques du développement sont les plus importantes.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Pinos H, Carrillo B, Merchán A, *et al.* Relationship between prenatal or postnatal exposure to pesticides and obesity: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18 : 7170.

DOI : 10.3390/ijerph18137170.

UTILISATION DU TÉLÉPHONE PORTABLE ET CANCER DU CERVEAU EN CORÉE

Analyse rédigée par Anne Perrin - Volume 21, numéro 2, Mars-Avril 2022

Depuis la classification des radiofréquences comme « cancérigène possible » par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2011, des études sont menées pour voir si l'usage du téléphone portable, qui s'est généralisé au cours des dernières décennies, s'était accompagné d'une augmentation du taux de cancers, notamment cérébraux, recensés dans les registres nationaux. Nous analysons ici l'étude coréenne parue en décembre 2021.

OBJECTIF

Pour rechercher un lien entre cancer et usage du téléphone portable, Choi *et al.* ont comparé l'évolution au cours du temps du nombre d'abonnés au téléphone mobile par génération de réseau mobile (1G à 4G) et de l'incidence du cancer du cerveau par type de tumeur en Corée. L'incidence est le nombre annuel de nouveaux cas pour 100 000 personnes.

À ce jour, une quinzaine d'études d'incidence du cancer en lien avec l'usage de la téléphonie mobile sont parues dans le monde, mais très peu ont pris en compte l'évolution de générations de technologie de communication sans fil au cours du temps.

SOURCES DES DONNÉES

Les données utilisées proviennent des statistiques sur les technologies de l'information (1984-2017) pour les abonnements téléphoniques, et du Registre central du cancer coréen (KCCR ; 1999-2017). Ce dernier détient les informations sur 98,2 % des cas de cancer diagnostiqués en Corée depuis 1999. Les cancers sont répertoriés selon la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (3^e édition ; ICD-O-3). Les cancers cérébraux sont classés histologiquement, en tant que gliome (bas ou haut grade), méningiome, autres, et topologiquement, comme frontal, temporal, pariétal, méninges, autres emplacements du cerveau, se chevauchant, sans précision, nerf crânien et autres.

Dans l'article, les auteurs distinguent cinq catégories : les gliomes de bas grade, les gliomes de haut grade et les glioblastomes¹, qui représentent la majeure partie des tumeurs cérébrales², ainsi que les méningiomes, les tumeurs indéterminées car non caractérisées (« *unspecified* »), et autres.

1 Cancer cérébral le plus fréquent chez l'adulte (plus de 2 000 nouveaux cas par an en France), causé par la prolifération anormale de cellules gliales nommées astrocytes.

2 De façon générale, le gliome est plus fréquent chez les hommes que les femmes.

MÉTHODE

Les auteurs ont considéré un temps de latence de 10 ans pour l'apparition des tumeurs et des valeurs de risque relatif (RR) de 1 ; 1,2 ; 1,5 et 2. Ainsi, le nombre d'abonnements annuels a été répertorié de 1984 à 2017, et l'incidence a été calculée en utilisant la proportion d'abonnements de téléphonie mobile de 1989 à 2007 par rapport à ceux de 1999 à 2017.

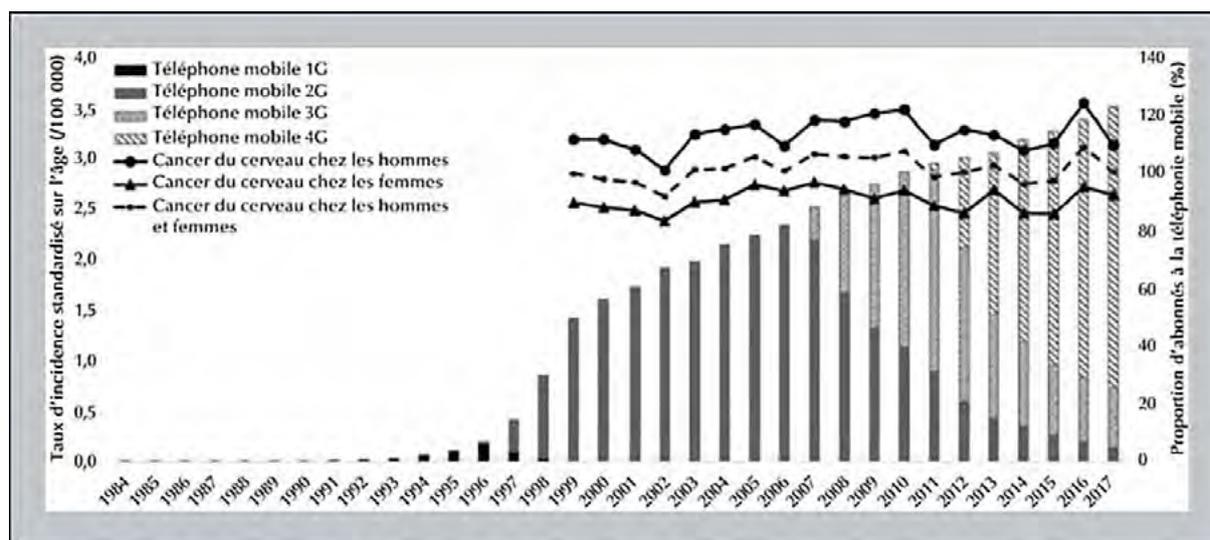
Les résultats sont tous standardisés sur l'âge et le sexe. L'incidence a été calculée pour les tranches d'âge de 0 à 19 ans, 20 à 39 ans, 40 à 59 ans, 60 à 69 ans et plus de 70 ans, en fonction du type de tumeur et de sa localisation.

RÉSULTATS

Le téléphone mobile 2G a été utilisé pendant plus de 20 ans. Son usage augmente jusqu'en 2006 ; la 2G est ensuite progressivement remplacée par la 3G et la 4G.

Concernant les tumeurs cérébrales, 29 721 cas ont été répertoriés entre 1999 et 2017, avec un taux d'incidence normalisé selon l'âge de 2,89/100 000 personnes par an en moyenne, globalement stable au fil du temps, quelle que soit la génération de téléphonie mobile (figure 1).

Figure 1. Évolution de la proportion d'abonnés à la téléphonie mobile par génération (1984-2017) et des taux d'incidence du cancer du cerveau (1999-2017) en Corée. Le taux d'incidence standardisé a été calculé en utilisant la population standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).



Source : Choi & al., *Bioelectromagnetics*, 2021.

Tous les résultats sont présentés sous forme de graphes, non repris dans cette synthèse.

Le taux d'incidence est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, respectivement de 3,2 et 2,7 pour 100 000. Il est plus élevé chez les plus de 70 ans que chez les jeunes. Pour les deux sexes, il s'agit majoritairement de gliomes et glioblastomes dont l'incidence augmente au cours du temps, en particulier pour les glioblastomes. En revanche, l'incidence des tumeurs de type non spécifié diminue au cours du temps.

Il apparaît aussi une nette augmentation du nombre annuel de gliomes de haut grade au cours du temps, plus marquée chez les hommes. Les méningiomes représentent une très petite proportion de l'ensemble des tumeurs, sans variation notable. L'incidence du gliome (tous grades confondus), du gliome de haut grade et du glioblastome, frontaux ou temporaux, est nettement supérieure chez les sujets de 60 ans et plus tandis qu'il n'apparaît pas de différence selon l'âge pour les tumeurs de type indéterminé. Concernant la localisation, l'atteinte du lobe frontal a augmenté significativement plus que dans les autres lobes, et l'incidence au

niveau du lobe temporal n'a augmenté de manière significative que chez les personnes de 70 ans et plus.

Les résultats concernant les taux d'incidence sont semblables à ceux obtenus en Australie (2018) et en Israël (2012). Selon les pays, l'incidence des tumeurs cérébrales et des gliomes n'évolue pas de la même façon selon les groupes d'âge. Elle est parfois plus élevée dans les groupes les plus âgés ou bien dans des groupes plus jeunes, comme dans les pays nordiques (2009) où l'incidence du gliome augmente plus chez les hommes dans la tranche d'âge 20 à 39 ans tandis

que les méningiomes augmentent chez les femmes à partir de 60 ans. D'autres exemples issus de la littérature sont fournis par les auteurs.

Les taux d'incidence obtenus sont comparés avec les incidences prédites calculées avec différentes valeurs de risque relatif. Seule l'augmentation d'incidence pour les gliomes et glioblastomes observée avec le groupe des plus âgés coïncide (à peu près) avec la courbe théorique obtenue pour un RR de 1,5.

LIMITES DE L'ÉTUDE POINTÉES PAR LES AUTEURS

Les auteurs font état des limites de l'étude, notamment les incertitudes sur les expositions, car le nombre d'abonnements n'est qu'un indicateur approximatif bien qu'il soit largement utilisé dans les études d'incidences disponibles. Des personnes peuvent aussi avoir plusieurs abonnements, notamment professionnel et privé. Par ailleurs, le temps de latence de 10 ans permettait de faire l'analyse avec les

dernières données du registre de cancer, dont les plus anciennes remontent à 20 ans, mais le temps de latence des cancers cérébraux peut dépasser 30 ans et l'usage du portable s'est généralisé à partir des années 2000. Les auteurs en déduisent que d'autres études seront nécessaires pour valider leurs résultats.

CONCLUSION

En tenant compte des temps de latence, il n'apparaît globalement pas de variation d'incidence du cancer cohérente avec l'usage du portable 2G dans l'étude coréenne. Les auteurs ne peuvent pas conclure à une association avec l'usage du portable pour le groupe le plus âgé. Toutefois, l'augmentation d'incidence des gliomes au cours du temps pourrait être due à l'amélioration des techniques de dépistage et de diagnostic, comme relevé aussi dans d'autres publications. Concernant les autres générations de communication mobile, il n'y avait pas assez d'utilisateurs d'appareils 1G (analogique) pour avoir des données fiables. Quant au système 3G, apparu en 2006,

la plage des données collectées n'est pas suffisante en prenant un temps de latence de 10 ans.

La conclusion générale de l'article est : « Cette étude n'a trouvé aucune preuve d'une augmentation de l'incidence du cancer du cerveau associée au nombre croissant d'abonnés à la téléphonie mobile en Corée. Des recherches supplémentaires sont justifiées en utilisant des informations détaillées sur les abonnements de téléphonie mobile, avec des recherches menées sur des durées plus longues compte tenu de la période de latence du cancer du cerveau ».

COMMENTAIRES

L'étude est rigoureuse. Son intérêt est indéniable s'agissant d'un pays très en avance concernant le déploiement des technologies de communication sans fil et leur adoption par la population [1]. Elle appelle cependant quelques remarques complémentaires.

Dans la discussion, diverses hypothèses sur des mécanismes pouvant expliquer des effets cancérigènes des radiofréquences (RF) sont évoquées. Or, ceux-ci sont peu plausibles compte tenu de l'état des connaissances,

comme la possibilité de cassures d'ADN ou de stress cellulaire dont l'existence n'a jamais pu être démontrée malgré de nombreuses recherches, ou l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, réfutée à maintes reprises, ou encore l'augmentation de la température intracrânienne alors qu'il est connu que la quantité d'énergie pouvant être absorbée par la tête exposée à un téléphone mobile est trop faible pour engendrer un effet thermique. Ces aspects semblent dépasser le

domaine de compétence des auteurs, vu la faiblesse de la bibliographie citée qui contraste avec l'analyse robuste produite sur les études d'incidence.

Notons aussi que, d'après les données actuelles sur les effets des RF de téléphonie mobile, un effet d'initiation tumorale est considéré comme très peu probable. En effet, cela supposerait un effet délétère des RF sur l'ADN qui d'une part n'est pas attendu s'agissant de rayonnements non ionisants, et d'autre part n'a jamais été prouvé comme indiqué précédemment. Un effet

cancérigène, s'il existe, proviendrait alors d'un effet de promotion (cellules déjà initiées), pour lequel le temps de latence long ne s'applique plus. Par ailleurs, compte tenu du nombre très important de personnes exposées dans la population, et du fait que quel que soit le temps de latence la cancérisation suit une courbe gaussienne, un effet cancérigène causé par l'usage du portable devrait être décelable avec les plages temporelles utilisées par Choi *et al.*, notamment pour les gliomes dont la croissance est plus rapide que celle des méningiomes.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Choi KH, Johyun Ha J, Bae S, et al. Mobile phone use and time trend of brain cancer incidence rate in Korea. *Bioelectromagnetics* 2021 ; 42(8) : 629-48.

DOI : 10.1002/bem.22373.

[1] OCDE. *Examens de l'OCDE de la réforme de la réglementation : Corée 2007 : Progrès dans la mise en œuvre de la réforme de la réglementation*. Paris: Éditions OCDE; 2007. 10.1787/9789264032088-fr

MALADIES DES NEURONES MOTEURS ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU CHAMP MAGNÉTIQUE

Analyse rédigée par Martine Souques - Volume 21, numéro 3, Mai-Juin 2022

Cette publication est une mise à jour des résultats de la cohorte prospective des travailleurs des compagnies d'électricité d'Angleterre et du Pays de Galles. Les premiers résultats ont été publiés en 2007 puis mis à jour en 2014. Après 31 ans de suivi, les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de ces pathologies dans la cohorte par rapport à la population générale.

La principale maladie des neurones moteurs (MNM) est la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (ou maladie de Charcot) dont l'origine est inconnue. Parmi les facteurs de risque suspectés figurent l'exposition au champ magnétique basse fréquence ainsi que les chocs électriques.

Depuis la fin des années 1980, une vingtaine d'études ont investigué l'exposition au champ magnétique en tant que facteur de risque de SLA et maladies apparentées. Certaines ont trouvé une association, d'autres non, mais aucune relation causale n'a été établie, et aucun mécanisme crédible n'a été démontré.

MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude de cohorte menée chez les travailleurs des compagnies d'électricité de l'Angleterre et du Pays de Galles, employés au moins six mois entre 1973 et 1982, suivis jusqu'en 2018 et dont l'historique de carrière est complet. L'étude porte sur 37 986 personnes, dont 3 060 femmes. Au cours du suivi, 11 642 décès ont été enregistrés, 356 (0,94 %) personnes ont émigré et 436 (1,14 %) ont été perdues de vue.

Les métiers non opérationnels (travail de bureau, en centre de formation, en centre de recherche) ont été considérés comme non-exposés. Les métiers exposés sont reliés au

travail dans les postes de transformation et sur les lignes haute tension, et regroupés en 11 catégories. Une procédure publiée en 2003 a permis d'attribuer une exposition à ces catégories afin d'obtenir une estimation de l'exposition quotidienne des travailleurs entre 1952 et 1993. L'exposition cumulée a ensuite été calculée pour chaque sujet.

Les analyses portent sur l'exposition cumulée totale, celle de plus de 10 ans et celle des 10 dernières années d'activité, en comparaison avec la population générale par groupe d'âge (cinq ans) et par tranche de cinq années entre 1987 et 2018.

RÉSULTATS

La mortalité toutes causes est statistiquement inférieure dans la cohorte par rapport à la population générale quel que soit le sexe, la période d'étude et le statut socio-professionnel. En revanche, il n'y a pas de différence pour les décès par MNM (69 décès) avec la population générale. Les ratios standardisés de mortalité (SMR) sont en général < 100 mais sans être statistiquement significatifs, probablement du fait du faible nombre de ces décès.

Il n'y a pas de différence de mortalité et pas de tendance à son augmentation, que l'exposition prise en compte soit totale, proche ou ancienne et quel que soit le niveau d'exposition (tableaux 1 et 2).

Pour la mortalité par MNM et les expositions anciennes, il n'y a pas de résultats statistiquement significatifs et les risques relatifs (RR) sont proches de 1. Pour les expositions récentes, il y a des risques significativement élevés pour les deux premières catégories d'exposition, mais la tendance globale est négative (RR de 0,91 par 10 μ T.an).

Pour la mortalité toutes causes et les expositions anciennes, il y a des RR significativement élevés, mais un ajustement sur toutes les variables réduit les risques et la tendance finale est négative (RR de 0,99 pour 10 μ T.an).

Tableau 1. Ratios de mortalité standardisés (SMR) pour les maladies du motoneurone^a par niveaux d'exposition cumulée totale, sur plus de 10 ans et les 10 dernières années, de 37 986 travailleurs de l'industrie des compagnies d'électricité au Royaume-Uni sur la période 1987-2018.

Exposure to magnetic fields (μ T.y) ^b	Obs	Exp	SMR	95% CI
<i>Occupational cumulative (lifetime) exposure to magnetic fields</i>				
0-2.4	34	30.2	113	(79-156)
2.5-4.9	2	7.1	28(*)	(5-93)
5.0-9.9	13	11.2	116	(64-193)
10.0-19.9	9	12.3	80	(39-147)
≥ 20.0	11	10.2	105	(55-182)
P value for trend ^c	0.73			
<i>Occupational cumulative exposure to magnetic fields received more than 10 years ago</i>				
0-2.4	34	31.2	109	(77-151)
2.5-4.9	3	7.4	40	(10-110)
5.0-9.9	12	11.4	106	(57-177)
10.0-19.9	9	11.9	76	(37-139)
≥ 20.0	11	9.5	116	(61-201)
P value for trend ^c	0.86			
<i>Occupational cumulative exposure to magnetic fields received in most recent 10 years</i>				
Zero	54	58.6	92	(76-119)
0.01-0.4	7	4.0	174	(76-344)
0.5-1.9	4	3.3	123	(39-297)
≥ 2.0	4	5.4	74	(23-178)
P-value for trend ^c	0.88			

* P < 0,05, () indique une baisse statistiquement significative.

^a Cause de décès codée ICD-9 348, ICD-9 335.2 or ICD-10 G12.2.

^b Un an correspond à une année de travail, soit environ 250 journées de 8 h.

^c Valeur pondérée linéaire.

Tableau 2. Risque de mortalité par maladie du motoneurone^a et toutes causes selon le niveau d'exposition cumulée au champ magnétique estimé à partir de 37 986 travailleurs de l'industrie de l'électricité au Royaume-Uni sur la période 1987-2018.

Exposure to magnetic fields ($\mu\text{T.y}$)	Obs	RR ^c	(95 % CI)	RR ^d	(95%)
<i>Motor neuron disease</i>					
0.0-2.4	34	1.0		1.0	
2.5-4.9	2	0.24*	(0.06-0.99)	0.25	(0.06-1.04)
5.0-9.9	14	1.05	(0.56-1.96)	1.12	(0.58-2.15)
10.0-19.9	10	0.69	(0.34-1.40)	0.74	(0.36-1.56)
≥ 20.0	12	0.96	(0.49-1.85)	1.04	(0.51-2.11)
RR per 10 $\mu\text{T.y}^c$		1.01	(0.86-1.18)	1.03	(0.88-1.21)
<i>All causes</i>					
0.0-2.4	4 659	1.0		1.0	
2.5-4.9	1 135	1.09*	(1.02-1.16)	1.03	(0.96-1.10)
5.0-9.9	1 888	1.13***	(1.07-1.19)	1.01	(0.95-1.06)
10.0-19.9	2 115	1.13***	(1.07-1.19)	0.98	(0.93-1.04)
≥ 20.0	1 843	1.12***	(1.06-1.18)	0.94*	(0.89-1.00)
RR per 10 $\mu\text{T.y}^c$		1.02***	(1.01-1.03)	0.98*	(0.97-1.00)

* P < 0,05, ***P < 0,001.

^a N'importe quelle partie du certificat de décès codée ICD-8 348, ICD-9 335.2 or ICD-10 G12.2.

^b Un an correspond à une année de travail, soit environ 250 journées de 8 h.

^c Analyse simultanément du sexe et de l'âge (<45, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-85 et 85-99 ans).

^d Analyse simultanément du sexe, de l'âge, de la période calendaire (1987-1999, 2000-2009 et 2010-2018) et du statut socio-économique (cadres + scientifiques + ingénieurs, administratifs + de bureau, industriels + travailleurs de la construction).

^e Cinq catégories d'exposition notées par la valeur moyenne dans chaque catégorie, à savoir 0,57, 3,70, 7,49, 14,21 et 44,54 mT.y.

CONCLUSION

Au total, cette étude ne trouve aucune relation entre l'exposition professionnelle au champ magnétique 50 Hz et la mortalité par MNM (SLA et maladies apparentées), que l'on

considère l'exposition cumulée totale, ancienne ou récente ; aucune relation dose-effet n'est mise en évidence.

COMMENTAIRE

Cette étude est intéressante du fait de son excellente méthodologie. D'une part, il s'agit d'une cohorte importante, voire imposante, de travailleurs des compagnies d'électricité, suivis plus de 35 ans avec peu de perdus de vue (1,14 %) et un historique de carrière complet et détaillé. D'autre part, cette équipe travaille depuis longtemps sur les effets éventuels de l'exposition professionnelle au champ magnétique sur la santé [1] et connaît bien les difficultés à retracer les expositions lors des différents métiers exercés au cours de la carrière. L'évaluation de l'exposition est bien plus détaillée que dans de nombreuses autres cohortes publiées : elle a été validée par comparaison entre la matrice emploi-

exposition et des mesures réelles réalisées chez 215 travailleurs dans trois centrales électriques pendant une semaine, avec une bonne corrélation entre l'exposition prédite et l'exposition mesurée [2].

L'étude basée sur les certificats de décès dans le cas précis des MNM n'est pas un problème comme pour d'autres pathologies du fait de l'évolution de cette maladie qui est malheureusement rapidement fatale. Grâce aux registres de décès qui existent au Royaume-Uni, le nombre de perdus de vue est très faible par rapport aux autres cohortes. Cette étude, incluse dans une nouvelle méta-analyse, devrait faire baisser le niveau de risque, déjà faible dans les dernières publiées : RR = 1,26 (1,07-

1,5) en 2019 dans la méta-analyse de Gunnarsson [3] ; RR = 1,20 (1,05-1,38) globalement et RR = 0,97 (0,80-1,17) en ajustant sur le risque de chocs électriques dans celle de Jalilian en 2020 [4].

Cependant, comme le signalent les auteurs, « il est peu probable que des méta-analyses supplémentaires jettent beaucoup plus de lumière sur le sujet des champs magné-

tiques et des MNM. Ce qui serait beaucoup plus utile serait une analyse groupée des données originales, permettant l'harmonisation des évaluations de l'exposition, des paramètres d'exposition, des catégories d'exposition et des techniques analytiques ». C'est l'objet de la publication de Baaken [5], bien que la tâche d'harmonisation des évaluations de l'exposition soit loin d'être facile.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Sorahan T, Nichols L. Motor neuron disease risk and magnetic field exposures. *Occupational Medicine* 2022 ; 72 (3) : 184-90.

DOI : 10.1093/occmed/kqab180.

- [1] Harrington JM, Nichols L, Sorahan T, van Tongeren M. Leukaemia mortality in relation to magnetic field exposure: findings from a study of United Kingdom electricity generation and transmission workers, 1973-97. *Occup Environ Med* 2001 ; 58 : 307-14.
- [2] Renew DC, Cook RF, Ball MC. A procedure for assessing occupational exposure to power frequency magnetic fields for electricity generation and transmission workers. *J Rad Prot* 2003 ; 23 : 279-303.

- [3] Gunnarsson LG, Bodin L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases-a systematic literature review and meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 (3) : 337.
- [4] Jalilian H, Najafi K, Khosravi Y, Rösli M. Amyotrophic lateral sclerosis, occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and electric shocks: a systematic review and metaanalysis. *Rev Environ Health* 2020 ; 36 (1) : 129-42.
- [5] Baaken D, Dechent D, Blettner M, Drießen S, Merzenich H. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk of amyotrophic lateral sclerosis: results of a feasibility study for a pooled analysis of original data. *Bioelectromagnetics* 2021 ; 42 : 271-83.

EFFETS DES PFAS SUR LA SANTÉ HUMAINE : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Pascal De Giudici (1),
Sylvaine Ronga (2)

1. Spécialiste en santé-
environnement, Paris
pascaldegiudici@yahoo.com

2. Médecin toxicologue,
service des études médicales,
EDF, Paris
sylvaine.ronga@edf.fr

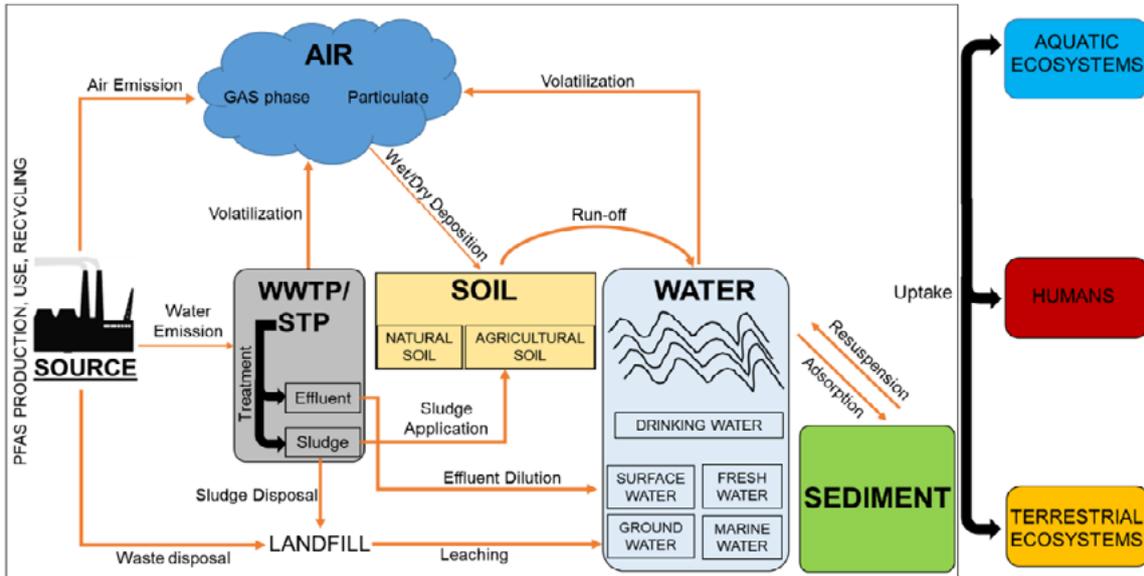
Doués d'une forte mobilité et d'une extrême stabilité, certains PFAS se sont répandus dans l'ensemble des milieux naturels de sorte qu'ils imprègnent désormais les humains à différents niveaux. Les effets toxiques des PFAS chez l'animal sont bien établis et les études épidémiologiques commencent à démontrer des effets objectifs sur la santé humaine.

