

2017

YEAR **BOOK**

Santé et Environnement[®]

**Pathologies et
environnement**

Contaminants

Milieu de vie

Méthodologie

Édition 2017
enrichie
de nouvelles
rubriques

Plus de **60 articles** commentés
issus de la littérature internationale

12 synthèses inédites rédigées
par les meilleures équipes françaises

Environnement
& Risques
Santé **ERS**

 **John Libbey**
EUROTEXT

Édition John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge

www.jle.com

© 2017, John Libbey Eurotext

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

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

YEAR BOOK SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Édition 2017

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Denis Bard

École des Hautes études en santé publique
Département MeTIS
Rennes

Frédéric-Yves Bois

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

Pierre-André Cabanes

EDF
Service des Études médicales
Paris

Jacques Lambrozo

EDF
Directeur du Service des Études Médicales
Paris

Francelyne Marano

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

Fabrice 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

Fabien Squinazi

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

SOMMAIRE

1.		
PATHOLOGIES	1
Allergies	7
Cancers	15
Maladies infectieuses	41
Maladies neurologiques	51
Troubles de la reproduction et du développement	53
2.		
CONTAMINANTS	61
Nanotechnologies	63
Perturbateurs endocriniens	71
Phyosanitaires	105
Rayonnements ionisants	113
Rayonnements non ionisants	125
3.		
MILIEU DE VIE	139
Changement climatique	141
Pollution atmosphérique	153
Qualité de l'air intérieur	181
Qualité de l'eau	189
Urbanisme	201
4.		
MÉTHODOLOGIE	223
Biosurveillance	225
Exposome	229
Épigénétique et environnement	233
Relation dose-réponse	237

1.

PATHOLOGIES

AÉROBIOLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Michel Thibaudon*

* Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA)

Dans le domaine de l'influence de l'environnement sur les risques allergiques, l'année 2016 a été marquée à la fois par de multiples avancées des connaissances scientifiques et par la promulgation de nombreux textes législatifs ou réglementaires qui devraient largement influencer les pratiques aérobiologiques dans les années qui viennent.

Les pathologies allergiques liées à l'environnement sont, pour la plupart, dues aux particules biologiques de l'air, essentiellement pollens et spores fongiques¹ en ce qui concerne l'air extérieur. L'aérobiologie, discipline qui se consacre notamment au dénombrement et à l'identification de ces particules, est une science pluridisciplinaire qui fait appel à la botanique, la mycologie, la phénologie², la météorologie et à l'étude des phénomènes de dispersion, de transport et d'immission pouvant être à l'origine d'impacts variés, dont des impacts sanitaires.

Les articles retenus dans cette brève synthèse concernent aussi bien l'utilisation de la télédétection pour l'évaluation des surfaces couvertes par des espèces végétales allergisantes, que les effets de la pollution et/ou du changement climatique sur l'allergénicité des pollens ou des moisissures et sur leur impact sanitaire.

Bien que l'année ait vu la parution, sous forme de spécification technique, d'une norme traitant du recueil et de l'analyse des pollens et des spores fongiques par les méthodes traditionnelles [1], le point le plus marquant a sans doute été la publication des premières grandes études évaluant l'utilisation de **méthodes alternatives** pour la mesure des particules biologiques dans l'air. Il faut dire que de nombreux développements ont été réalisés ces dernières années pour tenter de compléter les informations précises obtenues avec les capteurs traditionnels de pollen par des informations en temps réel sur le risque allergique correspondant. Les systèmes alliant recueil et analyse d'images, très complexes, ne donnent pas vraiment satisfaction. Par contre, le bilan dressé des premières campagnes de validation du dispositif instrumental conçu par la société suisse Plair SA (PA-300), et testé ces dernières années par MétéoSuisse, se révèle prometteur [2]. La technique, fondée sur la diffusion laser et la fluorescence induite, permet de distinguer et de compter les particules biologiques, parmi toutes

1 La *spore fongique* est la cellule reproductrice des champignons en général et des moisissures en particulier.

2 La phénologie est l'étude de l'apparition d'événements périodiques (annuels le plus souvent) dans le monde vivant, déterminée avant tout par les caractéristiques biologiques de l'espèce considérée, mais influencée par les variations saisonnières du climat.

les particules recueillies. Après calibration avec des échantillons de pollen, il devrait être possible de discriminer sans intervention d'opérateur les différents taxons allergisants.

Dans un ordre d'idées voisin, un travail novateur réalisé au Royaume-Uni [3] s'est fixé comme objectif d'utiliser les **images satellitaires** pour estimer les variables phénologiques liées aux différentes phases du développement végétal, en particulier à la floraison et à la libération du pollen, de façon à obtenir une prévision des dates de démarrage et de pics de pollinisation. L'étude, réalisée sur le bouleau et les graminées en utilisant un index correspondant à la chlorophylle émise par les végétaux (*MERIS Terrestrial Chlorophyll Index, MTCI*), a débouché sur de très fortes corrélations avec les données fournies par les capteurs – ce qui devrait permettre à l'avenir d'utiliser cette méthode, parmi d'autres, pour fournir aux allergiques au pollen une information prévisionnelle bénéficiant d'une résolution spatiale très fine.

Une autre publication ouvrant de vastes perspectives traite des effets que peuvent avoir sur l'allergénicité des pollens divers paramètres environnementaux et microbiens, notamment la **présence de bactéries** et de moisissures [4]. L'étude, fondée sur des analyses ADN, a été réalisée sur des grains de pollen natifs issus de chatons de bouleau et d'inflorescences mâles de fléole des prés. Le résultat essentiel est qu'il existe une corrélation positive de ces microbiotes avec l'allergénicité du pollen, mesurée par Elisa³. En revanche, la pollution chimique, principalement par le dioxyde d'azote, réduit la diversité bactérienne et, par suite, l'allergénicité des grains de pollen de bouleau (mais pas de fléole) récoltés en zone urbaine.

Une étude récente issue du projet européen Atopica souligne **l'impact du réchauffement planétaire** sur l'augmentation de la prévalence des allergies [5]. Dans un scénario de changement climatique modéré, il est estimé que le nombre de sujets sensibilisés au pollen d'ambrosie fera plus que doubler en Europe d'ici aux années 2040-2060, passant de 33 à 77 millions d'individus. Non seulement la plante s'établirait sur des territoires qui lui étaient jusque-là défavorables (Balkans, Ukraine, nord de la France, Allemagne, sud du Royaume-Uni, etc.), mais les concentrations de pollen d'ambrosie dans l'air augmenteraient et la saison pollinique s'allongerait, le tout renforçant la sévérité des symptômes et faisant de l'ambrosie un enjeu de santé publique encore plus prégnant.

Au reste, si la problématique du pollen demeure prioritaire dans l'esprit des médecins et des allergiques, **le rôle des moisissures atmosphériques** prend une importance croissante. L'environnement extérieur contient en effet, en certains endroits et à certains moments, des concentrations très élevées de spores fongiques, dont certaines peuvent avoir un caractère allergisant, et d'autres un caractère infectieux ou toxique. Un excellent article a mis en évidence le rôle du changement climatique sur la capacité de production et la croissance des concentrations des spores des moisissures atmosphériques [6]. Les auteurs prédisent ainsi, pour les deux prochaines décennies, une augmentation sensible de la production de spores de la part des moisissures dites allergisantes et une plus grande diversité taxonomique.

Par ailleurs, l'année 2016 aura été riche en **textes législatifs, réglementaires et informatifs** quant aux allergies liées aux particules biologiques de l'environnement. En premier lieu, la loi de modernisation du système de santé, en date du 26 janvier, a modifié par son article 46 le Code de l'environnement. Le nouveau titre II de l'article L. 221-1 indique qu'« Afin de prévenir leurs effets sur la santé, une surveillance des pollens et des moisissures de l'air ambiant est coordonnée par des organismes désignés par arrêté des ministres chargés de l'environnement et de la santé ». De fait, à la suite à la promulgation

3 Technique enzymatique.

de cette loi, les ministres concernés ont publié le 5 août un arrêté portant désignation des organismes chargés de coordonner cette surveillance. En outre, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis le 28 avril un avis relatif à l'information et aux recommandations à diffuser en vue de prévenir les risques sanitaires liés aux pollens allergisants. De plus, concernant les organismes nuisibles et envahissants, l'article 57 de la loi du 26 janvier a modifié le livre III de la première partie du Code de la santé publique et introduit un chapitre VIII intitulé Lutte contre les espèces végétales et animales nuisibles à la santé humaine ; un texte réglementaire d'application est en préparation. On notera encore que, le 13 juillet, le règlement d'exécution 2016/1141 de l'Union européenne a établi une liste de 37 espèces exotiques envahissantes préoccupantes pour l'Union européenne, conformément au règlement (UE) 1143 /2014 du Parlement européen et du Conseil en date du 22 octobre 2014, relatif à la prévention et à la gestion de l'introduction et de la propagation des espèces exotiques envahissantes ; malheureusement des espèces allergisantes comme les ambrosies n'ont pas été inscrites sur cette liste.

Enfin, parmi les événements marquants de l'année, il convient de citer le 6^e Symposium européen d'aérobiologie, organisé du 18 au 22 juillet 2016 à l'Université de Lyon 2 par l'*European Aerobiology Society* (EAS) en partenariat avec le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) et l'Association française d'étude des ambrosies (AFEDA), avec plus de 160 participants provenant de 35 pays différents. Les principaux domaines ayant fait l'objet de communications orales et de posters concernent l'allergie, la phénologie, la modélisation, les nouvelles méthodes utilisant des capteurs en temps réel, l'ambrosie, etc.

Parmi les points forts, on peut retenir que les enjeux sanitaires de la surveillance aérobiologique nécessitent une communication envers le grand public, à la fois accessible et facilement compréhensible. Par ailleurs, il a été montré que la modélisation des concentrations de pollens dans l'air, en dépit de progrès évidents, souffre encore d'un certain nombre de limites liées soit à un maillage trop large, soit à une intégration insuffisante de la dispersion verticale des particules biologiques, soit à une prise en compte trop partielle de l'occupation des sols. Enfin, en ce qui concerne l'ambrosie, une part importante des débats a été consacrée à la lutte biologique à l'aide du petit coléoptère *Ophraella communa* : c'est seulement si l'on est en mesure de prouver qu'elle ne cause aucun dégât à d'autres plantes que cette chrysomèle pourra être introduite sur de nouveaux espaces et utilisée pour le biocontrôle de l'ambrosie ; dans le cas contraire, une délicate analyse du rapport bénéfices/risques s'imposera, susceptible de susciter bien des controverses tant les intérêts en jeu seront divergents. Le développement croissant de nouveaux types de capteurs en temps réel semble prometteur même si, à cette date, seuls les totaux pollens présentent une bonne corrélation avec les données des capteurs traditionnels ; par contre, la discrimination des différents taxons reste mauvaise ou inexistante.

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

Références

1. The European Normalization committee. *Ambient air - Sampling and analysis of airborne pollen grains and fungal spores for networks related to allergy - Volumetric Hirst method*. CEN/TS 16868 : 2015, London : BSI, Technical Specification, 2016.
2. Crouzy B, Stella M, Konzelmann T, et al. All-optical automatic pollen identification: Towards an operational system. *Atmos Environ* 2016 ; 140 : 202-12.
3. Khwarahm NR, Dash J, Skjøth CA, et al. Mapping the birch and grass pollen seasons in the UK using satellite sensor time-series. *Sci Total Environ* 2017 ; 578 : 586-600.

4. Obersteiner A, Gilles S, Frank U, *et al.* Pollen-associated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLoS ONE* 2016; 11: e0149545.
5. Lake IR, Jones NR, Agnew M, *et al.* Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 385-91..
6. Sadyś M, Kennedy R, West JS. Potential impact of climate change on fungal distributions: analysis of 2 years of contrasting weather in the UK. *Aerobiologia* 2016 ; 32 : 127-37.

EXPOSITION PÉRINATALE À LA POLLUTION LIÉE AU TRAFIC ET SENSIBILITÉ AUX ALLERGÈNES À L'ÂGE D'UN AN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Fondée sur un modèle prédictif perfectionné, intégrant la variation temporelle des niveaux de dioxyde d'azote, cette analyse dans une cohorte de naissances canadienne suggère que l'exposition postnatale à la pollution liée au trafic accroît le risque de sensibilisation allergénique du nourrisson.

Based on an advanced predictive model that incorporates the temporal variation in nitrogen dioxide levels, this analysis of a Canadian birth cohort suggests that postnatal exposure to traffic-related air pollution increases the risk of allergy sensitization in infants.

S'il a été démontré que la pollution générée par le trafic pouvait exacerber les manifestations allergiques, les études divergent quant à son rôle dans la survenue d'une allergie, et les connaissances concernant l'impact de l'exposition périnatale manquent. D'où l'intérêt de cette analyse dans la cohorte

mères-enfants CHILd (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development), constituée entre 2008 et 2012 par le recrutement de femmes enceintes habitant Vancouver, Edmonton, Winnipeg et Toronto.

POPULATION ET MÉTHODE

Les auteurs ont utilisé les données d'une population de 2 477 nourrissons chez lesquels des tests cutanés avaient été réalisés à l'âge d'un an, dans l'objectif de mesurer la réaction à 10 allergènes communs, dont six pneumallergènes domestiques (chat, chien, blatte, deux acariens et une moisissure) et quatre aliments (lait de vache, œuf, soja, arachide). Ces prick-tests avaient mis en évidence une hypersensibilité à au moins l'un des allergènes chez 400 nourrissons (16 % de la population). Conformément à ce qui est attendu à cet âge, une réaction positive à un allergène alimentaire était plus fréquente ($n = 309$; 12,5 %) qu'une réaction à un allergène respiratoire ($n = 132$; 5,3 %).

Le dioxyde d'azote (NO_2) a été pris comme marqueur de la pollution liée au trafic, dont l'influence sur le statut allergique des nourrissons a été examinée en distinguant deux périodes d'exposition : la vie intra-utérine et la première année de vie. Un modèle LUR (Land Use Regression) spécifique à chaque ville (construit à partir de données relatives à l'affectation des sols, à la population, à la géographie des lieux et aux conditions météorologiques) a été utilisé pour estimer l'exposition moyenne au NO_2 pendant toute la durée de la grossesse (en référence à l'adresse résidentielle au moment de l'entrée dans la cohorte) et la première année

de vie (en référence à l'adresse au moment de la naissance). Les estimations ont été ajustées en cas de déménagement (17 % des participants), puis en fonction de la variation temporelle (sur une base bihebdomadaire) des concentrations atmosphériques de NO_2 , à partir des données de mesures des stations de surveillance de la qualité de l'air de chaque ville. Pour les deux périodes, les niveaux d'exposition moyens prédits étaient relativement élevés à Toronto, équivalents à Vancouver et Edmonton, et particulièrement faibles à Winnipeg. Ils étaient ainsi, pour la première année de vie, de $28,2 \pm 7,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à Toronto (fourchette de concentration : $12-59,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$), $24 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (7,6-49,3) à Edmonton, $23,8 \pm 6,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (7,3-47,2) à Vancouver, et $9,9 \pm 3,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1,1-17,3) à Winnipeg. Les questionnaires d'entrée et de suivi (renseignés lorsque le nourrisson avait approximativement 3, 6 et 12 mois) et les inspections à domicile ont permis d'identifier les covariables à contrôler pour chacune des six analyses. Le terrain atopique maternel et la présence d'un animal à fourrure ont été considérés pour l'effet de l'exposition prénatale sur la sensibilisation à un allergène quelconque ainsi qu'à un allergène alimentaire (avec le niveau de revenus du foyer). La présence de moisissures et d'un garage attenant à la maison ont été retenus pour la sensibilisation à un pneumallergène. L'effet de l'exposition au cours de la première année de vie

sur la sensibilisation à un allergène quelconque ou alimentaire a été examiné après ajustement sur le terrain atopique maternel, la présence d'un animal, ainsi que la consommation d'œufs, de céréales transformées et d'arachide. Les covariables contrôlées pour la sensibilisation à un allergène respiratoire étaient l'animal domestique et la consommation

de noix. Les analyses ont été réalisées dans une population finale (données complètes) de 2 123 et 2 173 nourrissons respectivement pour la période de la grossesse et celle de la première année de vie. L'effet estimé est celui d'une augmentation de 10 µg/m³ du NO₂.

ASSOCIATIONS MISES EN ÉVIDENCES

L'exposition prénatale n'apparaît pas associée au statut allergique à l'âge d'un an. En revanche, l'association entre l'exposition postnatale et la sensibilisation à un allergène quelconque est significative : odds ratio (OR) égal à 1,16 (IC95: 1-1,41). Une tendance à l'augmentation du risque est observée pour les deux catégories d'allergènes (alimentaires : OR = 1,17 [0,95-1,47] et respiratoires : OR = 1,28 [0,93-1,76]).

Le modèle prédictif a été amélioré par la prise en compte du budget temps-activité, qui peut être une source d'erreurs de classement quand l'exposition est estimée sur la base de l'adresse résidentielle. L'impact de l'exposition à la pollution apparaît moindre quand les nourrissons sont hors de la maison plus de 3,3 heures par jour (valeur médiane), ce qui est dominé par l'effet sur la sensibilisation à un pneumallergène : OR = 1,10 (IC95: 0,69-1,68) versus 1,61 (IC95: 1,15-2,19) pour les nourrissons plus souvent à la maison. De même, le risque de sensibilisation à un allergène quelconque (OR = 1,61 [1,28-2,01]) ou à un pneumallergène (OR = 2,1 [1,4-3,17]) est plus élevé chez les nourrissons gardés chez eux que chez ceux qui vont à la crèche (OR respectifs égaux à 1,05 [0,81-1,28] et 1,10 [0,77-1,54]).

La corrélation entre la justesse de l'estimation de l'exposition et le temps passé à la maison peut expliquer les différences observées. Une moindre exposition à l'extérieur peut également être évoquée, mais l'utilisation des informations disponibles (concernant 235 nourrissons sur un total de 765 gardés en crèche) montre que l'exposition à l'adresse de la crèche n'est pas significativement différente de l'exposition résidentielle. En revanche, l'hypothèse de facteurs protecteurs liés à un mode de garde collectif est soutenue par une analyse stratifiée sur la fratrie : quand le foyer comporte d'autres enfants, l'effet de l'exposition à la pollution est moindre (OR = 1,16 [0,91-1,54] pour la sensibilisation à un allergène quelconque) que quand le nourrisson est seul (OR = 1,28 [1-1,54]).

Publication analysée : Sbihi H, Allen RW, Becker A, et al. Perinatal exposure to traffic-related air pollution and atopy at 1 year of age in a multicenter canadian birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 902-8.

doi: 10.1289/ehp.14087001

School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

CANCERS ET ENVIRONNEMENT

Julien Carretier*

Béatrice Fervers**

* Département Cancer et environnement, Centre Léon Bérard
www.centreleonberard.fr ; www.cancer-environnement.fr

** Département Cancer et environnement, Centre Léon Bérard
Université de Lyon, Université Lyon 1, Faculté Lyon Est
EA 7425 HESPER, Health Services and Performance Research,
Université Claude Bernard Lyon 1
www.hesper.fr

En 2016, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a célébré ses 50 ans d'existence. Il a été créé par l'Assemblée mondiale de la santé en 1965 dans un effort de coopération internationale majeure pour lutter contre le cancer. Un livre intitulé *International Agency for Research on Cancer: The First 50 Years, 1995-2005* [1] retrace l'origine et le développement des principaux thèmes de recherche du CIRC, qui ont conduit à des avancées scientifiques majeures dans la compréhension des causes du cancer, notamment grâce au programme des Monographies du CIRC, et dans l'évaluation des approches de prévention et de détection précoces des cancers. Cette célébration a été aussi l'occasion pour le CIRC d'organiser une conférence internationale, *Global Cancer Occurrence, Causes, and Avenues to Prevention*, réunissant plus de 1 000 participants du 8 au 10 juin 2016 à Lyon autour de 33 sessions scientifiques [2].

Dans le cadre des travaux des Monographies du CIRC, de nouveaux volumes ont été publiés concernant l'évaluation de la cancérogénicité de 7 produits chimiques industriels (volume 115) [3], de la consommation de café, de maté et de boissons très chaudes (volume 116) [4] et du pentachlorophénol et composés apparentés (volume 117) [5]. Le Tableau 1 résume le classement des sept agents chimiques industriels évalués par le Groupe de travail du volume 115 des Monographies du CIRC et en rappelle leur utilisation [3].