Des substances créées par l'homme : les PFAS, nombreux, persistants et grands voyageurs...

Les substances per et polyfluoroalkylées (PFAS) sont une famille de près de 10 000 composés chimiques exclusivement issus des activités industrielles et dont moins de la moitié d'entre eux sont enregistrés dans le CAS Registry. Ils se caractérisent par une chaîne alkyle hydrophobe totalement (per) ou partiellement (poly) substituée par le fluor et une tête hydrophile de type acide carboxylique, sulfonique ou autres. Cette structure amphipolaire leur confère des propriétés techniques particulières, valorisées dans la fabrication de nombreux produits de consommation (textiles imperméables, revêtements anti-adhésifs, emballages alimentaires, mousses anti-incendies, pièces métalliques, cosmétiques, etc.), mais également, pour les perfluorés, une très grande stabilité thermique et résistance à la dégradation physicochimique et biologique. Par ailleurs, ils peuvent migrer facilement dans l'ensemble des compartiments environnementaux :

- abiotiques : air (gaz et particules), sols, déchets, eaux de surface, eaux souterraines et eaux marines ;
- biotiques : végétaux, animaux sauvages et d'élevage ;
- anthropiques : eau potable, aliments, effluents et boues de stations d'épuration, déchets solides (figure 1).

Figure 1. Répartition des PFAS dans les milieux environnementaux (d'après Panieri et al., 2022).



Parmi ces très nombreuses substances, seules quelques-unes, une trentaine tout au plus, font l'objet d'études environnementales, toxicologiques et épidémiologiques. Parmi celles-ci, les perfluorés à longue chaîne (8 C et plus), tels que le PFOA (acide perfluoro-octanoïque) et le PFOS (acide perfluoro-octane sulfonique), ont été produits pour la synthèse de PFAS complexes et polymérisés et sont les composés ultimes de dégradation physicochimique, biologique et métabolique de nombreux polyfluorés. Sont également étudiés d'autres perfluorés à plus longues chaînes tels que les PFNA, PFDA, PFBA, PFHxA, PFHxS et, dans une moindre mesure, les FTOH qui sont des PFAS volatils. Les PFOA et PFOS ont été produits en grandes quantités entre 1940 et 2000, puis rapidement bannis à partir de 2002 pour être remplacés par des substances plus facilement dégradables (PFAS « émergents »), mais ils subsistent encore dans l'environnement et les organismes humains (PFAS « hérités »).

Ils sont désormais partout, jusque dans nos assiettes...

La littérature fait état des concentrations maximales suivantes de PFAS dans les milieux :

- 20 pg/m³ de PFOA dans la phase particulaire et 100 pg/m³ de FTOH dans la phase gazeuse de l'air extérieur ;
- 440 pg/m³ de PFOA et PFOS dans la phase particulaire et 50 ng/m³ de FTOH dans la phase gazeuse de l'air intérieur ;
- 100 ng/kg (matière sèche) dans les sols ;
- 100 ng/L dans les eaux souterraines en dehors des sites de production et 1 000 fois plus au droit de ces sites ;
- 100 000 ng/L de PFOA ou PFOS dans les eaux de surface ;
- 14 ng/L dans les eaux marines à Hong-Kong et Macao ;

- 1,3 ng/L de PFOA, 2,2 ng/L de PFHxA, 1,8 ng/L de PFHxS et 1,5 ng/L de PFBS dans les eaux de boisson ;
- 26,7 ng/kg (matière fraîche) de PFOS et 8,6 ng/kg de PFOA dans les fruits.

Ils finissent par nous imprégner durablement

Les circonstances d'exposition humaine, par les unités de production ou d'utilisation de PFAS et des milieux qu'ils contaminent, sont par conséquent très diverses : poussières inhalées ou ingérées, sols, eaux potables, produits alimentaires contaminés à la source ou indirectement par les emballages, produits d'hygiène ou cosmétiques, allaitement du nourrisson (113 ng/L de PFOS et 63 ng/L de PFOA dans le lait maternel), etc. Parmi les différents âges de la vie, les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants montrent des niveaux moyens d'exposition respectivement 5, 3 et 1,5 fois plus élevés que les adultes et adolescents. Par ailleurs, si le PFOS domine l'exposition des jeunes enfants jusqu'aux adultes, les nourrissons sont principalement exposés au PFNA par les aliments pour bébés.

Une fois ingérés, les PFAS sont absorbés par le tractus gastro-intestinal et passent dans le sang où ils montrent une forte affinité avec les protéines sériques, puis sont distribués dans divers organes mais plus particulièrement dans le foie et les reins, avant d'être éliminés par les urines. Le niveau d'exposition et d'imprégnation des individus aux PFAS se mesure donc de façon fiable par leur concentration dans le sérum ou le plasma sanguin. On constate que cette imprégnation a baissé pour le PFOA et le PFOS depuis la diminution et l'arrêt de leur production au début des années 2000. Au cours de la dernière décennie, il a été montré que :

- chez les adultes européens, les concentrations sériques moyennes les plus élevées sont les suivantes : PFOS (7,5 ng/mL), PFHxS (4,9 ng/mL), PFOA (2,1 ng/mL), PFNA (0,74 ng/mL) ;
- chez les enfants européens, les concentrations sériques moyennes les plus élevées sont les suivantes : PFOA (3,3 ng/mL), PFOS (3,3 ng/mL), PFNA (0,92 ng/mL), PFHxS (0,56 ng/mL).

Des mécanismes d'action connus chez l'animal, mais moins établis chez l'homme

Le mécanisme biochimique d'action toxique des PFAS le plus observé chez l'animal est la prolifération des peroxysomes par activation d'un récepteur cellulaire (PPAR- α) qui serait *a priori* peu actif chez l'homme. Parmi les autres mécanismes possibles, sont fréquemment citées l'augmentation du stress oxydatif, l'inhibition de la communication intercellulaire et l'altération de la fonction mitochondriale.

Effets toxiques par exposition chronique chez l'animal

Effets non cancérigènes

Les effets démontrés chez l'animal suite à une exposition chronique expérimentale par voie orale affectent principalement :

- le foie : augmentation du poids due à une accumulation de graisse, diminution du cholestérol et des triglycérides ;
- le système immunitaire : atrophie du thymus et de la rate, altération des lymphocytes thymiques et spléniques et réponse déficiente aux antigènes T-dépendants.

Effets cancérigènes

Les effets mutagènes ou génotoxiques des PFAS n'ont pas été démontrés mais il est rapporté que les PFOA et PFOS pourraient être des promoteurs de tumeurs du foie.

Les cancers développés suite à l'exposition au PFOA sont principalement des adénomes du foie, des testicules et du pancréas. Le PFOS provoque également des cancers hépatocellulaires chez les rats.

Effets sur la reproduction et le développement

Les principaux effets développementaux du PFOA observés sur les portées des souris exposées en période de gestation comprennent : pertes prénatales, réduction du poids et de la viabilité des portées, altérations neurodéveloppementales, retards et altérations du développement osseux et retards dans la différenciation des glandes mammaires, dans l'ouverture des yeux et du vagin et de la première ovulation.

L'exposition exclusive par lactation au PFOA montre une diminution significative de la croissance post-natale.

L'exposition au PFOA de rats adultes peut provoquer des altérations des tissus testiculaires et ovariens.

Effets toxiques par exposition chronique chez l'homme

Effets non cancérigènes

La connaissance des effets chez l'homme est basée sur des études épidémiologiques transversales avec des niveaux de PFAS relativement élevés (professionnels, riverains d'installations), qui permettent de suggérer des associations exposition-réponse sans formellement établir de liens de causalité. On distingue ainsi :

- des effets avec association relativement solide (grand nombre d'études) : hypertension et pré-éclampsie induites par la grossesse, augmentation des enzymes hépatiques dans le sérum, augmentation des lipides sériques, diminution de la réponse aux vaccins, augmentation des dermatites atopiques et infections respiratoires basses chez les enfants ;
- des effets avec association plus ténue à cause du faible nombre d'études ou de l'incohérence des résultats : arthrite osseuse des femmes de moins de 50 ans, ostéoporose chez les jeunes hommes, diminution du taux de filtration glomérulaire et augmentation du niveau d'acide urique dans le sérum ;
- des effets avec association hypothétique (résultats non confirmés par d'autres études) : augmentation des risques de bronchite chronique, augmentation du risque de maladies cardiaques et diminution des taux d'hormones thyroïdiennes.

Effets cancérigènes

Le CIRC a classé en 2016 le PFOA comme cancérigène possible chez l'homme (groupe 2B), et l'US-EPA a conclu la même année que les PFOA et PFOS présentaient des arguments suggestifs mais non conclusifs de cancérogénicité chez l'homme.

L'évaluation du CIRC considère comme crédible l'association avec l'apparition de cancer des reins et des testicules montrée dans trois études chez les professionnels fortement exposés au PFOA (350 ng/L sérum contre 4 ng/L en population générale dans l'étude la plus récente).

Effets sur la reproduction et le développement

Parmi les nombreuses études épidémiologiques consacrées aux effets reproductifs des PFAS, certaines ont suggéré les effets suivants : diminution de la mobilité spermatique, (légère) diminution du poids à la naissance et augmentation du risque de ménopause précoce.

Valeurs toxicologiques de référence

Jusqu'à présent, 20 valeurs toxicologiques de référence (VTR) au total ont été élaborées pour les PFOA, PFOS, PFHxS, PFBuS, PFBA, PFHxA et la somme PFOA + PFNA + PFOS + PFHxS, applicables aux effets non cancérogènes subchroniques et chroniques par exposition orale, parmi lesquelles seules trois VTR ont été construites à partir d'une étude épidémiologique. Une seule VTR pour des effets sans seuil est disponible, dérivée d'une étude animale.

Il est remarquable que certaines VTR sont inférieures aux valeurs d'exposition moyennes des Européens, notamment des nourrissons.

Conclusion

Du fait de l'intérêt récent pour les PFAS, leurs effets sanitaires chez l'humain ne sont pas encore très solidement établis. De plus, ils ne sont étudiés que pour quelques substances par rapport aux milliers de PFAS produits. Cependant, suffisamment d'éléments confirment la réalité de ces effets, même à doses très faibles telles que celles qui imprègnent une grande partie des individus des pays industrialisés.

Bibliographie

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls, 2021 : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>
- EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal* 2020 ; 18 : 6223 : <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>
- ITRC (Interstate Technology Regulatory Council). Technical/Regulatory Guidance. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS), 2020 : https://pfas-1.itrcweb.org/wp-content/uploads/2020/10/itrc_pfas_techreg_sept_2020_508-1.pdf
- Panieri E, Baralic K, Djukic-Cosic D, Buha Djordjevic A, Saso L. PFAS Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics* 2022 ; 10 : 44.

EXPOSITION AU PLOMB AU COURS DU DÉVELOPPEMENT ET COMPORTEMENT CRIMINEL DES ADULTES : UNE ÉTUDE PROSPECTIVE DE COHORTE DE NAISSANCE SUR 30 ANS

Analyse rédigée par Yves Lévi - Volume 21, numéro 3, Mai-Juin 2022

Être exposé au plomb à Cincinnati (États-Unis) expliquerait un comportement jugé « criminel » ? L'étude menée à partir du suivi d'une cohorte d'enfants de quartiers pauvres de Cincinnati conduit les auteurs à constater une relation entre le niveau de plombémie et le nombre d'arrestations, notamment pour trafic et usage de drogues illicites. Un sujet excessivement délicat qui mérite une analyse plus critique des résultats que celle des auteurs pour ne pas extrapoler trop simplement des calculs statistiques.

Cette étude est présentée par un groupe de chercheurs de différentes institutions de la ville de Cincinnati (États-Unis), spécialisés dans des domaines complémentaires dont la justice criminelle, la santé environnementale et les sciences sociales. Le sujet est excessivement délicat car il aborde les liens prédictifs possibles entre une intoxication au plomb et un comportement jugé « criminel » dans le sens anglo-saxon ou répréhensible.

L'étude analyse les imprégnations au plomb de 254 enfants de la ville dans une cohorte initiée entre 1979 et 1984 avec un suivi des arrestations intervenues lorsque ces enfants ont atteint l'âge adulte jusqu'à 33 ans. Les auteurs précisent que le recrutement des futures mères était réalisé dans des quartiers à fort niveau de pauvreté. La cohorte est composée de 90 % de noirs américains dont la situation est clairement défavorisée, avec 84 % de femmes non mariées, et de QI moyen des mères de 75, considéré comme relativement faible par les auteurs.

Le critère principal est le nombre d'arrestations par la police lorsque les enfants ont atteint les périodes d'âge entre 18-24 ans et 27-33 ans. Les auteurs précisent que ce critère est connu pour sous-estimer le nombre réel d'actions répréhensibles et indiquent avoir limité les facteurs confondants. Parmi les répondants, 22 % n'ont jamais été arrêtés. Pour les 254 sujets suivis, 1 429 arrestations ont été constatées ce qui conduit à 8,15 arrestations en moyenne pour les hommes et 3,3 pour les femmes. La majorité des échantillons prélevés durant l'enfance présentent des plombémies supérieures à 10 µg/dL avec une moyenne à 14,4 µg/dL.

Les analyses multivariées concluent à une « prédiction » (terme employé par les auteurs) du nombre total d'arrestations (2003-2013) par la plombémie prénatale et la plombémie moyenne à la fin du développement de l'enfant et à l'âge de 6 ans. Les auteurs indiquent que leurs résultats montrent que l'imprégnation au plomb durant le développement des enfants examinés est associée de manière

2. CONTAMINANTS

prospective à leurs arrestations, essentiellement pour la contravention aux lois sur les drogues illicites, mais qu'il n'apparaît pas de « prédiction » pour les arrestations pour violences et pour les atteintes aux biens. Les auteurs citent

une étude similaire [1] menée en Nouvelle-Zélande sur 553 sujets et qui ne trouve aucune relation significative entre la plombémie à 11 ans et le statut « criminel » à 38 ans.

COMMENTAIRE

Le sujet mérite une attention très particulière dans l'expression des conclusions car les auteurs observent un rapport entre imprégnation au plomb et comportement en illégalité selon les critères de l'Ohio et en particulier les arrestations pour usage/vente de drogues illicites.

Toutefois, et malgré leur pluridisciplinarité, les auteurs n'évoquent pas dans leur discussion, ni dans le résumé, le fait que, la population étudiée vivant dans des zones et des situations très défavorisées, de nombreux autres facteurs sont susceptibles de modifier les comportements constatés. Le lecteur est ainsi conduit à expliquer le comportement « criminel » par les perturbations connues du plomb sur le système nerveux central. Certes, ils précisent que leur population étudiée est

jugée selon les critères employés comme homogène et qu'il existerait donc, au sein de cette population, une relation entre l'imprégnation au plomb et les arrestations. Mais, si l'hypothèse plomb/comportement au regard des drogues illicites est acceptée, il était absolument indispensable, concernant un sujet aussi délicat, de proposer les voies complètes d'études à développer pour approfondir le sujet avant de conclure définitivement.

Il est juste que le lecteur soit alerté, mais il ne doit pas être amené à penser que la solution à une part significative de la criminalité locale repose seulement sur le dépistage de cette intoxication au plomb, voire que tout individu révélé intoxiqué est, ou sera, nécessairement un « criminel ».

Cette brève est tirée de l'article suivant : Wright JP, Lanphear BP, Dietrich KN, *et al.* Developmental lead exposure and adult criminal behavior: A 30-year prospective birth cohort study. *Neurotox Teratol* 2021 ; 85 : 106960.

[1.] Beckley AL, Caspi A, Broadbent J, *et al.* Association of childhood blood lead levels with criminal offending. *JAMA Pediatr* 2018 ; 172 (2) : 166-73.

DOI : 10.1016/j.ntt.2021.106960.

AMBROISIE : ÉTAT DES LIEUX DE LA PROGRESSION ET RISQUES SANITAIRES POTENTIELS

Samuel Monnier,
Michel Thibaudon

Réseau national de
surveillance aérobiologique
(RNSA), Brussieu
samuel.monnier@rnsa.fr
michel.thibaudon@wanadoo.fr

L'ambroisie (*Ambrosia artemisiifolia* L.) est une mauvaise herbe invasive pour l'agriculture qui gagne du terrain en France et qui produit des pollens particulièrement allergisants. Dans cet article, nous ne parlerons que de l'espèce *Ambrosia artemisiifolia* L. (ambroisie à feuille d'armoise) qui est la plus répandue en France.

L'ambroisie est originaire d'Amérique du Nord, où elle est désignée sous le nom de *common ragweed* ou « herbe à poux ». Elle a été introduite dans le département de l'Allier en 1863. Elle serait arrivée avec un lot de graines de trèfle violet venant probablement de Pennsylvanie. Elle s'est d'abord répandue autour des habitations et le long des cours d'eau, ce qui explique son extension en France sur un axe Loire-Rhône-Saône. Dès la fin du XIX^e siècle, son extension est jugée préoccupante et « à surveiller » [1]. Mais c'est seulement dans la seconde moitié du XIX^e siècle que son abondance a fortement augmenté dans des habitats perturbés par l'action humaine, comme les cultures (surtout de tournesol), le long des routes, des voies ferrées, dans les vergers, sur les chantiers, dans les carrières, etc.

L'ambroisie est présente dans le monde tout autour du 45^e parallèle où elle a trouvé des conditions climatiques propices à son développement.

Elle se reconnaît à ses feuilles très découpées, vertes des deux côtés. Ses branches sont ramifiées et velues, et sa tige est plutôt rougeâtre et couverte de poils blancs (figure 1). L'ambroisie n'a pas d'odeur aromatique (contrairement à l'armoise annuelle avec laquelle il est possible de la confondre). La plante a une hauteur de 10 à 150 cm et fait en moyenne 70 cm.

Figure 1. Ambroisie en fleur, plante adulte de 1,50 m avec de nombreuses inflorescences mures.



Les premiers cas français de pollinose à l'ambroisie ont été rapportés en 1955 dans la région parisienne, puis en 1964, simultanément dans la Nièvre et la région lyonnaise [2]. Depuis lors, la maladie se cantonne essentiellement en Auvergne-Rhône-Alpes, où elle représente un réel problème de santé publique.

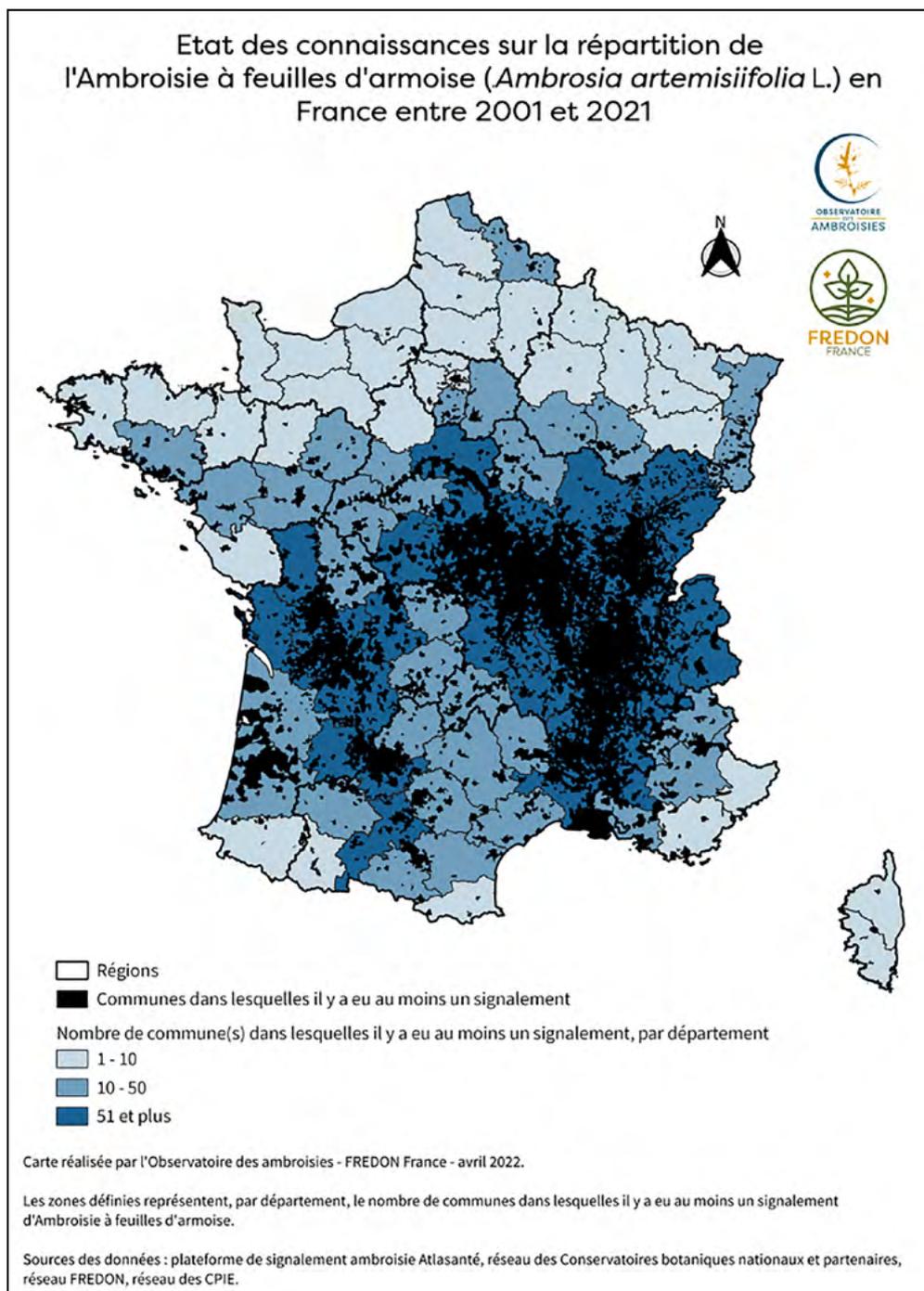
Deux chiffres suffisent pour donner une idée du risque sanitaire représenté par l'ambroisie : d'une part, un seul pied de cette plante est capable de produire 2,5 milliards de grains de pollen [3], d'autre part, il n'est pas nécessaire que l'air respiré renferme plus de 5 grains par mètre cube pour provoquer des troubles chez les sujets allergiques [4]. Si l'on ajoute que la forte volatilité de ce pollen lui permet de parcourir de longues distances (parfois supérieures à 100 kilomètres), on conçoit que le risque dépasse largement la stricte aire d'implantation de la plante.

Cette plante invasive et dangereuse pour la santé sévit d'août à septembre, période où elle libère son pollen fortement allergisant. C'est une espèce annuelle qui se renouvelle grâce aux nombreuses graines qu'elle produit. En effet, chaque plant d'ambroisie peut produire jusqu'à 3 000 semences (de mi-septembre à mi-novembre). Les semences, dépourvues de dispositif de dispersion par le vent, ne peuvent être déplacées que par le ruissellement des eaux, le déplacement de terres infestées ou les engins agricoles et de travaux publics, les véhicules et les semelles des chaussures. La prévention de la pollinose à l'ambroisie passe avant tout par l'information et par la lutte. Il faut distinguer la lutte

préventive, pour empêcher l'apparition de la plante (par exemple, en mettant en place un couvert végétal), de la lutte curative, pour empêcher l'émission de pollens et réduire les stocks de graines dans les sols (en éliminant l'ambroisie quand elle est présente).

En France, on retrouve aussi l'ambroisie dans d'autres régions moins touchées comme l'Occitanie, la Nouvelle-Aquitaine, la Bourgogne-Franche-Comté, la Provence-Alpes-Côte d'Azur. On observe une accélération de son développement et de son expansion, notamment en raison du changement climatique (figure 2).

Figure 2. Répartition d'*Ambrosia artemisiifolia* L. en France.



L'allergie à l'ambroisie peut se déclencher à tout âge, mais elle survient souvent à l'adolescence et est déclenchée par une exposition répétée. Le nombre de personnes allergiques à l'ambroisie en France augmente d'année en année. Les symptômes allergiques les plus courants chez l'homme sont : rhinite (nez qui démange, qui coule, éternuements), conjonctivite (les yeux sont rouges, gonflés, larmoyants et ils démangent), trachéite (toux sèche), asthme (respiration difficile, parfois très grave chez les personnes sensibles), urticaire et eczéma.

On estime à plus de 40 millions d'euros les dépenses publiques sanitaires annuelles liées à l'allergie à l'ambroisie en Auvergne-Rhône-Alpes (ARS Auvergne-Rhône-Alpes et rapport ANSES « Impacts sanitaires et coûts associés à l'ambroisie à feuilles d'armoise en France » : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0088Ra.pdf>).

Face à un tel enjeu de santé publique, une plateforme interactive « Signalement Ambroisie » a été lancée en 2014. Elle permet d'impliquer chacun dans la lutte contre l'ambroisie en signalant cette plante invasive où qu'on soit en France *via* quatre canaux : site internet (www.signalementambroisie.fr) ; application mobile (Signalement Ambroisie) ; mail (contact@signalement-ambroisie.fr) ; téléphone (0 972 376 888). Les signalements effectués sont transmis « en direct » aux référents ambroisie concernés, qui coordonneront les actions de lutte nécessaires pour éliminer l'ambroisie.

La France devrait s'inspirer davantage des mesures prises dans des endroits où le problème est apparu quelques décennies plus tôt, comme au Québec où des études ont été faites pour bien traiter l'ambroisie en bord de route en faisant plusieurs fauches (fauche avant floraison et fauche avant grenaison) [5, 6].

Contenir l'impact de la plante à un niveau supportable nécessite la conjugaison des efforts de tous, au quotidien et dans la continuité des saisons, conformément aux arrêtés préfectoraux qui imposent à chacun de prévenir la présence de plants d'ambroisie et de nettoyer tous les espaces où pousse cette espèce invasive. Le devoir de tous : surveiller, alerter et agir !

Références

- [1] Thibaudon M. Histoire de l'ambroisie et de l'allergie au pollen d'ambroisie. *Environnement, Risques & Santé* 2016 ; 15 : 115-25.
- [2] Touraine R, Cornillon J, Poumeyrol B. Pollinose et *Ambrosia*. La diffusion actuelle d'*Ambrosia* dans la région lyonnaise. Son rôle dans les maladies par allergie pollinique. *Bull Soc Linn Lyon* 1966 ; 35 : 279-85.
- [3] Déchamp C. Pollinoses dues aux ambrosies. *Rev Mal Respir* 2013 ; 30 : 316-27.
- [4] Déchamp C, Deviller P. La maladie. In : Déchamp C, Méon H, eds. *Ambrosies - Polluants biologiques*. Lyon : ARPPAM-Édition, 2003.
- [5] Makra L, Matyasovszky I, Hufnagel L, Tusnady G. The history of ragweed in the world. *Appl Ecol Env Res* 2015 ; 13 : 489-512.
- [6] Bassett IJ, Crompton CW. The biology of Canadian weeds. 11. *Ambrosia artemisiifolia* L. and *A. psilostachya* DC. *Can J Plant Sci* 1975 ; 55 : 463-76.

3.

MILIEU DE VIE

CHANGEMENT CLIMATIQUE ET INÉGALITÉS EN MATIÈRE DE SANTÉ DES ENFANTS

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 21, numéro 2, Mars-Avril 2022

Les auteurs abordent ici le changement climatique, qui correspond à un domaine particulièrement complexe. Les réponses issues de la recherche avec des méthodes classiques ont leurs limites. L'idée consistant à rassembler des publications et/ou des synthèses s'appuyant sur des formes réductrices permet d'atteindre une meilleure robustesse.

Il est envisagé de relier le « changement climatique » aux effets sur la santé en fonction de l'âge et du statut social dans différents pays. Pour atteindre cet objectif, les auteurs ont effectué une analyse des revues indexées dans cinq bases de données importantes (analyse de 743 articles, dont 520 après dédoublement issus de Medline, Embase, Web of Science, PsycInfo, Sociological Abstracts), sélectionnées en raison de leur pertinence par rapport au sujet et à l'objectif. En utilisant la synthèse thématique, ils ont identifié des preuves descriptives robustes, mais quantitativement limitées, qui montrent que le changement climatique renforce les inégalités en matière de santé des enfants (ce qui est normalement attendu). Ils ont effectué une revue guidée par la méthodologie décrite par Arksey et O'Malley [1], afin d'examiner les

principales questions de recherche exploitables. La population concernée est celle des enfants âgés de 0 à 18 ans ; les concepts clés sont le changement climatique et les inégalités en matière de santé infantile ; et les contextes concernés sont les groupes sociaux au sein des différents pays ayant fait l'objet d'études, les pays à revenus faible et intermédiaire par rapport aux pays à revenu élevé et les lieux géographiques. Ainsi, les inégalités géographiques et intergénérationnelles apparaissent comme des thèmes supplémentaires de l'analyse effectuée. D'autres recherches axées sur l'équité devraient aborder les effets du changement climatique sur les adolescents/jeunes, la santé mentale et les inégalités au sein des pays.

COMMENTAIRE

On l'aura compris, il s'agit d'un travail scientifique d'importance parce qu'il faut fusionner des travaux plutôt disjoints. La question des critères de sélection est toujours délicate et peut constituer un biais, même si les conclusions de l'article paraissent tout à fait raisonnables (les désaccords entre les deux experts travaillant en binôme ont été résolus par décision de l'ensemble du groupe). D'ailleurs, des mécanismes explicatifs liant

le changement climatique aux inégalités en matière de santé infantile ont été proposés dans certaines revues ; par exemple, les enfants des pays à revenu intermédiaire faible sont plus sensibles aux conséquences du changement climatique que les enfants des pays à revenu élevé en raison des différences liées aux ressources structurelles et économiques.

En dehors de résultats que l'on peut envisager sans faire de travaux scientifiques, en s'appuyant sur son bon sens, l'atteinte de résultats quantitatifs n'est pas possible, tant la nature des travaux scientifiques réétudiés (pénurie de données quantitatives dans les articles exploités) est disparate (tout en traitant du même thème !). D'ailleurs, les auteurs souhaitent la mise en place d'un programme

de recherche renforcé pour combler les lacunes et fournir des conclusions robustes pour atténuer l'impact du changement climatique sur les inégalités de santé infantile. Il s'agit d'un « problème inverse » bien complexe... Cet exercice présenté dans l'article fournit cependant des résultats, ce qui montre que la méthode utilisée peut avoir de l'intérêt.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Arpin E, Gauffin K, Kerr M, *et al.* Climate change and child health inequality: a review of reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18(20) ; 10896.

[1] Arksey H., O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005 ; 8 :19-32.

DOI : 10.3390/ijerph182010896.

INVENTORIER LES EFFETS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE SUR LA PROPAGATION MONDIALE DU PALUDISME ET DE LA DENGUE ET LES RÉPONSES ADAPTATIVES ENVISAGÉES : L'APPORT D'UNE ANALYSE D'ARTICLES DE REVUE

Analyse rédigée par Jean Lesne - Volume 21, numéro 4, Juillet-Août 2022

En vue d'inventorier les effets du changement climatique sur la propagation mondiale du paludisme et de la dengue et les réponses adaptatives envisagées, les auteurs procèdent à une sélection méthodique d'articles de synthèse bibliographique parus depuis 2007 et en font une analyse dont ils défendent l'apport de cadrage.

CONTEXTE

Il est établi que le changement climatique et la variabilité climatique modifient l'épidémiologie des maladies infectieuses, en particulier celle des maladies vectorielles, comme le paludisme et la dengue qui sont mondialement les plus meurtrières. Ces deux maladies vectorielles sévissent surtout dans les régions tropicales et subtropicales.

L'agent du paludisme est un protozoaire parasite transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique du genre *Anophèles*.

En 2019, 229 millions de cas de malaria et 409 000 morts ont été recensés, avec une majorité de cas concentrée en Afrique sub-saharienne.

L'agent de la dengue est un virus transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique du genre *Aedes*. Sur 125 pays, l'incidence moyenne est de 100 millions de cas par an et le taux de mortalité est estimé à 10 000 morts par an.

OBJECTIF

Les auteurs ont voulu réaliser une revue systématique de la littérature à visée exhaustive et à l'échelle mondiale, pour savoir quels types de preuves existent quant à l'impact du changement climatique sur la transmission et la propagation du paludisme et de la dengue, et quels types de réponses

politiques (mesures d'adaptation) ont été élaborés. Subsidiativement, ils se sont intéressés aux contextes géographiques dans lesquels les impacts du changement climatique sont les plus forts et la conception des mesures d'adaptation est la plus adaptée.

MÉTHODE

Pour cela, ils ont choisi d'examiner la littérature scientifique depuis 2007, pour saisir la période suivant la diffusion du 4^e rapport d'évaluation du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), qui est marquée par une augmentation notable du nombre de travaux publiés sur les maladies infectieuses et le climat (paludisme et dengue figurant parmi les plus étudiées). Pour cette analyse exploratoire de cadrage, ils ont décidé de n'inclure que les articles de revue en anglais et en français, qui comportaient une description d'une approche systématique du processus de sélection des études, plutôt que les articles d'études primaires. Le

protocole d'analyse bibliographique était prédéfini et guidé par les méthodes suivies par d'autres revues pour cartographier de façon exhaustive et systématique la littérature publiée sur un sujet général.

Le 11 décembre 2020, trois bases de données (PubMed, Scopus et Epistemonikos) ont été interrogées avec la même phrase qui croisait les termes « changement climatique », « effet de serre », « réchauffement global », « météo extrême », « variabilité climatique », « gaz de serre », « hausse des températures » avec les termes « paludisme » ou « dengue ».

CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SÉLECTIONNÉES

Cette interrogation bibliographique a fourni 532 articles dont 32 seulement ont été retenus : 30 d'entre eux traitaient des impacts du changement climatique sur le paludisme et/ou la dengue, tandis que 11 traitaient des réponses politiques ou des mesures d'adaptation relatives à la dengue et/ou au paludisme.

La quasi-globalité des régions géographiques du monde était couverte par l'ensemble des 32 revues sélectionnées, avec la

distribution suivante : toutes régions géographiques (n = 13), Asie du Sud-Est (n = 4), Pacifique Ouest (n = 3), les deux (n = 1), Afrique (n = 4), Amériques (n = 2), Méditerranée orientale (n = 2) et Europe (n = 3). Le nombre d'articles portant sur la dengue et celui portant sur le paludisme étaient équilibrés : dengue (n = 9), paludisme (n = 8), les deux (n = 15). La dengue était le principal objectif en Asie du Sud-Est, et en Afrique c'était le paludisme.

SYNTHÈSE NARRATIVE DES 32 REVUES ANALYSÉES

Un grand nombre d'articles de revue parmi les 32 inclus dans cette analyse ont identifié seulement des études mettant en évidence des associations entre des facteurs météorologiques et climatiques (température, précipitations, humidité) et l'incidence de la maladie ou les populations de vecteurs. Il est intéressant de remarquer qu'une part significative de ces études souligne que ces associations locales entre des facteurs climatiques et météorologiques et l'incidence de la maladie peuvent varier en fonction d'autres facteurs, parmi lesquels les changements socio-économiques, démographiques et d'usage des sols.

IMPACTS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE SUR LA DENGUE OU LE PALUDISME

Les études portant spécifiquement sur les impacts observés ou prédits des changements climatiques sur l'incidence de la maladie, ou sur le risque de maladie, n'ont été identifiées que dans une plus petite part de ces 32 articles de revue.

Il en ressort principalement que les projections locales du changement climatique sur l'avenir du risque de transmission et de propagation de la dengue et du paludisme doivent

prendre en compte l'ensemble des variables géographiques de l'association climat-maladie : variables climatiques et météorologiques, mais aussi écologiques, socio-économiques (dont l'usage des sols) et démographiques.

En effet, le risque de propagation du paludisme et/ou de la dengue dans une zone donnée à un moment donné dépend du niveau de capacité de l'écosystème à transmettre l'agent pathogène d'un humain à l'autre par un moustique vecteur. En plus de ces facteurs écologiques locaux, doivent intervenir, dans l'évaluation du risque, la capacité vectorielle de la population de moustiques, la sensibilité de la population humaine à l'infection, et la force du système de santé. Enfin, dans les zones en marge des zones actuelles de la transmission, il faut aussi prendre en compte la fréquence d'importation d'individus ou de groupes humains infectés et/ou de moustiques infectieux.

Le consensus général suivant se dégage : les zones à risque le plus fort de propagation et d'émergence du paludisme et de la dengue incluent des régions situées aux marges des zones de transmission actuelle de ces maladies. Cette propagation est due soit à l'expansion latitudinale et altitudinale des vecteurs de la maladie, soit à l'importation de pathogènes quand des populations de vecteurs compétents sont présentes dans la région.

Le réchauffement climatique global peut ainsi conduire à une expansion et/ou un déplacement des zones à risque de transmission de la dengue vers les régions plus tempérées (le phénomène a été étudié en Afrique et en Chine ; l'expansion du moustique *Aedes* vers les hautes altitudes a été étudiée au Népal, et celle vers les hautes latitudes a été étudiée en Europe, au Royaume Uni et en Amérique du Sud). De même, le réchauffement climatique peut conduire au déplacement des zones à risque de transmission du paludisme (la propagation vers les régions d'altitude plus haute a été étudiée en Afrique, Amérique latine, Asie du Sud-Est, Pacifique occidental et Népal ; l'expansion du moustique *Anophèles* vers les hautes latitudes a été étudiée en Espagne, France, Italie, Grèce, Europe centrale et orientale, et en Chine ; la réduction des zones à risque de transmission du paludisme en raison des températures extrêmes a été étudiée aux Philippines). Ces études sont de plusieurs types : études de laboratoire sur la réponse de l'espèce d'insecte vectoriel à la température et à d'autres facteurs environnementaux, études de modélisation de la dynamique de population de l'espèce vectorielle

utilisant les projections de changement climatique global, et études de surveillance de population dans les régions d'endémie.

STRATÉGIES D'ADAPTATION

La synthèse des preuves de l'impact du changement climatique sur la dynamique épidémiologique du paludisme et de la dengue doit pouvoir être traduite en stratégies d'adaptation pour anticiper leur propagation sous l'effet du changement climatique, et pour y répondre. Le rapport d'un compte à rebours édité en 2020 par *The Lancet* [1] signale que 50 % des 101 pays suivis ont développé au niveau national des stratégies ou des plans sur le thème « Changement climatique et santé », et que 48 % ont évalué leur vulnérabilité sanitaire nationale et leur potentiel d'adaptation sanitaire. Le nombre de pays dans lesquels les services météorologiques fournissent des informations climatiques au secteur de la santé est en augmentation récente.

Pourtant, dans les 32 articles de revue analysés, il n'existe pas de publication décrivant un exemple de construction de stratégies d'adaptation. Les publications abordant ce sujet sont rares en comparaison au nombre de celles traitant des impacts du changement climatique, et leur contribution se limite à un ensemble de recommandations.

Au premier rang de celles-ci figure le développement de la modélisation prédictive, en intégrant facteurs météorologiques et facteurs non climatiques. Mais prédire avec précision l'émergence ou la propagation d'une maladie en réponse à des changements sociétaux est difficile. Certains auteurs font remarquer à juste titre que le changement climatique proprement dit est concomitant d'une myriade de changements globaux qui peuvent avoir un lien avec lui. Celui-ci peut être direct (agriculture, irrigation), indirect (globalisation de l'économie, urbanisation, mouvements de population, conflits sociaux, guerres, changement de régime politique) ou inconnu ou inexistant (augmentation de la résistance des agents infectieux aux antimicrobiens et de celle des vecteurs aux insecticides). En conséquence, les prédictions d'expansion globale de la population à risque pour ces maladies doivent aussi prendre en considération les initiatives prises pour le contrôle de la transmission, les tendances du développement économique et même les mesures d'adaptation futures qui seront mises en œuvre par les populations locales et les autorités de santé publique.

La majorité des études signalées dans les 32 articles de revue recommandent aussi aux gouvernements de développer les systèmes d'alerte précoce pour pouvoir se préparer et mieux répondre en cas d'épidémie. Cela exige qu'ils mettent en place ou renforcent leurs systèmes de surveillance des maladies, que les données sur les cas humains soient communicables aux chercheurs et que les services de météorologie développent des systèmes de prévision des maladies basés sur le climat. La collaboration interdisciplinaire entre études cliniques et services de santé est aussi essentielle.

Des études locales à long terme et bien conçues sont indispensables pour fournir l'information adaptée au développement de modèles pertinents localement, qui permettront de fonder les réponses des autorités sanitaires. Les stratégies et politiques d'adaptation doivent bien sûr privilégier les communautés vulnérables. De nouvelles stratégies de contrôle des populations de vecteur peuvent également s'avérer nécessaires (gestion des zones humides, gestion vectorielle intégrée). Enfin, les stratégies nationales et leur application locale doivent être liées.

LIMITES MÉTHODOLOGIQUES

Les auteurs reconnaissent plusieurs limites méthodologiques à leur revue bibliographique. En choisissant des articles de revue plutôt que des articles primaires originaux, les travaux de recherche les plus récents concernant les impacts du changement climatique, ou les mesures d'adaptation dans certaines régions géographiques, n'ont pas été captés. Les termes de l'interrogation des bases de données, ou les critères d'inclusion des articles dans l'analyse, auraient aussi dû pouvoir exclure le large panel d'études centrées sur les simples associations climat/météorologie-maladie sans aborder explicitement les impacts du changement climatique. Enfin, les articles de revue inclus dans l'analyse n'ont fait l'objet d'aucune évaluation de qualité ; les auteurs ayant simplement vérifié pour chacun, avant son inclusion, que titre et résumé correspondaient bien aux deux thèmes de l'étude et qu'il annonçait bien la mise en œuvre d'une approche systématique dans la sélection des articles analysés.

COMMENTAIRE

Les limites méthodologiques reconnues par les auteurs de cette revue de revues auraient dû les empêcher de considérer, comme ils le font, qu'ils avaient atteint leur objectif d'exhaustivité. Cet objectif était pourtant manifestement trop ambitieux si on le rapporte à l'ensemble des éléments déjà bien connus qu'ils ont pu extraire des 32 articles de revue sélectionnés. Ce constat vaut (1) pour la synthèse des preuves de l'impact du changement climatique sur la dengue et le paludisme, à travers différentes régions géographiques, dont ils souhaitaient évaluer les forces et les faiblesses, et vaut davantage encore (2) pour l'inventaire cartographié des réponses politiques locales mises en œuvre, qu'ils souhaitaient accompagner d'un jugement sur leur adaptation aux contextes locaux, et qui est resté vide mais remplacé par un inventaire des recommandations générales dont la littérature académique n'est pas avare.

Cet écart entre objectif et résultat n'a pu échapper aux auteurs et c'est peut-être pourquoi ils ont jugé bon de clore leur article avec l'antienne du « *further research*

and further evidence synthesis is needed to inform effective policy responses that are tailored to local contexts ». Pour faire bonne figure, ils glissent aussi dans la discussion que leur étude peut servir de précurseur à une revue systématique de la littérature primaire. Mais ils ne précisent pas le type de littérature-source qu'ils envisagent. Or, si la littérature académique peut convenir comme seule source de données sur l'impact du changement climatique, elle ne peut suffire à l'inventaire des réponses politiques locales pour lequel les informations pertinentes peuvent se trouver plutôt dans la littérature grise. Il est donc essentiel de bien connaître le champ des sources couvert par chacune des bases de données bibliographiques existantes avant de faire un choix. De même, il est essentiel de bien connaître la structure de chacune des bases de données, de façon à pouvoir construire pour chacune une syntaxe d'interrogation spécifique qui soit en mesure de fournir une sélection de sources précisément adaptée au sujet de la synthèse bibliographique entreprise.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Kulkarni MA, Duguay C, Ost K. Charting the evidence for climate change impacts on the global spread of malaria and dengue and adaptive responses: a scoping review of reviews. *Globalization and Health* 2022 ; 1 : 1.

[1] Watts N, Amann N, Arnell N, *et al.* The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change responding to converging crises. *Lancet* 2021 ; 397 : 129-70.

DOI : 10.1186/s12992-021-00793-2.

IMPACT DES FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTAUX SUR LE RÔLE DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE DANS L'ASTHME ET LES ALLERGIES

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 21, numéro 3, Mai-Juin 2022

L'exposition à la pollution atmosphérique est associée à des dérèglements divers (asthme, allergies). Toutefois, l'effet de cette pollution n'est pas réparti de manière uniforme sur l'ensemble des États-Unis. Les auteurs de cet article montrent que des facteurs sociaux et environnementaux font que les communautés de couleur et les personnes en situation de pauvreté ont un risque accru de morbidité due à l'asthme et aux allergies.

Il est de plus en plus évident que les facteurs structurels et sociaux, plutôt que les seuls facteurs biologiques ou génétiques, contribuent à la fois à l'augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique et aux disparités dans les maladies allergiques, dont l'asthme. Les États-Unis définissent cinq grands domaines :

- le voisinage et l'environnement bâti ;
- le contexte social et communautaire ;
- la stabilité économique ;
- l'accès et la qualité de l'éducation ;
- et l'accès et la qualité des soins de santé.

Aux États-Unis, les niveaux de pollution atmosphérique ont, en moyenne, diminué au cours des dernières décennies, mais selon l'Agence de protection de l'environnement (EPA), des millions de personnes dans tout le pays vivent actuellement dans des zones où les concentrations de polluants dépassent les normes de qualité de l'air, avec des disparités marquées dans l'exposition à la pollution atmosphérique parmi les personnes de couleur (c'est-à-dire les personnes non blanches).

Les auteurs de cet article de synthèse discutent des relations complexes entre l'exposition aux polluants atmosphériques environnementaux qui sont des facteurs de risque pour l'asthme et les maladies allergiques. Le terme « racisme environnemental » fait référence aux politiques et pratiques qui désavantagent de manière différentielle les individus, les groupes ou les communautés sur la base de leur race (« déterminants sociaux de la santé »).

De multiples études cliniques et animales ont démontré l'existence de liens étroits entre l'exposition aux polluants atmosphériques et la perturbation de la réponse immunitaire liée à l'asthme et aux maladies allergiques. De nombreuses études illustrent le lien direct entre l'exposition à des polluants environnementaux spécifiques et la modification des réponses immunitaires par des voies uniques qui contribuent aux maladies allergiques et sont associées à l'asthme. Le développement de l'atopie est multifactoriel ; toutefois, comme le suggèrent ces études, l'exposition chronique à la pollution atmosphérique peut influencer et parfois accélérer la sensibilisation à des aliments, aux substances inhalées et le développement de la dermatite atopique. Ces processus peuvent être amplifiés par d'autres facteurs sociaux et

structurels, tels que la pauvreté, le logement et la discrimination. Que sait-on ?

- Le développement et la morbidité de l'asthme et des maladies allergiques sont multifactoriels.
- Des études menées sur des modèles animaux suggèrent que la pollution atmosphérique peut favoriser les voies inflammatoires éosinophiles et neutrophiles à l'origine du développement de la sensibilisation aux aéro-allergènes et de l'asthme.

- En raison du « racisme environnemental », les populations pauvres et les minorités raciales et ethniques sont touchées de manière disproportionnée par la pollution atmosphérique.
- Les effets délétères de la pollution atmosphérique sur l'asthme et les maladies allergiques peuvent être influencés par des facteurs sociaux et structurels au niveau individuel et communautaire, tels que la pauvreté, la privation de voisinage et le stress chronique.

CE QUI RESTE À APPROFONDIR

- Peu d'études ont évalué l'impact combiné des facteurs sociaux et de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le développement des maladies allergiques, telles que la rhinite allergique, l'allergie alimentaire et la dermatite atopique.
- Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer les relations entre la pollution atmosphérique, l'asthme et les facteurs sociaux dans les domaines de

l'accès et de la qualité de l'éducation et de l'accès et de la qualité des soins de santé.

- La science peut suivre l'effet de la mise en œuvre des politiques et des interventions qui ciblent les facteurs sociaux : comment ils influencent l'exposition à la pollution atmosphérique et, en conséquence, les résultats concernant l'asthme et d'autres maladies allergiques.

COMMENTAIRE

D'une part, cette étude n'aurait pas pu être menée sous cette forme en France puisque l'on considère à juste titre qu'il n'y a qu'une race ! D'autre part, cette synthèse de différents articles illustre une connaissance qualitative classique avec des résultats attendus, réellement non surprenants. D'ailleurs, si les banlieues pauvres sont dans la plupart des pays occidentaux situées à l'est des cœurs des grandes cités, c'est que la pollution y est en général plus élevée qu'à l'ouest ! C'est une forme, selon la définition des auteurs, de « racisme environnemental ».

Par ailleurs, les phénomènes dont les auteurs parlent sont fortement multifactoriels et il aurait été avantageux qu'un effort soit fait par ces mêmes auteurs pour sortir de ces lieux communs (certes valides) pour essayer de

trouver certaines spécificités de tel polluant *versus* tel effet. C'est un travail difficile, mais c'est une évidence, la nature des polluants n'a pas de raison d'être quantitativement la même selon tous les sites et États (les États-Unis sont un pays de taille suffisante pour trouver des sites de pollution très différents) et la répartition des effets peut également être variable avec certaines spécificités. En faisant l'hypothèse d'une certaine stabilité des habitants sur leurs lieux d'habitation, ce genre d'étude plus approfondie devrait faire émerger des corrélations peut-être originales. Parce que plus subtiles, les relations entre polluants et santé n'ont pas de lien, parce qu'uniformes sur l'ensemble des États, avec la consommation de hamburgers et les citoyens américains !

Cette brève est tirée de l'article suivant : Cook Q, Argenio K, Lovinsky-Desir S. The impact of environmental injustice and social determinants of health on the role of air pollution in asthma and allergic disease in the United States. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021; 148 : 1089-1101.e5.