Tableau 1. Agents évalués par le Groupe de travail des Monographies pour le Centre International de recherche sur le cancer

	Utilisation	Indications issues d'études menées chez l'Homme	Indications issues d'études expérimentales chez l'animal	Classification du CIRC
N,N-diméthylformamide	Fabrication de fibres acryliques et de cuir synthétique ; haut volume de production	Limitées (testicules)	Suffisantes	2A
2-mercaptobenzothiazole	Fabrication de produits en caoutchouc ; inhibiteur de corrosion ; haut volume de production	Limitées (vessie)	Suffisantes	2A

	Utilisation	Indications issues d'études menées chez l'Homme	Indications issues d'études expérimentales chez l'animal	Classification du CIRC
Hydrazine	Fabrication de produits chimiques et de produits grand public ou industriels ; propergol pour fusée	Limitées (poumon)	Suffisantes	2A
Tétrabromobisphénol A	Retardateur de flamme contenu dans une large variété de produits de consommation ; haut volume de production	Pas de données	Suffisantes	2A*
1-bromopropane	Adhésifs en spray, dégraissage à la vapeur et nettoyage à sec de tissus	Pas de données	Suffisantes	2B
3-chloro-2-méthylpropène (qualité technique)	Production de pesticides ; fumigant	Pas de données	Suffisantes	2B
N,N-diméthyl-p-toluidine	Préparation de matériaux dentaires, ciment osseux, colles industrielles et ongles artificiels ; haut volume de production	Pas de données	Suffisantes	2B

* Cette classification a été basée sur « des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire », et de fortes indications mécanistiques que le tétrabromobisphénol A module les effets médiés par les récepteurs, induit un stress oxydatif, et est immunosuppresseur. Extrait de la traduction française officielle de la synthèse du volume 115 disponible sur <http://www.cancer-environnement.fr/518-Vol-115--Cancerogenecite-de-certains-produits-chimiques-industriels.ce.aspx>

Le Volume 116 des Monographies du CIRC a évalué la consommation de café, de maté et de boissons très chaudes [4]. Après examen approfondi de plus de 1 000 études menées chez l'homme et l'animal de laboratoire, le Groupe de travail a estimé qu'il disposait d'indications insuffisantes en faveur d'une cancérogénicité de la consommation de café (Groupe 3), précédemment classée comme « possiblement cancérogène » pour l'homme (Groupe 2B) par le CIRC en 1991. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la consommation de café n'a aucun effet cancérogène vis-à-vis des cancers du pancréas, du sein et de la prostate, et une réduction de l'incidence des cancers du foie et de l'endomètre a été observée. Pour plus de 20 autres cancers, les données ne permettaient pas de conclure.

Le Groupe de travail a conclu que la consommation de boissons très chaudes provoque probablement le cancer de l'œsophage chez l'homme (Groupe 2A). Entre autres, des études menées dans des régions comme la Chine, la République islamique d'Iran, la Turquie et l'Amérique du Sud, où le thé ou le maté sont traditionnellement bus très chauds (à environ 70°C), ont montré que la survenue de cancer de l'œsophage augmente avec la température à laquelle la boisson est consommée. Des expérimentations animales ayant montré le potentiel cancérogène d'une eau consommée très chaude laissent penser que c'est davantage la température, plutôt que les boissons elles-mêmes, qui en sont la cause. La consommation de maté à des températures qui ne sont pas très chaudes était inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3), une conclusion prise sur la base de données insuffisantes chez l'homme et l'animal de laboratoire.

Le volume 117 a évalué la cancérogénicité du pentachlorophénol (PCP), du 2,4,6-trichlorophénol (TCP), de l'aldrine, du dieldrine, et du 3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène (TCAB) [5]. L'insecticide PCP, classé comme polluant organique persistant selon la convention de Stockholm, a été évalué comme « cancérogène avéré pour l'homme » (Groupe 1). Le PCP a largement été utilisé comme un agent de conservation du bois ou comme insecticide, mais sa production et son utilisation sont désormais limitées. La population générale peut être exposée à des produits en bois traité, à l'eau et à des aliments contaminés, ou à des émissions d'incinérateur. Dans les études épidémiologiques, l'exposition au PCP était associée à une

augmentation du risque de lymphome non hodgkinien. De plus, le Groupe de travail disposait d'indications suffisantes de cancérrogénicité dans les études chez l'animal, avec un risque de tumeurs similaire. Le TCP a également été utilisé comme agent de préservation du bois, comme insecticide, et dans la synthèse de certains fongicides. Les données épidémiologiques concernant la cancérrogénicité du TCP ont été évaluées insuffisantes mais, chez l'animal de laboratoire, les indications de la cancérrogénicité du TCP étaient suffisantes. Néanmoins, puisque peu de données mécanistiques ou autres données pertinentes étaient disponibles, le TCP a donc été classé comme « *peut-être cancérigène pour l'homme* » (Groupe 2B).

L'aldrine et la dieldrine sont des pesticides synthétiques organochlorés classés comme polluants organiques persistants selon la Convention de Stockholm. Leur utilisation dans plusieurs pays a été interdite ou fortement limitée depuis le début des années 1970, et l'exposition de la population générale est en baisse. Le Groupe de travail disposait d'indications suffisantes de la cancérrogénicité de l'aldrine chez l'animal de laboratoire, avec trois études rapportant l'induction de carcinomes hépatocellulaires. Les données épidémiologiques concernant l'aldrine étaient insuffisantes et les données mécanistiques rares. Cependant, étant donné que l'aldrine se convertit rapidement en dieldrine dans l'organisme, l'exposition à l'aldrine implique inévitablement une exposition interne au dieldrine. La dieldrine s'accumule dans les tissus graisseux. Après passage hépatique, elle est éliminée sous formes de métabolites ou inchangée dans les fèces et l'urine. La dieldrine, et l'aldrine métabolisé en dieldrine, ont été évalués comme « *probablement cancérigènes pour l'homme* » (Groupe 2A).

Le TCAB n'est pas produit commercialement mais se forme pendant la production et la dégradation des herbicides chloroanilides comme le propanile, le linuron, et le diuron. Le TCAB a été classé comme « *probablement cancérigène pour l'homme* » (Groupe 2A) parce qu'il appartient, sur la base des considérations mécanistiques, à la classe des agents qui activent le récepteur Ah (AhR), et les membres de cette classe ont déjà été précédemment évalués comme des cancérigènes de Groupe 1 ou de Groupe 2A.

Champs électromagnétiques à très basse fréquence

Une méta-analyse [6] de 42 études incluant 13 259 cas et 100 882 témoins, a évalué l'association entre l'exposition aux champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence et le risque de cancer. Les champs électromagnétiques extrêmement basses fréquences sont notamment émis par les installations électriques et les dispositifs de transport de l'électricité. La question de l'impact sanitaire de ces champs électromagnétiques a été étudiée depuis plusieurs décennies, mais aucun lien de causalité n'a été clairement identifié. Au total, la méta-analyse rapporte une augmentation de 8 % du risque de cancer (IC 95% : 1,01-1,15), mais pas d'augmentation pour un type de cancer particulier. Un risque plus important est rapporté par les études réalisées en Amérique du Nord, notamment aux États-Unis tandis que les études européennes, hétérogènes, ne montrent pas d'association significative dans l'ensemble. On note également un risque plus élevé dans les études ayant évalué l'exposition par questionnaire, comparé aux études basées sur la mesure des dispositifs. Ces dernières montrent néanmoins un risque accru dans le cancer du sein pré-ménopausique. Les difficultés méthodologiques pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats.

PCBs et cancer du sein

Une méta-analyse [7] s'est intéressée au risque de cancer du sein et l'exposition aux polychlorobiphényles (PCB), classés cancérigènes Groupe 1 par le CIRC avec des données limitées pour le cancer du sein. Les données soulignent une augmentation significative du risque du cancer du sein chez les personnes avec des niveaux plus élevés de PCB 99, PCB 183 et PCB 187 dans le sang ou le tissu adipeux. En revanche, les résultats de cette méta-analyse ne montrent pas de relation entre congénères PCB de type dioxine et le risque de cancer du sein.

Cancer de la prostate cancer et expositions professionnelles aux pesticides

Une revue de la littérature [8] a examiné le risque de cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides sur la base de 52 études. L'analyse poolée (méta-analyse) de 25 d'entre-elles n'a montré aucune association entre une exposition faible aux pesticides et le cancer de la prostate. En revanche, une augmentation de 33 % du risque de cancer de la prostate a été retrouvée pour une exposition professionnelle élevée aux pesticides. Là aussi, les études basées sur des mesures retrouvent des niveaux de risque plus faible que les études basées sur des données collectées par autoquestionnaire.

Cancer de la thyroïde

Une méta-analyse [9] de 13 études couvrant 36 centrales nucléaires dans 10 pays, s'est intéressée au risque de cancer de la thyroïde et le fait de vivre près d'une centrale nucléaire. Au total, les résultats ne montrent pas d'augmentation significative de l'incidence ou de la mortalité par cancer de la thyroïde chez les résidents vivant à proximité de centrales nucléaires. Cependant, une analyse limitée aux résidents de moins de 20 km des centrales nucléaires était associée à une augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde dans les études de bonne qualité méthodologique (OR = 1,75, IC 95% : 1,17-2,64).

Dans une autre étude [10], des chercheurs du CIRC ont analysé les données d'évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde sur une durée de 20 ans dans 12 pays développés (Australie, Danemark, Angleterre, Finlande, France, Italie, Japon, Norvège, République de Corée, Écosse, Suède et États-Unis). Les auteurs concluent que l'« épidémie » de cancers de la thyroïde observée ces vingt dernières années dans les pays développés est principalement due au surdiagnostic et surtraitement de certains cancers de la thyroïde à faible risque pour la santé, grâce à l'évolution des moyens diagnostiques. Plus de 470 000 femmes et 90 000 hommes, notamment dans des pays comme l'Australie, la France, l'Italie ou les États-Unis ont été concernés.

Cancer du pancréas et facteurs de risque environnementaux

Barone et coll. [11] font le point sur les principaux facteurs environnementaux qui pourraient avoir un rôle dans le cancer du pancréas dont l'incidence augmente régulièrement. Le tabagisme et l'obésité sont des facteurs de risque avérés pour ce cancer. Pour les auteurs, parmi les agents impliqués dans la phase d'initiation du processus cancéreux, il y a l'inhalation de la fumée de cigarette et l'exposition aux nitrosamines mutagènes, composés organochlorés, métaux lourds et radiations ionisantes. L'obésité, une consommation élevée d'alcool, une pancréatite, des infections microbiennes, le diabète, des calculs biliaires et/ou une cholécystectomie et l'accumulation de fibres d'amiante semblent jouer un rôle dans la progression de la maladie. Certains de ces agents agissent comme initiateurs et promoteurs. Les agents protecteurs identifiés incluent la consommation de fruits, de légumes, l'activité physique régulière, les flavonoïdes alimentaires, l'oméga-3 marine et la vitamine D.

Enfin, Vineis et Stewart [12] nous rappellent utilement que les processus cancérogènes sont le plus souvent liés à une interaction complexe de plusieurs cancérogènes agissant par des voies mécanistiques distinctes et aux interactions avec des variations de la susceptibilité biologique individuelle. Les facteurs de risques dits « faibles », qui augmentent le risque de 20-50 % plutôt que 10-20 fois comme le tabac ou 100-500 fois comme pour le HPV (*Papillomavirus* humain), peuvent contribuer au processus de cancérogénèse s'ils sont en combinaison avec d'autres agents. Par exemple, c'est le cas de la viande transformée¹, qui augmente le risque de cancer colorectal de 18 % pour chaque apport de 50 grammes par jour

1 La viande transformée est définie comme une viande qui a été transformée par salaison, maturation, fermentation, fumaison ou d'autres processus mis en œuvre pour rehausser sa saveur ou améliorer sa conservation. Exemple: les hot-dogs (saucisses de Francfort), le jambon, les saucisses, le corned-beef, les lanières de bœuf séché, de même que les viandes en conserve et les préparations et les sauces à base de viande. La majorité des études sélectionnées pour l'évaluation de la viande transformée par le CIRC ont été réalisées aux États-Unis, avec de la viande en conserve et en sauce.

[13]. Ceci est bien établi, mais l'augmentation absolue du risque est faible. Le public et les médias devraient être suffisamment informés et sensibilisés pour faire la différence entre un niveau de preuve (fort pour la viande transformée) et la force de l'augmentation du risque (modeste pour une consommation de 50 grammes de viande transformée par jour).

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

Références

1. Saracci R, Wild C. International Agency for Research on Cancer: The First 50 Years, 1965-2005. Lyon, France: IARC, 2015.
2. Site de la conférence *Global Cancer Occurrence, Causes, and Avenues to Prevention*, 8-10 juin 2016, Lyon : www.iarc-conference2016.com.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 115. Some industrial chemicals. Lyon, France; February, 2016. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*.
4. International Agency for Research on Cancer. Volume 116: coffee, mate and very hot beverages. IARC Working Group. Lyon, France; 24–31 May, 2016. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*.
5. International Agency for Research on Cancer Volume 117: Pentachlorophenol and some related compounds. IARC Working Group. Lyon; 4–11 October 2016. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum*.
6. Zhang Y, Lai J, Ruan G, Chen C, Wang DW. Meta-analysis of extremely low frequency electromagnetic fields and cancer risk: a pooled analysis of epidemiologic studies. *Environ Int* 2016 ; 88 : 36-43.
7. Leng L, Li J, Luo XM, Kim JY, Li YM, Guo XM, et al. Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis. *Environ Int* 2016 ; 88 : 133-41.
8. Lewis-Mikhael AM, Bueno-Cavanillas A, Ofir Guiron T, Olmedo-Requena R, Delgado-Rodríguez M, Jiménez-Moleón JJ. Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2016 ; 73(2) : 134-44.
9. Kim J, Bang Y, Lee WJ. Living near nuclear power plants and thyroid cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016 ; 87 : 42-8.
10. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L (2016). Worldwide thyroid cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1604412>.
11. Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. *Arch Toxicol* 2016 ; 90(11) : 2617-42.
12. Vineis P, Stewart BW. How do we judge what causes cancer? the meat controversy. *Int J Cancer* 2016 ; 138(10) : 2309-11.
13. Bouvard V, Loomis D, Guyton K Z, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015 ; 16(16) : 1599-600.

CANCER DE LA PROSTATE ET TAUX PLASMATIQUES DE DDE ET DE PCB DANS LA POPULATION GUADELOUPÉENNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

L'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux sont les seuls facteurs de risque établis du cancer de la prostate. Dans le cadre de la recherche de facteurs environnementaux, cette étude indique une association positive avec l'exposition au DDE et négative avec l'exposition au PCB-153. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études et expliqués par l'exploration du mécanisme d'action hormonal de ces deux composés organochlorés.

Age, ethnic origin, and family history are the only established risk factors of prostate cancer. As part of the research into environmental factors, this study reports a positive association with exposure to DDE and a negative association with exposure to PCB-153. These results need to be confirmed by other studies and explained by exploration of the mechanism of the hormonal action of these two organochlorine compounds.

Après avoir montré une association entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate en Guadeloupe, les auteurs de cet article ont examiné, dans la même population, l'effet de l'exposition au *p-p'*-dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE, métabolite du DDT) et aux polychlorobiphényles (PCB). Contrairement au chlordécone, qui fut abondamment utilisé comme insecticide dans les bananeraies pendant 20

ans, ce qui a provoqué une forte contamination environnementale, le DDT n'a pas été massivement employé, ni en agriculture, ni pour la lutte antivectorielle. Par ailleurs, l'île n'abrite pas d'activité industrielle qui aurait pu être à l'origine d'émissions importantes de PCB. Le niveau d'exposition de la population aux deux types de polluants organochlorés y est donc banal.

LARGE ÉTUDE CAS-TÉMOINS

Les analyses ont été effectuées dans une population de 576 hommes chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué entre juin 2004 et décembre 2007 (confirmation histologique) et de 655 participants volontaires à un programme de dépistage (examen clinique normal et taux d'antigène spécifique prostatique [PSA] ne dépassant pas le 75e percentile de la distribution pour l'âge dans une population de même origine ethnique). Pour être inclus, les cas

comme les témoins devaient résider en Guadeloupe, avoir des parents nés dans une île quelconque de l'archipel caribéen peuplée majoritairement de descendants d'Africains, et ne pas avoir reçu de traitement hormonal. Le questionnaire d'entrée (informations socio-démographiques, sanitaires et relatives aux expositions) avait été administré en face à face, dans les deux mois suivant le diagnostic et avant tout traitement pour les cas.

COMMENTAIRES

Deux « brèves » de ce numéro portent sur des articles qui apportent de nouveaux éléments à la complexité du dossier des perturbateurs endocriniens.

La revue de la littérature réalisée par Johanna Rochester et Ashley Bolden (voir p.16 à 18 de ce numéro) sur les substituts du Bisphenol A illustre une difficulté somme

toute classique en matière de gestion des risques : la recherche se focalise sur la molécule la plus utilisée, elle met en évidence des risques possibles, qui se confirment parfois de plus en plus jusqu'au moment où cette molécule est boudée par les consommateurs, retirée du marché ou même interdite ; l'industrie propose alors une ou plusieurs molécules de substitution... dont

les risques sont moins bien connus, voire inconnus, et on repart dans un nouveau cycle de recherche et de possibles polémiques pendant lequel une nouvelle génération de consommateurs (ou de travailleurs dans le domaine des risques professionnels) est exposée. Si ce schéma est classique et non spécifique des perturbateurs endocriniens, trouver le moyen d'en sortir est particulièrement difficile dans un domaine où nous n'avons de consensus ni sur la définition du concept, ni sur la liste des molécules ou des familles de molécules en cause, ni sur les moyens de quantifier les dangers de chacune de ces molécules et donc de les classer en fonction des risques qu'elles représentent. L'article de Emeville *et al.* rapporte, dans une étude cas-témoins réalisée en Guadeloupe, des associations de sens opposé entre les concentrations plasmatiques de DDE et de PCB d'une part et l'incidence du cancer de la prostate d'autre part. Confrontés à ce résultat inattendu, les auteurs livrent une discussion particulièrement intéressante où ils avancent - prudemment - une hypothèse interprétative basée sur les mécanismes hormo-

naux par lesquels pourraient passer ces effets, favorisant l'apparition d'un cancer de la prostate pour le DDE ou protecteurs vis-à-vis de ce cancer pour les PCB (ou du moins pour le PCB-153, congénère le plus fréquemment retrouvé dans les tissus humains et animaux). La recherche sur les perturbateurs endocriniens avait déjà un point commun avec celle sur le changement climatique : celui d'avoir initialement rencontré le scepticisme, voire le négationnisme, et de l'avoir finalement (à peu près...) vaincu. En voici un nouveau : comme le changement climatique peut avoir localement, pour certaines espèces ou activités humaines des effets bénéfiques, certaines molécules pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis de certaines maladies. Comme pour le changement climatique, ces effets positifs circonscrits, limités, voire anecdotiques, ne doivent pas induire un relativisme qui conduirait à l'inaction... mais comme pour le changement climatique, il est à craindre que l'existence de ces effets paradoxaux soit utilisée par ceux qui ont intérêt à différer les mesures de gestion.

Georges Salines

Les concentrations de DDE, de 24 PCB (six congénères *dioxin-like* et 18 non *dioxin-like*) et de chlordécone ont été déterminées dans les échantillons sanguins prélevés chez les participants à jeun. Étant donné l'usage passé du DDT et des PCB, qui s'est mondialement répandu à partir du milieu du XXe siècle, une unique détermination dans la population étudiée (aux âges moyens de 65,9 ans pour les cas et de 60,9 ans pour les témoins) peut être considérée comme un bon indicateur de l'exposition « vie entière » à ces polluants persistants lipophiles. La charge corporelle est relativement stable chez les hommes par rapport aux femmes chez lesquelles les grossesses et l'allaitement induisent une mobilisation des graisses. Elle a néanmoins pu varier avec les fluctuations du poids. Pour compenser l'absence d'information relative à l'histoire pondérale, les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité excluant les sujets maigres (indice de masse corporelle [IMC] inférieur à 18,5 kg/m²) et obèses (IMC supérieur à 30 kg/m²), qui étaient les plus susceptibles d'avoir vécu des changements significatifs de leur poids depuis leur jeunesse ($n = 199$).

Trois PCB étaient détectés dans plus de 90 % des échantillons : les PCB 138, 153 et 180, de type non *dioxin-like*. Leurs niveaux de concentrations étant étroitement corrélés, l'analyse a été finalement restreinte au PCB-153.

L'exposition a été catégorisée en quintiles sur la base de la distribution des concentrations d'organochlorés dans la population témoin, et les *odds ratio* (OR) de cancer de la prostate ont été calculés dans chaque catégorie en référence au premier quintile (DDE : < 0,79 µg/L ; PCB-153 : < 0,41 µg/L). Les covariables prises en compte étaient l'âge, le rapport taille-hanches, le diabète de type 2, la consommation d'alcool et les lipides sanguins totaux, auxquels ont été ajoutées, pour l'analyse des effets du PCB-153, l'origine caribéenne et la résidence passée dans un pays occidental. De plus, les modèles étaient mutuellement ajustés sur les concentrations de l'autre organochloré. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec des ajustements supplémentaires sur le niveau du chlordécone, l'IMC, le taux de PSA, la pratique d'examen de dépistage et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

RÉSULTATS

Le risque de cancer de la prostate est augmenté dans le dernier quintile de concentration du DDE (à partir de 5,19 µg/L) : OR = 1,53 (IC95 : 1,02-2,30). Les analyses de sensibilité aboutissent à des résultats similaires (l'exclusion des sujets maigres et obèses atténue légèrement l'effet : OR = 1,43 [0,93-2,20]).

Une association est également mise en évidence avec le PCB-153, mais elle est négative : l'OR dans le dernier quintile (à partir d'1,71 µg/L) est égal à 0,30 (IC95 : 0,19- 0,47) et la tendance dose-réponse est significative (OR successifs du 2e au 4e quintile : 0,56 [0,38-0,83] ; 0,67 [0,46-0,99] et 0,45 [0,30-0,63]). Les résultats sont robustes aux différentes analyses de sensibilité.

Dans des analyses complémentaires selon les caractéristiques du cancer (score de Gleason [bas grade ou haut grade] et stade clinique [localisé ou avancé]), l'association inverse avec le PCB-153 apparaît plus forte pour les cancers peu agressifs (de bas grade) et localisés. Ainsi, dans le dernier tertile de concentration (à partir d'1,25 µg/L), l'OR est égal à 0,35 (IC95 : 0,25-0,51) pour les tumeurs de bas grade (105 cas) *versus* 0,69 (IC95 : 0,37-1,29) pour les tumeurs de haut grade (34 cas), la différence étant significative ($p = 0,04$). Elle ne l'est pas en revanche entre les cancers localisés (OR = 0,38 [0,27- 0,55]) et avancés (OR = 0,64 [0,30-1,35]).