DOI : 10.1016/j.jaci.2021.09.018.

LES EXPOSITIONS HUMAINES CONTRÔLÉES AUX GAZ D'ÉCHAPPEMENT DES MOTEURS DIESEL : RÉSULTATS DES EFFETS SUR LA SANTÉ DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET ORIENTATIONS FUTURES

Analyse rédigée par Francelyne Marano - Volume 21, numéro 5, Septembre-Octobre 2022

Il est actuellement bien acquis à travers les études épidémiologiques que la pollution atmosphérique, en particulier particulaire, est responsable d'une perte d'espérance de vie des populations exposées. On considère, à travers la dernière étude épidémiologique française de Santé publique France, qu'elle serait à l'origine de 40 000 décès anticipés par an [1]. De plus, les investigations expérimentales *in vivo*, sur l'animal, ou *in vitro*, sur cultures de cellules, ainsi que les expositions humaines en condition contrôlée ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Cependant, ces dernières demanderaient à être mieux utilisées dans une démarche d'analyse de risque. Elles apportent des données uniques sur les réponses humaines aux expositions aux polluants atmosphériques et devraient permettre d'avancer dans la recherche de marqueurs spécifiques d'exposition.

Cette revue, à partir d'une analyse exhaustive des études d'exposition humaine contrôlée aux échappements diesel (DE), permet de mettre en lumière ce qu'elles ont apporté à la compréhension des impacts de la pollution atmosphérique liée au trafic et leurs lacunes. Les auteurs ont analysé 104 publications jusqu'en 2020, sélectionnées à partir d'une grille de critères rigoureux. La plupart des études concernait l'exposition d'individus sains à des DE utilisés comme modèles car représentatifs des polluants liés aux transports. Ils comportent à la fois une fraction de particules fines (PM_{2,5}), dont les études épidémiologiques ont montré la responsabilité dans les impacts sanitaires de la pollution atmosphé-

rique, et des gaz, comme le dioxyde d'azote et les composés organiques volatils également incriminés. Certaines études, peu nombreuses, ont été réalisées sur des sujets présentant des pathologies (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], maladies cardiovasculaires) dans la limite des autorisations des comités d'éthique. Quelques études ont associé l'exposition aux DE à un autre polluant atmosphérique comme l'ozone ou à des allergènes, ainsi qu'à des antioxydants.

Que peut-on retenir de cette analyse ? Tout d'abord, les effets physiopathologiques recherchés ont porté sur des impacts déjà mis en avant par les études épidémiologiques ou les

approches expérimentales chez l'animal : pathologies respiratoires avec augmentation des symptômes de l'asthme et de la BPCO, pathologies cardiovasculaires, et plus récemment troubles neurologiques. Cependant, ces études expérimentales humaines ont permis de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à l'apparition ou l'aggravation des pathologies : stress oxydant déjà observé dans les études *in vitro*, activation de la réponse inflammatoire bronchique chez les sujets sains comme chez les malades, augmentation de la pression sanguine et induction d'anomalies du fonctionnement cardiaque, augmentation du risque de thrombose, et impacts sur le fonctionnement cérébral. Elles ont également

pu montrer l'intérêt de la supplémentation alimentaire en antioxydants, mais avec une grande variabilité individuelle, et le fait que l'exercice physique n'était pas contre-indiqué chez les sujets sains. Elles ont mesuré une diminution des impacts sanitaires quand les véhicules étaient équipés de filtre à particules, ce qui conforte le rôle primordial des particules fines. Dans les études de co-expositions, l'ozone agit de manière assez similaire aux DE et leurs effets s'ajoutent ; l'association DE-allergène augmente la réponse à l'allergène, résultats connus depuis longtemps qui sont confortés ici, de la même façon que l'influence de la pollution atmosphérique dans l'exacerbation des pathologies virales dont la grippe.

COMMENTAIRE

Cette revue présente une analyse exhaustive d'études qui sont insuffisamment exploitées parmi les milliers d'articles concernant les impacts de la pollution atmosphérique sur la santé. Les résultats de ces études ne sont pas pour la plupart originaux et servent surtout à conforter et mieux expliquer des données acquises dans les études épidémiologiques ou *in vivo* chez l'animal et *in vitro* sur des cultures cellulaires, dont des modèles d'épithélium bronchique et alvéolaire humain. Cependant, il ne faut pas minimiser ces résultats car les critiques sur les études épidémiologiques ont surtout concerné les facteurs de confusion souvent difficiles à prendre en compte, et celles sur les études chez l'animal ou sur cultures cellulaires ont porté sur l'éloignement d'espèces ou le caractère réducteur *in vitro*. L'apport de l'exposition expérimentale à des DE chez l'homme a donc été indéniable et a permis de mieux crédibiliser l'ensemble des données des impacts de la pollution de l'air sur la santé. Cependant, cette approche, comme toutes les autres, a ses limites.

- Tout d'abord, il faut s'interroger sur le volet éthique de ces études. Elles sont encadrées par les autorisations des comités d'éthique des organismes qui les ont conduites. Cependant, même avec consentement éclairé, on peut se poser la question du risque pris par les volontaires, en particulier ceux qui présentent des pathologies. Ici, il ne s'agit pas de prouver l'efficacité d'un traitement sauf pour les études portant sur les antioxydants mais de conforter des résultats provenant d'autres études plus ou moins contestées. Cependant, c'est l'ensemble de toutes les données, dont celles-ci, qui a servi aux prises de décisions politiques. Elles ont conduit aux directives et réglementations de plus en plus sévères sur la pollution atmosphérique.
- Comme toutes les études expérimentales, celles-ci modélisent les expositions. Elles sont donc réductrices et ne correspondent pas aux conditions réelles. En particulier, elles n'évaluent qu'une exposition à court terme alors que c'est l'exposition répétée et à long terme qui est pointée par les études épidémiologiques. De plus, les expérimentateurs utilisent en général des valeurs d'exposition relativement élevées qui leur permettent d'observer des réponses biologiques. Elles peuvent correspondre à ce qui s'observe dans certaines régions, grandes villes polluées de Chine, d'Inde ou d'Afrique, mais loin des niveaux d'exposition européens. Ce biais est d'ailleurs pointé par les auteurs de la revue.
- Par ailleurs, elles n'ont pas pris en compte un facteur important qui est l'évolution des polluants, surtout particulaires, dans l'atmosphère. Ils sont soumis aux facteurs physiques (température, hygrométrie, UV), chimiques et biologiques qui peuvent les modifier considérablement.
- Enfin ces études qui avaient aussi pour objectif de trouver un ou des marqueurs spécifiques d'exposition aux DE n'ont pas pu actuellement aboutir. Les recherches ont porté essentiellement sur des métabolites des composés organiques portés par les particules sans résultats probants jusqu'ici. En ce qui concerne les marqueurs d'effets à court terme, ils sont peu spécifiques que ce soit au niveau pulmonaire ou cardiovasculaire. Les recherches dans ce domaine devraient s'orienter sur des populations exposées de façon chronique à un niveau élevé de pollution atmosphérique afin de mettre en évidence des marqueurs qui pourraient expliquer par exemple la plus forte susceptibilité à des infections virales.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Long E, Carlsten C. Controlled human exposure to diesel exhaust: results illuminate health effects of traffic-related air pollution and inform future directions. *Particle and Fibre Toxicology* 2022 ; 19 : 11.

DOI : 10.1186/s12989-022-00450-5.

- [1.] Medina S, Adélaïde L, Wagner V, et al. *Impact de la pollution de l'air ambiant sur la mortalité en France métropolitaine : réduction en lien avec le confinement du printemps 2020 et nouvelles données sur le poids total pour la période 2016-2019*. Santé publique France, 2021. www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/documents/enquetes-etudes

POLLUTION DE L'AIR INTÉRIEUR ET SANTÉ DES GROUPES VULNÉRABLES : EXAMEN SYSTÉMATIQUE AXÉ SUR LES PARTICULES (PM), LES COMPOSÉS ORGANIQUES VOLATILS (COV) ET LEURS EFFETS SUR LES ENFANTS ET LES PERSONNES SOUFFRANT DE MALADIES PULMONAIRES PRÉEXISTANTES

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 21, numéro 6, Novembre-Décembre 2022

L'article est concerné par la mesure de la concentration d'un grand nombre de polluants organiques de l'air intérieur.

La pollution de l'air extérieur a des répercussions sur la santé. Des études sur la pollution de l'air intérieur a porté sur les enfants et les personnes souffrant de maladies respiratoires, extraites de la base de données *Web of Science* (1991-2021). Les émissions issues des matériaux de construction affectent la qualité de l'air intérieur, et la ventilation a également une influence. Les principaux polluants de l'air intérieur sont les composés organiques volatils (COV) et les particules (PM). Les sources de PM sont le tabagisme, la cuisson, le chauffage, les bougies et les insecticides, tandis que les sources de particules grossières sont les animaux domestiques, les

travaux ménagers et les mouvements humains. Les sources de COV comprenaient les produits ménagers, les agents de nettoyage, les colles, les produits de soins personnels, les matériaux de construction et les émissions des véhicules.

Les concentrations de formaldéhyde sont élevées dans les maisons neuves. L'exposition est complexe car multifactorielle. Les auteurs soulignent les effets des particules (amplitude, taille), des oxydes d'azote et des COV sur les symptômes des voies aériennes supérieures (asthme et cancer). Maung *et al.* envisagent des suites sur des aspects particuliers de ces pollutions.

COMMENTAIRE

Si les auteurs montrent que les sources de pollution de l'air intérieur sont variées selon différents critères – ville/campagne, lieux publics/lieux privés, etc. –, ils considèrent que les particules sont principalement associées à la cuisson, au chauffage et aux frottements métalliques, tandis que les COV sont surtout associés aux produits ménagers, aux produits de soins personnels et aux matériaux de construction. Montrer l'existence

de polluants dans les lieux de vie est une chose, savoir quoi faire des résultats (non contestables par ailleurs) en est une autre. Au fond, on peut légitimement se deman-

der quelle pouvait être l'idée des auteurs quand ils ont commencé ce travail.

Comme ils disposent de données en grand nombre dont, visiblement ils ne peuvent rien en faire, ils se proposent de se focaliser dans le futur sur des situations moins multifactorielles. Pour autant, ces éventuels futurs travaux devraient prendre en considération d'autres aspects liés aux personnes vivant à temps partiel dans les lieux de vie pour espérer approcher des relations cause-effet. Dans ce domaine, les auteurs pourraient se rapprocher de travaux menés avec des mono-expositions dans le domaine du travail.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Maung TZ, Bishop JE, Holt E, Turner AM, Pfrang C. Indoor air pollution and the health of vulnerable groups: a systematic review focused on particulate matter (PM), volatile organic compounds (VOCs) and their effects on children and people with pre-existing lung disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022 ; 19 : 8752.

POLLUANTS CHIMIQUES ET POUSSIÈRE DOMESTIQUE

**Fabien Squinazi (1),
Marie-France Corre (2)**

1. Médecin biologiste,
président de la Commission
spécialisée « Risques liés à
l'environnement » du Haut
Conseil de la santé publique,
Paris

squinazi@club-internet.fr

2. Ingénieur, consultante
indépendante, Paris

corre.mfrance@gmail.com

La poussière de maison est un mélange complexe de matière particulaire de l'air sédimentée, d'éléments biologiques (squames, spores de champignons, fragments de végétaux, pollen, micro-organismes) et de particules de terre d'origine extérieure. De nombreux polluants chimiques s'adsorbent sur ces particules. Ils se dégradent très lentement et forment un réservoir chimique au sein de la maison. Les voies de transmission de ces polluants, dont certains sont toxiques pour l'homme et les animaux domestiques, sont nombreuses (inhalation, ingestion, absorption cutanée) et justifient les conseils donnés aux occupants pour réduire leur exposition.

La poussière domestique est un milieu hétérogène qui comprend à la fois des éléments importés de l'extérieur avec les vêtements et les chaussures, des polluants atmosphériques provenant des entrées d'air ainsi que des sources internes de l'habitat. Les polluants extérieurs comprennent les composés imbrûlés des véhicules motorisés, les polluants présents dans les fumées de cheminée de chauffage des maisons, les polluants émis par les usines et autres sites de production, ainsi que les métaux, minéraux, fibres, pollens, présents dans l'air, les sols ou la poussière extérieure et des pesticides utilisés en agriculture ou dans les parcs et jardins. Les polluants intérieurs sont les résidus de combustion du tabac et combustibles de chauffage, les résidus d'abrasion des textiles, des matériaux de construction, décoration et ameublement (fibres de papier, de laine de verre, bois et textiles) ou les émissions de ces matériaux (décomposition des polymères, relargage des additifs tels que plastifiants, libération de biocides de traitements, etc.). Les occupants et les animaux domestiques, eux-mêmes, enrichissent la poussière domestique de cheveux, poils, fragments de peau, micro-organismes divers ou allergènes et, par leurs activités d'hygiène et de nettoyage, de différentes substances chimiques (conservateurs, biocides tels qu'insecticides, fongicides, parfums, etc.).

La quantité et la composition de la poussière varient beaucoup selon la saison et la zone géographique, les modalités d'aération et de fonctionnement de la ventilation, le type de chauffage, l'âge du bâtiment, la nature des matériaux et leur état, la quantité de meubles et de tapis ainsi que leur état de conservation, les activités des occupants et leurs habitudes de nettoyage.

L'adsorption des polluants chimiques sur les particules de poussière dépend des propriétés physico-chimiques de ces polluants (volatilité, lipophilicité, polarité) et des caractéristiques de la poussière (ex. : granulométrie, fraction de matière organique). Les composés de faible volatilité ou de forte polarité sont plus susceptibles de se concentrer dans la poussière.

De nombreuses publications scientifiques internationales témoignent de l'intérêt porté à la poussière domestique comme vecteur d'exposition des occupants aux polluants chimiques. Toutefois, ces données ne sont pas directement exploitables et transposables aux logements français du fait de réglementations, de modes de construction et d'habitudes de vie différents. Des travaux menés, ces dernières années en France, par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur, le Centre scientifique et technique du bâtiment, l'École des hautes études de santé publique et le Fonds de dotation de l'UFC-Que Choisir, permettent de décrire la pollution chimique de la poussière des logements français.

Principales familles de substances chimiques identifiées dans la poussière domestique

Il existe de très nombreuses familles de polluants pouvant être présents dans la poussière domestique. D'autres familles n'ont pas été décrites ici, comme les polychlorobiphényles, les alkylphénols, les parabènes ou les paraffines chlorées.

Pesticides

Les organochlorés altèrent la transmission de l'influx nerveux des êtres vivants. Ce sont des substances bioaccumulables et particulièrement stables dans l'environnement, même des décennies après l'arrêt de leur utilisation, comme pour le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le lindane (longtemps utilisé pour traiter les charpentes et des productions agricoles). Ils agissent comme des perturbateurs endocriniens vis-à-vis de la faune et de l'espèce humaine. La plupart des organochlorés et leurs métabolites sont suspectés d'être cancérigènes.

Les organophosphorés sont les principaux composants d'herbicides et d'insecticides. Ils sont également utilisés dans la production de plastiques et de solvants. Ils sont toxiques pour l'homme, les animaux et les plantes.

Les pyréthriinoïdes sont présents dans de nombreux insecticides modernes et sont utilisés par le grand public et les professionnels de la lutte antiparasitaire. Leur usage en agriculture ou à l'intérieur du logement, l'utilisation de tapis traités par ces insecticides sont des sources de contamination de la poussière domestique. Des effets cancérigènes sont suspectés pour certaines molécules de cette famille (tétraméthrine, pralléthrine) ainsi que des effets reprotoxiques (cyperméthrine).

Les carbamates sont des insecticides utilisés pour le traitement des pelouses et en agriculture forestière. Ils sont également utilisés dans la lutte antiparasitaire pour les animaux domestiques, contre les moustiques anophèles, les fourmis et d'autres ravageurs agricoles. Certaines molécules (propoxur) sont suspectées d'effets reprotoxiques et mutagènes.

Les triazoles sont principalement utilisés comme fongicides contre les maladies des céréales. Certaines molécules sont reprotoxiques (propiconazole, tébuconazole) ou cancérigènes possibles (tébuconazole).

Plastifiants

Les phtalates sont utilisés dans des centaines de produits tels que les revêtements de sols en vinyle, les adhésifs, les détergents, les huiles lubrifiantes, les plastiques automobiles, les vêtements en plastique et les produits de soins personnels (savons, shampooings, laques pour cheveux et vernis à ongles), de même que dans les articles en PVC souple (films et feuilles d'emballage en plastique, tuyaux d'arrosage, jouets gonflables, conteneurs de stockage de sang, tubes médicaux et certains jouets pour enfants). Plusieurs phtalates sont connus comme reprotoxiques.

Les bisphénols sont utilisés dans de nombreuses applications en plasturgie. Le bisphénol A est la matière première de base utilisée pour la production du polycarbonate et des résines époxy. Les bisphénols possèdent tous des propriétés reprotoxiques suspectées ou avérées.

Retardateurs de flamme

Ils sont utilisés pour retarder et limiter la propagation d'un incendie dans toutes sortes d'objets et d'équipements (appareils électriques et électroniques, meubles rembourrés comme les canapés, matelas, revêtements de sol, textiles décoratifs, etc.). Ils sont persistants, bioaccumulables et se dégradent difficilement dans l'environnement. Les composés bromés (PBDE, etc.) ou phosphatés sont pour la plupart d'entre eux très toxiques et sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques et nicotine

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des constituants naturels du charbon, ou du pétrole, ou sont formés par la combustion incomplète de matières organiques telles que les carburants, le bois, le tabac. Ils sont présents dans l'air, l'eau, les denrées alimentaires et la poussière domestique. Le benzo[a]pyrène est un cancérigène avéré. La présence de nicotine dans la poussière domestique est un marqueur des polluants émis par la combustion du tabac (nitrosamines, benzène, HAP, etc.).

Éléments traces

Les métaux et minéraux sont présents naturellement dans l'environnement. Cependant, pour nombre d'entre eux, l'activité humaine a fortement augmenté leur présence. Ils sont utilisés dans de nombreux matériaux et objets quotidiens, purs ou sous forme d'alliage (aciers inoxydables, matériaux du bâtiment, textiles, bijouterie, etc.). Certains éléments, qui s'accumulent dans l'organisme, sont directement toxiques, comme le mercure, le plomb ou le cadmium, d'autres sont indispensables au fonctionnement de l'organisme, les oligoéléments comme le sélénium ou le fer, mais peuvent se révéler toxiques à certaines doses. Enfin, certains sont neutres et considérés comme compatibles avec l'organisme comme le titane et l'or par exemple, sous réserve qu'ils ne soient pas sous forme nanométrique.

Muscs synthétiques

Ces composés semi-volatils sont principalement utilisés comme fragrances dans divers produits de consommation (savons, parfums, lotions, crèmes, déodorants, détergents, etc.). Les muscs polycycliques (galaxolide, tonalide) sont aujourd'hui les plus utilisés. Ces substances sont suspectées d'être persistantes, bioaccumulables et toxiques ainsi que perturbateurs endocriniens, et responsables d'allergies de contact et d'exacerbations d'asthme.

Isothiazolinones

Connues pour leurs propriétés antifongiques et antibactériennes, ces substances sont utilisées comme conservateurs d'une large gamme de produits manufacturés (peintures en émulsion, vernis à bois, adhésifs, cosmétiques, produits d'hygiène et d'entretien de la maison, etc.). Ce sont des allergènes de contact très fréquents qui peuvent avoir aussi des effets respiratoires.

Composés perfluorés

Les substances per et polyfluoroalkylées (PFAS), de par leurs propriétés surfactantes et de résistance aux chaleurs intenses ou aux acides, à l'eau et aux graisses, sont utilisées dans nombre de produits de consommation et d'applications industrielles. Conçues pour une stabilité à long terme, les PFAS ne se décomposent pas facilement et sont difficiles à détruire, d'où leur surnom de « substances chimiques éternelles » dans les milieux de l'environnement. Leur présence ubiquitaire et leur toxicité suspectée (cancérogénicité, perturbateur endocrinien, immunotoxicité, métabolisme lipidique ou de la thyroïde, etc.) en font des substances à surveiller.

Comment réduire l'exposition aux polluants chimiques de la poussière domestique

Les composés chimiques adsorbés sur les particules de la poussière domestique peuvent pénétrer le corps humain par inhalation de particules en suspension et remises en suspension dans l'air, par ingestion de particules adhérant aux aliments, aux objets et à la peau, ainsi que par absorption par la peau. Les enfants ont une sensibilité particulière car ils ont tendance à porter leurs doigts et divers objets à la bouche et certains de ces composés peuvent nuire à leur développement.

Les recommandations suivantes peuvent être données aux occupants pour réduire leur exposition : choisir des produits labellisés (Ecolabel européen, NF Environnement, etc.), bien ranger sa maison pour ne pas accumuler de poussière, particulièrement si certains équipements sont traités contre les taches, odeurs, bactéries, acariens, se déchausser pour éviter d'introduire des contaminants de l'extérieur, éliminer régulièrement la poussière des surfaces et objets par un chiffon humide ou un bandeau en microfibre et par aspiration avec filtre HEPA, bien renouveler l'air de sa maison et respecter les mesures d'hygiène individuelles.

Conclusion

La poussière domestique est un véritable réservoir de polluants, qui comprend, outre des micro-organismes et des allergènes, une grande richesse de substances chimiques persistantes, dont certaines sont hautement préoccupantes pour la santé et l'environnement. L'exposition *via* la poussière sédimentée n'est pas négligeable, notamment l'ingestion pour les jeunes enfants, et justifie l'élaboration de valeurs guides pour la poussière intérieure (VGPI) afin d'interpréter les résultats des mesures.

Pour en savoir plus

- Glorennec P, Mandin C, Mercier F, et al. Expositions et risques sanitaires liés aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat. Synthèse du programme de recherche ECOS-Habitat. *Environnement, Risque et Santé* 2019 ; 18 : 380-91.
- Corre MF, Squinazi F. Analyse de la poussière de maison comme indicateur de la pollution domestique. Projet réalisé pour le Fonds de dotation de UFC-Que Choisir. Congrès Atmos'FAir, 21 septembre 2022.

PRÉCARITÉ ÉNERGÉTIQUE ET SANTÉ : UN ENJEU MAJEUR EN CONTEXTE DE CRISE ÉNERGÉTIQUE ET DE CHANGEMENT CLIMATIQUE

Véronique Ezratty (1),
David Ormandy (2)

1. Service des études médicales (SEM), EDF – DRH Groupe – DSSPT – PSS, Smartside, Paris
veronique.ezratty@edf.fr

2. Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, United Kingdom

La hausse importante et rapide des prix de l'énergie a entraîné une augmentation du nombre de personnes en situation de précarité énergétique en Europe, c'est-à-dire présentant des difficultés, voire une incapacité à pouvoir chauffer correctement leur logement. Cette situation génère un risque accru de mortalité et de morbidité, en particulier chez les personnes vulnérables comme les personnes âgées, notamment celles vivant seules, les enfants et les personnes présentant une maladie chronique ou un handicap. Plus récemment, la précarité énergétique a aussi été considérée sous l'angle de la difficulté pour certains ménages de se déplacer. Cette précarité énergétique de « mobilité » a des répercussions négatives importantes sur le bien-être, les chances de réussite dans la vie et même sur la santé. Le changement climatique est également un facteur de précarité énergétique pour les ménages qui ne pourront pas rafraîchir suffisamment leurs logements lors des prochains épisodes caniculaires. La survenue plus fréquente d'événements climatiques extrêmes augmente le risque de coupures d'électricité avec des risques pour la santé. Par ailleurs, les mesures de décarbonation menées dans le cadre de la transition énergétique devront être déployées de façon adaptée afin de limiter les inégalités existantes ou tout au moins ne pas les accroître.

Crise de la précarité énergétique et conséquences sur la santé

La précarité énergétique est liée à trois principaux facteurs : l'inefficacité énergétique des logements, le coût élevé de l'énergie et des ressources financières disponibles insuffisantes pour les ménages.

En France, la loi du 12 juillet 2010, dite loi Grenelle 2, en donne la définition suivante : « *Est en situation de précarité énergétique une personne qui éprouve dans son logement des difficultés particulières à disposer de la fourniture d'énergie nécessaire à la satisfaction de ses besoins élémentaires en raison de l'inadaptation de ses ressources ou de ses conditions d'habitat* ». Il s'agit d'un phénomène complexe difficile à quantifier, caractérisé par plusieurs indicateurs et répondant à différentes définitions en Europe. Un ménage ayant de faibles revenus n'est pas forcément en situation de précarité énergétique. Il le sera en revanche s'il habite dans un logement inefficace sur le plan énergétique, familièrement appelé « passoire thermique ». La consommation d'énergie était déjà considérée comme un sujet de préoccupation majeur par 84 % des Français en 2021.

En 2022, la hausse importante des coûts de l'énergie observée dans le contexte de guerre en Ukraine, atténuée ou non en fonction des politiques nationales, a exacerbé la précarité énergétique dans toute l'Europe, une situation qui toucherait aujourd'hui jusqu'à 125 millions de personnes avec des taux qui seraient plus élevés en Europe du Sud et de l'Est.