Deux précédentes études, l'une canadienne, l'autre japonaise, avaient montré des associations inverses non significatives

entre les taux plasmatiques de PCB et le cancer de la prostate, et une étude écologique en Slovaquie avait rapporté une moindre incidence de ce cancer dans une région fortement contaminée par un ancien site de production de PCB. Des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces observations, ainsi que des études mécanistiques en vue d'asseoir leur plausibilité biologique. Que le DDE et les PCB non *dioxin-like* aient des effets de sens opposé sur le risque de cancer de la prostate pourrait s'expliquer par des différences en termes de sites et de types d'action sur les récepteurs stéroïdiens, qui aboutiraient à activer la prolifération des cellules cancéreuses pour l'un, et à l'inhiber pour l'autre.

Publication analysée : Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect* 2015; 123: 317-23.

doi: 10.1289/ehp.1408407

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), UMR 1085, IRSET, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France.

UTILISATION DOMESTIQUE DE COMBUSTIBLES SOLIDES ET CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES ET DU COL UTÉRIN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Les études rapportant les effets de l'exposition domestique aux émissions de la combustion du charbon et de la biomasse sur d'autres types de cancers que celui du poumon ont fait l'objet, pour la première fois, d'une méta-analyse. Elle indique une augmentation des risques de cancers buccaux, nasopharyngés, laryngés et pharyngés, ainsi que de cancer cervical. Les études étant peu nombreuses et de type cas-témoins, les auteurs recommandent d'utiliser leurs résultats pour générer des hypothèses à tester dans des études prospectives.

This is the first meta-analysis of studies describing the effects of household exposure to emissions from burning coal and biomass on cancers other than that of the lungs. It indicates an increased risk of cancers of the mouth, nasopharynx, larynx, pharynx, cervix. As there were few studies and all used case-control designs, the authors recommend using their results to generate hypotheses to be tested in prospective studies.



Environ trois milliards d'habitants de la planète dépendent de combustibles solides pour l'énergie domestique (chauffage et cuisson des aliments). Le charbon est le principal combustible utilisé, mais d'autres matériaux (bois, résidus de culture, déjections animales, etc.) sont également brûlés, en particulier en Inde et en Afrique.

Chaque année, la pollution de l'air intérieur générée par l'utilisation de ces combustibles est responsable d'environ 3,9 millions de décès. Le cancer du poumon en est une cause, et le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé à ce titre les émissions dues à la combustion du charbon dans le groupe 1 des cancérigènes avérés et celles provenant de la combustion du bois dans le groupe 2A des cancérigènes probables. Mais qu'en est-il des autres localisations du cancer ?

La recherche suggère que l'inhalation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), l'une des catégories de substances toxiques émises par la combustion du charbon et du bois (avec, notamment, le benzène, l'arsenic, et le 1,3-butadiène), exerce des effets cancérigènes sur les muqueuses des voies aérodigestives. Par ailleurs, même si les connaissances sont limitées, les HAP sont, avec les nitrosamines, des composants de la fumée de tabac suspectés d'augmenter le risque de cancer du col de l'utérus. Sur ces bases, les auteurs de cette revue de la littérature ont axé leur recherche sur les études ayant examiné le lien entre l'utilisation domestique de combustibles solides et le risque de cancers des voies aérodigestives et du col de l'utérus.

Dix-huit études épidémiologiques ont été incluses dans une méta-analyse quantitative, après consultation des articles en langues anglaise et espagnole, publiés entre janvier 1970 et juillet 2014, et indexés dans les bases de données PubMed et *Science Citation Index*. Toutes ces études étaient de type cas-témoins et avaient utilisé des questionnaires pour évaluer l'exposition.

Le potentiel cancérigène attribué aux émissions de la combustion du charbon étant plus élevé que celui attribué à la combustion du bois ou d'une autre biomasse, les *odds ratio* (OR) relatifs à l'exposition au charbon ont été utilisés en priorité quand l'étude fournissait des résultats concernant plusieurs combustibles. Lorsque des analyses avaient été réalisées pour différentes catégories d'exposition, l'estimation du risque dans le groupe le plus exposé a été utilisée.

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Quatre études (deux conduites en Amérique du Sud et deux en Asie) rapportaient des associations entre l'exposition aux émissions de combustibles solides et le cancer cervical (nombre total de cas : 663). L'hétérogénéité n'était pas significative, et la méta-analyse avec un modèle à effets fixes aboutit à un OR égal à 6,46 (IC95 = 3,12-13,36). Le principal facteur de risque – l'infection à papillomavirus – avait été contrôlé dans trois études dont l'OR combiné est égal à 9,60 (IC95 = 3,79-

24,32), et le tabagisme avait été contrôlé dans deux études (OR combiné = 4,72 [IC95 = 1,84-12,07]). L'étude qui avait pris en compte ces deux facteurs simultanément montrait une forte augmentation du risque de lésions de haut grade (OR = 8,10 [IC95 = 1,70-39]) chez les femmes âgées de 20 à 40 ans qui faisaient la cuisine pendant plus d'une heure par jour dans un espace mal ventilé et n'avaient jamais fumé.

CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES

L'association avec le cancer de la bouche avait été examinée dans quatre études provenant d'Amérique du Sud et d'Europe, ayant inclus au total 1 000 cas. L'OR combiné est égal à 2,44 (IC₉₅ = 1,87-3,19) et l'estimation issue des trois études dans lesquelles le tabagisme était contrôlé est de même ampleur (OR = 2,56 [1,80-3,64]). Sur la base de six études asiatiques et africaines (2 231 cas), l'OR de carcinome nasopharyngé est égal à 1,80 (IC₉₅ = 1,42- 2,29). Dans la seule étude qui avait pris en compte à la fois le tabagisme et l'infection par le virus Epstein-Barr, l'OR était égal à 5,82 (IC₉₅ = 2,50-13,57).

Quatre études en Asie, Amérique du Sud et Europe dans lesquelles le tabagisme avait été contrôlé fournissaient une estimation du risque de cancer du pharynx associé à l'exposition aux émissions de combustibles solides. Leur méta-analyse (1 036 cas) aboutit à un OR égal à 3,56 (IC95

= 2,22-5,70). Ces quatre études et une cinquième avaient également estimé le risque de cancer du larynx, l'OR combiné (1 416 cas) étant de 2,35 (IC₉₅ = 1,72-3,21). Enfin, deux études présentaient des résultats concernant le cancer de l'œsophage (339 cas), l'excès de risque n'apparaissant pas significatif (OR = 1,50 [0,48-4,71]). Pour ces cinq localisations, les tests d'hétérogénéité sont négatifs, de même que le test de Begg visant à détecter un biais de publication. Celui-ci ne peut toutefois pas être écarté, le nombre d'articles étant trop faible pour pouvoir conclure formellement. Par ailleurs, même si des données expérimentales soutiennent la plausibilité biologique d'un lien entre l'exposition à des produits de combustion et la survenue de cancers dans d'autres sites que le poumon, des études prospectives sont nécessaires pour l'affirmer.

ANALYSE PAR TYPE DE COMBUSTIBLE

Dans une analyse incluant un très petit nombre d'études, qualifiée d'exploratoire par les auteurs, l'exposition à la fumée de bois semble associée à un excès de risque de cancer cervical plus élevé (OR = 10,29 [3,27-32,40]) que l'exposition aux émissions de la combustion du charbon (OR = 3,46 [1,08-11,10]). Il en est de même pour le risque de cancer buccal qui apparaît significativement associé à l'exposition au bois (OR = 2,45 [1,81-3,30]) mais pas au charbon (OR = 1,47 [0,19-11,67]), contrairement au cancer du larynx : OR = 4,45 (IC₉₅ = 2,03-9,74) pour le charbon et 1,54 (IC₉₅ = 0,81-2,94) pour le bois.

Publication analysée : Josyula S, Lin J, Xue X, *et al.* Household air pollution and cancers other than lung: a meta-analysis. *Environmental Health* 2015; 14: 24.

doi: 10.1186/s12940-015-0001-3

Department of Epidemiology & Population Health, Albert Einstein College of Medicine, New York, États-Unis.

FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU PANCRÉAS : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Cette synthèse des connaissances relatives aux facteurs de risque du cancer du pancréas offre une perspective globale qui permet de faire émerger les quelques facteurs dont le poids est important et dégage des pistes pour la recherche étiologique. Les effets des expositions aux substances chimiques et aux contaminants environnementaux restent à étudier.

This summary review of the risk factors of pancreatic cancer gives an overall perspective that points to the few significant factors and shows possible avenues for etiological research. The effects of exposure to chemicals and environmental contaminants remain to be studied.

Contrairement à certains cancers majoritairement attribuables à un facteur étiologique bien identifié (comme le tabac pour le cancer du poumon ou l'infection à papillomavirus pour le cancer cervical), le cancer du pancréas reste d'origine mystérieuse. Son incidence très variable selon la région et la population suggère la contribution de facteurs génétiques, liés au mode de vie et environnementaux. De nombreuses études épidémiologiques sont publiées chaque année, mais elles sont généralement de petite taille, ce qui limite leur capacité à identifier des associations d'ampleur modérée ou des facteurs de risque peu fréquents.

Dans cette situation, les méta-analyses et les analyses poolées présentent un intérêt particulier. Les premières sont réalisables sous réserve que les études dont les résultats sont combinés soient comparables (définitions des variables et méthodes d'analyse statistique notamment). Les secondes, qui réanalysent de manière globale les données de plusieurs études individuelles, produisent théoriquement des estimations plus fiables, dans la mesure où la standardisation des

variables permet un meilleur contrôle des facteurs de confusion potentiels.

Dans l'objectif de synthétiser les connaissances relatives aux différents facteurs de risque du cancer du pancréas rapportés dans la littérature, les auteurs de cet article ont recherché les travaux méta-analytiques publiés jusqu'au 31 octobre 2014 dans trois bases de données bibliographiques (PubMed, Google Scholar et ISI Web of Knowledge). Au total, 117 publications ont été sélectionnées, dont 86 méta-analyses et 31 analyses poolées portant sur 37 facteurs de risque. Pour chacun d'entre eux, les auteurs ont estimé le niveau de preuve (élevé, modéré ou faible) sur la base du nombre et du type de publications concluant à une association, ainsi que son importance relative à partir de l'ampleur de l'association et de la fréquence de l'exposition. Celle-ci était exprimée en termes de fraction attribuable pour un facteur de risque au sens étiologique ou causal, et en termes de fraction évitable pour un facteur protecteur (pourcentage des cancers qui pourraient être évités si toute la population était exposée à ce facteur).

PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

Le tabagisme et l'infection de l'estomac par *Helicobacter pylori* ressortent comme les deux principaux facteurs de risque du cancer du pancréas. Une méta-analyse de 47 études cas-témoins et 35 études de cohortes indique un risque relatif (RR) de 1,7 pour les fumeurs actuels et de 1,2 pour les ex-fumeurs. Ces estimations sont confirmées (RR compris entre 1,6 et 2,2 pour les fumeurs et entre 1,1 et 1,2 pour les ex-fumeurs) par cinq autres travaux, dont une analyse poolée de 30 études de cohortes, ce qui confère un niveau de preuve élevé à l'association. Tenant compte de la prévalence du tabagisme (26 % au plan mondial, 24 % aux États-Unis et

33 % en Europe d'après le rapport sur le fardeau des maladies de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), entre 11 et 32 % des cancers du pancréas lui seraient attribuables. L'infection à *H. pylori* apparaît associée à un excès de risque plus faible (RR compris entre 1,1 et 1,4) mais sa forte prévalence (estimée entre un quart et la moitié de la population dans les pays occidentaux) la place au deuxième rang des facteurs de risque, avec une fraction attribuable estimée entre 4 et 25 %. Trois autres facteurs pour lesquels le niveau de preuve est élevé viennent ensuite : le diabète, associé, comme le tabagisme à un excès de risque modéré (RR entre 1,5 et 1,9), et

l'obésité ainsi qu'un groupe sanguin autre que O dans la catégorie des facteurs augmentant faiblement le risque, comme *H. pylori*. Les fractions attribuables respectives sont estimées à 1-16 %, 3-16 % et 13-19 %. Du fait de sa faible prévalence, un facteur de risque majeur comme la pancréatite chronique est estimée responsable de moins de 3 % des cancers. La consommation d'alcool (augmentation de 20 % du risque à partir de 30 g par jour) serait à l'origine de moins de 9 % des cancers du pancréas.

APPORT DE CE TRAVAIL

Du fait de la prévalence extrêmement variable des facteurs de risque ainsi que des niveaux d'exposition d'une population à l'autre, les estimations produites sont imprécises. Elles donnent néanmoins une idée du poids de chaque facteur dans l'étiologie du cancer du pancréas ainsi qu'une vue d'ensemble dont émerge l'importance des facteurs de risque potentiellement modifiables, qui comptent pour environ deux-tiers des facteurs listés.

Très éparpillés à première vue, ces facteurs peuvent être regroupés en quelques catégories qui sont autant de directions pour de futures recherches. L'exploration de la piste de l'insulinorésistance se justifie ainsi par la mise en évidence d'associations avec le diabète, l'obésité, l'activité physique, et d'autres associations, même mineures et inconstantes, avec des variables telles que la consommation de fructose, l'adiposité abdominale et les niveaux d'adiponectine et de glycémie. L'influence des allergies et du groupe sanguin incite à se pencher sur l'immunité. Les infections (*H.pylori* et virus des hépatites B et C) sont, avec le tabac, l'alcool, la pancréatite et la cholécystectomie, des facteurs d'inflammation chronique.

Le rôle des expositions professionnelles et environnementales demeure largement sous-étudié. Quatre méta-analyses

Trois facteurs protecteurs émergent : l'activité physique, la consommation de fruits et de légumes et le statut allergique (seul associé à un niveau de preuve élevé). L'augmentation du niveau d'activité et de la consommation de végétaux (niveau d'exposition passant du premier au dernier quintile) pourrait respectivement prévenir 5 % et entre 1 et 12 % des cancers du pancréas. Être allergique diminue de 20 à 30 % le risque, la fraction évitable étant estimée à 3-7 %.

ont été publiées, qui synthétisent les résultats de plus de 100 études dans lesquelles le lien entre le cancer du pancréas et l'activité professionnelle avait été examiné. L'exposition aux solvants chlorés et un travail dans la métallurgie, au contact du nickel en particulier, sont associés à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Un très petit nombre de cas avait été inclus dans chaque étude et le niveau de preuve est jugé faible. Il en est de même pour deux autres méta-analyses qui indiquent l'absence d'association avec l'exposition professionnelle aux émissions de moteurs diesel ainsi qu'au chlorure de méthylène.

Publication analysée : Maisonneuve P, Lowenfels A. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 186-98.

doi:10.1093/ije/dyu240.

Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italie.

CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE À L'AMIANTE EN BELGIQUE : MORTALITÉ PAR CANCER ENTRE 2001 ET 2009

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

L'examen des causes de décès dans la population masculine de deux des trois régions de Belgique montre que les « travailleurs de l'amiante » ne sont pas les seuls à souffrir des répercussions de leur exposition professionnelle passée. Une surmortalité par mésothéliome ou d'autres types de cancers possiblement induits par l'amiante est observée dans sept des dix secteurs industriels étudiés.

A study of the causes of death among men in two of the three regions in Belgium shows that workers in the asbestos industry are not the only ones to suffer from the effects of their past occupational exposure. Excess mortality from mesothelioma or other types of asbestos-related cancer was observed in seven of the ten industries studied.



La Belgique occupe le quatrième rang pour le taux de mortalité par mésothéliome, derrière la Grande-Bretagne, l'Australie et l'Italie. Dès le début du XXe siècle, le pays a importé de grandes quantités de minerai et est devenu un important fournisseur de produits contenant de l'amiante. Leur utilisation sur le marché intérieur a culminé dans les années 1960-1970 au cours desquelles la Belgique détenait la première place en termes de consommation d'amiante par habitant. Des valeurs limites d'exposition professionnelle ont été introduites en 1980, mais l'usage de l'amiante est resté courant dans plusieurs secteurs d'activité jusqu'à son interdiction en 1998, à l'exception de certains produits contenant du chrysotile qui ont été autorisés jusqu'en 2001.

Afin d'évaluer l'impact de l'exposition professionnelle passée à l'amiante, les informations relatives à l'emploi, recueillies lors du recensement national de 1991 auprès d'1 397 699 hommes en activité âgés de 18 à 65 ans, ont été croisées avec les données de mortalité de cause spécifique pour la période allant du 1er octobre 2001 au 31 décembre 2009. Ces données n'étant pas disponibles pour la Wallonie, l'étude ne couvre que la Flandre et la région de Bruxelles. Ces deux régions abritaient la majorité des sites industriels qui ont produit des matériaux contenant de l'amiante, et environ 80 % des décès par mésothéliome y sont recensés.

CLASSEMENT DE LA POPULATION

En l'absence de données nationales d'exposition par secteur industriel, le mésothéliome, quasi exclusivement dû à l'amiante, a été utilisé comme traceur de l'exposition. Entre 2001 et 2009, ce cancer avait été à l'origine de 439 décès dans la population masculine qui était en activité au moment du recensement. Les secteurs industriels comptant au moins trois décès ont été considérés *a priori* comme à haut risque d'exposition passée à l'amiante. Les auteurs ont cherché

confirmation de leurs présomptions dans la littérature nationale et internationale (articles publiés dans des revues à comité de lecture ou rapports gouvernementaux sans restriction de langue ni de période), ainsi qu'à partir du nom de l'entreprise quand c'était possible. Trois catégories ont finalement été établies. La première incluait les entreprises de fabrication de ciment ou d'autres produits contenant de l'amiante : 2 056 hommes y étaient employés en 1991. La

deuxième catégorie regroupait dix secteurs dans lesquels les travailleurs ($n = 385\,046$) avaient pu être exposés à l'amiante : les industries automobile, ferroviaire, de la construction (bâtiment et chantiers navals), chimique, textile, métallurgique (production de métaux de base et fabrication d'objets métalliques), ainsi que les secteurs de l'électricité (production et distribution) et de la fabrication de produits électrotech-

niques. Les 1 010 597 hommes qui occupaient un emploi dans un autre secteur ont constitué la population de référence pour le calcul des ratios de mortalité standardisés (SMR) selon l'âge (par classes d'âges de 5 ans), qui ont été établis après subdivision entre les travailleurs manuels et les autres catégories socioprofessionnelles.

SURMORTALITÉ SIGNIFICATIVE

Un excès de risque de mortalité par cancer est observé dans la première catégorie des « travailleurs de l'amiante » ainsi que dans la deuxième catégorie des « travailleurs potentiellement exposés » sauf dans trois secteurs : les industries automobile, textile et électrotechnique. Par rapport à la population de référence, la mortalité par mésothéliome est 41 fois plus élevée chez les travailleurs manuels de la première catégorie (SMR = 4 071 [IC95 : 2327-6611]), et la mortalité par cancer du poumon est 1,75 fois supérieure (SMR = 175 [IC95 : 108-268]). Les travailleurs non manuels sont également concernés par la surmortalité due au mésothéliome (SMR = 4 489 [1458-10 476]) et présentent un risque de décès par cancer du larynx pratiquement multiplié par 15 (SMR = 1 425 [173-5 148]), ce qui suggère que l'exposition à l'amiante n'était pas confinée aux tâches ouvrières mais s'étendait à tout le site.

Chez les travailleurs manuels potentiellement exposés, un excès de risque de mortalité par mésothéliome est observé dans les secteurs de l'industrie chimique (SMR = 293 [160-492]), de la production de métaux (SMR = 291 [145-520]) et de l'industrie ferroviaire (SMR = 352 [141- 725]). L'excès de risque concerne à la fois les travailleurs manuels (SMR = 863 [317-1 878]) et non manuels (SMR = 430 [173-885]) dans l'industrie de la production et de la distribution d'électricité, ainsi que dans le secteur du bâtiment (SMR respectifs égaux à 227 [168-302] et 260 [149-422]). Ce secteur est le seul dans lequel une surmortalité par asbestose est observée chez les travailleurs non manuels (SMR = 843 [102-3 043]). Dans la construction navale, les travailleurs manuels présentent un excès de risque de mortalité par mésothéliome (SMR = 475 [266-784]) et cancer du poumon (SMR = 141 [119-167]). La fréquence de ces deux causes de mortalité est également augmentée chez les travailleurs manuels du secteur de la fabrication de produits métalliques, mais seul l'excès de risque de cancer du poumon est significatif (SMR = 138 [119-158]).

La mortalité par cancer buccal est multipliée par neuf chez les travailleurs manuels de l'amiante (SMR = 938 [305-2 189]). Un excès de mortalité est également mis en évidence chez les travailleurs manuels dans les secteurs de la construction

ferroviaire (SMR = 390 [213-655]) et du bâtiment (SMR = 140 [101-189]), ainsi que dans la construction navale où il n'est pas significatif (SMR = 211 [96-400]). Ces résultats suggèrent une association entre l'exposition à l'amiante et le cancer buccal, ce qui mérite d'être examiné en prenant en compte les consommations d'alcool et de tabac ainsi que l'importance de l'exposition.