Malgré le bouclier tarifaire mis en place en France pour limiter les effets de la hausse des prix et protéger au mieux les catégories de ménages les plus exposées, il est rapporté qu'un quart des consommateurs rencontrent des difficultés pour payer leurs factures d'énergie, les 18-34 ans étant les plus touchés. D'après le médiateur national de l'énergie, en 2022, 69 % des Français ont restreint leur chauffage pour limiter le montant des factures (ils étaient 60 % en 2021 et 53 % en 2020). Il en va de même au Royaume-Uni, où plus d'un quart des ménages à faibles revenus n'ont pas eu les moyens de chauffer correctement leur logement pendant l'hiver 2022-2023. Pour réduire la précarité énergétique en France, la rénovation énergétique des 5 millions de passoires thermiques est considérée comme essentielle, mais ce processus est coûteux et encore trop lent.

Les personnes en situation de précarité énergétique peuvent rationner le chauffage (ne chauffer qu'une seule pièce) ou faire des compromis sur d'autres nécessités (réduire l'utilisation d'eau chaude ou des moyens de cuisson des aliments). La précarité énergétique est souvent associée à une insécurité pour se nourrir, se loger, conserver une hygiène corporelle, se soigner, s'éduquer, situations qui exacerbent le stress et les risques pour la santé.

La précarité énergétique est associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire et respiratoire, ainsi qu'à une altération de la santé mentale. Le fait de moins chauffer un logement favorise les phénomènes de condensation et de développement de moisissures, ce qui augmente le risque d'asthme et d'allergies, en particulier chez les enfants. Une étude récente, utilisant des données britanniques, a montré que le fait d'emménager dans un logement insuffisamment chauffé était associé à une probabilité presque doublée de souffrir de détresse psychologique grave chez des personnes sans détresse psychologique initiale, et à une probabilité trois fois plus élevée de souffrir de détresse psychologique sévère pour les personnes ayant déjà souffert de détresse psychologique « borderline » [1].

La crise énergétique augmente la pollution de l'air extérieur, en raison de la combustion accrue de charbon et de bois ou même de déchets pour le chauffage domestique, comme cela avait déjà été observé lors de la crise économique grecque de 2012 où un smog hivernal avait enveloppé Athènes. Une mauvaise combustion de biomasse, au moyen d'appareils de chauffage vétustes ou de cheminées à foyer ouvert, contribue à dégrader la qualité de l'air intérieur avec un impact sur la santé.

Les ménages en situation de précarité énergétique sont plus à risque d'intoxication au monoxyde de carbone (CO) pouvant entraîner des effets graves sur la santé allant jusqu'au décès, car ils sont davantage susceptibles d'utiliser des appareils de chauffage d'appoint à combustible fossile sans ventilation adaptée. En France, depuis septembre 2022, les centres antipoison ont signalé une augmentation des intoxications au CO dues à l'utilisation d'appareils non conçus pour le chauffage intérieur comme les braseros et les barbecues. Les effets de la précarité énergétique sur la santé ont des conséquences économiques néfastes à court et à long terme avec un absentéisme augmenté et une baisse du niveau d'éducation des populations touchées, en particulier les enfants. Ceux-ci ont du mal à faire leurs devoirs et, plus globalement, souffrent des conditions délétères dans le logement pour leur développement physique et mental.

Élargissement de la définition de précarité énergétique à la « mobilité »

La définition de la précarité énergétique a été récemment élargie pour inclure les difficultés de déplacement, notamment pour les personnes vivant loin des zones urbaines. Le fait de ne pas pouvoir s'offrir ou accéder à des moyens de transport limite la satisfaction des besoins essentiels, tels que l'approvisionnement en nourriture, l'emploi, l'éducation et les soins de santé. De plus, des coûts élevés de transport réduisent le financement disponible pour l'énergie domestique, et *vice versa*. En France, l'Observatoire national de la précarité énergétique (ONPE) considère qu'un ménage est en précarité énergétique « mobilité » lorsqu'il fait partie des 30 % les plus pauvres de la population et qu'il consacre plus de 4,5 % de ses ressources à l'énergie nécessaire à ses déplacements pour satisfaire ses besoins essentiels. La crise énergétique accentue ce problème avec des effets directs et indirects sur la santé. Cette situation pourrait encore s'aggraver lorsque les véhicules routiers les plus anciens ne seront plus autorisés à rouler et, à partir de 2035, lorsque les voitures thermiques neuves seront interdites à la vente dans l'Union européenne, à moins que des infrastructures de transports, accessibles à tous tant en termes de praticité que de coûts et équitablement réparties sur le territoire, soient mises en place. La stratégie de transition écologique vers la neutralité carbone en cours de développement devrait prendre en compte de façon intégrée les deux types de précarité énergétique afin d'éviter, par exemple, que les habitants de nouveaux logements consommant moins d'énergie ne soient obligés de recourir à des transports privés énergivores pour obtenir des services vitaux en raison d'un accès insuffisant aux transports publics.

Précarité énergétique et changement climatique

L'augmentation de la fréquence, de l'intensité et de la durée des vagues de chaleur, y compris dans des pays au climat tempéré comme la France, implique qu'un nombre croissant de ménages auront du mal à rafraîchir leur logement une partie de l'année, en particulier dans les zones urbaines denses par l'effet d'îlot de chaleur, avec des conséquences délétères pour leur santé, leur bien-être mais aussi leur performance, par exemple en cas de télétravail.

La recherche sur les liens entre la précarité énergétique, la santé et le changement climatique n'en est qu'à ses débuts en Europe, mais des enseignements peuvent être tirés de pays comme l'Australie et le Japon [2].

Les personnes vulnérables à la chaleur sont les mêmes que celles qui sont vulnérables au froid. La mortalité due aux vagues de chaleur touche principalement les personnes âgées et les personnes à faible revenu qui sont moins bien équipées socialement, économiquement et physiologiquement pour supporter des températures élevées. L'isolation bien conçue des habitations associée à une ventilation adaptée, en plus de protéger du froid, protège des températures excessives sans altérer la qualité de l'air intérieur. En France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis des recommandations visant à améliorer la préparation et la gestion des vagues de chaleur et des canicules extrêmes pour différents environnements, y compris les habitats précaires collectifs¹.

Une étude récente menée dans huit pays industrialisés et au climat tempéré, dont la France, a montré une augmentation de l'utilisation de la climatisation associée à une hausse de 42 % des dépenses énergétiques des ménages en cas de fortes chaleurs. Ces coûts supplémentaires contribueront à accroître l'exposition des ménages à faibles revenus aux situations de précarité énergétique. Ces ménages auront du mal à s'équiper des appareils les plus efficaces, ce qui accentuera le phénomène et pourrait les amener à détourner des fonds destinés à l'alimentation ou au transport [3].

Les phénomènes météorologiques extrêmes (ouragans, vagues de chaleur, tempêtes de neige, etc.) seront plus fréquents et intenses et augmenteront le risque d'insécurité énergétique aiguë avec des coupures d'électricité plus fréquentes et parfois prolongées [4]. Les conséquences de ces ruptures d'approvisionnement sur la santé dépendent de multiples facteurs dont la durée de la coupure, mais aussi de la vulnérabilité des individus et de leur comportement. Lorsque les coupures ont lieu pendant les périodes de froid, il existe un risque accru d'incendie et d'intoxication au CO lié à l'utilisation inappropriée de chauffages d'appoint ou de groupes électrogènes. Les coupures d'électricité peuvent aussi accroître le risque d'intoxication alimentaire lié à la mauvaise conservation des aliments dans les réfrigérateurs et les congélateurs, ainsi que la libération de micro-organismes (légionelles, endotoxines, etc.) lors de la remise en service des systèmes de climatisation/ventilation ou d'eau chaude (en particulier si les systèmes ont été mal entretenus). Les taux de mortalité, toutes causes confondues, sont plus élevés pendant les coupures de courant. Les ménages confrontés à des coupures signalent aussi davantage de problèmes de santé mentale à long terme liés au stress financier, physique et environnemental, ainsi que des craintes et de l'anxiété quant à d'éventuelles futures coupures.

Précarité énergétique et transition énergétique

L'objectif de neutralité carbone à l'horizon 2050 nécessite de réduire drastiquement la consommation d'énergie et de développer les énergies renouvelables dans tous les secteurs, en particulier ceux du bâtiment et du transport. Cependant, dans le contexte de la crise énergétique actuelle, les décideurs politiques ont encore parfois recours à des solutions à court terme et à une recherche renforcée de nouvelles sources de combustibles fossiles. Par ailleurs, les efforts de décarbonation pourraient, à court terme, creuser les inégalités et accroître la précarité énergétique en l'absence de politiques volontaristes dédiées aux populations défavorisées ne disposant ni des moyens matériels ni même de l'accès à l'information pour réaliser les adaptations nécessaires. En effet, si la transition peut apporter des avantages sociaux significatifs, elle peut aussi accroître les vulnérabilités [5]. Une approche multidimensionnelle de ce phénomène complexe est nécessaire.

1 <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1263>

Conclusion

Rendre accessible l'énergie nécessaire aux besoins des ménages dans leurs logements et pour les transports est essentiel pour la santé et le bien-être de chacun, mais aussi pour l'économie et la société. La capacité à lutter à la fois contre le changement climatique et contre la précarité énergétique dépendra de la rapidité d'amélioration massive de l'efficacité énergétique des logements, de l'accessibilité des moyens de transport et de la manière dont nous faisons face aux crises énergétiques.

Remerciements

Merci à Gaëlle Guillosoou, Mireille Gary, Alice Rigor et Stéphanie Billot-Bonef pour leur aide lors de la rédaction de cet article.

Références

- [1] Clair A, Baker E. Cold homes and mental health harm: Evidence from the UK Household Longitudinal Study. *Social Science & Medicine* 2022 ; 314 : 115461.
- [2] Churchill SA, Smyth R, Trinh TA. Energy poverty, temperature and climate change. *Energy Economics* 2022 ; 114 : 106306.
- [3] Randazzo T, De Cian E, Mistry MN. Air conditioning and electricity expenditure: The role of climate in temperate countries. *Economic Modelling* 2020 ; 90 : 273-87.
- [4] Jessel S, Sawyer S, Hernandez D. Energy, poverty, and health in climate change: A comprehensive review of an emerging literature. *Front Public Health* 2019 ; 7 : 357.
- [5] Sherriff G, Butler D, Brown P. The reduction of fuel poverty may be lost in the rush to decarbonise: Six research risks at the intersection of fuel poverty, climate change and decarbonization. *People, Place and Policy* 2022 ; 16 : 116-35.

PRODUITS CHIMIQUES DANS LES RÉSIDENCES EUROPÉENNES. PARTIE I : EXAMEN DES ÉMISSIONS, DES CONCENTRATIONS ET DES EFFETS SUR LA SANTÉ DES COMPOSÉS ORGANIQUES VOLATILS (COV)

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 21, numéro 6, Novembre-Décembre 2022

Ce travail est centré sur la mesure de composés organiques volatils en lien avec des effets sur la santé humaine pour une possible modélisation de relation cause-effet.

Les composés organiques volatils (COV) constituent l'une des catégories les plus importantes de substances chimiques potentiellement toxiques dans l'air intérieur des habitations. Cependant, en l'absence de relations robustes entre les concentrations intérieures de COV individuels et les effets sur la santé, il n'existe actuellement aucune valeur guide universelle basée sur la santé pour les COV en Europe, y compris au Royaume-Uni. Dans cette étude, une recherche

systematique a été menée afin de recueillir des données sur les concentrations, les émissions de sources intérieures et les effets sur la santé des COV mesurés dans des habitations européennes. Les auteurs ont identifié 65 COV différents, et les plus couramment mesurés étaient les hydrocarbures aromatiques (14 produits chimiques), les alcanes (14), les aldéhydes (8), les terpènes (6), les hydrocarbures chlorés (4) et le glycol.

COMMENTAIRE

Dans cette revue systématique de la littérature menée par les auteurs, des données, en grand nombre, ont été recueillies sur les concentrations de tous les COV individuels, mesurées dans des habitations européennes, afin d'examiner leurs sources et, si possible, leurs taux d'émission, et de rendre compte des effets associés sur la santé. Les concentrations de COV résidentiels et les taux d'émission rapportés dans cette étude devraient, selon les auteurs, contribuer au paramétrage et à la validation des outils de modélisation qui prédisent l'exposition de la population aux COV intérieurs.

Il s'agit, au fond, d'un travail sérieux et substantiel, mené sans finalité évidente (juste de fournir des données) avec divers biais dont le plus important est certainement lié à l'âge des habitations avec des évolutions dans les choix des matériaux, l'existence d'une cheminée (ou plus), d'une ventilation, etc. Cette connaissance aurait pu être exploitée pour donner des indications sur les lieux de vie les plus sains.

Autrement, c'est proche de la RANA : recherche appliquée (bien faite) non applicable.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Halios CH, Landeg-Cox C, Lowther SD, Middleton A, Marczylo T, Dimitroulopoulou S, Chemicals in European residences – Part I: A review of emissions, concentrations and health effects of volatile organic compounds (VOCs). *Science of the Total Environment* 2022 ; 839 : 156201.

CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES PAR LES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES : ÉTAT DES LIEUX ET CONSÉQUENCES SUR LE BIEN-ÊTRE HUMAIN

**Wilfried Sanchez (1),
Laure Mamy (2),
Stéphane Pesce (3),
Sophie Leenhardt (4)**

1. Directeur scientifique adjoint, Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer), station de Sète, Sète

2. Directrice de recherche, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Université Paris-Saclay, AgroParisTech, UMR ECOSYS, Palaiseau

3. Directeur de recherche, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), UR RiverLy, Villeurbanne

4. Cheffe de projet, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Direction de l'expertise scientifique collective, de la prospective et des études, Paris

Wilfried.Sanchez@ifremer.fr

Les produits phytopharmaceutiques, essentiellement issus des activités agricoles, contaminent les milieux aquatiques continentaux et marins et perturbent certains services qu'ils rendent à la société humaine.

En France, environ 300 substances actives phytopharmaceutiques et plus de 1 500 préparations commerciales sont actuellement autorisées pour la protection des cultures et, de manière très minoritaire, l'entretien des jardins, espaces végétalisés et infrastructures (JEVI). Après leur application sur les parcelles agricoles et les JEVI, au contact direct de l'environnement, elles suivent une dynamique complexe, qui peut parfois s'étendre géographiquement et temporellement, selon leur degré de persistance, de transferts et de transformations tout au long du continuum terre-mer et sont donc susceptibles de contaminer les milieux aquatiques continentaux et marins. L'imprégnation des milieux aquatiques par les produits phytopharmaceutiques (PPP, plus communément appelés pesticides) est difficile à caractériser car la contamination est variable dans le temps, en fonction de l'application et des épisodes météorologiques par exemple, mais aussi dans l'espace. De plus, la diversité des substances analysées reste limitée au regard de celles qui sont potentiellement présentes ; de nombreuses substances ne sont pas recherchées, notamment parmi les plus récemment mises sur le marché. C'est aussi le cas des coformulants et des adjuvants, présents dans les formulations commerciales, ainsi que des produits de transformation issus de la dégradation des substances. Malgré ces écueils, la récente

Expertise scientifique collective (ESCo) portée par INRAE et l'Ifremer pour dresser un état des lieux des connaissances scientifiques relatives à la contamination par les PPP et à ses effets sur la biodiversité et les services écosystémiques, apporte un éclairage sur la réalité de la contamination des milieux aquatiques par les PPP [1]. Cette ESCo a été réalisée dans le cadre du Plan Ecophyto II+, à la demande des ministères chargés de l'environnement, de l'agriculture et de la recherche.

Contamination des milieux aquatiques par une diversité de molécules

Les données disponibles montrent que tous les types de matrices environnementales (sol, air, eau, sédiment, ainsi que le biote) sont contaminés par les PPP. L'agriculture est identifiée comme la source majeure d'introduction des PPP dans l'environnement. Ce constat s'explique par la prépondérance des usages agricoles par rapport aux autres usages (entre 95 et 98 %). En conséquence, les espaces agricoles incluant les cours d'eau qui les traversent sont les plus contaminés par ces substances, bien que cette contamination soit ubiquiste du fait de la dynamique des transferts.

Les herbicides, y compris certaines substances actives interdites depuis de nombreuses années, et leurs produits de transformation sont les substances le plus souvent détectées et quantifiées aux plus fortes concentrations dans les eaux de surface des milieux aquatiques continentaux et marins. C'est le cas par exemple des molécules de la famille des triazines (atrazine, simazine, terbutryne, etc.) ou des phénylurées (diuron, isoproturon, etc.). Les herbicides représentent en effet la catégorie de PPP la plus utilisée quantitativement et, pour la majorité d'entre eux, ils ont des propriétés hydrophiles qui les prédisposent aux transferts vers les milieux aquatiques. Si en milieu continental, les concentrations sont souvent comprises entre quelques ng/L et quelques centaines de ng/L voire, dans certaines situations, quelques µg/L, elles sont inférieures à 50 ng/L dans 75 % des cas en milieu marin.

L'herbicide glyphosate et son produit de transformation, l'acide aminométhylphosphonique (AMPA), font eux aussi l'objet d'une attention particulière et donc d'un nombre important d'analyses dans les milieux aquatiques. Une méta-analyse portant sur 72 000 données a montré que le glyphosate et l'AMPA sont respectivement quantifiés dans 43 % et 63 % des échantillons d'eau de surface, avec des concentrations respectivement inférieures à 0,4 µg/L et 1 µg/L [2]. En milieu marin, ces deux molécules ne sont que ponctuellement détectées, généralement dans des zones de transitions telles que les estuaires mais à des concentrations qui peuvent être élevées et qui peuvent dépasser 1 µg/L. La présence de l'AMPA dans les milieux aquatiques n'est toutefois pas exclusivement liée à l'usage du glyphosate, car l'AMPA est aussi un produit de transformation des aminométhylène-phosphonates, utilisés notamment dans les lessives.

Aux côtés des herbicides, les fongicides de la famille des triazoles, comme le tébuconazole, ainsi que le cuivre figurent parmi les PPP le plus souvent détectés et quantifiés à fortes concentrations. Ce dernier est particulièrement suivi dans les milieux aquatiques continentaux et marins où il va être retrouvé aussi bien dans l'eau que dans les sédiments et dans le biote. Les concentrations relevées dans les eaux de surface sont de l'ordre de quelques µg/L à quelques dizaines de µg/L, elles peuvent atteindre plusieurs centaines de mg/kg dans les sédiments. L'érosion des sols est considérée comme une source importante de contamination des milieux aquatiques par le cuivre, et il est parfois difficile de dissocier les apports naturels des apports issus de son utilisation en tant que PPP (par exemple pour le traitement des vignes) ou que biocide (par exemple dans les peintures antisalissures).

Outre leur domaine d'action (herbicide, insecticide, etc.), les PPP relèvent de grandes familles chimiques qui présentent des caractéristiques spécifiques. Les PPP organochlorés dont l'usage est interdit sont peu retrouvés dans l'eau. En raison de leurs propriétés physicochimiques et de leur persistance, ils se concentrent en revanche dans les sédiments et dans le biote avec des concentrations qui peuvent atteindre plusieurs dizaines de mg/kg. Ces molécules, qui sont essentiellement des insecticides et le fongicide hexachlorobenzène (HCB), sont particulièrement suivies en milieu marin où elles représentent environ 90 % des PPP organiques détectés dans les organismes. Cette contamination concerne également l'océan profond dans lequel les organismes pélagiques sont contaminés par des molécules telles que le HCB mais aussi des insecticides comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), l'hexachlorocyclohexane ou les cyclodiènes chlorés.

Parmi les PPP organochlorés, la chlordécone fait l'objet d'un suivi spécifique. Insecticide utilisé massivement aux Antilles françaises de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier (*Cosmopolites sordidus*), cette molécule constitue une préoccupation sanitaire, environnementale, agricole, économique et sociale en raison de son caractère hautement persistant et bioaccumulable. Dans les rivières antillaises, la chlordécone est retrouvée dans les eaux de surface, les sédiments et les organismes qui y vivent. Elle contamine également le milieu marin où elle est retrouvée avec un gradient de concentrations décroissant de la côte vers la haute mer. La principale source d'apport de la chlordécone est le lessivage et l'érosion des sols ; les apports sont donc fortement dépendants de la pluviométrie, mais aussi des caractéristiques des sols et de leur couverture végétale.

Une contamination affectant les services écosystémiques liés à l'eau

La contamination des milieux aquatiques par les PPP a des effets marqués sur la biodiversité peuplant les cours d'eau des espaces agricoles. Ainsi, à l'échelle européenne, il est par exemple estimé que les PPP, en particulier les insecticides (et notamment les néonicotinoïdes), induiraient des pertes allant jusqu'à 40 % des espèces au sein des populations de macro-invertébrés présentes dans les cours d'eau les plus contaminés.

Cette contamination peut également affecter les services écosystémiques, c'est-à-dire les avantages socioéconomiques retirés par les populations humaines de l'utilisation durable de la biodiversité et des écosystèmes, dont les altérations peuvent affecter le bien-être humain (adapté d'après [3]). La bibliographie relative aux services écosystémiques se positionne principalement à un niveau plus global que l'analyse des conséquences spécifiquement attribuables aux PPP. Aucune étude identifiée ne compare l'ensemble des services écosystémiques délivrés avec et sans PPP, à court ou à plus long terme. Il en résulte un déséquilibre entre services écosystémiques dans l'ampleur des connaissances existantes sur les effets des PPP qui les impactent. Devant la pollinisation, la lutte contre les ravageurs et la production végétale cultivée, la fourniture d'une eau de qualité et sans risque pour la santé humaine est un service particulièrement analysé dans le contexte de contamination par les PPP. Dérivé du service de purification de l'eau qui est offert par les écosystèmes, ce dernier est affecté par les PPP qui, en perturbant le biote, vont également interférer dans les cycles biogéochimiques qui assurent ce service. Plusieurs études réalisées dans différentes régions du monde documentent des concentrations de PPP dans les eaux utilisées pour la production d'eau potable ou directement pour la boisson qui dépassent les seuils fixés par la réglementation, dégradant ainsi la qualité de l'eau, augmentant les risques pour la santé humaine et pouvant accroître les coûts de production d'eau potable. Si la présence de PPP dégrade le service écosystémique « qualité de l'eau », la mise en œuvre de politiques de limitation voire d'interdiction des usages permet, à l'inverse, de l'améliorer avec le temps.

Même si les connaissances sur les effets des PPP sur les autres services rendus par les écosystèmes aquatiques doivent être consolidées, certains travaux mettent en lumière de possibles perturbations. Ainsi, des études réalisées sur la barrière de corail en Australie montrent qu'un dépassement des seuils de concentrations réglementaires des PPP va affecter les services écosystémiques culturels tels que les activités touristiques et récréatives. De même, aux Antilles, la contamination des organismes marins par la chlordécone a de forts impacts sur les pêcheries locales en raison des restrictions des activités de pêche, de la fermeture de plusieurs zones côtières et de l'éloignement de la zone de pêche qui ont été mis en place pour protéger la population des risques sanitaires liés à la consommation de poissons et autres produits issus de la mer. Toutefois, aucune donnée sur les impacts économiques et sociaux n'est disponible pour évaluer l'impact sur le service écosystémique de la pêche.

L'analyse de la littérature scientifique réalisée dans le cadre de l'ESCO portée par INRAE et l'Ifremer montre que les PPP contaminent les milieux aquatiques continentaux et marins et que leurs effets vont notamment impacter certains services fournis par ces écosystèmes à la société humaine. Elle met également en évidence des besoins de connaissance encore important tant sur la caractérisation de la contamination que sur celle des effets sur les services écosystémiques associés à l'eau.

Références

- [1] Mamy L, Pesce S, Sanchez W, et al. Impacts des produits phytopharmaceutiques sur la biodiversité et les services écosystémiques. Rapport d'ESCO, INRAE - Ifremer (France) 2022 : 1408 p.
- [2] Carles L, Gardon H, Joseph L, Sanchis J, Farré M, Artigas J. Meta-analysis of glyphosate contamination in surface waters and dissipation by biofilms. *Environment International* 2019 ; 124 : 284-93.
- [3] EFSE. L'essentiel du cadre conceptuel. Théma. Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, commissariat général au développement durable, 2016 : 4 p.

EXPOSITION AUX ESPACES VERTS ET MORTALITÉ DUE AUX MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES : ÉTUDE DE COHORTE DE SUIVI SUR 13 ANS

Analyse rédigée par Jean Simos - Volume 21, numéro 5, Septembre-Octobre 2022

En Europe, les troubles neurologiques représentent la troisième cause de décès et d'incapacité, après les maladies cardiovasculaires et le cancer ; pourtant, jusqu'à 40 % des cas de démence peuvent être potentiellement évités. La recherche présentée dans cet article examine l'association entre l'exposition à long terme aux espaces verts et la mortalité générale et spécifique des maladies neurodégénératives parmi la population âgée, ainsi que le rôle potentiel de la pollution de l'air et l'influence des facteurs sociaux. Des questions méthodologiques sur la mesure de l'exposition aux espaces verts sont également abordées.