Si l'étude a permis, par son ampleur, d'inclure des secteurs d'activité dans lesquels les effectifs sont relativement réduits, elle présente en revanche la faiblesse de s'appuyer sur les données limitées d'un recensement ponctuel. Le recueil de l'histoire professionnelle aurait été nécessaire pour caractériser l'exposition en termes d'intensité et de durée. Les sujets avaient pu occuper un poste les exposant à l'amiante par le passé et l'avoir quitté à la date du recensement, ou avoir cessé leur activité professionnelle pour des raisons de santé. Le nombre de cas de décès par mésothéliome ($n = 351$) dans la population des hommes de moins de 65 ans qui étaient sans activité en 1991 ($n = 510\,681$) suggère que le poids de l'exposition à l'amiante est sous-estimé. De plus, l'activité professionnelle n'est pas l'unique source d'exposition à l'amiante. Enfin, au titre des agents cancérigènes, outre le tabac et l'alcool, il serait nécessaire de prendre en compte les co-expositions en milieu de travail, variables selon le secteur (nickel, cadmium, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.).

Publication analysée : Van den Borre L, Deboosere P. Enduring health effects of asbestos use in Belgian industries: a recordlinked cohort study of cause-specific mortality (2001-2009). *BMJ Open* 2015; 5: e007384.

doi: 10.1136/bmjopen-2014-007384

Interface Demography, Department of Sociology, Vrije Universiteit Brussel, Bruxelles, Belgique.

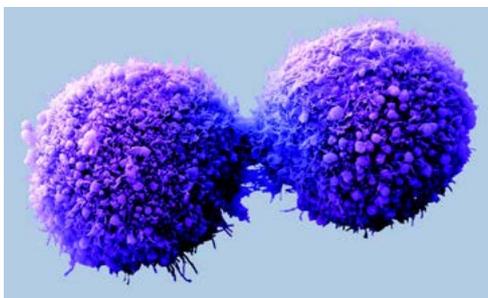
AGENT CANCÉROGÈNE ? ORGANISER LA RECHERCHE D'ARGUMENTS MÉCANISTIQUES À L'APPUI DE LA DÉCISION

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Les données de type mécanistique prennent de plus en plus d'importance dans l'évaluation du potentiel cancérigène des agents chimiques, physiques et biologiques. Cet article présente une nouvelle approche qui pourrait faciliter l'analyse de la littérature expérimentale et l'estimation du niveau de preuve qui s'en dégage.

Mechanistic data are increasingly used to assess the carcinogenic potential of chemical, physical, and biological agents. This article presents a new approach that could facilitate both analysis of the experimental literature and estimation of the level of evidence it provides.

Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a récemment publié une revue des agents cancérigènes pour l'homme (Volume 100 A-F des monographies) qui actualise les connaissances sur ces agents dont environ la moitié avait été classée dans le groupe 1 il y a plus de 25 ans. L'inflation des données mécanistiques a confronté les évaluateurs aux difficultés de les rassembler, les organiser et les synthétiser de la manière la plus utile possible, d'autant que les connaissances relatives à la cancérogenèse ont évolué. La notion d'agents, soit initiateurs, soit promoteurs, a laissé place à une conception moins compartimentée du processus de développement tumoral, dans laquelle les cancérigènes peuvent agir à plusieurs étapes *via* différents mécanismes entraînant diverses altérations de l'expression génique et de la signalisa-



tion cellulaire. Toutes les cellules cancéreuses présentent des altérations de ce type, qui sont les marques de l'action d'un agent cancérigène, quel qu'il soit. Le travail du Circ a permis de les rapporter à dix propriétés communément partagées par les agents du groupe 1. Cette liste de « caractéristiques clés » des agents cancérigènes pour l'homme (qui ne sont

pas des mécanismes d'action à proprement parler) pourrait permettre de systématiser l'analyse d'une littérature expérimentale souvent pléthorique. Ainsi, plus de 1 800 études sont disponibles pour le benzène et près de 3 900 le sont pour les polychlorobiphényles (PCB) – les deux exemples choisis par les auteurs de cet article pour illustrer la démarche proposée – et la plupart

de ces études rapportent des résultats pour de nombreux paramètres biochimiques et moléculaires

LES CARACTÉRISTIQUES DES AGENTS CANCÉROGÈNES

Les cancérigènes sont souvent des molécules électrophiles, qui cherchent à se lier à des donneurs d'électrons, formant des adduits à l'ADN ou à d'autres macromolécules cellulaires portant des sites nucléophiles (ARN, protéines, lipides). L'électrophilie peut être une caractéristique du composé parent (époxyde ou quinone par exemple) ou d'un métabolite (cas des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des nitrosamines, des aflatoxines et du benzène, qui deviennent réactifs après biotransformation).

La génotoxicité est une caractéristique habituelle des agents du groupe 1. Elle peut se manifester par des dommages à l'ADN (cassures de brins, ponts inter-brins, alkylation, etc.) ou par des mutations, qui surviennent généralement lors des tentatives de réparation de l'ADN. L'altération des capacités de réparation (propriété du cadmium et du formaldéhyde par exemple) ou l'induction d'une instabilité génomique, qui se manifeste parfois après plusieurs cycles de multiplications cellulaires (rayonnements ionisants, arsenic, cadmium) est la troisième caractéristique de la liste. Des données plus récentes montrent que la dérégulation de l'épigénome peut

affecter l'expression génique et la capacité de réparation de l'ADN, ce qui amène à considérer l'aptitude à produire des altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, modification des histones, expression de micro-ARN) comme une propriété des agents cancérigènes. Un cinquième trait fréquent des agents du groupe 1 est leur capacité à induire un stress oxydant (amiante, rayonnements ionisants, agents infectieux, etc.), l'attaque de l'ADN par des radicaux libres pouvant entraîner divers dommages. Étroitement liée au stress oxydant et également aspécifique, l'inflammation chronique, générée par des agents infectieux ou des fibres d'amiante par exemple, peut contribuer au développement d'un cancer en activant des voies extrinsèques comme intrinsèques. L'immunosuppression favorise la survie et la croissance de clones tumoraux qui auraient été éliminés par un système immunitaire compétent. La cancérigénicité de certains agents (comme le VIH ou la ciclosporine), qui ne

provoquent pas la transformation de cellules normales en cellules malignes, est essentiellement due à une immunosuppression profonde et persistante.

Les agents du groupe 1 peuvent aussi se caractériser par leur capacité à perturber la signalisation intracellulaire et l'expression des gènes par l'activation de protéines réceptrices (récepteurs nucléaires ou de surface) auxquelles ils se lient (cas des PCB et de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*para*-dioxine [TCDD]).

Des virus oncogènes de différentes familles (Epstein-Barr, hépatites B et C, papillomavirus, etc.) ont développé des stratégies visant à rendre immortelles les cellules de leurs tissus cibles en inhibant leur sénescence. L'immortalisation est la neuvième caractéristique retenue. La vie des cellules peut aussi être affectée par des agents qui entraînent la sécrétion de facteurs de croissance ou angiogéniques, ou qui inhibent l'apoptose, ce qui constitue le dernier élément de la liste.

APPLICATION PRATIQUE

Les études *in vitro* et *in vivo* concernant le benzène et les PCB ont été examinées dans l'objectif d'y trouver des modifications des paramètres biologiques soutenant les différents points de la liste. Cette recherche orientée aboutit à attribuer au benzène huit des caractéristiques clés d'un agent cancérigène, les PCB en possédant sept. Pour les deux agents, les groupes d'arguments mécanistiques peuvent être reliés en une représentation graphique globale du mécanisme cancérigène. L'entrée par l'électrophilie pour l'exposition au benzène ouvre ainsi sur la génotoxicité d'une part, sur le stress oxydant, d'autre part (auquel sont reliées l'altération de la réparation de l'ADN, la génotoxicité et l'immunosuppression), sur l'altération épigénétique en troisième lieu, et sur la liaison au récepteur intracellulaire AhR (*aryl hydrocarbon receptor*) en dernier. Ces voies interagissent pour déboucher sur l'événement final (prolifération d'un clone de cellules souches transformées) conduisant à la leucémie.

Cette nouvelle approche jette les bases d'une estimation plus structurée du niveau de preuve fourni par la littérature expérimentale. Elle peut aider à identifier un mécanisme

d'action complexe ou à mettre sur la piste d'une propriété à explorer par des études complémentaires. Elle peut également faciliter la mise en évidence d'écarts entre les résultats obtenus sur des cellules humaines et sur un autre matériel, qui nécessitent d'être expliqués. Par ailleurs, elle offre la possibilité de comparer le profil de différents agents en termes de similarité ou de différences dans le jeu des caractéristiques considérées.

Publication analysée : Smith M, Guyton K, Gibbons C, *et al.* Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 2015 ; 24 : [epub ahead of print].

doi: 10.1289/ehp.1509912

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

EXPOSITION RÉSIDENTIELLE AUX PESTICIDES ET CANCERS DE L'ENFANT : NOUVELLE MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Les résultats de cette nouvelle méta-analyse des études ayant examiné le risque de cancers pédiatriques en lien avec l'exposition résidentielle aux pesticides sont cohérents avec ceux de deux précédents travaux de même nature. Ils indiquent, notamment, une relation entre l'utilisation d'insecticides à l'intérieur des habitations et le risque de leucémie.

The results of this new meta-analysis of studies examining the risk of childhood cancers associated with residential pesticide exposure are consistent with those of two previous works of the same type. In particular, they indicate a relation between the use of insecticides inside the home and the risk of leukemia.

Les enfants peuvent être exposés à des pesticides en de multiples lieux et circonstances : à la maison, à la crèche puis à l'école, dans les établissements d'accueil et d'activités périscolaires, dans les parcs et jardins, sur les terrains de sport, etc. Les jeux au sol et le contact mains-bouche favorisent leur exposition, et l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques et métaboliques de détoxification augmente leur vulnérabilité. Sujet de préoccupation croissant, l'exposition chronique

des enfants à de faibles doses de pesticides génère une littérature tournée, notamment, vers le risque de cancer.

Deux méta-analyses publiées en 2010 et 2011 [1] indiquent un lien entre l'exposition résidentielle aux pesticides, plus particulièrement aux insecticides, et le risque de leucémie infantile. Cette nouvelle méta-analyse intègre des études publiées postérieurement tandis que d'autres, précédemment prises en compte, ont été écartées au cours du processus de sélection.

ÉTUDES INCLUSES

Deux auteurs ont individuellement passé en revue la littérature de langue anglaise publiée jusqu'en janvier 2014 pour en extraire 16 études épidémiologiques répondant aux critères d'inclusion dans cette méta-analyse. En particulier, l'exposition de la population devait être environnementale et banale (les études ayant inclus des sujets professionnellement exposés, habitant dans des fermes, résidant dans des zones d'agriculture intensive ou près de sites de dépôt de déchets dangereux ont été exclues). Par ailleurs, les résultats devaient être rapportés pour des familles de pesticides distinctes (insecticides, herbicides et fongicides). Les études ayant considéré l'exposition aux pesticides en général ou à des produits chimiques incluant les pesticides ont été écartées.

Les 16 études, toutes de type cas-témoins, avaient été publiées entre 1993 et 2012. Elles provenaient d'Amérique du Nord (10 études), d'Europe (trois études), et, pour les trois plus récentes, d'Australie et de Chine. Les taux de participation des cas éligibles allaient de 65 à 96 % et ceux des groupes témoins étaient du même ordre (61 à 99 %). La plus petite étude avait inclus 45 cas et la plus vaste 1 184, l'âge maximum allant de 9 à 19 ans. Neuf études étaient focalisées sur les hémopathies malignes, quatre sur les tumeurs cérébrales, et une rapportait des résultats sur ces deux types de cancers. Deux études avaient examiné l'influence de l'exposition aux pesticides sur l'incidence du néphroblastome pour l'une, et du neuroblastome pour l'autre.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Les données des études ont été regroupées par type de pesticide, lieu d'application (à l'intérieur ou à l'extérieur) et type de cancer en vue de réaliser plusieurs méta-analyses

stratifiées. Un modèle à effets aléatoires recommandé par le groupe MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) a été utilisé. Deux fenêtres d'exposition ont été

considérées, incluant ou pas la période de vie anténatale (et allant jusqu'à la date du diagnostic). Les résultats étant similaires, l'article présente ceux qui se rapportent à une exposition anté- et post-natale.

Ils mettent en évidence une association entre l'utilisation de pesticides à l'intérieur des habitations et le risque de cancer en général : *odds ratio* (OR) égal à 1,40 (IC₉₅ : 1,28-1,52). Cette association est supportée par une relation entre l'exposition aux insecticides et le risque d'hémopathies : OR = 1,46 (1,31-1,63) à partir des données de 11 études dans lesquelles l'exposition était due à l'utilisation d'insecticides par les parents, et OR = 1,46 (1,32-1,60) en incluant deux études supplémentaires ayant considéré les traitements de désinsectisation effectués par des professionnels. L'augmentation du risque de tumeurs cérébrales n'est pas significative (OR = 1,22 [0,83-1,81] pour une utilisation parentale d'insecticides et 1,11 [0,87-1,42] en ajoutant les données d'une cinquième étude tenant compte d'applications professionnelles). L'analyse par type d'hémopathie retrouve une association positive entre l'exposition aux insecticides et la leucémie (OR = 1,47 [1,26-1,72]) ainsi que le lymphome (OR = 1,43 [1,15-1,78]). Le premier méta-OR est fondé sur les données de sept études dont les résultats individuels sont cohérents ($I^2 = 30\%$) et le second sur les données de quatre études sans hétérogénéité observable ($I^2 = 0\%$), ce qui valide la mise en commun de leurs données. Pour les leucémies aiguës uniquement, l'*odds ratio* est égal à 1,59 (1,39-1,81). Le risque de cancer hématopoïétique, et en particulier de leucémie, tend à augmenter avec la fréquence d'application des insecticides : les OR respectifs sont de 2,04 (1,40-2,97) et 1,92 (1,27-2,89) dans les groupes les plus exposés (plus de 5 ou 10 applications par an selon les études, sur la base de quatre études pour toutes les hémopathies et de trois études pour la leucémie).

L'application d'insecticides à l'extérieur du domicile n'apparaît pas augmenter le risque de cancer pédiatrique. Les analyses indiquent en revanche une relation entre l'utilisation extérieure d'herbicides et le risque de leucémie (OR =

1,26 [1,10-1,44], à partir de cinq études, $I^2 = 0\%$). La valeur de l'estimation concernant le risque de lymphome (OR = 1,52 [1,02-2,37]) est faible, du fait du petit nombre d'études et de leur hétérogénéité relativement importante ($I^2 = 58,4\%$). Les données d'exposition aux fongicides ont été jugées trop limitées pour une méta-analyse.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées, en excluant les études ayant le plus de poids, celles dont les résultats se situaient aux extrémités de la gamme des *odds ratio*, ou celles qui avaient inclus des témoins recrutés en population hospitalière ou parmi les amis des cas. Ces analyses indiquent la robustesse de l'association entre l'exposition domestique aux insecticides et les cancers hématopoïétiques (en général et sous-groupes des lymphomes, leucémies et leucémies aiguës) ainsi que celle de l'association entre l'exposition aux herbicides et le risque de leucémie.

Les preuves épidémiologiques de ces associations potentiellement très importantes pour la santé publique doivent être renforcées, la littérature disponible étant encore limitée et composée d'études cas-témoins exposées aux biais de sélection, de restitution, et aux erreurs consécutives de classement. Le test d'Egger et la représentation graphique (*funnel plot*) appliqués à la sélection d'études retenues pour cette méta-analyse n'ont pas mis en évidence de biais de publication.

Publication analysée : Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136: 719-29.

doi: 10.1542/peds.2015-0006

Cancer Prevention Institute of California, Berkeley, États-Unis.

[1] *Environ Risque Sante*. 2011;10:8-9. 1

TRAFIC ROUTIER, BENZÈNE ET LEUCÉMIE INFANTILE : ÉTUDE GEOCAP

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Une influence de l'exposition au trafic routier sur le risque de leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant est mise en évidence dans cette étude française de grande ampleur. Les résultats concernant la région Ile-de-France, pour laquelle les données d'exposition au benzène étaient disponibles, suggèrent une responsabilité particulière de ce polluant.

The influence of road traffic exposure on the risk of childhood acute myeloblastic leukemia was highlighted in this large-scale French study. The results concerning the Ile-de-France region, for which benzene exposure data were available, suggest that this pollutant plays a particularly important role.

Une relation entre l'exposition au benzène et le risque de leucémie, de type myéloïde aiguë surtout, a été établie chez l'adulte professionnellement exposé. D'un niveau bien plus faible, l'exposition environnementale au benzène, qui est l'un des composants de la pollution induite par le trafic routier, pourrait augmenter le risque de leucémie de l'enfant. Avant ce travail français d'envergure nationale, quatre études avaient testé cette hypothèse, les concentrations atmosphériques de benzène étant estimées par des modèles de dispersion intégrant des paramètres tels que les conditions météorologiques, la vitesse du vent, la densité du trafic, la distance à la route la plus proche, la hauteur des immeubles

ou la largeur des rues. Trois d'entre elles ont mis en évidence une association entre l'exposition au benzène et la leucémie de l'enfant. Par ailleurs, les auteurs d'une récente méta-analyse de sept études ayant utilisé divers critères pour définir la proximité d'une route et la densité du trafic ont conclu à un possible lien entre l'exposition post-natale au trafic et la leucémie. Les données ne permettaient pas, toutefois, d'effectuer des analyses selon le type de leucémie, ce qui a été fait dans cette étude du programme GEOCAP (géolocalisation des cancers pédiatriques), dont l'objectif était d'examiner le rôle de différentes expositions environnementales dans la survenue des cancers pédiatriques.

POPULATION ET DONNÉES UTILISÉES

GEOCAP a inclus les 2 760 cas de leucémie diagnostiqués entre 2002 et 2007 chez des enfants de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine. Ces cas, rapportés sur le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE),



incluaient 2 275 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 418 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). La population témoin a été constituée par vagues de 5 000 enfants chaque année (population finale : 30 000 enfants), l'échantillonnage étant réalisé selon une procédure de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) qui a permis de construire un échantillon représentatif de la population nationale de moins de 15 ans en termes d'âge, de nombre d'enfants par foyer, de département de résidence et de caractéristiques démographiques et socio-économiques des communes. Les populations cas et témoins étaient comparables sur les caractéristiques suivantes : taille de la commune (nombre d'habitants, indicateur du niveau d'urbanisation), revenu médian et pourcentages d'ouvriers, de diplômés de l'enseignement supérieur et de propriétaires de leurs logements.

La géolocalisation des adresses (au moment du diagnostic pour les cas et de l'inclusion pour les témoins) reposait sur un système d'information géographique exploitant les données de l'Institut géographique national (IGN). Le géocodage était très précis (sur la base du numéro de la rue) pour 35 % des cas et 42 % des témoins et précis (sur la base de la voie) pour 19 % des cas et 23 % des témoins.

Pour estimer l'exposition au trafic routier, seules les voies de circulation importantes ont été considérées (voies de catégories 1 à 3 sur les 5 catégories du réseau routier). Deux indicateurs ont été utilisés : la distance entre la résidence et la route la plus proche et la longueur cumulée des tronçons routiers. Les enfants vivant à au moins 500 m d'une route ont été considérés exposés à une pollution atmosphérique de

fond et constituaient le groupe de référence. À l'opposé, ceux qui résidaient à une distance maximale de 150 m d'une route formaient le groupe le plus exposé à la pollution de proximité liée au trafic. La longueur totale des voies de circulation dans les limites de 150 m autour du domicile a été répartie en tertiles : moins de 256 m, de 257 à 308 m, et 309 m ou plus. Par ailleurs, l'exposition résidentielle à deux polluants atmosphériques – le dioxyde d'azote (NO₂) et le benzène – a été considérée. Les données (fournies par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie [Ademe]) couvraient l'ensemble du territoire pour le NO₂, alors qu'elles n'étaient disponibles que pour l'Île-de-France concernant le benzène (données du réseau Airparif). Cette région rassemblait 528 cas de leucémie (dont 425 LAL et 92 LAM) et 6 147 témoins.

INFLUENCE SUR LE RISQUE DE LAM

Les analyses statistiques ont été réalisées avec des modèles ajustés sur l'âge.

Ni la distance à la route la plus proche ni la longueur des tronçons routiers autour du domicile n'apparaissent associées au risque de LAL. Pour la LAM, une faible association est observée : l'*odds ratio* (OR) est égal à 1,2 (IC₉₅ : 0,9-1,5) en cas de présence d'une route importante dans les 150 m autour du domicile, et égal à 1,3 (1-1,8) dans le dernier tertile de longueur cumulée des routes dans le périmètre des 150 m. La relation entre la longueur des routes et le risque de LAM est linéaire, le risque augmentant de 20 % par augmentation de 300 m (OR = 1,2 [1-1,4] ; $p < 0,05$). L'exposition au NO₂ n'est pas associée au risque de LAL ni de LAM.

Des analyses stratifiées par groupes d'âges, périodes calendaires et tailles des communes, montrent la stabilité de ces résultats. Ils résistent également à un ajustement sur un indice de défaveur socio-économique, ainsi qu'à des analyses de sensibilité (exclusion des cas de trisomie 21 ayant un risque de LAM accru et exclusion des géocodages imprécis qui renforce l'association avec la LAM).

En Île-de-France, la longueur des routes dans un cercle de 150 m autour du domicile est significativement corrélée à la concentration atmosphérique de benzène ($r = 0,3$; $p < 0,001$). Un niveau de concentration supérieur ou égal à la valeur médiane annuelle (1,3 µg/m³) est associé à un excès de risque de LAM (OR = 1,6 [1-2,4] ; $p < 0,05$) mais pas de LAL (OR = 0,9 [0,7-1]). L'exposition au NO₂ est fortement corrélée à l'exposition au benzène ($r = 0,7$) mais n'apparaît pas associée au risque de leucémie : les *odds ratio* sont de 1,1 (0,6-1,7) pour la LAM et de 0,9 (0,7-1,1) pour la LAL quand la concentration atmosphérique est ≥ 35 µg/m³ (médiane annuelle).