La population vieillit au niveau mondial, ce qui entraîne une augmentation spectaculaire du fardeau des maladies neurodégénératives. En Europe, les troubles neurologiques représentent la troisième cause de décès et d'incapacité, après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Pourtant, jusqu'à 40 % des cas de démence peuvent être potentiellement évités. L'exposition aux espaces verts pourrait être bénéfique pour les habitants des aires urbaines – ce qui correspond à la grande majorité de la population susceptible d'être touchée par ces maladies – en favorisant un vieillissement en bonne santé et en réduisant la mortalité prématurée. Les hypothèses sous-jacentes pour expliquer cet effet bénéfique se réfèrent à des mécanismes relatifs à l'induction de la restauration du stress, l'offre d'opportunités d'activité physique et de cohésion sociale, et l'atténuation des risques environnementaux. Cependant, les preuves disponibles sur l'association entre les espaces verts et les maladies neurodégénératives parmi la population âgée sont peu concluantes et les études se sont

jusqu'à présent principalement concentrées sur la démence ou son précurseur, le déclin cognitif. Par ailleurs, parmi les mécanismes suggérés sous-jacents aux effets bénéfiques des espaces verts, l'atténuation de la pollution de l'air ambiant peut être importante pour les maladies neurodégénératives (on estime qu'elle représente 4 % du risque total de démence pour les personnes âgées, mais son effet sur d'autres maladies neurodégénératives reste incertain). Enfin, ces effets bénéfiques pourraient être différentiels selon les couches sociales, et cette dimension a été à peine abordée en ce qui concerne les maladies neurodégénératives.

Dans l'étude que présente cet article, les auteurs ont examiné l'association entre l'exposition à long terme aux espaces verts et la mortalité générale et spécifique due aux maladies neurodégénératives parmi la population âgée (60 ans et plus) résidant dans les cinq plus grandes zones urbaines belges. Ils ont également évalué le rôle potentiel de la pollution de l'air dans les associations étudiées et l'influence des facteurs

sociaux (genre et position socio-économique individuelle et celle du quartier). Pour cela, ils ont utilisé un ensemble de données longitudinales basées sur un couplage entre le recensement belge de 2001 et les données du registre sur l'émigration et la mortalité pour la période de 2001 à 2014. En outre, les données environnementales, à savoir celles relatives aux espaces verts et à la pollution de l'air, ont été reliées à ces données de base en utilisant l'adresse résidentielle de chaque personne selon le recensement de 2001. La population d'étude comprenait tous les individus non institutionnalisés âgés de 60 ans et plus et résidant officiellement dans l'une des cinq plus grandes agglomérations belges (Anvers, Gand, Bruxelles, Charleroi et Liège). Les personnes dont les données sur l'adresse de résidence étaient incomplètes en raison d'inexactitudes administratives ont été exclues ($n = 11\,824$; 1,03 % d'un total d'individus égal à 1 146 326).

Les données sur la mortalité ont été définies à partir des certificats de décès dus à toutes les maladies neurodégénératives selon les codes de la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10). Les maladies neurodégénératives sont souvent sous-déclarées dans les certificats de décès. L'étude a donc inclus tous les certificats de décès mentionnant ces maladies, que ce soit comme cause de décès sous-jacente, immédiate, intermédiaire ou supplémentaire. Les espaces verts environnants autour de l'adresse résidentielle de l'individu ont été mesurés à l'aide de l'indice de végétation par différence normalisée (NDVI – *Normalised Difference Vegetation Index*). Cette métrique capture la densité de la végétation et fournit un indice variant de 0 à 1, correspondant respectivement à l'absence de vert et à la densité de vert maximale. L'indice moyen de végétation environnante a été calculé pour trois aires circulaires à des distances de 300 m, 500 m et 1 000 m de la résidence, selon les données de Landsat-5 pour la période de mai à septembre 2006, avec une résolution de 30 m. Les valeurs négatives de NDVI représentant les surfaces d'eau ont été fixées à zéro avant le calcul de l'indicateur. Comme indicateur alternatif de l'exposition aux espaces verts, a été utilisée une mesure agrégée au niveau du secteur de recensement belge de 2001 sur le pourcentage de ménages ayant déclaré une très bonne offre d'espaces verts dans leur quartier. Les données concernant la pollution de l'air ont été obtenues auprès de l'Agence interrégionale belge de l'environnement (IRCEL-CELINE), combinées avec des modèles gaussiens comprenant des sources de trafic et industrielles et des données météorologiques pour estimer les concentrations de polluants atmosphériques à haute résolution spatiale (25 m) sur l'ensemble du territoire belge. Les concentrations moyennes annuelles de 2010 en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules fines ($\text{PM}_{2,5}$) et de dioxyde d'azote (NO_2) ont été utilisées. La

position socio-économique (PSE) individuelle a été mesurée par le niveau d'éducation atteint et le mode d'occupation du logement (propriétaire ou locataire). La PSE du quartier a été définie au niveau du secteur de recensement de résidence, c'est-à-dire la plus petite unité géographique disponible sans restriction de confidentialité, en se basant sur des éléments comme le revenu net imposable médian des ménages du secteur et le taux de chômage.

Sur la base de multiples modèles d'ajustement des covariables, les coefficients de corrélation de Spearman ont été calculés entre espaces verts à proximité, $\text{PM}_{2,5}$, NO_2 et PSE. Pour évaluer la robustesse des résultats, plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées :

- en variant la distance de verdure environnante résidentielle (de 500 m à 300 m et à 1000 m) ;
- en utilisant les résultats de mortalité des maladies neurodégénératives répertoriés comme la cause sous-jacente du décès au lieu d'utiliser toute mention de ces maladies dans les certificats de décès ;
- en utilisant la verdure perçue du quartier lors du recensement de 2001 comme indicateur alternatif de l'exposition aux espaces verts ;
- en ajustant les principaux modèles pour le taux de chômage dans le secteur de recensement comme indicateur alternatif du PSE du quartier ;
- en limitant les analyses à des groupes de population spécifiques :
 - la population complète des cas (c'est-à-dire les individus sans données manquantes sur les covariables) ;
 - les personnes qui n'ont pas déménagé, c'est-à-dire les personnes qui résidaient dans le même secteur de recensement entre 1991 et 2001 (10 ans avant la référence) ;
 - les individus qui ont eu au moins 4,25 ans de suivi (c'est-à-dire qui ne sont pas décédés ou qui n'ont pas émigré depuis le début de l'étude en 2001 jusqu'à l'année de mesure de l'indicateur d'exposition aux espaces verts en 2006) ;
 - les personnes originaires de Belgique ;
 - les personnes âgées de moins de 80 ans au départ ;
 - et les personnes résidant dans la ville, à l'exclusion des résidents des zones de navettage.

Les résultats de l'étude suggèrent que l'exposition aux espaces verts réduit la mortalité due à toutes les maladies neurodégénératives, et plus particulièrement à la maladie d'Alzheimer et à la démence. Aucune association significative avec la mortalité par maladie de Parkinson n'a été trouvée.

3. MILIEU DE VIE

Les associations sont restées robustes pour toutes les mortalités par maladie neurodégénérative en tenant compte de la pollution de l'air, mais pas pour la plupart des résultats de mortalité spécifiques. De plus, il a été constaté que cet effet protecteur était généralement plus fort chez les personnes moins scolarisées. De même, les associations bénéfiques les plus fortes ont été trouvées pour toutes les maladies neurodégénératives et la mortalité par démence non précisée chez les personnes résidant dans les quartiers les plus défavorisés. En revanche, pour la mortalité due à la maladie d'Alzheimer, l'association bénéfique la plus forte a été observée dans les quartiers les plus riches, ce qui contredit les résultats de Brown *et al.* [1], qui montraient l'association la plus forte dans les quartiers à faible revenu.

Parmi les limitations et potentiels biais de l'étude, il faut mentionner le manque d'informations disponibles sur les facteurs inhérents au mode de vie potentiellement liés à la plupart des maladies neurodégénératives, tels que l'activité physique, le tabagisme ou la consommation d'alcool. De plus, l'étude n'a pas inclus de variables d'exposition variant dans le temps tout au long de la période de suivi. Il n'y avait qu'une seule mesure d'espaces verts, celle pour l'année 2006, vers le milieu de la période de suivi, ce qui est une autre limite

de l'étude. L'hypothèse a été faite que, bien que la quantité d'espaces verts puisse varier dans le temps, leur distribution spatiale reste relativement stable ; cependant, aucune autre information sur l'exposition n'était disponible pour les autres années afin de pouvoir la tester. L'indicateur d'espaces verts a tenu compte de tous les types et toutes les tailles de ces espaces, qu'ils soient privés ou publics. Enfin, les modes d'interaction avec ces espaces n'ont pas été estimés ni en qualité (par exemple, l'accessibilité, le type d'utilisation) ni en quantité (par exemple, la fréquence, la durée). Malgré ces limitations et biais, les conclusions sont robustes et l'étude présente des points forts indéniables : longue période de suivi, grande résolution pour les données environnementales et géoréférencées, analyses de médiation dans les associations étudiées par les concentrations de pollution atmosphérique en utilisant des données d'exposition liées aux individus, utilisation de données administratives bien fournies pour étudier la modification des effets selon le genre et les caractéristiques socio-économiques par stratification pour des sous-groupes représentatifs. Ces conclusions mettent en évidence l'importance du cadre de vie pour favoriser un vieillissement en bonne santé et réduire le fardeau des maladies neurodégénératives, en particulier chez les populations les plus vulnérables.

COMMENTAIRE

Le fardeau des maladies neurodégénératives, en forte augmentation pour les années à venir, représente des coûts économiques sociétaux énormes, mais aussi un lourd tribut pour la famille et les proches du patient ou de la patiente, par les souffrances et la peur qu'elle engendre [2].

Cette étude belge, focalisée sur la dimension de la mortalité, a apporté de preuves solides et confirmé des études précédentes suggérant une association inverse entre l'exposition aux espaces verts résidentiels et la démence de toutes causes chez les personnes âgées (par exemple [3]). Elle contribue aussi à renforcer nos connaissances sur le lien d'association inverse entre cette même exposition et la mortalité toutes causes pour l'ensemble de la population [4].

Il était également important de mieux appréhender le rôle de la pollution de l'air dans l'augmentation de ces maladies neurodégénératives et leurs conséquences. L'exposition aux particules fines et notamment celles du diesel peut entraîner une perte neuronale, une augmentation des cytokines inflammatoires, une diminution de

la fonction cognitive, etc. Les mécanismes conduisant à augmenter le risque de maladie d'Alzheimer semblent être multifactoriels, y compris la réponse immunitaire et inflammatoire, les dommages vasculaires dans le cerveau, les niveaux de cellules gliales altérées, la neurodégénérescence et neurotoxicité, et le processus amyloïde [2]. Tout ceci renforce le sentiment que les coûts sanitaires attribués à la pollution de l'air sont largement sous-estimés.

D'autres mécanismes participent aussi aux effets positifs apportés aux populations âgées par l'exposition aux espaces verts, comme par exemple ceux liés au ressourcement, à la santé mentale et à la cohésion sociale qui en font un facteur protecteur contre le risque d'hypertension [5].

Une dimension importante que cette étude belge aborde est celle des inégalités sociales de santé, un objectif majeur de santé publique et un problème amplifié par la pandémie. Il est notamment établi que [6] :

- les zones les plus défavorisées disposent de moins d'espaces verts publics de bonne qualité ;

3. MILIEU DE VIE

- la disponibilité inégale d'espaces verts de bonne qualité signifie que ceux qui courent le plus grand risque de mauvaise santé physique et mentale peuvent avoir le moins de chances de profiter des avantages des espaces verts pour la santé ;
- tous les groupes démographiques en bénéficient, mais les groupes défavorisés semblent tirer le meilleur parti de la santé et les inégalités socio-économiques en matière de santé sont plus faibles dans les communautés plus vertes – fournir des environnements plus verts aux groupes défavorisés pourrait aider à réduire les inégalités en matière de santé ;
- l'analyse des données sur plusieurs années en Angleterre a révélé que les utilisateurs peu fréquents des espaces verts ont tendance à être : des femmes ; des personnes plus âgées ; en mauvaise santé ; de statut socio-économique inférieur ; avec un handicap physique ; des minorités ethniques ; les personnes vivant dans des quartiers défavorisés.

Les inégalités d'accès aux espaces verts (et bleus) représentent un indicateur à ne pas sous-estimer. Cela est important pour progresser vers les objectifs du développement durable (ODD) (par exemple, l'ODD 11.7), qui mettent également l'accent sur les populations vulnérables. Il convient de promouvoir des interventions qui offrent un meilleur accès aux espaces verts, conçues avec les communautés locales, en mettant l'accent sur les avantages pour la santé et le bien-être [7]. C'est exactement à cet aspect de l'action publique que s'est intéressée la récente recherche GREENH_City avec la collaboration du Réseau français des villes-santé (RFVS). Son but visait à identifier les politiques et modes d'intervention sur les espaces verts permettant d'agir sur les inégalités sociales et territoriales de santé en ville [8]. Une attention particulière a été accordée à l'analyse structurelle et fonctionnelle des espaces verts et de leur insertion dans l'espace urbain, mais aussi aux usages réels, aux conflits potentiels entre usagers et aux représentations par les habitants de ces espaces verts. Les conclusions de cette recherche sur la disponibilité et l'accessibilité des espaces verts publics, leurs usages et leurs mésusages, et même leurs non-usages, ont été présentées dans un guide du RFVS paru en 2020 [9].

Enfin, cette étude belge met en avant quelques questions méthodologiques de première importance, notamment celle de comment mesurer l'exposition aux espaces verts, à commencer par la définition même de ce qui est considéré comme un espace vert. C'est un point sur lequel GREENH_City s'est beaucoup penché, et la définition finalement retenue incluait tous les espaces végétalisés à usage collectif, public, gratuit à accès libre (sans fermeture, sans grille, etc.) ou restreint (parc avec grille et horaires de fermeture, jardins de musée), et ce, quelles que soient leurs tailles, en y ajoutant les espaces bleus (berge de rivière/ fleuve, canal, plage), mais en excluant les jardins individuels ou les trottoirs plantés au sein du réseau routier.

La non-distinction, en particulier, entre espace vert privé et espace vert public pose problème par rapport au but poursuivi et notamment par rapport aux questions d'inégalités sociales de santé. Des tentatives récentes ont proposé d'utiliser des données géoréférencées et des analyses spatiales pour modéliser et cartographier la disponibilité des espaces verts, leur accessibilité et leur visibilité par les usagers, en créant un nouvel indice composite d'exposition aux espaces verts [10]. GREENH_City a proposé un indicateur de superficie d'espaces verts publics disponible par habitant à moins de 5 minutes à pied du lieu de résidence qu'il est possible de calculer partout dans l'espace métropolitain français à partir de la base de données participative Open Street Map, de Google street view, de la base des données d'occupation du sol de l'Institut géographique national (BD Topo) et des données cartographiques municipales. Son application dans un échantillon de six villes françaises de taille moyenne a montré qu'il s'agit bien d'un indicateur très discriminant spatialement et socialement. Il a été pris en compte dans les propositions d'indicateurs globaux pour le Plan national santé environnement (PNSE 4) et notamment la recommandation du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) pour le développement d'indicateurs d'impacts environnementaux et sanitaires composites, en lien avec le bien-être et la qualité de vie [11].

Cette brève est tirée de l'article suivant : Rodriguez-Loureiro L, Gadeyne S, Bauwelinck M, Lefebvre W, Vanpoucke Ch, Casas L. Long-term exposure to residential greenness and neurodegenerative disease mortality among older adults: a 13-year follow-up cohort study. *Environmental Health* 2022 ; 21 : 49.

DOI : 10.1186/s12940-022-00863-x.

- [1] Brown SC, Perrino T, Lombard J, *et al.* Health disparities in the relationship of neighborhood greenness to mental health outcomes in 249,405 U.S. Medicare beneficiaries. *Int J Environ Res Public Heal* 2018 ; 15 : 3.
- [2] Simos J. Pollution de l'air, bruit et manque d'espaces verts comme facteurs de risques pour la maladie d'Alzheimer. Analyse d'article. *Environ Risque Sante* 2021 ; 20(6) : 581-3.
- [3] Slawsky ED, Hajat A, Rhew IC, *et al.* Neighborhood green-space exposure as a protective factor in dementia risk among U.S. adults 75 years or older: a cohort study. *Environmental Health* 2022 ; 21 : 14.
- [4] Rojas-Rueda D, Nieuwenhuijsen MJ, Gascon M, Perez-Leon D, Mudu P. Green spaces and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *The Lancet Planetary Health* 2019 ; 3 : e469-e477.
- [5] Wensu Z, Wenjuan W, Fenfen Z, Wen C, Li L. The effects of greenness exposure on hypertension incidence among Chinese oldest-old: a prospective cohort study. *Environmental Health* 2022 ; 21 : 66.
- [6] Public Health England. *Improving access to greenspace: A new review for 2020*. Technical Report. London, 2020.
- [7] World Health Organization. *Green and blue spaces and mental health: new evidence and perspectives for action*. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2021.
- [8] Porcherie M, Linn N, Roué Le Gall A, *et al.* Relationship between urban green spaces and cancer: a scoping review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021 ; 18(4) : 1751.
- [9] Réseau français des villes-santé OMS. *Éléments de préconisation – Espaces verts urbains – Promouvoir l'équité et la santé*. Rennes : RFVS, Rennes, 2020. http://www.villes-sante.com/wp-content/uploads/web_Ouvrage_GreenhCity-2020.pdf
- [10] Labib SM, Lindley S, Huck JJ. Estimating multiple green-space exposure types and their associations with neighbourhood premature mortality: A socioecological study. *Science of the Total Environment* 2021 ; 789 : 147919.
- [11] Haut Conseil de la Santé Publique. *Rapport relatif aux indicateurs composites en santé-environnement*. Paris : HCSP, Paris, 2021.

4.

FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

ÉPIGÉNÉTIQUE TRANSGÉNÉRATIONNELLE. HÉRITABILITÉ DES EFFETS DE L'EXPOSITION AUX OBÉSOGÈNES

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 21, numéro 4, Juillet-Août 2022

Cette revue de la littérature expose les avancées récentes de l'épigénétique et explique la notion d'effets transgénérationnels des facteurs environnementaux susceptibles de favoriser l'obésité. Aucun des mécanismes proposés n'est suffisant pour expliquer certaines prédispositions à des maladies transmises sans altération de l'ADN et sur plusieurs générations, y compris aux générations qui n'ont pas été exposées.

L'obésité et les troubles métaboliques constituent aujourd'hui une pandémie mondiale qui touche des millions de personnes. Bien que l'obésité soit une maladie multifactorielle, on a de plus en plus de preuves en faveur du rôle de l'exposition à des produits chimiques. Il s'agit d'un sous-ensemble de produits perturbateurs endocriniens (PE), qualifiés d'obésogènes.

Nous avons observé depuis longtemps des effets *in vitro* sur des modèles cellulaires, mais aujourd'hui des études *in vivo* et dans l'espèce humaine (études épidémiologiques) viennent étayer cette hypothèse. Depuis la découverte de l'épigénétique, les chercheurs ont recherché de tels mécanismes chez les animaux et les plantes, et nous avons montré que le développement normal et l'homéostasie endocrinienne des organismes des générations suivantes pouvaient être modifiés sans que la séquence des nucléotides soit perturbée. Les données recueillies sur des modèles animaux ont montré que les effets de l'exposition aux obésogènes pouvaient être transmis sur un mode transgénérationnel, au moins jusqu'à la génération F4. Ainsi, l'exposition aux PE prédispose les individus des générations suivantes à des effets indésirables et à des pathologies, dont l'obésité et les troubles métaboliques.

Les mécanismes exacts par lesquels ces effets sont transmis d'une génération à l'autre, sans altération de l'ADN, sont encore mal connus. Les hypothèses incluent classiquement la méthylation différentielle de l'ADN, la méthylation des histones, la rétention des histones, l'expression et/ou le dépôt d'ARN non codants, les altérations à grande échelle de la structure et de l'organisation de la chromatine.

De nombreux facteurs de l'environnement, tels que le stress, les substances toxiques ou une nutrition de mauvaise qualité semblent induire des modifications épigénétiques qui sont transmises de génération en génération, même si certaines générations ne sont jamais directement exposées à ces facteurs. L'hérédité transgénérationnelle des expositions environnementales se définit ainsi comme la transmission, *via* la lignée germinale, à une génération qui n'a jamais été exposée, d'un phénotype lié à une exposition environnementale. Lorsque la génération F0 est exposée à un produit chimique ou à un stimulus environnemental, les générations suivantes peuvent cependant aussi être exposées et/ou affectées par des modalités diverses. Par exemple, l'exposition d'un mammifère femelle F0 à un produit chimique pendant la grossesse aura des effets directs sur sa progéniture

4. FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

de la génération F1, exposée au produit chimique *in utero*. La génération F2 est exposée aux stimuli *via* les cellules germinales de la génération F1, et la génération F2 est donc aussi exposée directement au stimulus. Les effets observés chez les générations F1 et F2 après l'exposition de F0 sont appelés effets multi- ou intergénérationnels. Les effets observés sur la génération F3 et au-delà sont dits transgénérationnels, car ces descendants n'ont jamais été directement exposés au stimulus et ne peuvent être affectés par l'exposition de F0 que par des changements épigénétiques. Si l'animal F0 est un mâle ou une femelle non gestante, la génération F1 est exposée *via* les cellules germinales de F0, et la première génération transgénérationnelle (non exposée) est la génération F2.

Si la transmission de séquences d'ADN altérées (mutations par exemple) est bien connue, les mécanismes qui sous-

Mécanisme d'action - Epigénétique et environnement

tendent la transmission de phénotypes en l'absence d'altérations de la séquence d'ADN sont mal compris, en particulier lorsqu'elle concerne des générations non exposées.

Cette revue de la littérature expose les avancées récentes dans le domaine de l'épigénétique et des effets transgénérationnels des obésogènes de l'environnement. Les forces et les faiblesses des preuves sont analysées, et les auteurs montrent que parmi les mécanismes proposés, aucun n'est suffisant pour expliquer pleinement le phénomène. Les changements dans l'organisation et la structure de la chromatine (structure complexe constituée d'ADN et de protéines, localisée dans le noyau cellulaire au repos) sont une explication plausible de la façon dont certaines prédispositions à des maladies sont héritées sur plusieurs générations, y compris des générations qui n'ont jamais été exposées.

COMMENTAIRE

Il reste beaucoup à apprendre sur la façon dont les effets de l'exposition aux produits obésogènes peuvent être transmis d'une génération à l'autre, et si de tels effets sont suggérés pour de plus en plus d'expositions environnementales et de pathologies émergentes ; la mise en évidence des mécanismes exacts à l'échelle cellulaire progresse lentement.

Nous avons des preuves d'hérédité transgénérationnelle de l'obésité après exposition à certains obésogènes, mais pour l'instant, les mécanismes ne sont que théoriques. Alors que chacun des mécanismes possibles discutés dans l'article est plausible pour expliquer partiellement l'héritage transgénérationnel, l'impact réel de chaque mécanisme et la mesure dans laquelle il contribue à l'hérédité transgénérationnelle restent incertains. Le rôle des facteurs de transcription dont l'expression peut être modifiée par des expositions environne-

mentales dans la modulation transgénérationnelle de la méthylation de l'ADN doivent être examinés plus avant. Une possibilité séduisante, mais non prouvée, est que des variations dans l'activité des gènes interviennent non pas par des mutations dans la séquence de l'ADN, mais par des changements de l'état de compaction de la molécule. Ces changements permettraient ou favoriseraient la promotion de la méthylation différentielle de l'ADN, la méthylation des histones et la rétention d'histones, ainsi que l'expression et/ou le dépôt d'ARN non codants. Les études futures dans ce domaine devront intégrer les exemples précédents d'héritage épigénétique chez les mammifères et les mécanismes proposés dans une vision globale, de façon que les contributions de chaque mécanisme épigénétique à l'héritabilité des traits acquis soient évaluées objectivement.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Mohajer N, Joloya EM, Seo J, Shioda T, Blumberg B. Epigenetic transgenerational inheritance of the effects of obesogen exposure. *Front Endocrinol* 2021 ; 12 : 787580.

DOI : 10.3389/fendo.2021.787580.

INDICATEURS COMPOSITES EN SANTÉ-ENVIRONNEMENT : UN OUTIL DE POLITIQUE PUBLIQUE ?

Francelyne Marano (1),
Julien Caudeville (2),
Sébastien Denys (2)

1. Professeure émérite,
Université Paris Cité, ex-
présidente de la Commission
spécialisée « Risques liés à
l'environnement », Haut Conseil
de la santé publique

francelyne.marano@paris7.jussieu.fr

2. Direction santé,
environnement, travail, Santé
publique France

julien.caudeville@santepubliquefrance.fr

sebastien.denys@santepubliquefrance.fr

Les indicateurs associés aux plans de santé publique et à leurs actions sont nécessaires car ils ont pour objectif de permettre leur évaluation et de mesurer leur efficacité. Cependant, en matière de santé-environnement, les plans couvrent de très nombreuses actions de nature différente. C'est pourquoi, à côté des indicateurs simples nécessaires au suivi d'actions spécifiques, des indicateurs composites ou agrégés sont développés afin de pallier l'absence d'outils permettant d'avoir la vision globale souhaitée par les décideurs. S'ils présentent des limites liées aux incertitudes de certaines données et à la méthodologie utilisée pour leur agrégation, ils ont un réel intérêt d'aide à la priorisation d'action aux différentes échelles d'un territoire, à la comparaison des situations à l'international.

Les indicateurs associés aux plans de santé publique et à leurs actions sont nécessaires car ils ont pour objectif de permettre leur évaluation et de mesurer leur efficacité. D'après le Commissariat général au développement durable (CGDD) [1], un indicateur doit donner une information synthétique, généralement quantitative, pour caractériser un phénomène, une situation ou son évolution. Il peut donc être défini comme un outil indiquant les variations d'un phénomène basé sur des mesures et représentant de façon aussi précise que nécessaire ses variations [2].

En matière de santé-environnement, les plans couvrent de nombreuses actions, allant de la caractérisation du danger et du risque de facteurs environnementaux, à la mesure des impacts en population et combinent plusieurs types d'objectifs, de la surveillance à la recherche. Dès lors, la définition d'indicateurs est variable selon la finalité recherchée :

- évaluer les bénéfices du plan sur l'acquisition de connaissances dont sur des risques émergents ;
- évaluer les bénéfices des actions du plan sur la réduction des nuisances environnementales ;
- évaluer l'impact global du plan sur la santé en tenant compte du lien avec l'environnement.

Ce n'est donc pas un indicateur unique qui permettra d'évaluer une politique de santé-environnement mais plutôt une combinaison d'indicateurs, qu'il s'agisse d'indicateurs simples ou de construction plus complexe. Si l'on prend l'exemple de la pollution atmosphérique, il peut être défini une série d'indicateurs qui portent sur l'évolution des concentrations en polluants atmosphériques, il peut également être défini une série d'indicateurs qui porte sur l'évolution de la mortalité en lien avec la pollution atmosphérique. Dans le premier cas, l'information est issue de mesures ou de modélisations de l'environnement ; dans le deuxième cas, il s'agit de combiner les informations de mesures dans l'environnement à des informations épidémiologiques (relation exposition-mortalité ; fraction attribuable et données de mortalité en population).

Les indicateurs composites ou agrégés combinent des indicateurs simples pouvant avoir des dimensions de nature et de quantification différentes. D'après Joumard [2], le processus d'agrégation exige la représentativité du phénomène, la légitimité de la mécanique d'agrégation et la simplicité, gage de facilité d'utilisation et d'appropriation par l'utilisateur.

Indicateurs des plans nationaux santé-environnement depuis le PNSE1

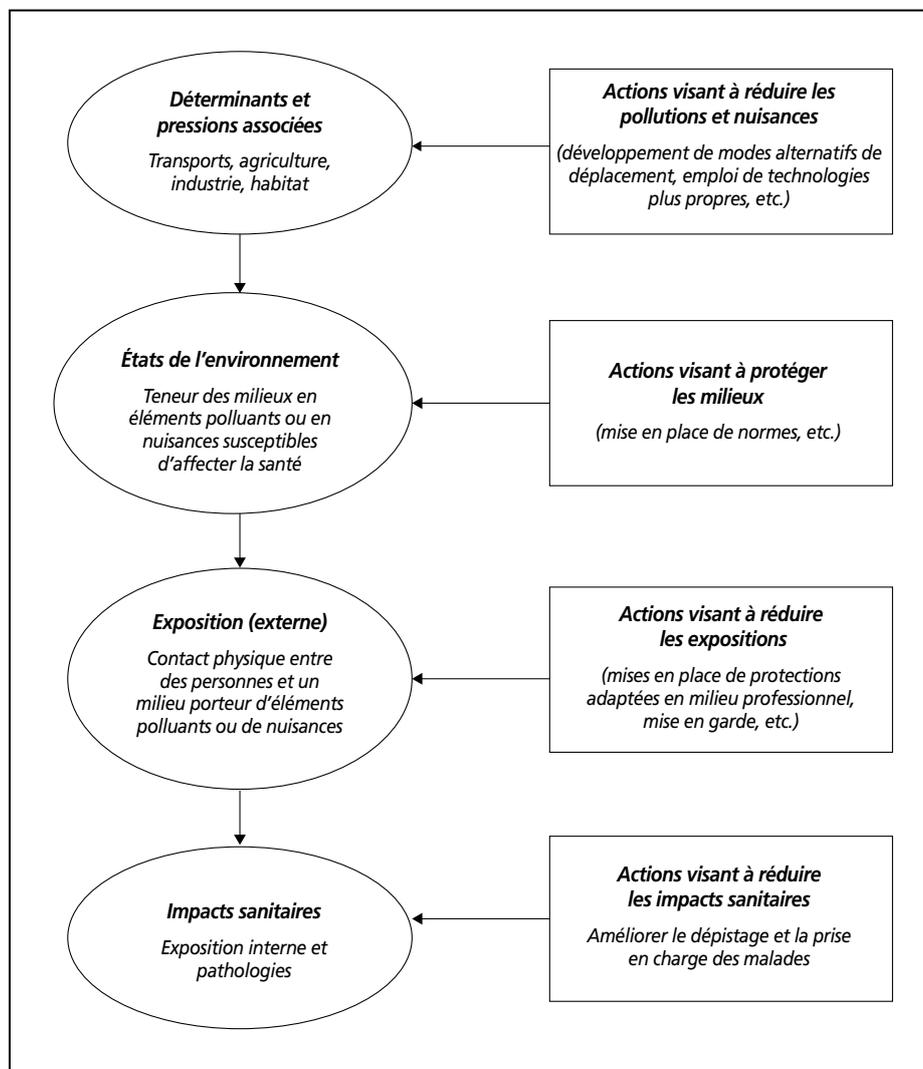
Les experts du CGDD, sollicités en 2008 [3] pour fournir des indicateurs de suivi des actions du premier plan national santé-environnement (PNSE1), ont fait des propositions d'indicateurs simples d'exposition ou de santé sur des thématiques sélectionnées pour permettre le suivi des actions associées.

Leur travail de réflexion, à la fois méthodologique et pratique, avait fourni un jeu d'indicateurs « qui devaient permettre, à terme, de construire une cartographie de la santé environnementale en France offrant une vue aussi complète et actualisée que possible de l'état des conséquences sanitaires des pollutions et nuisances environnementales concernées et des facteurs qui les déterminent ». Ces indicateurs devaient utiliser les données d'observation des activités productrices de pollutions ou nuisances (industrie, transports, agriculture, habitat, etc.), les mesures de la qualité de l'eau ou de l'air, les données d'observation médicales et sanitaires (registres du cancer, déclarations obligatoires, données de la médecine du travail, etc.).

Huit thématiques sanitaires avaient été choisies : légionellose, intoxication au monoxyde de carbone, pollution atmosphérique due aux transports et ses impacts sanitaires, pollution atmosphérique toxique industrielle et ses impacts sanitaires, eau potable et pesticides, exposition au radon des enfants, substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR), saturnisme infantile. Elles étaient complétées par deux thématiques transversales : développement de la recherche et de l'expertise en santé environnementale, information de la population.

Ces indicateurs devaient permettre de suivre les thématiques et les actions du plan, d'après un schéma qui nécessitait d'emblée de mettre en place des outils pour le recueil de toutes les données nécessaires (figure 1). Pour faciliter leur utilisation, ils devaient être simples à interpréter et régulièrement actualisés.

Figure 1. Les principales composantes des relations entre santé et environnement qui devraient permettre d'identifier les actions prioritaires susceptibles de prévenir des dommages sanitaires (d'après [1], p. 18).



Résultats insatisfaisants des indicateurs « simples » dans les PNSE

Le projet initial était conçu pour suivre les thématiques sélectionnées qui avaient vocation à s'enrichir en fonction de l'évolution des plans, mais il dépendait des données nécessaires à la construction des indicateurs. Malheureusement, dans le domaine santé-environnement, il est souvent difficile d'obtenir des données statistiques homogènes, fiables, représentatives, exhaustives et suivies dans le temps pour la quantification des expositions et des impacts sanitaires. Un effort important pour l'acquisition de données d'exposition dans les différents milieux a été réalisé depuis le premier plan, effort qui est souligné dans le dernier rapport du Haut Conseil de la santé publique sur l'ensemble des PNSE et PRSE de 2004 à 2019 [4]. En effet, des données régulières ont été fournies pour la légionellose, le saturnisme, la pollution de l'air et ses impacts sanitaires, les pesticides dans l'eau. En revanche, d'autres

thématiques ont été suivies de façon irrégulière voire pas du tout. Par ailleurs, s'agissant des thématiques émergentes comme les nanomatériaux et les perturbateurs endocriniens, les actions méritent d'être poursuivies. En effet, s'agissant des perturbateurs endocriniens par exemple, le programme national de biosurveillance a permis d'acquérir de nombreux indicateurs d'évaluation des expositions de la population générale ou de populations vulnérables. Néanmoins, le suivi temporel de ces indicateurs et l'évaluation de l'impact de la réglementation sur l'exposition de la population aux substances chimiques ne seront possibles que par l'affectation de moyens et de ressources durables à ce programme. Il en est de même pour l'ensemble des réseaux de surveillance sur lesquels s'appuient ces indicateurs.

Enfin, si les données d'exposition se sont enrichies, avec en particulier, le développement d'outils de mesure et de nouvelles méthodologies, les données sanitaires disponibles actuellement ne sont pas suffisamment représentatives des impacts sanitaires, de sorte que le projet d'une cartographie de la santé environnementale en France reste à faire. Par ailleurs, les travaux de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS)¹ et du Conseil général de l'environnement et du développement durable (CGEDD)² ont soulevé le problème de l'absence d'indicateurs pour permettre l'évaluation du troisième PNSE. Ceci a conduit le groupe de préparation du PNSE4 dédié aux indicateurs et accès aux données à émettre différentes propositions d'indicateurs.

Des indicateurs composites pour une vision globale de la santé environnementale ?

Afin de pallier l'absence d'outils permettant d'avoir cette vision globale souhaitée par les décideurs, une réflexion sur des indicateurs composites n'excluant pas l'utilisation d'indicateurs simples a été demandée et réalisée par le Haut Conseil de la santé publique en amont du dernier plan national santé-environnement (PNSE4). Trois types d'indicateurs composites ont été proposés [5].

Indicateurs composites portant sur les contaminations environnementales

IQUALE (indicateur de la qualité des environnements pour la population) a été élaboré dans le cadre de la préparation du PNSE4 par un groupe de travail piloté par l'Ineris pour fournir un indicateur environnemental composite :

- agrégé au niveau national pour évaluer l'évolution temporelle de la contamination des milieux ;
- déclinable au niveau territorial ;
- agrégé au niveau populationnel pour estimer la distribution des expositions, notamment selon la défaveur sociale.

Treize indicateurs environnementaux ont été proposés [6] pour décrire les deux grandes dimensions de l'indicateur composite : les indicateurs d'exposition et les indicateurs d'« effets environnementaux » décrivant la dégradation de l'environnement et des écosystèmes et les menaces pour l'environnement et les populations, immédiates ou différées, la limitation de l'accès aux ressources, les sources de stress potentiel liées à des situations de pollution ou de nuisances. La démarche s'inspire de l'outil

1 https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-176R_.pdf

2 https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/194000580.pdf

CalEnviroScreen développé par l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) en Californie. Un important travail d'adaptation des critères et pondérations proposés dans la méthode californienne aux données françaises a été réalisé pour hiérarchiser les données des variables qualitatives (activité des installations classées, types de contamination, etc.).

Un autre indicateur composite, CISTERRES (cartographie d'indices de vulnérabilité et de résilience au service des territoires en environnement et santé), développé à l'université de Lille [7], vise à qualifier la situation de communes en intégrant à la fois les risques auxquels les territoires sont confrontés (contraintes péjoratives), mais également les ressources dont ils disposent pour y faire face (facteurs ayant un effet positif). La méthode permet d'agrèger une cinquantaine d'indicateurs individuels, pour six dimensions (santé, social, environnement, politique, services, économie) dans trois indices pour chaque commune : un indice portant sur son niveau de vulnérabilité (contraintes péjoratives), un indice portant sur son niveau de résilience (facteurs positifs), un indice conjoint vulnérabilité et résilience. Chaque commune peut ensuite être catégorisée au regard de cet indice conjoint.

Indicateurs composites portant sur l'impact sanitaire

Cette démarche s'appuie sur le Global Burden of Disease (GBD) élaboré par l'OMS depuis les années 1990. Elle vise à estimer les années de vie en bonne santé perdues, exprimées en DALY (*disability-adjusted life years* : années de vie ajustées sur l'incapacité) à travers 369 maladies ou traumatismes, liés à 87 facteurs de risque. Le modèle permet d'établir une estimation de la morbidité prématurée liée à chacun des facteurs en ventilant ces DALY par maladie ou groupe de maladies. Lorsque les connaissances permettent de déterminer la fraction de maladies attribuables à différents facteurs de risque environnementaux, il est possible d'identifier la morbidité liée à l'exposition à ces facteurs ainsi que le poids qui leur est imputable dans les années de vie en bonne santé perdues pour chaque pathologie. Il s'agit de la démarche *environmental burden of disease* (EBoD). Santé publique France a été identifiée comme pilote d'une telle estimation pour la France dans le cadre du PNSE4.

Indicateurs de bien-être et de qualité de vie

Plusieurs indices de bien-être ont été développés à l'échelle internationale ou nationale, étroitement liés à la dynamique du développement durable. La santé est abordée dans sa dimension globale et positive avec l'ensemble des déterminants sociaux et environnementaux. Ils juxtaposent des éléments appartenant à la fois au domaine de la santé et de l'environnement et intègrent des approches qualitatives qui prennent en compte les perceptions des populations. Ils permettent de dresser des cartographies pour faire apparaître d'éventuelles disparités entre les territoires. Ils offrent des comparaisons possibles entre différents pays, dans la mesure où elles sont appuyées sur les échelles communes et notamment en lien avec une réflexion sur le développement durable, par exemple le « Better Life Index » de l'OCDE [7]. Ce sont également des indices développés à l'échelle locale qui peuvent aider la prise de décision des acteurs locaux, par exemple l'IBEST, indicateur de bien-être soutenable et territorialisé pour la ville de Grenoble [8]. L'Union européenne a financé des recherches sur ces approches dans le cadre du programme GREENH-City lancé en 2017 et une étude coordonnée par l'École des hautes Études en Santé Publique (EHESP) en association avec l'université de Genève et qui a pour objectif d'identifier les politiques et modes d'intervention sur les espaces verts en relation avec un indicateur de bien-être environnemental et sanitaire [9, 10].

Conclusion : les indicateurs composites, un outil pertinent en santé-environnement ?

Les indicateurs composites ou agrégés associent et synthétisent plusieurs indicateurs simples qui peuvent ne pas avoir tous la même dimension, ils ont donc pour but une lecture simplifiée, plus rapide, d'un phénomène aussi complexe que l'évaluation de la relation entre l'environnement et la santé de la population. Cette méthodologie est assez contestable mais constitue une structuration intéressante du maximum d'informations disponibles dans un contexte spécifique d'aide à la décision et de simplification assumée.

Une telle demande est portée par les pouvoirs publics car elle doit permettre de cerner l'évolution des relations entre l'état de santé globale de la population et les expositions, dont les facteurs de stress provoqués par un environnement dégradé ou par des activités polluantes jusqu'aux inégalités socioenvironnementales. On comprend bien que les acteurs publics, en particulier les acteurs politiques, sont intéressés par des marqueurs simples susceptibles de présenter au public les effets effectifs de leurs actions.

Il en découle que le choix d'indicateurs pertinents nécessite de s'appuyer sur une définition claire des usages et des objectifs visés, qui peuvent être variés et multiples :

- identifier des priorités d'action ;
- piloter une politique structurelle ou sectorielle ;
- mesurer des progrès réalisés ;
- valoriser une action.

Dans le cas d'un suivi rapproché d'une planification, l'indicateur développé doit être suffisamment dynamique. Les indicateurs environnementaux (émissions ou contaminations) peuvent suivre des fluctuations en fonction de l'évolution des déterminants de l'environnement sur des périodes courtes. En ce sens, ils sont plus sensibles pour caractériser une évolution temporelle que des indicateurs sanitaires qui évoluent très peu dans un temps court (latence entre l'apparition des effets sanitaires et l'exposition, inertie des phénomènes mesurés, effets attendus pour les générations futures, etc.). Par ailleurs, il est difficile de relier une amélioration d'un indicateur sanitaire à une réduction d'un facteur de risque environnemental. Les actions d'un plan visant à réduire les expositions peuvent avoir des effets croisés et pour lesquels il existe de nombreuses incertitudes en termes d'impact sanitaire. Ceci constitue donc les limites d'utilisation de ces indicateurs. Ce sont nécessairement plusieurs indicateurs qui permettent d'évaluer un plan aussi large qu'un PNSE, et les indicateurs simples et complexes ne doivent pas être mis en opposition. Ils reflètent différents niveaux d'action et répondent à différentes questions et objectifs. Une action sur une source est une action de santé publique par définition et pour en évaluer l'efficacité, mesurer la réduction de la source et des concentrations est une information indispensable. Le lien avec la santé répond à une demande politique et sociétale mais avec une complexité de construction différente et qui intègre d'autres déterminants. Il conviendrait donc de disposer d'une cartographie des différents indicateurs à renseigner pour évaluer un plan, ce qui n'existe pas actuellement.

Malgré tout, à condition de ne pas leur faire dire plus qu'ils ne peuvent, les indicateurs composites ont un réel intérêt d'aide à la priorisation d'action aux différentes échelles d'un territoire, à la comparaison des situations à l'international et enfin sur la structuration des systèmes d'information en santé-environnement *via* l'identification des données manquantes.

Références

- [1] Commissariat général au développement durable (CGDD). Éléments de méthodologie pour l'élaboration d'indicateurs de suivi et d'évaluation des politiques publiques : le cas du Plan national santé environnement, 2008 : <http://temis.documentation.developpement-durable.gouv.fr/docs/Temis/0065/Temis-0065949/18295.pdf>
- [2] Joumard R. Indicateurs d'environnement et de développement durable. 4th International Conference on Energy, Materials, Applied Energetics and Pollution (ICEMAEP'2018). Université des Frères Mentouri Constantine 1, Constantine, Algérie, 2018 : 60-71.
- [3] Commissariat général au développement durable (CGDD). Vers un tableau de la santé environnementale en France : les indicateurs d'état du plan national santé environnement 2004-2008, 2008 : <http://temis.documentation.developpement-durable.gouv.fr/docs/Temis/0065/Temis-0065952/18296.pdf>
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Évaluation globale des Plans nationaux santé - environnement (2004-2019). Rapport mars 2022 : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1223>
- [5] Haut Conseil de la santé publique. Rapport relatif aux indicateurs composites en santé-environnement, mars 2021.
- [6] Caudeville J. Construction de l'indicateur de qualité des environnements pour la population. Restitution de la méthodologie élaborée par le groupe de travail sous l'égide du GT3 « données, indicateurs » de préfiguration du PNSE4, 2020 : https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Rapport-Ineris-20-201069-2574515_IQUALE.pdf
- [7] Lanier C, Brousmiche D, Deram A, et al. Caractérisation de l'hétérogénéité spatiale des IESS par une approche spatialisée de la balance résilience/vulnérabilité. *Environ, Risque & Santé* 2020 ; 19 : 250-6.
- [8] OECD. « Executive summary », dans *How's Life? 2020 : Measuring Well-being*. Paris : Éditions OCDE : <https://doi.org/10.1787/ea714361-en>
- [9] IBEST : Construction d'Indicateurs de Bien Être Soutenable Territorialisé. Contexte et origine du projet IBEST. Centre de recherche en économie de Grenoble : <https://creg.univ-grenoble-alpes.fr/recherche/projets-recherche/projet-ibest>
- [10] GREENH-City (GouveRnance pour l'Equité, l'EnviRoNment et la Santé dans la Cité) : <https://hal.ehesp.fr/GREENH-CITY>

INÉGALITÉS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES DE SANTÉ, DEUX DIMENSIONS ÉTROITEMENT LIÉES : QUELLE IMPLICATION EN SANTÉ PUBLIQUE ?

Séverine Deguen (1),
Wahida Kihal-Talantikite (2),
Stéphanie Vandentorren (1, 3)

1. Université de Bordeaux,
laboratoire Bordeaux
Population Health (BPH),
Inserm U1219, Bordeaux
severine.deguen@u-bordeaux.fr

2. Université de Strasbourg,
laboratoire Image, Ville,
Environnement (LIVE),
UMR 7362 CNRS, Strasbourg
wahida.kihal@live-cnrs.unistra.fr

3. Santé publique France,
Saint-Maurice
stephanie.vandentorren@sante-publiquefrance.fr

L'existence d'inégalités socioenvironnementales de santé est aujourd'hui solidement documentée. Construire un environnement sain et favorable à la santé dès le plus jeune âge, pour tous, avec une attention particulière envers les plus vulnérables reste toutefois un enjeu majeur en santé publique. La prise en compte des inégalités environnementales par le décideur en santé publique reste en effet difficile, faute d'y intégrer de façon systématique les aspects sociaux et environnementaux. Il est pourtant primordial de mener des interventions territoriales en faveur de la santé, comme l'amélioration de la qualité de l'air par exemple, avec une démarche d'universalisme proportionné, qui prend en compte le désavantage social préexistant de certaines populations. Il est également crucial de mener une évaluation des conséquences de ces interventions auprès des plus défavorisés, pour promouvoir l'équité en santé.

Problématique

La population française présente un bon état de santé en moyenne ; pour preuve, l'augmentation de l'espérance de vie, tout particulièrement chez les femmes dont l'espérance de vie est l'une des plus élevées de l'Union européenne [1]. Pourtant, de fortes inégalités de santé sont rapportées dès l'enfance et se poursuivent tout au long de la vie. Les inégalités de santé sont des « différences systématiques, évitables et importantes dans le domaine de la santé » observées entre des groupes sociaux [2].

Elles résultent d'une inégalité de distribution d'une multitude de déterminants sociaux, tels que le genre, l'origine géographique (pays de naissance), la situation socioéconomique (niveau d'éducation, revenu, emploi), qui influent sur les conditions de vie (logement, structure familiale, soutien social, etc.) et de travail, et dépendent d'autres déterminants plus globaux, tels que la discrimination, les structures politiques, culturelles, économiques et sociales, et l'environnement naturel. En effet, les inégalités environnementales se nourrissent des inégalités sociales : la vulnérabilité sociale pourrait être inversement proportionnelle à la qualité de l'environnement physique. Les facteurs environnementaux sont considérés comme un déterminant de santé à part entière, et la dimension environnementale est de plus en plus intégrée à l'étude des inégalités de santé et inversement.

Mécanismes

Deux mécanismes expliquant comment l'environnement pourrait contribuer aux inégalités sociales de santé sont aujourd'hui solidement documentés :

- le premier mécanisme s'intéresse à analyser les niveaux d'exposition et le nombre de nuisances environnementales auxquels sont soumises les populations selon leur profil socioéconomique individuel ou de résidence : il s'agit ici du différentiel d'exposition. De nombreuses études européennes rapportent que les populations socioéconomiquement défavorisées ou résidentes dans un lieu défavorisé sont plus exposées aux nuisances environnementales [3, 4]. Mais il s'agit d'une situation qui ne peut pas être globalement généralisée. En France, à Strasbourg par exemple, une étude a démontré au contraire que les classes moyennes étaient les plus exposées à la pollution issue du trafic routier [5], situation que l'on retrouve également dans l'agglomération de Lyon [6]. Ces contrastes tiennent à l'histoire de la construction urbaine, propre à chaque territoire. Quant à Paris, un gradient inverse a été rapporté : les quartiers les plus favorisés socioéconomiquement sont également ceux qui présentent des niveaux de pollution atmosphérique les plus élevés ; une situation également rapportée à Rome [6, 7] ;
- le second quant à lui vise à démontrer l'existence d'une modification des effets de l'exposition à des nuisances environnementales sur la santé selon les groupes socioéconomiques dans la population ou au sein des territoires : il est connu sous le terme de différentiel de vulnérabilité. Les études explorant l'existence du différentiel de vulnérabilité ont notamment montré que les conséquences sanitaires des expositions environnementales étaient plus délétères pour les populations ayant un état de santé précaire, un habitat dégradé, des comportements à risque pour la santé, un moindre recours aux soins ou des conditions de travail difficiles [7]. Les inégalités de santé résultent également de l'organisation, la gestion et la pratique de l'espace (urbain, péri-urbain ou rural), marqué par une segmentation directement liée à la valeur foncière du terrain, du logement et du bâti, et plus globalement de l'aménagement du territoire, engendrant de véritables inégalités territoriales de santé. Ainsi, sauf sous l'effet de politiques volontaristes de mixité sociale, des îlots socialement contrastés se créent. Ces derniers dérivent progressivement vers la ségrégation territoriale, voire à l'invisibilité sociale en raison des inégales capacités des groupes sociaux à porter et faire valoir leurs intérêts.

Des populations plus vulnérables

Concept dérivé des études environnementales, le niveau de vulnérabilité s'apprécie au regard de la résilience, de la capacité pour un individu à absorber un choc et à se reconstruire. Or, certaines populations sont par définition plus sensibles, comme les enfants, et parmi eux les enfants défavorisés

sont particulièrement vulnérables à leur environnement. Les enfants en situation d'exclusion sociale cumulent tous les facteurs de vulnérabilité environnementale dus à leurs difficiles conditions de vie et de logement [8, 9]. En effet, l'enfant est plus vulnérable que l'adulte aux risques environnementaux pour des raisons physiologiques (relatives à leur masse corporelle, ils respirent, mangent et boivent davantage, et leurs organes sont moins matures, notamment le système immunitaire ou les organes d'épuration comme le foie ou le rein), mais aussi par des raisons comportementales (déplacement au sol et comportement main-bouche, ce qui augmente l'exposition aux poussières fixant les substances chimiques). C'est pourquoi, à même exposition, les effets sanitaires sont plus importants dans certaines périodes critiques dites « fenêtres de vulnérabilité », comme la vie *in utero*, la petite enfance, ou la puberté.