En tenant compte à la fois de la longueur cumulée des tronçons routiers dans les 150 m autour du domicile et du niveau du benzène, l'association avec la LAM se renforce : l'OR est égal à 2,2 (1,1-4,7) pour une longueur des routes d'au moins 309 m et une concentration atmosphérique de benzène $\geq 1,3$ µg/m³ (conditions n'incluant que 20 cas de LAM). L'inclusion du NO₂ dans le modèle ne modifie pas l'estimation.

Ces résultats concernant la région Île-de-France suggèrent que l'association entre la LAM et l'exposition au trafic routier peut être en partie mise sur le compte du benzène.

Publication analysée : Houot J, Marquant F, Goujon S, et al. Residential proximity to heavy-traffic roads, benzene exposure, and childhood leukemia: The GEOCAP Study 2002-2007. *Am J Epidemiol* 2015; 182: 685-93.

doi: 10.1093/aje/kwww111

CRESS Equipe 7-INSERM U1153, Villejuif, France.

EXPOSITION AU BENZÈNE ET RISQUE DE LEUCÉMIE DE L'ENFANT : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Ce travail de revue et de méta-analyse de la littérature épidémiologique conforte l'hypothèse d'un lien entre l'exposition au benzène et la leucémie de l'enfant, en mettant en évidence des excès de risque pour différentes métriques d'exposition, plus marqués pour la leucémie aiguë de type myéloblastique.

This review and meta-analysis of the epidemiological literature confirms the hypothesis of an association between exposure to benzene and childhood leukemia. It shows excess risk for various exposure metrics, most marked for acute myeloid leukemia.

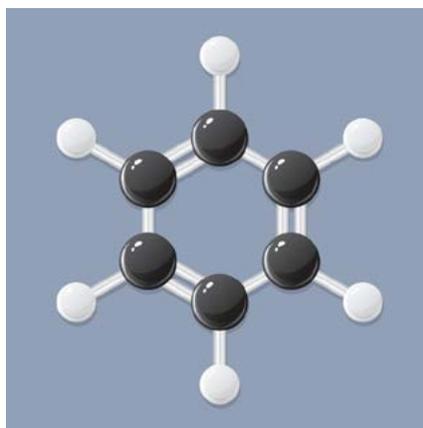
L'exposition anté- et post-natale au benzène peut être due à l'exposition professionnelle des parents, à l'utilisation domestique de produits contenant du benzène, à la proximité d'une station-service ou d'un garage automobile, ou encore à la pollution atmosphérique liée au trafic. Ces différentes sources d'exposition au benzène ont été considérées dans cette revue de la littérature sur la leucémie de l'enfant.

La recherche, dans plusieurs bases de données, d'articles publiés dans des revues à comité de lecture, a été effectuée indépendamment par deux auteurs, qui ont sélectionné les données les plus pertinentes à extraire pour différentes méta-analyses. Au total, 35 études répondant aux critères

d'inclusion ont été retenues, dont 17 ayant examiné l'effet de l'exposition professionnelle de la mère et/ou du père, trois études sur l'utilisation domestique de produits contenant du benzène, 12 études ayant estimé l'effet de l'exposition à la pollution liée au trafic, et trois études celui de la proximité résidentielle de stations-service. Toutes étaient de type cas-témoins, le nombre de cas exposés étant inférieur à 10 dans 15 études, d'une à plusieurs dizaines dans 12 autres, et d'une à plusieurs centaines dans les huit restantes. La plupart avaient pris en compte le sexe et l'âge comme facteurs d'appariement et/ou d'ajustement, et certaines avaient considéré la consommation de tabac et le statut socio-économique en tant que possibles facteurs de confusion.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE ET DOMESTIQUE

Les 20 études sur l'exposition professionnelle ou domestique au benzène, publiées entre 1987 et 2014, provenaient principalement d'Amérique du Nord ($n = 8$) et d'Europe ($n = 7$). L'exposition professionnelle avait été estimée sur la base des titres des postes successivement occupés (la probabilité et le niveau d'exposition étant déterminés par des experts ou par l'application de matrices emploi-exposition) ou, comme pour l'exposition domestique, par des questions sur le contact avec des produits contenant du benzène, des solvants et des produits pétroliers. Neuf études avaient ciblé la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et cinq autres étaient focalisées sur la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), plus rare mais aussi plus souvent létale,



pour laquelle un lien avec l'exposition professionnelle a été établi chez l'adulte. Cinq autres études portaient sur les leucémies en général et une dernière sur les hémopathies malignes (qui comptent une plus forte proportion de leucémies que de lymphomes). Des résultats concernant spécifiquement la LAL étaient disponibles dans cinq de ces études et une fournissait des résultats pour la LAM, portant respectivement à 14 et six le nombre d'études incluses dans les méta-analyses pour ces deux types de leucémie.

Seize études rapportaient un risque global plus élevé en cas d'exposition professionnelle des parents ou d'utilisation domestique de produits contenant du benzène (risque relatif [RR] supérieur à 1) et cet excès de risque était statistiquement

significatif dans huit études. Le RR combiné est égal à 1,96 (IC₉₅ : 1,53-2,52) et l'estimation ne change pas après exclusion de l'étude dans une population mixte d'hémopathies malignes. L'hétérogénéité n'est pas significative ($\chi^2 = 28,4$ %, $p = 0,08$). Les méta-analyses en fonction du type de leucémie aboutissent à un RR plus élevé pour la LAM (égal à 2,34 [1,72-3,18]) que pour la LAL (RR = 1,57 [1,21-2,05]), avec une hétérogénéité entre les études particulièrement faible pour la LAM ($\chi^2 = 2,08$ %, [$p = 0,84$] *versus* 24,7 % pour la LAL, [$p = 0,03$]). Les autres analyses montrent que le RR de leucémie (tous types confondus) est plus élevé pour une exposition de la mère (RR = 1,96 [1,39-2,78] à partir des données de 13 études) que pour une exposition du père (RR = 1,23 [1,07-1,41], 14 études). Par ailleurs, le RR est plus important quand c'est l'exposition professionnelle au benzène et pas aux solvants en général qui a été estimée

(pour l'exposition maternelle par exemple : RR = 1,71 [0,91-3,24] *versus* 1,17 [0,84-1,63]), et quand la fenêtre d'exposition considérée est la vie intra-utérine (RR = 2,06 [1,41-3,02]) par rapport à la pré-conception (définie comme la période précédant la naissance d'au moins deux ans : RR = 1,32 [0,84-2,08] pour une exposition maternelle), à la péri-conception (RR = 1,29 [0,97-1,71]) et à la période post-natale (RR = 1,51 [0,99-2,3]). Enfin, l'ajustement sur le tabagisme ou un indicateur du statut socio-économique (respectivement huit et 13 études) renforce l'association, le RR étant alors égal à 1,94 (intervalle de confiance allant de 1,3 à 2,9 avec l'ajustement sur le tabagisme et de 1,5 et 2,51 avec l'ajustement sur le statut socio-économique).

Les tests d' Egger et de Begg, ainsi que le *funnel plot*, ne mettent pas en évidence de biais de publication.

EXPOSITION AU TRAFIC ET PROXIMITÉ D'UNE STATION-SERVICE

Neuf des 12 études passées en revue avaient été réalisées en Europe et les quatre autres provenaient d'Amérique du Nord. Cinq avaient utilisé des indicateurs d'exposition relativement simples (densité du trafic à proximité de la résidence) et les sept autres une méthode de mesure ou de modélisation de la pollution. Le risque relatif combiné est égal à 1,48 (IC₉₅ : 1,1-1,99, ; $\chi^2 = 27,5$ %, $p < 0,01$). Comme précédemment, il est plus important pour la LAM (RR = 2,07 [1,34-3,2] à partir de quatre études sans hétérogénéité) que pour la LAL (RR = 1,49 [1,07-2,08] à partir de sept études avec une hétérogénéité significative [$p = 0,02$]). Il est également plus élevé quand la méthode d'évaluation de l'exposition est plus fine que la densité du trafic (RR = 1,70 [1,16-2,49] *versus* 0,97 [0,82-1,15]), quand c'est l'adresse au moment du diagnostic qui est utilisée (RR = 1,46 [1,03-2,08] *versus* 0,92 [0,73-1,17] pour l'adresse de naissance) et dans les études américaines (RR = 2,02 [1,2-3,38] *versus* 1,35 [0,95-1,93] pour les études européennes). La proximité d'une station-service n'est pas associée à une augmentation significative du risque de leucémie (RR = 1,59 [0,7-3,62], à partir de trois études).

Le *funnel plot* suggère la possibilité d'un biais de publication pour les sept études sur la pollution atmosphérique, mais la représentation s'équilibre après exclusion de la plus vaste et les tests de Begg et d'Egger ne sont pas parlants.

D'autres biais grèvent cette littérature, qui découlent en particulier de l'évaluation indirecte et rétrospective de l'exposition. De plus, d'autres agents toxiques et possiblement cancérigènes co-existent avec le benzène dans l'environnement chimique professionnel et domestique, comme dans

le mélange de polluants atmosphériques. La probabilité que le benzène soit responsable des associations observées est toutefois renforcée par le fait que ces associations sont retrouvées pour différentes situations d'exposition, ainsi que par l'existence de données expérimentales et mécanistiques soutenant la plausibilité d'un effet leucémogène.

À la lumière de cette revue de la littérature, il apparaît important d'affiner l'évaluation de l'exposition pour la focaliser sur le benzène, de distinguer chaque type de leucémie, et d'étudier plus particulièrement le rôle de l'exposition *in utero*.

Publication analysée : Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, Rader G, Steinmaus C. Parental, *in utero*, and early-life exposure to benzene and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1-14.

doi: 10.1093/aje/kwv120

Office of environmental health hazard assessment, Oakland, États-Unis.

BRASSAGE DE POPULATION ET LEUCÉMIE INFANTILE : ÉTUDE NATIONALE SUISSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

L'hypothèse d'un lien entre le brassage de population et la leucémie infantile n'est pas soutenue par les résultats de cette vaste étude dans la population suisse. Ils suggèrent au contraire que l'accroissement démographique dans les zones urbaines s'accompagne d'une diminution du risque.

The hypothesis of a link between population mixing and childhood leukemia is not supported by the results of this huge study of the Swiss population. On the contrary, they suggest that population growth in urban zones is associated with decreased risk.

Le brassage de population a été proposé en 1988 par Kinley comme explication à l'excès de cas de leucémie infantile alors observé autour des centrales nucléaires britanniques de Dounreay et Sellafield. Selon cette hypothèse, l'afflux de travailleurs dans ces zones géographiquement isolées aurait généré des foyers épidémiques locaux à l'origine de ces cas, l'agent infectieux cancérigène restant à identifier.

Plusieurs études épidémiologiques, de type écologique principalement, ont été réalisées par la suite en différents lieux pour tester l'hypothèse de Kinley. Les indicateurs du brassage de population utilisés étaient l'accroissement démogra-

phique, le niveau d'immigration ou la diversité d'origine des immigrés. Une récente méta-analyse des études fondées sur l'accroissement démographique a conclu à une association positive entre l'incidence de la leucémie infantile et le brassage de population en zone rurale seulement. Les auteurs de ce nouveau travail ont cherché à savoir si cette conclusion s'appliquait à la Suisse. Leur investigation se distingue des précédentes par son ampleur, l'utilisation de données individuelles et des trois critères de mesure du brassage de population, ainsi que par la prise en compte d'expositions environnementales et d'indicateurs du statut socio-économique en tant que facteurs de confusion potentiels.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

La population de départ était celle de tous les enfants âgés de moins de 16 ans lors des recensements de 1990 et de 2000. Leurs données de suivi individuelles ont été obtenues de la Cohorte nationale suisse (CNS), une plateforme de recherche longitudinale qui relie les informations issues des recensements aux registres de mortalité et des mouvements migratoires. Le registre suisse des cancers de l'enfant a permis d'identifier 536 cas incidents de leucémie diagnostiqués entre la date du premier recensement et le 31 décembre 2008 dans cette population de 2 128 012 sujets, après exclusion de 1 249 enfants ayant eu un cancer avant l'entrée dans la cohorte. L'âge médian à l'entrée était de 6,6 ans et la durée médiane du suivi (qui prenait fin à la date du diagnostic, du décès, de l'émigration, du 16^e anniversaire ou du 31 décembre 2008) était de 8,1 ans. Trois critères sanitaires ont été considérés pour l'analyse : tous les cas de leucémie, ceux de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) seulement ($n = 429$), et tout type de leucémie chez l'enfant de moins de cinq ans ($n = 147$).

L'exposition au brassage de population a été mesurée à l'échelon de la municipalité, qui représente la plus petite unité administrative en Suisse, sur la base des informations collectées au moment du recensement. Pour les enfants nés après 1984, enregistrés à deux reprises dans la population de moins de 16 ans, l'exposition a été mise à jour avec les données du second recensement. Les trois indicateurs considérés (croissance démographique, niveau d'immigration et diversité d'origine des immigrés) se référaient aux mouvements de populations au cours des cinq années précédant la date du recensement. La classification de l'Office statistique fédéral en quatre catégories d'urbanisation a été utilisée pour répartir les 2 584 municipalités en 1 664 municipalités rurales et 920 urbaines (groupe incluant les trois premières catégories d'urbanisation). Le brassage de population tendait à être plus important en zone urbaine que rurale et d'ampleur similaire pour les périodes 1985-1990 et 1995-2000, sauf pour la croissance démographique qui était plus élevée au cours de la seconde (26 % versus 6 %).

Pour chacun des indicateurs, cinq niveaux d'exposition ont été déterminés (correspondant aux quintiles de la distribution) et les *hazard ratio* (HR) ont été calculés en référence au premier quintile, pris pour référence. Les modèles étaient ajustés sur l'exposition résidentielle à la pollution liée au trafic (simplement estimée sur la base de la distance à une route à grande circulation), au rayonnement ionisant d'ori-

gine terrestre et cosmique et au champ électromagnétique (sur la base de la puissance des radiotransmetteurs et de la distance à une ligne à haute tension). Ont également été pris en compte le niveau d'études du chef de famille, la valeur du logement, sa densité d'occupation, ainsi qu'un indice du niveau socio-économique du quartier d'habitation.

RÉSULTATS

L'accroissement démographique est inversement lié au risque de leucémie dans la population totale (HR dans le dernier quintile = 0,68 (IC₉₅ : 0,52-0,88)). Les analyses stratifiées selon le niveau d'urbanisation retrouvent une association négative pour les municipalités urbaines (HR = 0,59 [0,43-0,81] toujours dans le dernier quintile) tandis qu'il n'existe pas d'association en zone rurale (HR = 1,11 [0,65-1,89]). Toutefois, le test d'interaction ne montre pas d'effet significatif du niveau d'urbanisation sur l'association entre l'accroissement démographique et le risque de leucémie ($p = 0,271$). Les résultats sont globalement similaires dans la sous-population des LAL et dans celle des enfants de moins de cinq ans.

Une association négative entre le niveau d'immigration et la leucémie est par ailleurs mise en évidence, avec des *hazard ratio* dans la dernière catégorie d'exposition égaux à 0,60 (0,41-0,87) en zone urbaine et 0,61 (IC₉₅ : 0,30-1,21) en zone rurale pour la LAL. Les HR sont proches de 1 pour les leucémies avant cinq ans. Dans cette sous-population uniquement, une influence de la diversité d'origine des immigrants est observée en zone rurale, mais l'excès de risque estimé, assorti d'un intervalle de confiance large, n'est pas significatif (HR = 1,39 [0,30-6,50] dans le dernier quintile).

Dans leur ensemble, ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'un rôle du brassage de population dans la leucémie infantile. En l'absence de définition univoque du brassage, cette hypothèse est difficile à tester. Les auteurs estiment que l'utilisation de plusieurs critères, permettant de capturer différents aspects du mouvement de population, est préférable à la référence unique à l'accroissement démographique. Celui-ci peut, par exemple, être faible, si le départ des habitants d'une commune compense à peu près l'afflux d'immigrés. La difficulté réside plus fondamentalement dans le fait que le facteur étiologique présumé est un agent infectieux encore inconnu. Or, ce qui est observé est le brassage, pas l'épidémie. La circulation variable de l'agent infectieux peut expliquer des résultats contradictoires entre études réalisées en différents lieux et époques.

Publication analysée : Lupatsch JE, Kuehni CE, Niggli F, Amman RA, Egger M, Spycher BD. Population mixing and the risk of childhood leukaemia in Switzerland: a census-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 1287-98.

doi: 10.1007/s10654-015-0042-5

Institute of social and preventive medicine (ISPM), University of Bern, Suisse.

MALADIES INFECTIEUSES EN LIEN AVEC L'ENVIRONNEMENT

François Bricaire*

France Wallet**

* Service des Maladies infectieuses et tropicales - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

** Service des Études médicales

Les très nombreux aspects qui touchent à l'environnement rendent compte de modifications des pathologies infectieuses. Anticiper pour mieux prendre en charge est donc essentiel, agir sur les divers facteurs responsables d'effets négatifs sur notre environnement est fondamental. Source fréquente d'inquiétude pour les populations, ces risques infectieux émergents doivent sans doute être appréhendés dans nos sociétés modernes avec méthode, souplesse, dans un calme médiatique, à l'instar de ce que sont devenues les prévisions météorologiques.

C'est sans doute un truisme que de dire que l'homme évolue en permanence dans un environnement où il dépend en particulier des conditions climatiques qui l'entourent et où il côtoie un monde animal avec qui il partage un grand nombre d'agents infectieux, bactériens, viraux et parasitaires. L'importance de ce fait oblige à tenir compte de tout ce qui concerne et qui peut modifier chacun de ces constituants.

Un bref historique

Depuis toujours, les êtres vivants sont soumis à l'agression d'agents infectieux, qu'il s'agisse de bactéries ou de virus le plus souvent, de parasites ou de champignons moins souvent. Ces agressions, quoi que l'on fasse, perdurent et perdureront pour une raison simple : les agents infectieux sont des êtres vivants, qui ont un objectif : survivre, quels que soient les moyens mis en place pour lutter contre eux. Ils s'adaptent donc en se modifiant, en résistant pour contrer nos moyens de défense, aussi bien personnel, avec notre système immunitaire, que, et surtout, les moyens de combats externes qu'on leur oppose, tels que les médicaments anti-infectieux, ou les produits chimiques en général. Charles Nicolle, pastorien célèbre, écrivait déjà en 1930 sur le risque permanent des maladies infectieuses, mais aussi sur leurs dynamiques, avec leur apparition, leur régression, leurs modifications d'expression, leur sévérité...

Aussi, si pendant très longtemps les infectiologues ont conçu les maladies infectieuses comme la résultante du combat entre l'hôte (l'homme) et l'agresseur (un micro-organisme), il est aujourd'hui admis qu'au-delà de ce duel existe un troisième élément, fondamental, trop longtemps négligé : l'environnement au sens large du terme [1]. Mais lorsque l'on parle de micro-organismes comme agent responsable d'infection, on doit impérativement évoquer les réservoirs qui les hébergent, les éventuels transmetteurs ou vecteurs, tels que les insectes, tous ces éléments pouvant varier dans l'environnement et ses modifications.

Peut-on prédire l'émergence d'une maladie infectieuse ?

L'émergence d'une maladie infectieuse sera la résultante de modifications sans doute complexes et multiples mais qui aboutissent principalement à des modifications portant sur les trois éléments précédemment évoqués : l'hôte, les micro-organismes (bactérie, virus...), l'environnement.

On conçoit la complexité qui préside à l'émergence d'un phénomène infectieux et donc l'imprévisibilité très grande qui en découle pour tous ceux qui tentent de prédire la survenue d'une épidémie et ses principales caractéristiques. Même si plusieurs des facteurs à l'origine d'une infection sont connus ou repérables (connaissance de l'agent infectieux avec sa virulence, de ses capacités de mutation, des vecteurs avec leur capacité d'adaptation, des réservoirs avec leur caractéristiques, le tout dans des environnements aux variations analysables), trop de variables et d'inconnues existent. Il est donc à ce jour impossible de prétendre faire des prévisions fiables en ce domaine.

Ceci doit obliger à la modestie d'abord, puis à devoir s'organiser pour faire au mieux, dans ce prévisionnel : gérer les moyens d'action et de lutte, réduire au maximum les conséquences d'une épidémie et répondre aux exigences d'une société moderne qui tolère mal les insuffisances de la science dans ce domaine. Approcher au mieux tout ce qui tourne autour de l'émergence est donc essentiel [2]. « Se faire battre est excusable, se faire surprendre est impardonnable » disait Napoléon.

Facteurs d'émergence

Les principaux facteurs d'émergence des maladies infectieuses connus à ce jour sont :

- **les activités humaines.** Les exemples sont nombreux en commençant par les pratiques agricoles, les changements démographiques et sociétaux et notamment l'augmentation de la population urbaine et les déplacements humains :
 - les pratiques agricoles au sens large sont des sources d'émergence de pathogènes [3] : déforestation, moyen de production, conditions d'élevage, conditionnement des produits, etc. L'émergence de l'ulcère de Buruli en Guyane française en est un exemple [4],
 - notre société mondialisée se déplace de plus en plus. La rapidité des transports facilitent à priori les implantations d'agents infectieux potentiellement partout dans le monde,
 - l'exode rural et l'urbanisation [5] favorisent les contacts humains et animaux donc l'émergence et la transmission d'agents infectieux. Les migrations, conséquence de conflits, de guerres ou de catastrophes naturelles, accroissent les risques dus aux déplacements : migrations humaines et animales. Il faut ajouter bien sûr tout ce qui risque d'aggraver la précarité et la pauvreté qui en découle.

Les conséquences de ces activités sont parfois difficiles à prédire. Dans le cas de la construction de barrages, modifiant localement le climat, l'évolution des réservoirs de germes et le mode de vie des populations ont parfois des conséquences opposées. Si la construction du barrage d'Assouan, en Egypte, a entraîné une augmentation des bilharzioses chez les agriculteurs égyptiens dans les années suivant la mise en eau du barrage, suivie d'infections par le virus de l'hépatite C transmis par des seringues mal stérilisées, utilisées pour traiter les malades atteints de bilharziose, l'exemple du barrage des trois gorges en Chine montrerait une diminution de ce type d'infection par modification de la distribution de l'hôte intermédiaire [6]. Une bonne prise en compte des conséquences potentielles ainsi qu'un suivi sont indispensables lors de la construction de tels ouvrages et le barrage de Nam Theun II au Laos en est un bel exemple [7] ;

- **la précarité des conditions sanitaires et les défaillances des systèmes de santé.** Le relâchement des règles d'hygiène est souvent observé. Il est ici encore une conséquence obligée des guerres et des catastrophes naturelles. L'organisation des systèmes de soins en fonction des régions, des possibilités ou des volontés politiques des pays, l'accès aux vaccinations, aux possibilités de traitement module le risque infectieux et les capacités de réactivité à l'encontre du phénomène épidémique. L'infection de 2014-2015 à virus Ebola en Afrique de l'Ouest a parfaitement illustré les insuffisances des systèmes de soins des pays concernés (Guinée, Libéria, Sierra Léone) [8] ;

- **la plasticité des agents infectieux** leur permettent une constante adaptation (phénomène de résistance, de pathogénicité, de meilleur adaptation au vecteur), déterminée le plus souvent par des facteurs environnementaux. Le phénomène de l'antibiorésistance en est une des manifestations inquiétantes notamment pour la thérapeutique [9]. Même si de nouvelles voies de traitement sont en cours de recherche [10], l'arrivée en 2016 de cas de bactérie ultrarésistante aux États-Unis est inquiétant [11]. À la suite du rapport Carlet de 2015 [12], le gouvernement a lancé un programme interministériel visant à maîtriser l'antibiorésistance lors de la semaine mondiale 2016 pour un bon usage des antibiotiques ;
- **les variations climatologiques** quelle qu'en soit la nature ont aussi un rôle. Les modifications de la température, de l'humidité et des vents, les événements extrêmes, l'ensemble de la végétation et de façon générale les paysages, favorisent les variations épidémiologiques des maladies infectieuses, leur émergence, leur expression, leur gravité, leur possibilité évolutive, etc. Le réchauffement est un élément fondamental source de modifications dans la multiplication des germes, l'implantation ou la disparition d'autres, directement ou par des variations des réservoirs animaux ou des vecteurs de transmission [13, 14]. De nombreux exemples de maladies parasitaires sensibles aux paramètres climatiques existent avec évolution de leur extension géographique (paludisme, filariose, leptospirose...);
- **la vulnérabilité de l'hôte.** Des interactions fortes existent entre contacts infectieux, propriétés de l'agent et vulnérabilité de l'hôte. Sa place est encore mal connue et trop souvent traitée sous l'aspect des nouveaux traitements, de plus en plus nombreux, puissants et répandus, qui modifient nos capacités immunitaires. La place du microbiote et de ses interactions avec la santé, y compris en thérapeutique, commence à émerger [15, 16].

On peut encore ajouter à cette liste incomplète le risque induit par la possibilité d'actes terroristes : si ce risque bioterroriste est sans doute faible, il existe et doit être pris en compte dans notre environnement politique.

L'analyse de ces facteurs montre bien l'importance du rôle de l'environnement et la responsabilité de l'homme en particulier dans l'extension d'un risque infectieux émergent.

Quelques exemples de maladies infectieuses émergentes

Sans vouloir être exhaustif, l'actualité récente a illustré quelques pathologies infectieuses émergentes ainsi que des nouveaux enjeux liés à ces pathologies :

- **les arboviroses** : température, climat humide, capacité de développement des moustiques vecteurs, existence d'une population plus ou moins réceptive rendent compte de l'épidémiologie de ces infections : *Dengue*, *chikungunya* dans l'Océan Indien puis en Asie, infection à virus *West-Nile* en Amérique du Nord, *Zika* actuellement en Amérique du Sud, Centrale, aux Antilles puis maintenant en Asie, pathologie déclarée « urgence de santé publique de portée mondiale » par l'OMS dès février 2016, du fait des graves complications notamment pour les femmes enceintes, avec des anomalies du développement cérébral de l'enfant ou des syndromes de Guillain-Barré [17]. On assiste actuellement à une augmentation des territoires géographiques où peuvent s'implanter les moustiques de type *aedes* (*aegypti*, *albopictus*, etc.) capables de transmettre plus ou moins efficacement ces arbovirus ;
- **les virus respiratoires**, ceux de la grippe notamment. D'origine aviaire, ces virus se recombinent et se développent de base chez les oiseaux sauvages, avec des conséquences économiques potentiellement importantes pour les agriculteurs (transmission aux volailles). De là, ils s'adaptent plus ou moins aisément à diverses espèces animales dont l'homme. En fonction du type d'élevage, sans doute aussi des migrations, la grippe peut émerger, donner une épidémie, voire une pandémie. Les possibilités de s'adapter aux récepteurs du système respiratoire de l'homme conditionnent alors en partie un risque épidémique ou pandémique ;
- les équipements de plus en plus nombreux et variés peuvent être source de développement de pathogènes. Après l'implication des tours aéroréfrigérantes dans le **développement des légionnelles**, de nombreux autres équipements sont pointés du doigt, comme les brumisateurs [18] ou les appareils à pression positive continue utilisées par les personnes souffrant d'apnées du sommeil [19] ;

- **des nouvelles modalités de transmission des maladies.** La découverte de la persistance de virus (Ebola, Zika) dans le sperme transforme ces maladies en véritables maladies sexuellement transmissibles [20-21];
- **la transmission, heureusement rarissime, de cellules cancéreuses** à partir du micro-organisme infectant [21].

Ceci ne fait que confirmer l'importance de notre environnement dans le risque de voir survenir une maladie infectieuse. Au-delà de leur fréquence ou de leur expression, ces variations potentielles en infectiologie peuvent aussi faire varier les éléments comme la mortalité. Des variations climatologiques peuvent modifier les fréquences de mortalité entre l'hiver et l'été ; ainsi pourrait-il en être de la grippe.

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

Références

1. Bricaire F, Saldman F. *Les nouvelles épidémies comment s'en protéger ?* Flammarion 2009, Paris.
2. Desenclos J.C, De Valk H. Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspect épidémiologique, déterminants et préventions. *Médecine et maladies infectieuses* 2005-35-2-49-61, EMC, Elsevier Masson 2005, Paris.
3. Buisson Y, Marié J.L, Davoust B. Ces maladies infectieuses importées par les aliments. *Bulletin de la société de pathologies exotiques* 2008 ; 101 : 343-7.
4. Morris AL, Guégan JF, Andreou D, *et al.* Deforestation-driven food-web collapse linked to emerging tropical infectious disease, *Mycobacterium ulcerans*. *Sci Adv* 2016 ; 2(12) :e1600387. eCollection 2016.
5. Mc Michael A.J. The urban environment and health in a world of increasing globalisation issue for developing countries. *Bull World health organization* 2000 – 78 n°2.
6. Zhou YB, Liang S, Chen Y, Jiang QW. The Three Gorges Dam: Does it accelerate or delay the progress towards eliminating transmission of schistosomiasis in China? *Infect Dis Poverty* 2016 ; 5(1) : 63.
7. Wallet F, Sicard D, Brey P, Lambrozo J. Health impact of Dams: lessons from a case study. *Environ Risque Sante* 2016 ; 15 : 1-7.
8. Jacobsen KH, Aguirre AA, Bailey CL, *et al.* Lessons from the Ebola Outbreak: Action Items for Emerging Infectious Disease Preparedness and Response. *Ecohealth* 2016 ; 13(1) : 200-12.
9. World Health Organization, antimicrobial resistance, global report on surveillance, 2014.
10. World Health Organization, antimicrobial resistance, global report on surveillance, 2017.
11. McGann P, Snesrud E, Maybank R, *et al.* *Escherichia coli* Harboring mcr-1 and blaCTX-M on a Novel IncF Plasmid: First Report of mcr-1 in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60(7) : 4420-1.
12. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble sauvons les antibiotiques, rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, juin 2015.
13. Escobar LE, Romero-Alvarez D, Leon R, *et al.* Declining Prevalence of Disease Vectors Under Climate Change. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 39150.
14. Rossati A. Global warming and its health impact. *Int J Occup Environ Med* 2017 ; 8 : 7-20.
15. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, *et al.* Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health.* 2016 ; 136(4) : 213-24.
16. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice, *Gut* 2017 ; 0 : 1-12.

17. Oussayef NL, Pillai SK, Honein MA, et al. Zika Virus -10 Public Health Achievements in 2016 and Future Priorities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017 ; 65(52) : 1482-8.
18. HCSP, Risques sanitaires liés aux systèmes de brumisation d'eau rapport du Groupe de travail, juin 2011.
19. InVS, Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2015, publié le 29/06/2016.
20. Sow MS, Etard J.F., Baize S., et al. New Evidence of Long-lasting Persistence of Ebola Virus Genetic Material in Semen of Survivors. *Journal of Infectious Diseases*, 2016 ; 214(10) : 1475-6.
21. Moreira J, Peixoto TM, Machado de Siqueira A, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2017 Jan. pii: S1198-743X(16)30659-0.
22. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Agudelo CA, et al. Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host. *N Engl J Med* 2015 ; 373(19): 1845-52.

FAIRE FACE À LA MONTÉE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue une menace sanitaire majeure au niveau international. En novembre 2013, des représentants de toutes les parties prenantes (communauté scientifique, décideurs politiques, autorités de santé publique, agences réglementaires, industrie pharmaceutique) se sont réunis pendant quatre jours à Barcelone pour débattre de ce problème et engager des solutions. Cet article rend compte des échanges qui ont eu lieu.

Bacterial resistance to antibiotics has become a major international health threat. In November 2013, representatives from all the stakeholders (the scientific community, policy makers, public health authorities, regulatory agencies, and the pharmaceutical industry) met in Barcelona for four days to discuss the problem and find solutions. This article is a summary of the conversations.

Au cours de la dernière décennie, à la fois la proportion et le nombre d'espèces de bactéries pathogènes multirésistantes ont augmenté de manière très importante. Le problème de la résistance aux antibiotiques dépasse la simple préoccupation d'ordre médical pour devenir une menace de santé

publique globale. Les causes de ce problème sont connues, les moyens permettant de le circonscrire également. L'appel à une mobilisation massive de toutes les parties prenantes en vue d'une action concertée est en revanche nouveau.

METTRE FIN À L'USAGE IMMODÉRÉ DES ANTIBIOTIQUES

L'acquisition d'une résistance à un agent antibactérien, par mutation du matériel génétique bactérien ou transfert de plasmide incluant des gènes de résistance d'une bactérie à l'autre, ne nécessite pas forcément la présence de cet agent. En revanche, il est nécessaire que la population bactérienne y soit exposée pour qu'une colonie d'individus résistants émerge et prolifère. Cette pression de sélection à la source du problème est due à l'utilisation abusive ainsi qu'au mésusage des antibiotiques.

L'utilisation massive d'antibiotiques comme promoteurs de croissance pour les animaux d'élevage, mais aussi à titre prophylactique ou pour traiter des infections, a été la première pratique en cause débattue à Barcelone. Quatre types d'actions peuvent limiter l'émergence de bactéries résistantes dans la filière de production animale et leur dissémination dans la chaîne alimentaire : bannir les usages non thérapeutiques des antibiotiques, améliorer la biosécurité des exploitations (en s'appuyant sur des stratégies alternatives à l'utilisation d'antibiotiques pour optimiser les conditions d'hygiène), développer des programmes éducatifs à destination des exploitants et des vétérinaires, et relier et harmoniser entre eux les systèmes de surveillance de l'antibiorésistance existants pour les animaux et l'homme. De plus, les molécules devenues extrêmement précieuses pour

la santé humaine devraient être réservées à cet usage. Une liste d'agents antimicrobiens essentiels a été dressée à ce titre par l'Organisation mondiale de la santé, mais elle ne fait pas l'objet de contraintes réglementaires.

La surconsommation d'antibiotiques dans la population générale est la deuxième raison de la situation actuelle. Elle est due à des prescriptions inappropriées, mais aussi à la disponibilité de médicaments contenant des antibiotiques en vente libre et à l'auto-médication, qui reflètent le faible niveau d'alerte des populations vis-à-vis de la menace que représente l'antibiorésistance. Outre l'intensification du discours promouvant une utilisation rationnelle des antibiotiques, d'autres mesures devraient être appliquées, comme une révision des recommandations de prescription pour les antibiotiques locaux, un suivi plus actif des données de prescription et de consommation, ainsi que le renforcement des programmes de surveillance locale de l'antibiorésistance. Par ailleurs, des facteurs particuliers aux pays en développement, qui contribuent à l'émergence de résistances, doivent être considérés : activité pharmacologique insuffisante de certaines molécules (ce qui inclut le problème de la contrefaçon de médicaments), traitements sous-dosés en vente libre, analyses de laboratoire insuffisantes et faible niveau sanitaire et d'hygiène contribuant à la prolifération et à la

propagation de micro-organismes résistants. Leur diffusion potentielle à distance est favorisée par le commerce alimentaire mondial et les voyages internationaux.

Les établissements de soins réunissent toutes les conditions favorables à l'émergence et à la dissémination de bactéries résistantes : pression antibiotique élevée, afflux d'espèces pathogènes variées et leur co-existence permettant le transfert horizontal de gènes de résistance. L'importance du combat que les hôpitaux doivent mener (plan de lutte contre l'antibiorésistance, contrôle des infections à bactéries multirésistantes) et les différences marquées concernant la consommation d'antibiotiques d'un établissement à l'autre dépendent en partie de facteurs externes : types de pathologies qui y sont traitées, entrées de patients porteurs de bactéries résistantes d'origine communautaire ou transferts de patients provenant d'autres établissements.

Les effluents hospitaliers contribuent à la dissémination de résidus médicamenteux dans l'environnement, ce qui appelle l'amélioration des systèmes d'assainissement et de décontamination à la source. L'accumulation de molécules antibiotiques dans l'environnement est, plus généralement, liée à leur consommation massive, qu'elle concerne l'homme ou l'animal. La pression antibiotique exercée sur l'environnement en fait un gigantesque réservoir de gènes de résistance. Les stations de traitement des eaux usées constituent un « point chaud » de leur transfert horizontal et de la co-sélection de déterminants génétiques conférant la résistance à plusieurs molécules (antibiotiques, biocides, désinfectants, détergents, métaux lourds, autres polluants). La législation actuelle de l'eau, focalisée sur la présence de certains micro-organismes indicateurs de sa qualité, ne tient pas compte de ce problème.

AMÉLIORER LES MOYENS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Le groupe d'experts a pointé le manque d'harmonisation des pratiques de laboratoire utilisées pour tester la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique donné, ce qui guide la stratégie thérapeutique, permet d'administrer au patient un traitement efficace et réduit le recours à des antibiotiques à large spectre, limitant en conséquence l'émergence de résistances. Au niveau international, deux institutions, l'une européenne, l'autre états-unienne, établissent officiellement les seuils permettant de catégoriser une bactérie en « sensible » ou « résistante ». Des divergences existent, généralement subtiles, mais parfois significatives pour certaines classes d'antibiotiques, reflétant des différences en termes de critères utilisés, mais aussi de liens d'intérêts au sein des deux institutions. De plus, de nombreuses organisations nationales produisent leurs propres seuils et recommandations thérapeutiques, ce qui accentue la confusion. Outre le besoin de standardisation, le développement de méthodes

permettant la détection rapide de mécanismes de résistance est souhaité.

Le groupe réuni à Barcelone a par ailleurs appelé à une relance urgente des programmes de recherche et développement de nouveaux médicaments antibactériens, abandonnés par l'industrie pharmaceutique pour diverses raisons (difficultés scientifiques, lourdeur réglementaire, manque de rentabilité des investissements). Le coût économique actuel du traitement des infections multirésistantes est estimé, pour l'Europe, à environ 1 500 millions d'euros par an (en incluant les coûts indirects de perte de productivité). Les perspectives étant l'allongement des durées d'hospitalisation et l'augmentation de l'utilisation de traitements de dernier recours, ne pas allouer les moyens nécessaires à la production de nouvelles solutions thérapeutiques est un mauvais calcul à long terme.

COMMENTAIRES

L'article de Roca *et al.* rapporte les discussions d'un colloque européen destiné à mobiliser toutes les parties prenantes de la société pour la lutte contre l'augmentation de l'antibiorésistance bactérienne, une menace majeure pour la santé publique dont les auteurs illustrent l'ampleur par le coût du traitement des infections multirésistantes (estimé à 1 500 millions d'euros par an pour l'Europe), mais qu'on peut directement évaluer par les données de surveillance sanitaire. Par exemple, en

France, 160 000 patients contractent une infection par un germe multirésistant chaque année et près de 13 000 en meurent directement (rapport de l'InVS [Institut de veille sanitaire] – septembre 2015).

Les auteurs inventorient dans une première partie de l'article toutes les causes envisageables du phénomène universellement constaté et admis. Le tableau technique complexe est complet ; il montre bien que sont impliquées à la fois la médecine humaine et la médecine vétérinaire.

rinaire incluant les techniques d'élevage et des facteurs environnementaux, mais il manque quelques précisions concernant la problématique de l'élevage : l'usage des antibiotiques comme promoteurs de croissance est maintenant interdit en Europe, et l'on constate que les antibiotiques sont absents dans la chaîne alimentaire et dans les denrées consommées, car elles sont protégées par les délais d'attente imposés suite aux traitements, si bien que les menaces portent principalement sur la santé des éleveurs et le rejet de bactéries antibiorésistantes dans l'environnement. La pression antibiotique exercée sur l'environnement, qui en fait un gigantesque réservoir de gènes de résistance, avec ses deux causes – les rejets de résidus médicamenteux et ceux de bactéries résistantes – est bien identifiée comme menace ignorée par les réglementations actuelles de prévention primaire. Mais ce tableau technique ignore totalement les facteurs sociaux de la prescription et de la consommation excessive des antibiotiques. Il ne mentionne même pas la question de la distribution des volumes d'usage des antibiotiques selon les secteurs, connaissance sur laquelle s'appuie toute politique globale de prévention, considérant généralement que le niveau de l'antibiorésistance dans un pays n'est que le reflet du volume d'usage des antibiotiques et du niveau de vie.

Cette idée commune est battue en brèche par une publication en ligne de Collignon *et al.* dans *Plos One* le 18 mars 2015, qui présente une analyse multivariée de la variation de l'antibiorésistance dans 28 pays européens entre 1998 et 2010. Elle montre que seulement 28 % de la variation totale est attribuable à la variation des volumes d'usage des antibiotiques, et que l'indicateur choisi de qualité de gouvernance et de contrôle de la corruption est mieux corrélé avec les taux de résistance que le volume d'usage des antibiotiques. Cette estimation de l'impact de la gouvernance est statistiquement hautement significative et utilise l'état de l'art des méthodologies économétriques. Les auteurs pensent que le développement d'une meilleure gouvernance au niveau national est le plus à même d'entraîner de meilleures pratiques et doit inclure, peut-être même en priorité, un contrôle strict et la supervision de l'usage des antibiotiques, parallèlement au renforcement des réglementations de restriction d'usage des antibio-

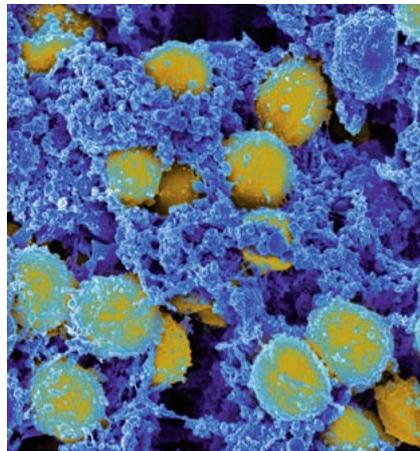
tiques, non seulement en médecine humaine mais aussi en sécurité des aliments et de l'environnement.

De nombreux plans d'action prennent en compte ces éléments de diagnostic pour élaborer leurs recommandations, au niveau international (Plan d'action global sur l'antibiorésistance de l'OMS [Organisation mondiale de la santé]) ou national. La France est engagée depuis plusieurs années dans la lutte contre l'antibiorésistance, avec différentes initiatives comme le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-16 et le Plan Ecoantibio 2017 (santé animale), qui visent une réduction de 25 % de la consommation d'antibiotiques. Le gouvernement a annoncé de nouvelles mesures en septembre

2015, avec pour objectif de faire passer d'ici trois ans sous la barre des 10 000 le nombre de décès liés chaque année à l'antibiorésistance dans l'Hexagone. Il plaide aussi actuellement en faveur d'une harmonisation à l'échelle européenne des systèmes de surveillance nationaux sur l'antibiorésistance.