En France, on compte 21 % d'enfants vivant en situation de pauvreté contre 14,8 % de la population générale. La majorité d'entre eux se concentrent dans les centres urbains, là où les niveaux d'expositions environnementales, la pollution de l'air liée au trafic routier notamment, sont les plus élevés. Dans son rapport, l'UNICEF [10], en collaboration avec le Réseau Action Climat et quelques chercheurs, a fait le point sur cette problématique et a conclu qu'il fallait « mieux protéger les enfants et faire de la lutte contre la pollution de l'air un levier au service du combat contre les inégalités sociales ». Pour arriver à cette conclusion, les auteurs ont rappelé combien le développement de l'enfant au cours des 1 000 premiers jours était dépendant à la fois de l'environnement sain de la mère pendant la grossesse mais aussi de l'environnement dans lequel il évoluait durant sa petite enfance. Face à l'enjeu actuel d'investiguer la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis depuis sa conception à sa mort, le rapport affirme la nécessité d'investiguer le concept d'« exposome » dans la population particulière « des enfants pauvres pour adapter les interventions et les prises de décisions de façon proportionnelle au niveau de défaveur socioéconomique ». Dans ce rapport, l'analyse des résultats d'études épidémiologiques démontre l'augmentation de maladies respiratoires chez l'enfant, et plus particulièrement chez les plus défavorisés, mais également l'augmentation du risque de ces maladies avec l'augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique dans les lieux les plus fréquentés par l'enfant.

En effet, l'exposition à la pollution atmosphérique dans les lieux les plus fréquentés par l'enfant, à savoir le lieu de résidence et l'école, a fait l'objet de peu d'études à ce jour. Les quelques données analysées à l'échelle infracommunale (îlots regroupés pour l'information statistique [IRIS]) sur ce sujet démontrent par exemple que dans l'agglomération de Lyon, la proportion d'écoles classées REP et REP+ (réseau d'action prioritaire) est trois fois plus élevée dans les IRIS dépassant les 40 µg/m³ de NO₂ que les écoles non REP. On constate ainsi une mauvaise qualité de l'air extérieur qui vient s'accumuler avec une qualité médiocre de l'air à l'intérieur de l'école. Une récente revue de la littérature synthétisant 17 études épidémiologiques, investiguant la question de la modification de l'effet du statut socioéconomique, a mis en évidence une augmentation du risque de problèmes respiratoires avec l'augmentation de la pollution atmosphérique chez les enfants en situation de défavorisation socioéconomique [11]. Cette question mériterait cependant d'être approfondie et ces résultats confirmés sur d'autres agglomérations afin d'évaluer la possible surexposition des enfants en situation de défavorisation socioéconomique sur le temps de l'école et les bénéfices sanitaires liés aux interventions dans une perspective de réduction des inégalités sociales de santé et de la prise en compte des populations les plus vulnérables.

Quelle implication en santé publique ?

Le frein principal à la prise en compte des inégalités environnementales par le décideur en santé publique est en grande partie lié à la difficulté de conduire une réflexion transversale intégrant les aspects sociaux et environnementaux. Délimiter ce qui relève strictement de la dimension sociale des inégalités et ce qui dépend des spécificités des territoires est le préalable de toute mesure des inégalités sociales et environnementales de santé. La santé et la qualité de la vie dépendent elles de l'appartenance à une classe sociale, aux individus eux-mêmes ou à l'appartenance à un territoire. L'élaboration d'une méthodologie croisant informations environnementales et sociales est donc un préalable indispensable pour permettre de mieux répondre à ces questions. Si la quantification des bénéfices environnementaux et sanitaires est réalisée pour évaluer l'impact de l'amélioration de la qualité de l'air, peu de travaux s'intéressent à l'évaluation de la répartition de ces bénéfices selon les groupes socioéconomiques. Pourtant, les quelques observations empiriques concernant l'effet des programmes de santé publique tendent à démontrer qu'ils sont aussi socialement structurés et auraient pour conséquence de creuser les inégalités sociales et territoriales de santé en l'absence d'actions destinées prioritairement à des groupes plus défavorisés. C'est ce que Benmarhnia *et al.* ont démontré concernant la mise en place de la zone à faible émission à Londres, en concluant que cette intervention pourrait modifier la répartition spatiale de la pollution atmosphérique au détriment des populations plus vulnérables [12]. De plus, les résultats du projet Equit'Area, décrit dans le rapport du Haut Conseil de santé publique, mettent en évidence qu'à Lille la baisse moyenne des concentrations du NO₂ dans les IRIS les plus défavorisés a été légèrement moindre que celle observée dans les IRIS les plus favorisés [13]. Dans ce contexte, il apparaît alors primordial de s'interroger sur les conséquences involontaires que la mise en place de ces interventions territoriales sur les inégalités sociales de santé peut entraîner. Pourtant, suivant le concept défini par Sir Marmot il y a plus de 10 ans, pour promouvoir un environnement urbain favorable à la santé en réduisant les inégalités d'exposition environnementale (équité), le choix des interventions territoriales devrait s'appuyer sur une démarche d'universalisme proportionné [14]. Celle-ci se définit par la déclinaison d'interventions en faveur de la santé, comme ici l'amélioration de la qualité de l'air, qui devraient tenir compte du désavantage social préexistant.

Conclusion et perspectives

Aujourd'hui, il n'est pas nécessaire de souligner combien pertinente est la problématique des inégalités environnementales et sociales de santé. Cette orientation constitue dorénavant un axe structurant du PNSE4 (Plan national santé-environnement) et est reprise par la loi de santé publique dont un des objectifs affichés est de réduire le gradient des inégalités sociales de santé. Cependant, l'état des connaissances (décrit ci-dessous) et l'étude des données statistiques françaises (encore peu nombreuses) relatives aux inégalités sociales de santé et d'exposition à des nuisances environnementales, montrent que la difficulté de prendre en compte ce phénomène complexe réside probablement dans le caractère multifactoriel de l'état de santé (précarité, nutrition, conditions de vie, etc.) des populations défavorisées. Mais elle découle aussi d'un problème de conception de l'action territoriale puisque les politiques actuelles se heurtent à un cloisonnement selon les thématiques et les institutions qui les portent. En effet, la séparation est visible au niveau des différents types d'acteurs impliqués : plusieurs niveaux de décideurs (national/local, État/collectivités territoriales) sont concernés et se confrontent à des expertises parfois plurielles (associations, organismes publics, etc.).

Face à un tel constat, et alors que les inégalités sociales de santé sont une préoccupation majeure en santé publique, la question se pose de savoir si les conséquences des interventions et actions territoriales (lutter contre les nuisances environnementales et promouvoir un aménagement du territoire favorable à la santé) pour améliorer la santé de la population par rapport à ces inégalités sociales font l'objet d'une évaluation. Différents acteurs y compris les décideurs s'intéressent à cette question, mais ils sont confrontés aux besoins de développement d'outils d'évaluation des inégalités environnementales et à l'accès à des informations structurées et objectives afin d'identifier les zones géographiques prioritaires pour mener des actions efficaces. Ainsi, pour prendre efficacement en compte les inégalités en matière de santé dans les différentes politiques territoriales, il faut construire une démarche et développer une culture commune d'évaluation axée sur l'équité en santé. C'est en empruntant cette voie que les conséquences négatives involontaires d'une intervention environnementale territoriale, qui pourraient s'observer sur des groupes vulnérables ou marginalisés dans la population générale, pourront être anticipées et donc limitées voire évitées. Ainsi, par exemple, les politiques d'amélioration de la qualité de l'air produisent leurs effets sur le long terme et sont donc difficiles à évaluer à courte échéance ; ces difficultés ne sont compensées ni par une incitation financière spécifique, ni par une obligation réglementaire particulière. Ainsi, la crainte d'une surcharge d'études d'impact et d'évaluations liées aux politiques que portent les acteurs et le manque de moyens humains, est vraisemblablement un frein majeur au développement de la pratique de ces évaluations.

C'est pourtant grâce à l'évaluation de ces effets qu'il sera à terme possible de prendre efficacement en compte les inégalités sociales de santé dans l'élaboration et la mise en œuvre des interventions publiques sur la qualité de l'air en particulier et sur l'amélioration de la qualité de l'environnement de façon générale, comme de l'ensemble des politiques publiques.

Références

- [1] INSEE. Espérance de vie - Mortalité, 2019 : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937>
- [2] Santé publique France. Les inégalités sociales et territoriales de santé, 2021 : <https://www.sante-publiquefrance.fr/les-inegalites-sociales-et-territoriales-de-sante>
- [3] Kruize H, Driessen PP, Glasbergen P, van Egmond KN. Environmental equity and the role of public policy: experiences in the Rijnmond region. *Environ Manage* 2007 ; 40 : 578-95.
- [4] Namdeo A, Stringer C. Investigating the relationship between air pollution, health and social deprivation in Leeds, UK. *Environ Int* 2008 ; 34 : 585-91.
- [5] Havard S, Deguen S, Zmirou-Navier D, Schillinger C, Bard D. Traffic-related air pollution and socioeconomic status: a spatial autocorrelation study to assess environmental equity on a small-area scale. *Epidemiology* 2009 ; 20 : 223-30.
- [6] Padilla CM, Kihal-Talantikite W, Vieira VM, et al. Air quality and social deprivation in four French metropolitan areas--a localized spatio-temporal environmental inequality analysis. *Environ Res* 2014 ; 134 : 315-24.
- [7] Forastiere F, Stafoggia M, Tasco C, et al. Socioeconomic status, particulate air pollution, and daily mortality: differential exposure or differential susceptibility. *Am J Ind Med* 2007 ; 50 : 208-16.
- [8] Lefeuvre D, Delmas MC, Marguet C, Chauvin P, Vandentorren S. Asthma-Like Symptoms in Homeless Children in the Greater Paris Area in 2013: Prevalence, Associated Factors and Utilization of Healthcare Services in the ENFAMS Survey. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0153872.

- [9] Brabant G, Etchevers A, Spanjers L, *et al.* Activités à risque d'exposition au plomb et saturnisme chez les enfants de familles de gens du voyage en Charente, 2017-2019. *Bull Épidémiol Hebd* 2022 ; 240-7 ; http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/14/2022_14_1.html
- [10] Rapport UNICEF. Pollution de l'air et pauvreté des enfants : de l'injustice sociale dans l'air, 2021 : <https://www.unicef.fr/article/pollution-de-lair-et-pauvrete-des-enfants-de-linjustice-sociale-dans-lair/>
- [11] Munoz-Pizza DM, Villada-Canela M, Reyna MA, Texcalac-Sangrador JL, Osornio-Vargas ÁR. Air pollution and children's respiratory health: a scoping review of socioeconomic status as an effect modifier. *Int J Public Health* 2020 ; 65 : 649-60.
- [12] Benmarhnia T, Rey L, Cartier Y, Clary CM, Deguen S, Brousselle A. Addressing equity in interventions to reduce air pollution in urban areas: a systematic review. *Int J Public Health* 2014 ; 59 : 933-44.
- [13] Rapport du Haut Conseil de la santé publique. Évaluation du deuxième plan national santé-environnement, 2013.
- [14] Marmot M. Fair society, healthy lives. The Marmot Review: *Strategic review of health inequalities in England post-2010*, 2010.

GREEN DATA FOR HEALTH : UN ESPACE COMMUN DE DONNÉES ENVIRONNEMENTALES AU SERVICE DE LA SANTÉ-ENVIRONNEMENT

**Marie Ramon-Daré (1),
Paul Grignon (2)**

1. Cheffe de projet design
et innovation/Green Data
for Health, Ecolab du
Commissariat général au
développement durable

marie.ramon-dare@developpement-durable.gouv.fr

2. Chef de projet DATA-IA/
Green Data for Health,
Ecolab du Commissariat
général au développement
durable

paul.grignon@developpement-durable.gouv.fr

Le Green Data for Health, action 18 du 4^e plan national santé-environnement (PNSE4), est un dispositif actuellement incubé à l'Ecolab, le laboratoire d'innovation au service de la transition écologique, des ministères de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires ainsi que de la Transition énergétique. Il vise à contribuer à l'enjeu de santé publique consistant à accélérer la production de connaissances quant à l'impact des facteurs environnementaux sur la santé. Pour ce faire, son objectif est de favoriser la mobilisation des données environnementales, par les acteurs de la recherche et de l'expertise, pour un usage en santé environnement. L'offre de service du dispositif s'articule autour de trois grandes briques : un catalogue en ligne de ressources environnementales utiles et décrites pour un usage en santé-environnement, des outils juridiques permettant de vulgariser les grands principes des données environnementales et d'accompagner les producteurs dans leur démarche d'ouverture de leurs données ; et enfin des actions d'animation de la communauté de la donnée en santé-environnement telles que la conduite de cas d'usage, l'organisation d'un Data Challenge ou encore l'ouverture d'un appel à projets conjoint avec le Health Data Hub.

L'environnement, un déterminant majeur de notre santé

Selon l'Organisation mondiale de la santé, les facteurs environnementaux et comportementaux sont responsables d'au moins 15 % des décès en Europe, soit environ 1,4 million de décès par an, pour la plupart évitables. En effet, la pollution de l'air, de l'eau, des sols, les pesticides, les perturbateurs endocriniens, etc. sont à l'origine de multiples pathologies dont les cancers, pathologies respiratoires, allergies, asthmes, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité.

Ainsi, les attentes citoyennes sur les questions de santé-environnement sont de plus en plus fortes. En effet, le citoyen souhaite que l'impact sanitaire des facteurs environnementaux soit évalué et anticipé. Face à ces enjeux, le 4^e plan national santé-environnement (PNSE4) publié en 2021¹ propose des actions concrètes pour mieux comprendre et réduire les risques sanitaires liés à l'environnement. Il y a donc un réel enjeu à utiliser les données existantes, nombreuses sur le champ environnemental mais peu mobilisées, pour établir un lien de causalité entre santé et environnement afin de mieux connaître et qualifier les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations et des écosystèmes. Cette démarche de facilitation de la mobilisation des données existantes avait été initiée dans les précédents plans nationaux. L'action du Green Data for Health (GD4H) vise alors à passer à l'échelle les travaux réalisés dans les PNSE antérieurs pour pérenniser la démarche.

Par ailleurs, le nouveau plan écologique du gouvernement « France nation verte », publié le 21 octobre dernier, a pour objectif de doubler la baisse des émissions de gaz à effet de serre pendant le quinquennat. Cette planification écologique est constituée de sept enjeux transverses sur lesquels elle devra s'appuyer, dont les données environnementales, ainsi que de vingt-deux chantiers thématiques, parmi lesquels « la réduction des pollutions ayant un impact sur la santé », étroitement liés aux enjeux de santé-environnement.

Le Green Data for Health, un dispositif au service de la santé-environnement

Le GD4H est une initiative de structuration de données environnementales pour la santé annoncée par le 4^e plan national santé-environnement (action 18), dont la préfiguration a été confiée au Commissariat général au développement durable (CGDD), à l'automne 2020. Son objectif principal est de contribuer à la production de connaissances pour nourrir la politique publique de santé-environnement quant à l'impact des facteurs environnementaux pour la santé et de stimuler l'identification et la réutilisation des données environnementales existantes, particulièrement riches mais jusqu'alors peu mobilisées, pour faire émerger des associations entre expositions environnementales et pathologies humaines.

Pour ce faire, le dispositif du Green Data for Health vise à faciliter la mobilisation et la valorisation des données environnementales, par les chercheurs et experts, pour un usage en santé-environnement :

- en facilitant l'accès aux données environnementales, y compris au niveau des territoires ;
- en décrivant les données environnementales utiles et disponibles pour être croisées avec des données de santé ;
- en améliorant l'interopérabilité et notamment le croisement des données environnementales entre elles et avec les données de santé ;
- en stimulant un appariement rigoureux des données environnementales avec les données de santé.

1 <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse4.pdf>

Une phase d'investigation a été menée par le CGDD (Ecolab et Service de la donnée et des études statistiques) dès la fin de l'année 2020 auprès de l'écosystème des producteurs et utilisateurs de données environnementales et de santé, dont les chercheurs, organismes publics d'expertise, associations, décideurs, acteurs privés, société civile. L'investigation a permis de recentrer le périmètre du dispositif en prenant pour cible, dans un premier temps, les acteurs de la recherche et de l'expertise en santé-environnement, et de définir le périmètre de données concernées. L'objectif d'information pour le citoyen est quant à lui adressé par une autre action du PNSE4, Recosanté.

La phase d'investigation a également facilité l'identification fine des besoins des utilisateurs ciblés, allant plus loin que l'accès centralisé aux données. Pour permettre aux acteurs de l'expertise et de la recherche de mieux mobiliser la donnée environnementale, l'offre de service du GD4H doit répondre aux trois enjeux majeurs ci-après.

Repérabilité et accès aux données environnementales

La nature elle-même de la donnée environnementale étant la plupart du temps ouverte par défaut (convention Aarhus, directive INSPIRE), elle constitue un différenciant majeur par rapport aux données de santé, qui sont souvent caractérisées par un accès plus restreint. Toutefois, les acteurs de la recherche académique ou de l'expertise ont besoin d'un appui quant à l'identification des données disponibles sur leur champ de recherche et de leur emplacement. Lorsque ces dernières sont produites par des organismes publics, elles tendent à être plus facilement accessibles car diffusées en ligne, bien que cela ne soit pas systématiquement mis en œuvre. Cependant, il existe certains cas de figure où la donnée est soumise à des restrictions (secret statistique, secret économique, secret médical ou encore données personnelles) et pour lesquels les réutilisateurs des données ont besoin d'être aiguillés dans l'identification des détenteurs de la donnée ainsi que de processus d'accès à mettre en œuvre.

Transformation des données environnementales : faciliter leur mobilisation et leur appariement avec des données de santé

En effet, des lacunes dans les données collectées ainsi que la différence entre la nature des données collectées et ce qui est utilisable en santé-environnement, constituent un obstacle important, souvent chronophage, et parfois bloquant pour des croisements avec des données de santé. L'enjeu consiste alors, par exemple, à passer de la donnée de vente, d'émission ou de concentration des polluants à la donnée géolocalisée d'exposition à ces substances ou nuisances. La granularité des données collectées n'est par ailleurs pas toujours adaptée à une bonne interopérabilité avec des données de santé géolocalisées.

Le GD4H vise alors à épauler les réutilisateurs des données environnementales lors de l'identification des modalités et processus d'accès à ces dernières. Il est également envisagé d'ajouter au catalogue des éléments descriptifs permettant de préciser les limites et biais potentiels des données recensées. Par ailleurs, le GD4H ne se substitue pas aux échanges entre producteurs et réutilisateurs mais sert de médiateur afin de faciliter la synergie entre acteurs.

Création d'une communauté et stimulation d'échanges entre acteurs de l'écosystème

La phase d'incubation du dispositif, portée par l'Ecolab du CGDD (MTECT-MTE) depuis l'automne 2021, vise à affiner et mettre en œuvre l'offre de service du GD4H. Cette dernière est articulée autour de trois briques principales, dans le but d'adresser tout ou partie des enjeux identifiés précédemment :

- un catalogue en ligne² pointant vers environ 130 jeux, bases et portails de données publiques environnementales utiles et décrites (métadonnées) pour un usage en santé-environnement ;
- deux outils d'accompagnement juridique en cours de conception : des fiches vulgarisant les fondamentaux du droit de la donnée environnementale (accessibles en ligne) ainsi qu'un outil de formation et d'autodiagnostic pour les producteurs/gestionnaires de données (en cours de conception) ;
- l'animation de la communauté de la donnée en santé-environnement, notamment autour d'actions de montée en qualité des données pour une meilleure mobilisation de ces dernières (sessions en plénière de la communauté, appel à projets conjoint avec le Health Data Hub « La donnée pour la recherche et l'innovation en santé-environnement », organisation d'un Data Challenge visant à développer des outils permettant de mieux mobiliser la donnée environnementale en santé-environnement).

L'offre de service est portée et validée grâce à une gouvernance partagée dès le démarrage de l'action du PNSE4. Cette gouvernance, impliquant les organismes publics de recherche, d'expertise et agences sanitaires, permet en effet de donner et valider les grandes orientations du dispositif.

Communauté de la donnée en santé-environnement mobilisée autour d'actions d'animation

Afin de fédérer la communauté des acteurs de la recherche et de l'expertise en santé-environnement, des actions d'animation sont menées dans le cadre de l'incubation du Green Data for Health. Parmi ces dernières, des cas d'usage sont conduits sur des problématiques ciblées sous-tendant la mobilisation de données environnementales sur un sujet de santé-environnement. Un Data Challenge qui se déroulera en avril et mai 2023 vise également à mettre en œuvre des projets communs utiles pour une montée en qualité et meilleure mobilisation des données environnementales utiles dans le périmètre de la santé-environnement.

Cas d'usage sur les données de qualité de l'eau potable

Lors de l'investigation des problématiques liées à la mobilisation des données environnementales, il avait été identifié la difficulté d'exploiter les données de qualité de l'eau potable remontées des ARS et disponibles à partir de la base SISE-Eaux (à retrouver sur DataGouv ainsi que sur le SIE EauFrance). Les chercheurs et experts avaient exprimé un besoin d'accéder aux concentrations par substance dans l'eau potable à une zone géographique adéquate (ex. : échelle communale ou adresse). Actuellement, les données de la base SISE-Eaux permettent aux chercheurs et experts de bénéficier d'informations quant à la concentration d'une ou de plusieurs substances par unité de distribution (UDI). Toutefois, le contour géographique de ces UDI n'est pas directement renseigné dans la base SISE-Eaux, et une jointure avec une autre source, les données du portail AtlaSanté, est apparue nécessaire. Ces constats ont mené à produire une interface permettant d'extraire les données de qualité de l'eau potable à une maille géographique appropriée, mais également pour visualiser simultanément le périmètre des unités de distribution concernées par les données utilisées.

² <https://gd4h.ecologie.gouv.fr/>

Challenge Green Data for Health

Le Green Data for Health organisera au premier semestre 2023 un Challenge³ visant à permettre le développement d'outils/de projets communs, contribuant à faciliter la mobilisation des données environnementales en santé-environnement. La collecte des points de difficultés et besoins des acteurs pour mieux mobiliser la donnée environnementale en santé-environnement, ainsi que le recueil des idées de défis à développer, est effectuée par le Green Data for Health auprès de son écosystème d'acteurs afin d'identifier des intérêts convergents et des synergies, et afin de faire émerger ainsi des projets communs, rassemblant potentiellement plusieurs acteurs. L'ambition est de permettre le développement d'outils utiles pour un grand nombre d'acteurs impliqués sur les sujets de santé-environnement, que ces outils puissent ensuite être transférables et remobilisables pour d'autres cas d'usage et mis en ligne en accès ouvert et pérennisé pour être utilisés pleinement à l'issue du Challenge. Une quinzaine de défis sera ainsi sélectionnée et les outils correspondants développés au cours du premier semestre 2023.

Appel à projets conjoint avec le Health Data Hub

L'appel à projets intitulé « La donnée au service de la recherche et de l'innovation en santé-environnement » a été lancé conjointement par le Health Data Hub et le Green Data for Health (CGDD) à l'automne dernier afin de stimuler et faciliter les croisements des données environnementales et sanitaires, en levant une partie des difficultés d'identification et d'accès aux données et des freins liés aux enjeux d'interopérabilité.

L'accompagnement humain, technique et financier proposé sur 18 mois visera à soutenir l'innovation et la recherche sur des facteurs d'exposition environnementale à fort enjeu de santé publique (bassins industriels, substances perturbatrices endocriniennes et bruit). Ainsi, bien moins souvent traité en recherche que la pollution atmosphérique, le bruit constitue toutefois la deuxième cause de morbidité en Europe, après cette dernière selon l'OMS. Les quatre projets de recherche lauréats de l'appel à projets ont été annoncés le 9 mars dernier lors de la seconde édition de la communauté de la donnée en santé-environnement, organisée par l'Ecolab du CGDD, qui a rassemblé près de 200 participants en présentiel et à distance⁴.

Une ambition forte portée par les acteurs de l'écosystème

L'expérimentation des premières briques de l'offre de service du Green Data for Health actuellement incubées au sein du CGDD, a permis d'identifier les axes à poursuivre dans le cadre du déploiement et de la pérennisation du dispositif. Ainsi, afin de poursuivre l'ambition portée par l'écosystème d'une réutilisation facilitée des données environnementales, il est prévu de consolider le référencement des données existantes et de mettre en avant des outils utiles. Aller au-delà du référencement en accompagnant la montée en qualité de données et la production de nouvelles données et outils est également attendu de l'écosystème. Enfin, poursuivre l'accompagnement des producteurs et gestionnaires de données dans l'ouverture de ces dernières sera indispensable.

3 <https://challenge.gd4h.ecologie.gouv.fr/>

4 <https://www.ecologie.gouv.fr/annonce-des-laureats-lappel-projets-donnee-recherche-et-linnovation-en-sante-environnement-du-health>

Toutefois la pérennisation du dispositif, actuellement piloté par une gouvernance multi-acteurs comprenant les organismes publics d'expertise et de recherche (INSERM, Santé publique France, Anses et Ineris), ne peut s'opérer sans une gouvernance partagée pérennisée.

D'autres actions sont également envisagées afin de renforcer l'ancrage du dispositif GD4H dans les stratégies multiscalaires (régional, national et européen), telles que développer le réseau de collaboration du GD4H avec les organismes de recherches et les agences sanitaires, intégrer le dispositif au niveau européen et coopérer avec les initiatives régionales dans le cadre des plans régionaux santé-environnement.