Roca *et al.* soulignent ensuite à juste titre que la maîtrise de l'augmentation de l'antibiorésistance passe aussi par l'amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques. Ils plaident pour l'harmonisation des pratiques

de laboratoire utilisées pour tester la sensibilité aux antibiotiques et dénoncent des divergences entre référentiels européens et américains dont certains seraient attribuables à des liens d'intérêt économique... Ils insistent sur l'urgence d'une relance des programmes de recherche et développement de nouveaux médicaments anti-bactériens dans l'industrie pharmaceutique (ceux-ci ont été abandonnés dans les pays du Nord pour des raisons économiques : vieillissement des brevets, apparition des génériques, transfert technologique vers les pays du Sud) qu'ils détaillent peu. Ils n'expliquent pas non plus pourquoi la relance pose problème : il n'y a pas seulement la difficulté scientifique de trouver de nouvelles molécules, mais aussi des raisons économiques. Le modèle économique actuel de développement des produits de santé dans nos pays, propriété intellectuelle et remboursement, est inapproprié à ces produits parce que l'utilisation des nouvelles molécules devra rester très restreinte, ce qui est synonyme d'un très petit marché. Il conviendrait de mettre en place de nouvelles règles spécifiques pour les produits de santé liés à la résistance aux antimicrobiens, ce que



le gouvernement français souhaite faire par le biais d'un dialogue avec l'industrie pharmaceutique. Il a été proposé aussi fin 2015 au G7 santé à Berlin, de créer une liste d'antibiotiques, généralement « génériques », dont l'utilisation a été abandonnée et qui pourraient être réintroduits dans la pratique clinique. L'article appelle aussi

une meilleure coordination des « initiatives nationales et internationales » en matière de recherche préclinique, translationnelle et clinique, et une plus grande synchronisation des programmes de financements nationaux et européens.

Jean Lesne

Publication analysée : Roca I, Akova M, Baquero F, *et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbe and New Infect* 2015; 6: 22-9.

doi: 10.1016/j.nmni.2015.02.0007

ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clinic-Universitat de Barcelona, Espagne.

EXPOSITION *IN UTERO* À L'ARSENIC ET INFECTIONS AU COURS DE LA PREMIÈRE ANNÉE DE VIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

Cette étude suggère un rôle de l'exposition prénatale à l'arsenic sur le risque d'infections banales du nourrisson, essentiellement respiratoires, durant sa première année de vie. Il s'agit d'un des premiers travaux sur le sujet dans une population occidentale relativement peu exposée.

This study suggests that prenatal arsenic exposure affects the risk of common infant infections, mainly respiratory, in the first year of life. It is one of the first works on the subject in a Western population with relatively low exposure levels.

Deux récentes études prospectives au Bangladesh indiquent que l'exposition maternelle à l'arsenic pendant la grossesse augmente les risques d'infection respiratoire et de diarrhée du nourrisson. Ces résultats sont compatibles avec les études expérimentales qui montrent des effets de l'arsenic sur la fonction immunitaire, la clairance virale et la réponse inflammatoire, et cohérents avec les preuves, encore limitées, chez l'homme, d'un effet de l'exposition prénatale sur le développement de l'immunité cellulaire (diminution de la taille du thymus et altération de la maturation des lymphocytes T).

La charge de morbi-mortalité imputable aux infections respiratoires et aux diarrhées du nourrisson est importante même dans les pays économiquement développés. Par ailleurs, ces pays sont confrontés à une augmentation de la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques, or les symptômes à type de sifflement expiratoire (*wheezing*), parfois observés pour une banale infection à rhinovirus, sont considérés comme un facteur prédictif du risque ulté-



rieur d'asthme. Il est donc important de chercher à savoir si l'association entre l'exposition prénatale à l'arsenic et la sensibilité aux infections durant la première année de vie, mise en évidence au Bangladesh, s'observe également dans des populations moins exposées.

ÉTUDE PROSPECTIVE DANS LE NEW HAMPSHIRE

L'étude a été conduite dans la population de la *New Hampshire Birth Cohort*, une cohorte mères-enfants mise en place en 2009, qui recrute des femmes enceintes de 18 à 45 ans, entre 24 et 28 semaines de grossesse (monofœtale uniquement), vivant dans des maisons alimentées en eau par un puits privé non réglementé (ce puits doit être leur source d'eau depuis leurs dernières règles et les femmes ne doivent pas avoir de projet de déménagement d'ici leur accouchement). Les participantes remplissent un questionnaire sociodémographique, médical et relatif à leurs habitudes de vie et fournissent un échantillon d'eau du robinet ainsi qu'un échantillon d'urine au moment de leur entrée dans l'étude. Les données de 412 participantes ont été utilisées pour cette analyse : la

concentration moyenne d'arsenic dans l'eau était de 4,6 µg/L (fourchette allant de 0 à 147,7 µg/L, médiane égale à 0,5) et la concentration urinaire moyenne (arsenic total), prise comme biomarqueur de l'exposition *in utero*, était égale à 5,7 µg/L (de 0,5 à 58,3 µg/L ; médiane 3,8 µg/L).

Les parents ont été contactés à trois reprises par téléphone pour une enquête de santé sur leur enfant, lorsque celui-ci avait 4, 8 et 12 mois. Les questions portaient sur les quatre mois précédents et visaient à recueillir des informations sur douze types d'infections communes (incluant rhume, otite moyenne, bronchiolite, coqueluche, grippe, pneumonie, bronchite) et cinq types de symptômes (difficultés respira-

toires, toux, *wheezing*, diarrhée, fièvre). Lorsque les parents déclaraient que leur enfant avait présenté une infection/ un symptôme, deux questions leur étaient posées : « est-ce que ça a duré au moins deux jours ? » et « a-t-il fallu voir un médecin ? ». La réponse positive à cette dernière question conduisait à demander aux parents si l'enfant avait reçu un médicament prescrit par le médecin. Pratiquement tous les

parents (94 %) avaient rapporté au moins une infection qui avait duré plus de deux jours dans 90 % des cas, nécessité une consultation médicale dans 51 % des cas et une prescription dans 41 % des cas. Les infections respiratoires hautes étaient le type d'infection le plus fréquent (89 % des nourrissons en avaient contracté au moins une durant leur première année de vie).

EFFET DE L'EXPOSITION *IN UTERO*

Les auteurs ont estimé l'effet d'un doublement du niveau de la concentration urinaire maternelle d'arsenic sur le risque d'infection du nourrisson, après ajustement sur l'âge de la mère à la naissance de son enfant, la parité, le tabagisme maternel, le sexe, l'âge gestationnel et le poids de naissance de l'enfant, ainsi que ses modes d'alimentation et de garde. La majorité des nourrissons étaient gardés à la maison, mais le pourcentage diminuait avec l'âge (de 70 % à 4 mois à 60 % à 12 mois). Par ailleurs, 43 % des enfants étaient exclusivement nourris au sein à l'âge de 4 mois et l'allaitement maternel s'était poursuivi jusqu'à 12 mois pour 36 % d'entre eux.

Les analyses montrent essentiellement un effet de l'exposition prénatale à l'arsenic au cours des quatre premiers mois de vie. Un doublement de la concentration urinaire maternelle est alors associé à un excès de risque d'infection (de tout type), ayant duré au moins deux jours (risque relatif [RR] = 1,1 [IC₉₅ : 1-1,2]), nécessité une consultation médicale (RR = 1,1 [1-1,2]) et une prescription (RR = 1,3 [1,1-1,5]). Des associations sont plus spécifiquement observées avec les infections respiratoires hautes (ayant duré au moins deux jours : RR = 1,1 [1-1,2]) ; ayant nécessité une consultation médicale : RR = 1,1 [1-1,3]) ; et une prescription : RR = 1,2 [1-1,5]). Les analyses mettent également en évidence un effet de l'exposition *in utero* sur le risque d'infection respiratoire basse ayant nécessité une prescription médicamenteuse (RR = 1,6 [1,1-2,3]), ainsi qu'une augmentation du risque de plusieurs symptômes : la diarrhée ayant amené à consulter un médecin (RR = 1,9 [1,1-4,8]), le *wheezing* ayant nécessité une prescription (RR = 2,1 [1-4,3]), et tout symptôme respiratoire ayant débouché sur une consultation (RR = 1,2 [1-1,4])

et une prescription (RR = 1,5 [1,1-2]). Les données des questionnaires administrés quand le nourrisson avait 8 mois (qui rapportaient son histoire médicale de l'âge de 5 mois à l'âge de 8 mois) montrent des associations avec le risque d'infection (de tout type) ayant conduit à consulter (RR = 1,1 [1,1-2]) et le *wheezing* ayant duré au moins deux jours (RR = 1,6 [1-2,4]). Enfin, pour la période de vie allant de 9 à 12 mois, un effet de l'exposition *in utero* à l'arsenic est observé sur les risques de symptômes respiratoires ayant nécessité une prescription (RR = 1,3 [1-1,6]) et de toux durant au moins deux jours (RR = 1,2 [1-1,5]).

Ces résultats doivent être considérés en tenant compte des faiblesses de l'étude, en particulier du manque d'informations sur l'exposition postnatale (*via* l'eau et l'alimentation). L'auto-déclaration parentale est une source potentielle de biais, limitée par la focalisation sur les épisodes infectieux d'une certaine gravité (par leur durée et/ou l'obligation de consulter un médecin et de donner un traitement prescrit). Par ailleurs, la fiabilité des déclarations concernant le recours à un médecin a été jugée bonne pour un sous-échantillon de 153 enfants par comparaison avec les dossiers médicaux.

Publication analysée : Farzan S¹, Li Z, Korricks S, *et al.* Infant infections and respiratory symptoms in relation to *in utero* arsenic exposure in a U.S. cohort. *Environ Health Perspect* 2016; 124 : 840-7.

doi: 10.1289/ehp.14099282

¹ Children's environmental health and disease prevention research center at Dartmouth, Hanovre, États-Unis.

MALADIES NEUROLOGIQUES EN LIEN AVEC L'ENVIRONNEMENT

MALADIES NEURODÉVELOPPEMENTALES ET PERTE DE QI ASSOCIÉES AUX PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

*Jean-Baptiste Fini, Barbara Demeneix**

* UMR CNRS 7221,
Évolution des Régulations Endocriniennes,
Muséum National d'Histoire Naturelle,
Sorbonne Université

En 2015, une approche conservatrice a estimé à 157 milliards d'euros en Europe, le coût sociétal annuel de la perte de QI et l'augmentation des maladies neuro-développementales, dues à trois perturbateurs endocriniens [1]. Les trois types de molécules en question étaient un pesticide organochloré (le chlorpyrifos), une catégorie des retardateurs de flamme (les polybromodiphényl-éthers ou PBDE) et un plastifiant du groupe des phtalates. La plus grande part était due au pesticide chlorpyrifos. Les pesticides forment une catégorie de molécules dont plusieurs ont la capacité d'interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes ou leurs actions. Le rôle important de la glande thyroïdienne dans le développement du cerveau post-natal a été décrit à la fin du XIX^e siècle. Une déficience totale en hormones thyroïdiennes entraîne le crétinisme, syndrome relié à de sévères retards mentaux. Ce n'est qu'en 2016 qu'il a été montré qu'une hypothyroïdie comme une hyperthyroïdie chez la mère, lors des premiers mois de grossesse, étaient associées avec une perte significative de QI et une structure modifiée du cerveau de l'enfant [2]. Étant données les nombreuses molécules dans l'environnement connues ou soupçonnées d'interférer avec l'axe thyroïdien et le rôle crucial des hormones thyroïdiennes pour le bon développement du cerveau, une hypothèse est qu'une part de l'augmentation des maladies neurologiques relevée actuellement a pour origine une exposition à des perturbateurs thyroïdiens. De telles maladies incluent l'autisme, les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TAHA), la schizophrénie [3] ou la maladie d'Alzheimer.

Nous assistons aujourd'hui à une augmentation importante de nombreuses maladies qui affectent le système nerveux. Aux États-Unis, un garçon sur 42 est diagnostiqué avec une maladie du spectre autiste [4]. Certaines de ces maladies sont clairement en relation avec des dysfonctionnements endocriniens et notamment l'axe thyroïdien [5]. Un dysfonctionnement du système thyroïdien a souvent été mis en cause dans l'augmentation du risque de développer une déficience intellectuelle, des troubles de l'attention ou l'hyperactivité (TAHA), des syndromes liés à l'autisme, mais aussi la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer.

Hormones thyroïdiennes et développement du système nerveux

L'implication d'un déficit en iode dans un retard du développement mental a été décrite à la fin du XIX^e siècle. En effet, une déficience totale en hormones thyroïdiennes (HT) induit le crétinisme, syndrome dû à un manque en iode. Le crétinisme est caractérisé par un retard mental sévère et un QI (quotient intellectuel) inférieur à 35. La supplémentation du sel en iode et la mesure des HT à la naissance ont pu éradiquer le crétinisme dans nos sociétés. Cependant, il a été démontré récemment que de faibles variations en hormones thyroïdiennes chez la mère (en dessous ou au-dessus des seuils acceptés), et spécifiquement pendant les premières 18 semaines de grossesse, avaient des conséquences sur les facultés cognitives et le QI de l'enfant [2]. Par ailleurs, Roman et coll. [6], avaient déjà montré un risque accru pour les enfants d'être atteints de troubles liés à l'autisme si la mère était en hypothyroïdie lors de ce premier trimestre.

Perturbateurs thyroïdiens (PT)

Comme dans tous les systèmes endocriniens, la synthèse, la sécrétion et le métabolisme des HT sont complexes : il y a accumulation de l'iode dans la glande thyroïdienne, synthèse des hormones T4 (ou thyroxine) et T3, transport sanguin avec des protéines distributrices (transthyretine [TTR], thyroxine *binding globuline* [TBG], ou albumine), entrée dans la cellule par des transporteurs membranaires spécifiques, activation et inactivation par des enzymes (désiodases), interaction avec les récepteurs dans le noyau des cellules et élimination du surplus par conjugaison. La synthèse des HT est régulée par l'hypothalamus et l'hypophyse via la production de deux neuropeptides¹, respectivement la TRH et la TSH. L'homéostasie², lors de l'ensemble des étapes sus-décrites, peut être modifiée par des molécules chimiques qui sont des leurres pour différentes protéines, pouvant mimer ou bloquer l'action des HT. Une préoccupation majeure est donc que des xénobiotiques³ puissent interférer avec la disponibilité en HT lors des fenêtres de vulnérabilité⁴. Une fenêtre particulièrement critique est le premier trimestre de grossesse dont l'importance pour le développement optimal du cerveau vient d'être soulignée [2].

L'Organisation de coopération et de développements économiques, en 2014, a insisté sur l'importance capitale d'améliorer les tests permettant la détection de perturbateurs endocriniens (PE) agissant sur l'axe thyroïdien. Étant donné les besoins déterminants en HT pour un développement cérébral optimal, une question fondamentale est de savoir si ces molécules chimiques sont présentes dans le compartiment embryofœtal. Une étude américaine a dosé la présence d'une cinquantaine de xénobiotiques communs, montrant que les femmes enceintes portent entre 20 et 50 molécules chimiques détectables [7]. Cette imprégnation a récemment été confirmée en France (Santé publique, France, 2016). La très grande majorité de ces molécules traverse la barrière placentaire et nos propres études [8] montrent que deux tiers d'entre eux interfèrent avec l'action des HT.

L'iode, un atome halogène, est nécessaire pour la synthèse des HT. En 2016, deux publications ont corrélé une déficience en iode et la sévérité des symptômes de l'autisme [9] ainsi qu'une association avec les troubles d'attention [10]. La prise d'iode par exemple peut être inhibée par les nitrates ou le perchlorate, détectables entre autres, dans les eaux de surface ou du robinet. Plusieurs moyens ont été suggérés pour diminuer l'exposition au perchlorate, notamment dans les emballages [11]. La fonction thyroïdienne peut aussi être perturbée par la présence d'autres halogènes tels que le brome utilisé dans les retardateurs de flamme; le fluor, utilisé dans les surfactants; et le chlore trouvé dans plusieurs catégories de produits, notamment les pesticides et biocides, ainsi que plusieurs plastifiants. Entre autres, une corrélation entre les taux périnataux de composés perfluorés (PFC), utilisés pour leurs propriétés anti-adhésives dans les poêles, certaines peintures ou imperméabilisants pour tissus, et un risque accru de problèmes comportementaux à 7 ans a été montrée [12].

1 Il s'agit d'une petite protéine dont la fonction est de réguler le fonctionnement de neurones.

2 Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales.

3 Molécules chimiques de synthèse étrangères à l'organisme et résistantes à la biodégradation.

4 Périodes du développement ou l'embryon est particulièrement vulnérable.

Plusieurs catégories de molécules substituées en halogènes peuvent interférer avec la signalisation par les HT [6]. Certains pesticides interdits depuis longtemps, tel le DDT, sont toujours détectables dans des fluides humains et peuvent altérer les fonctions thyroïdiennes et cognitives. Les mêmes inquiétudes existent pour des pesticides moins persistants [13]. En 2013, l'Agence de sécurité sanitaire européenne a rapporté que 101 des 287 pesticides examinés avaient potentiellement une action de perturbation thyroïdienne.

Les phtalates sont des plastifiants qui représentaient, en 2010, 70 % du marché des plastifiants. Ils sont trouvés dans les shampoings et étaient utilisés dans les jouets jusqu'en 2005 en Europe. Des études épidémiologiques ont par ailleurs montré une relation entre les taux de certains métabolites des phtalates, les phénols et les PFC chez la mère, et des retards neurodéveloppementaux chez les enfants [11]. Certains ont été bannis mais souvent remplacés de façon regrettable, par des produits peu testés pour leur toxicité et encore moins pour leurs potentiels de perturbation hormonale.

Enfin, la question cruciale des effets « mixture » ou « mélange » se pose. Cette problématique n'est pas prise en considération par la législation actuelle. Pourtant ces mélanges chimiques dans lesquels se développent les fœtus et l'association avec l'augmentation des maladies neurodéveloppementales sont des questions de santé publique! La même question peut se poser chez l'adulte où les HT ont de nombreux rôles dans le fonctionnement du système nerveux et comme régulateurs du métabolisme. Un manque ou un excès des HT affectent la cognition, la mémoire et l'humeur. Aujourd'hui, on sait aussi que les HT agissent sur la différenciation des cellules souches neurales adultes. Ainsi, les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez l'adulte et la personne âgée, et le lien éventuel avec des maladies neurodégénératives sont des domaines d'investigation importants.

Actuellement, la législation européenne sur les perturbateurs endocriniens a été retardée : dans le texte préparé par la commission, le niveau de preuves requis pour retirer les perturbateurs endocriniens du marché était jugé bien trop important par certains états membres, dont la France. Plus de 500 000 tonnes de molécules chimiques (environ 90 000 molécules différentes) sont produites par an ce qui représente une augmentation de près de 300 fois depuis les années 1970 (données des Nations unies). Cependant, une publication majeure en 2016 a souligné le fardeau inacceptable des maladies neuro-développementales lié à l'exposition aux xénobiotiques [14]. Il est donc urgent afin de protéger la santé mentale des futures générations que l'Europe agisse et légifère rapidement.

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

Références

1. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, et al. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocr Metabolism* 2015 ; 100: 1256-66.
2. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring iq and brain morphology in childhood: A population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes & endocrinology* 2016 ; 4 : 35-43.
3. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, et al. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biol Psy* 2016 ; 79 : 962-70.
4. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years--autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* 2016 ; 65 : 1-23.
5. Lyall K, Anderson M, Kharrazi M, Windham GC. Neonatal thyroid hormone levels in association with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2016. [Epub ahead of print]
6. Roman GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Annals of neurology* 2013 ; 74 : 733-42.

7. Demeneix B A. *Le cerveau endommagé*. Odile Jacob, 2016.
8. Fini *et al.* Human amniotic fluid contaminants alter thyroid hormone signalling and early brain development in *Xenopus* embryos, 2017. *Scientific Reports* (in Press).
9. Blazewicz A, Makarewicz A, Korona-Glowniak I, *et al.* Iodine in autism spectrum disorders. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements* 2016 ; 34 : 32-7.
10. Kanik Yuksek S, Aycan Z, Oner O. Evaluation of iodine deficiency in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Res Ped Endocrin* 2016 ; 8 : 61-6.
11. Maffini MV, Trasande L, Neltner TG. Perchlorate and diet: Human exposures, risks, and mitigation strategies. *Current environmental health reports* 2016 ; 3 : 107-17.
12. Oulhote Y, Steuerwald U, Debes F, *et al.* Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environment international* 2016 ; 97: 237-45.
13. Campos E, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2016 ; 219 : 481-97.
14. Bennett D, Bellinger DC, Birnbaum LS, *et al.* Project tendr: Targeting environmental neuro-developmental risks the tender consensus statement. *Environmental health perspectives* 2016 ; 24 : A118-22.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE À L'ALUMINIUM ET MALADIE D'ALZHEIMER

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

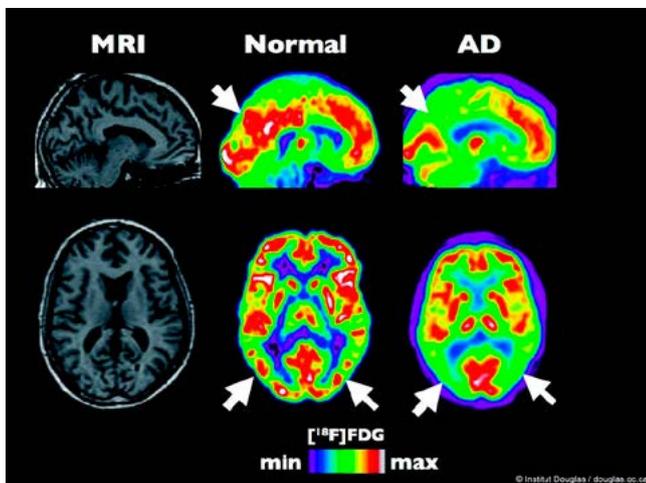
Cette méta-analyse des études chez des sujets professionnellement exposés à l'aluminium ne plaide pas en faveur d'un rôle causal de l'exposition à ce métal dans la maladie d'Alzheimer. Mais les données sont trop peu nombreuses et de qualité trop faible pour exclure définitivement cette hypothèse.

This meta-analysis of studies of people with occupational exposure to aluminum does not support a causal role of exposure to this metal in Alzheimer disease. But the inadequacy of the available data prevents the authors from definitively ruling out this hypothesis.

Aucun traitement n'est encore capable de modifier radicalement le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer, qui représente de 60 à 80 % des cas de démence. D'où l'importance d'identifier ses facteurs de risque pour pouvoir mettre en œuvre des stratégies de prévention.

Une composante génétique est reconnue pour cette maladie, mais le fait que plus de deux paires de jumeaux homozygotes sur trois soient discordantes suggère que le poids des facteurs environnementaux est significatif. L'exposition à l'aluminium est l'un de ces facteurs suspectés.

ARGUMENTS EXISTANTS



Les éléments à charge sont des données autopsiques montrant une présence accrue d'aluminium dans le cerveau de personnes malades, l'observation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cerveau de lapins ayant reçu des injections d'aluminium, et l'augmentation du risque de maladie d'Alzheimer rapportée dans des zones où l'eau de boisson présente une forte teneur en aluminium. Cependant, toutes les études sur la relation entre la concentration d'aluminium dans l'eau et la maladie d'Alzheimer ne sont pas positives, et le ré-examen de leurs données par les investi-

gateurs des études expérimentales chez le lapin a montré que l'aspect histopathologique des lésions possiblement induites par l'aluminium différait de celui des lésions de la maladie d'Alzheimer. Quant à la présence d'aluminium dans le cerveau des malades, sa signification n'est pas établie. Les dépôts d'aluminium pourraient résulter d'une plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique secondaire à la maladie et n'avoir aucun rôle étiologique. La charge en aluminium du cerveau des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique n'a pas été reliée à la survenue de lésions cérébrales ou de symptômes cliniques caractéristiques de la maladie.

Étant donné la longue phase prodromique de la maladie d'Alzheimer, qui suggère un effet graduel de l'accumulation d'une neurotoxine sur de nombreuses années, l'exploration des expositions professionnelles revêt un intérêt particulier. Les personnes travaillant dans l'industrie de l'aluminium sont exposées à des poussières métalliques par inhalation, or les terminaisons des neurones olfactifs présentes dans la muqueuse nasale constituent une porte d'entrée directe vers le cerveau. Après un cas historique (1962) d'encéphalopathie rapporté à l'inhalation d'aluminium, une étude publiée en 2004 a montré une prévalence accrue des troubles cognitifs et symptômes neurologiques légers chez des travailleurs exposés à l'aluminium, incluant céphalées, pertes de

mémoire et difficultés de concentration. Ces données justifiaient une revue des études épidémiologiques en milieu professionnel et la réalisation d'une méta-analyse quanti-

tative de l'association entre l'exposition à l'aluminium et la maladie d'Alzheimer.

HYPOTHÈSE NON RENFORCÉE

Les deux auteurs ont individuellement interrogé les bases de données bibliographiques Medline, Embase et Cochrane à la recherche d'articles publiés jusqu'en mars 2015 rapportant les résultats d'études cas témoins ou de cohortes sans restriction de langue. Sur 26 articles potentiellement intéressants, trois seulement remplissaient les critères d'inclusion. Ces trois études cas-témoins réunissaient 457 cas de maladie d'Alzheimer et 599 sujets témoins.

L'histoire professionnelle des sujets, malades comme témoins, avait été restituée par des proches interrogés par des enquêteurs qui n'étaient pas au courant du statut du sujet, ce qui atténue l'effet du biais de restitution. L'exposition avait été évaluée par des hygiénistes du travail/ experts industriels dans deux études, et par les investigateurs eux-mêmes dans la troisième. Seules deux catégories (exposition probable ou non probable) avaient été définies dans deux études qui ne tenaient donc pas compte de l'intensité ni de la durée ou du type d'exposition (alors que certains procédés comme la soudure d'aluminium anodisé entraînent une exposition plus importante que dans d'autres circonstances). Enfin, si toutes les études avaient tenu compte de l'âge et du sexe, seules deux avaient considéré les antécédents familiaux et une le niveau d'études. Or, ce dernier peut être considéré à la fois comme un facteur de risque de maladie d'Alzheimer et de métier manuel exposant à des métaux lourds.

La méta-analyse des résultats de ces trois études aboutit à un *odds ratio* (OR) de maladie d'Alzheimer égal à 1 (IC95 : 0,59- 1,68) chez les sujets professionnellement exposés à l'aluminium. L'exclusion de l'étude obtenant un score inférieur à cinq sur l'échelle de qualité de Newcastle- Ottawa, qui compte neuf points, ne modifie pas le résultat : OR = 1,06 (IC95 : 0,36- 3,10).

Le rôle de l'exposition professionnelle à l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer ne peut cependant pas être définitivement écarté en l'absence d'études prospectives négatives ayant comporté une évaluation précise de l'exposition.

Publication analysée : Virk S, Eslick G. Occupational exposure to aluminium and Alzheimer disease : a meta-analysis. *JOEM* 2015; 57: 893-6.

doi : 10.1097/JOM.0000000000000487

The Whiteley-Martin Research Centre, Discipline of Surgery, University of Sydney, Australie.

IMPACT D'UNE AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE L'AIR SUR LE DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

La diminution de la pollution atmosphérique en Californie du Sud au cours des deux dernières décennies représente un contexte « d'expérimentation naturelle » pour évaluer les effets sur la santé d'une politique d'amélioration de la qualité de l'air. Montrant qu'elle s'est accompagnée d'une amélioration significative du développement pulmonaire des jeunes adolescents, cette étude soutient le bien-fondé d'une telle politique et incite à la poursuite des efforts.



The decrease in air pollution in southern California in the past two decades provides the backdrop for a “natural experiment” to examine the beneficial health impact of policies to improve air quality. This study shows the resulting significant improvement in lung development of young adolescents, thus demonstrating the value of these policies and encouraging continued efforts.

Pendant la deuxième moitié du xx^e siècle, la Californie du Sud a connu des niveaux de pollution de l'air particulièrement élevés, résultant de l'intensité du trafic motorisé et des activités industrielles et portuaires, ainsi que de la configuration naturelle des lieux entraînant la stagnation des polluants dans le bassin de Los Angeles. En 1993, la Children's Health Study (CHS) a été lancée pour examiner les effets de cette pollution

sur la santé respiratoire des enfants de la région. Simultanément, d'importantes mesures ont été prises pour réduire les émissions, ce qui a entraîné une amélioration graduelle de la qualité de l'air sur deux décennies. Son impact sur le développement pulmonaire des enfants a pu être évalué sur la base des données d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) de participants à trois cohortes successives de la CHS.

MATÉRIEL DE L'ÉTUDE

Les deux premières cohortes, respectivement constituées en 1992-1993 et 1995-1996, avaient inclus des écoliers de 12 zones de Californie du Sud, dont la fonction respiratoire (capacité vitale forcée [CVF] et volume expiratoire maximal seconde [VEMS]) avait été mesurée annuellement entre les âges de 10 et 18 ans. La troisième cohorte avait été formée en 2002-2003 par le recrutement d'enfants de 13 zones, dont neuf précédemment étudiées. Pour des raisons budgétaires, des EFR n'avaient été réalisées que dans cinq de ces zones et tous les deux ans, approximativement aux âges de 11, 13 et 15 ans, ce qui a limité aux quatre années du début de l'adolescence (11-15 ans) la période de développement pouvant être historiquement comparée dans les cinq zones étudiées à trois reprises. Il s'agit d'une période de croissance rapide, critique pour l'acquisition de la capacité pulmonaire

adulte, qui influence non seulement la future santé respiratoire, mais aussi la santé cardiovasculaire et le risque de décès prématuré, selon certains travaux. Chez les 2 120 enfants dont les données ont été utilisées, le VEMS avait augmenté en moyenne de 876 mL chez les filles et de 1 520 mL chez les garçons entre les âges de 11 et 15 ans. Parmi ces 2 120 enfants, 669 avaient participé à la première cohorte : l'évolution de leur capacité pulmonaire sur quatre ans a été établie à partir des mesures de la CVF et du VEMS réalisées entre 1994 et 1998. Pour les 588 membres de la deuxième cohorte et les 863 membres de la troisième, les deux périodes correspondantes sont 1997-2001 et 2007-2011.

Les cinq zones offraient un contraste marqué au départ en termes de concentrations atmosphériques de dioxyde

d'azote (NO₂), de PM_{2,5}, PM₁₀ et d'ozone, les quatre polluants continuellement mesurés depuis 1994. La diminution des niveaux de PM₁₀ et d'ozone avait été partout relativement modeste entre 1994 et 2011 comparativement au déclin des concentrations de PM_{2,5} et de NO₂. Ainsi, dans la zone ayant

initialement les niveaux de PM_{2,5} les plus élevés (Mira Loma), la concentration était passée de 31,5 µg/m³ (valeur moyenne sur la période 1994-1998) à 17,8 µg/m³ (période 2007-2010). Dans le même temps, à Long Beach, le niveau de NO₂ avait baissé de 34,4 à 20,3 parties par milliard (ppb).

EFFET DE L'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE L'AIR

Dans chaque zone, la diminution des niveaux de NO₂, de PM_{2,5} et de PM₁₀ a favorisé le développement pulmonaire des jeunes adolescents. En revanche, un impact de la diminution de la pollution à l'ozone n'est pas observé. En regroupant les données des cinq zones, la diminution médiane du niveau de NO₂ (- 14,1 ppb) est associée à des gains moyens significatifs ($p < 0,001$) de 91,4 mL du VEMS (IC95= 47,9-134,9) et de 168,9 mL de la CVF (IC95= 127-210,7). La réduction de la concentration des PM_{2,5} (baisse médiane de 12,6 µg/m³) est associée à une augmentation moyenne de 65,5 mL (17,1-113,8) du VEMS ($p = 0,008$) et de 126,9 mL (65,7-188,1) de la CVF ($p < 0,001$). L'effet d'une diminution médiane de 8,7 µg/m³ du niveau des PM₁₀ est un gain de 65,5 mL (27,2-103,7) du VEMS et de 113 mL (60-166,1) de la CVF ($p < 0,001$ pour les deux paramètres). La forte corrélation entre l'évolution des niveaux des trois polluants ne permet pas d'estimer l'indépendance de ces associations.

Elles persistent quand le modèle de base (tenant compte du sexe, de l'origine ethnique, de la taille, de l'indice de masse corporelle et de la présence éventuelle d'une infection respiratoire le jour du test) est ajusté sur d'autres facteurs de confusion potentiels (exposition passive et active au tabac, asthme

au moment de l'entrée dans la cohorte, niveau d'études des parents, couverture santé, présence d'un animal domestique ou de moisissures à la maison). Des analyses supplémentaires montrent que l'amélioration de la qualité de l'air est bénéfique pour les enfants des deux sexes (avec un effet plus marqué chez les garçons), et pour les enfants asthmatiques comme non-asthmatiques (l'effet de la diminution du niveau de NO₂ est plus important chez les enfants asthmatiques). La proportion d'enfants dont le VEMS est inférieur à 80 % de la valeur prédite à l'âge de 15 ans est de 7,9 % dans la première cohorte, de 6,3 % dans la deuxième et de 3,6 % dans la troisième.

Publication analysée : Gauderman WJ, Urman R, Avol E, *et al.* Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015; 372: 905-13.

doi: 10.1056/NEJMoa14141231

Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, États-Unis.

INFLUENCE DE L'EXPOSITION AUX PHTALATES SUR LES RÉSULTATS DE FÉCONDATIONS *IN VITRO*

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Cette étude dans une population recourant à la fécondation *in vitro* fournit un nouvel éclairage quant aux effets potentiels d'une exposition environnementale banale aux phtalates sur la reproduction. Les niveaux des métabolites urinaires du di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) apparaissent inversement associés au nombre d'ovocytes produits par la stimulation, ainsi qu'aux taux de grossesse et de naissance vivante.

This study of people seeking in vitro fertilization sheds new light on the potential effects of banal environmental exposure to phthalates on reproduction. Urinary metabolite levels of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) appear to be inversely associated with the number of oocytes produced by ovarian stimulation, and the pregnancy and live-birth rates.

Les phtalates comptent parmi les composés chimiques suspectés d'altérer la fonction reproductrice. L'exposition à cette famille de substances présentes dans divers produits de grande consommation (d'hygiène et de soins corporels, d'ameublement et de décoration, emballages et contenants alimentaires, enrobages médicamenteux, etc.) peut survenir par ingestion, inhalation, contact cutané, ainsi que par voie parentérale pour les phtalates à haut poids moléculaire tels que le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) et le di-isononylphtalate (DiNP), qui sont utilisés pour fabriquer des plastiques souples comme ceux des poches et tubulures de perfusion.

Les preuves épidémiologiques d'un effet de l'exposition aux phtalates sur la capacité à concevoir et mener une gros-



sesse à terme sont très limitées. Deux études prospectives ont été récemment publiées. La première, dans une cohorte de femmes danoises, rapporte une augmentation du risque d'interruption précoce de la grossesse quand le niveau de concentration urinaire du mono-2-éthylhexylphtalate (MEHP, métabolite du DEHP) se situe dans le dernier tertile. La seconde, conduite

aux États-Unis (étude LIFE [*Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment*]) ne montre pas d'association entre les concentrations urinaires maternelles de 14 métabolites des phtalates et le délai de conception. Ces deux études ont suivi des couples sans problème de fertilité connu, qui avaient récemment arrêté toute contraception dans le but d'avoir un enfant.

NOUVELLE ÉTUDE CHEZ DES COUPLES INFERTILES

Les participantes à cette étude (EARTH [*Environment and Reproductive Health study*]) ont été recrutées entre novembre 2004 et avril 2012 parmi les patientes du *Massachusetts General Hospital Fertility Center* engagées dans un protocole de fécondation *in vitro* (FIV). Environ 60 % des femmes éligibles sollicitées (âgées de 19 à 45 ans) ont accepté de participer. La population analysée s'élève à 256 femmes et 375 cycles de FIV (dont 55 % avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde [ICSI]) pour lesquels toutes les données nécessaires étaient réunies, après exclusion des cycles avec ovocytes de donneuse et des transferts d'embryons congelés.

L'infertilité du couple était d'origine masculine dans 37 % des cas, féminine dans 30 % des cas, et inexpliquée pour le reste.

Les auteurs justifient le choix de leur population par la possibilité qu'offrent les techniques d'assistance médicale à la procréation d'investiguer toutes les étapes de la grossesse, y compris les événements initiaux fondamentaux (incluant la fécondation de l'ovocyte et l'implantation de l'embryon) qui échappent à l'observation chez des femmes concevant spontanément. En contrepartie, les effets de l'exposition aux

phtalates mis en évidence dans cette population particulière ne sont pas forcément généralisables.

L'évaluation de l'exposition, fondée sur la mesure ponctuelle des métabolites urinaires, représente une autre limite de cette étude. Du fait de la courte demi-vie des phtalates dans l'organisme, les concentrations déterminées dans des échantillons d'urine collectés au cours du cycle de FIV peuvent ne

pas être représentatives de l'exposition à certains moments critiques de la grossesse. Pour 79 % des cycles, deux échantillons d'urine étaient disponibles (le premier prélevé entre le 3^e et le 9^e jour de la phase de stimulation ovarienne et le second le jour du recueil d'ovocytes), ce qui a permis de calculer des valeurs moyennes plus indicatives de l'exposition en période de périconception qu'une mesure unique.

EFFETS OBSERVÉS

Les 375 cycles de FIV se sont soldés par 357 ponctions d'ovocytes et 337 transferts embryonnaires. Les taux d'implantation, de grossesse clinique (diagnostiquée par une échographie à 6 semaines) et de naissance d'un enfant vivant ont été respectivement de 59, 53 et 44 %.

Des modèles multivariés ajustés sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le tabagisme et la cause de l'infertilité, ont été utilisés pour examiner l'influence, sur les issues de cycles de FIV, du niveau de 11 métabolites urinaires des phtalates : quatre métabolites du DEHP (MEHP, mono-2-éthyl-5-hydroxyhexylphtalate [MEHHP], mono-2-éthyl-5-oxohexylphtalate [MEOHP] et mono-2-éthyl-5-carboxypentylphtalate [MECPP]), le mono-isobutylphtalate (MiBP), le mono-n-butylphtalate (MnBP), le mono-benzylphtalate (MBZP), le mono-éthylphtalate (MEP), le mono-carboxyisooctylphtalate (MCOP), le mono-carboxyisononylphtalate (MCNP) et le mono-3-carboxypropylphtalate (MCPP).

Le nombre d'ovocytes recueillis à l'issue de la stimulation, ainsi que le nombre des ovocytes matures (en métaphase II) est plus bas chez les femmes dont le niveau de concentration des quatre métabolites du DEHP et du MCNP (produit

parent : DiDP) se situe dans le dernier quartile ($p < 0,05$ comparativement au premier quartile). Par ailleurs, le nombre d'ovocytes fécondés est diminué dans le dernier quartile de concentration du MCNP, ainsi que du MCOP (métabolite du DiNP), sans influence de la technique utilisée (FIV classique ou ICSI). Un effet des métabolites du DEHP sur ce critère n'est pas observé.

En revanche, la somme des métabolites du DEHP est inversement associée aux probabilités de grossesse clinique et de naissance vivante avec une tendance dose-réponse monotone. Dans le dernier quartile de concentration, les taux de grossesse clinique (38 % [IC₉₅: 28-49]) et de naissance (28 % [19-39]) sont significativement plus bas que dans le premier quartile (respectivement 57 % [45-67] et 47 % [36-58]). Le résultat sur le taux d'implantation n'est pas significatif (62 % dans le premier quartile [50-72] *versus* 49 % dans le dernier [39-60]). Une diminution des taux de succès cliniques de la FIV est observée pour chaque métabolite du DEHP individuellement. Les analyses ne montrent pas d'effet significatif du niveau des autres métabolites sur ces critères, mais la tendance générale est une diminution des performances de la FIV aux niveaux de concentrations les plus élevés.

COMMENTAIRES

Est-ce aujourd'hui nécessaire d'associer un commentaire aux présentations des articles portant sur les impacts sanitaires potentiels des phtalates ? La question est d'autant plus difficile que je n'en suis pas un spécialiste, bien qu'ayant quelques connaissances me permettant de m'exprimer légitimement. Le sujet des perturbateurs endocriniens (PE) a émergé il y a 25 ans, comme nous le rappelle le colloque scientifique organisé du 18 au 20 septembre 2016 par le NIEHS (*National Institute of Environmental Health Sciences*, branche de l'Institut national de la santé, spécialisée en santé environnementale, créée aux États-Unis en 1969). Depuis janvier 2016, environ un numéro sur deux d'*Environmental Health*

Perspectives, journal de référence dans le domaine, publie un ou plusieurs articles sur les effets des phtalates, souvent dans la section « santé des enfants ». Comme c'est souvent le cas, tous les résultats ne sont pas concordants et des difficultés particulières, parmi lesquelles la mesure de l'exposition pour ces molécules à demi-vie plutôt courte, ont été mises en avant.

Plutôt que de porter mon attention sur des aspects méthodologiques des études de Hauser *et al.* et de James-Todd *et al.* [1], j'ai préféré explorer les conséquences de l'accumulation de données sanitaires sur les interventions réglementaires.

Au début des années 2000, avec l'introduction du concept de syndrome de dysgénésie testiculaire par Skakkebaek et Sharpe [2, 3], les effets développementaux et les effets sur la reproduction (mâle à l'époque) se sont trouvés associés dans une même approche. Les travaux de Swan [4, 5] ont permis d'avoir une première mesure de l'effet des expositions *in utero*, par leur impact sur la distance ano-génitale, devenue presque test de référence, diagnostic d'une action anti-androgène.

Que nous apporte le papier de James-Todd *et al.* dans ce sens ? Je dirais une extension/confirmation de l'effet des phtalates sur le syndrome métabolique dans son ensemble, sachant qu'il comprend obésité, concentrations élevées de triglycérides, résistance à l'insuline et hypertension, et que plusieurs études concluantes avaient analysé les composantes séparément. Nous avons donc ici un des différents *end-points* sanitaires associés significativement à l'exposition aux phtalates, même si les OR ne sont pas nécessairement très élevés.

Je me permets au passage de noter que les concentrations sériques en phtalates ont été obtenues sur des échantillons de la grande enquête de biosurveillance qui porte sur un sous-groupe de l'étude NHANES, ce qui permet de réaliser des profils d'imprégnation en divers polluants, à l'échelle des États-Unis, tous les cinq ans. Deux projets européens (COPHES et DEMOCOPHES [2009-2012]) ont exploré la faisabilité de la mise en place d'un réseau de biosurveillance en Europe, toujours en attente depuis 2012. Le Grenelle de l'environnement, en 2007, avait soutenu une telle initiative pour la France, qui n'a pas abouti non plus.

J'en viens maintenant au papier de Hauser *et al.*, qui lui traite de l'effet des phtalates sur la reproduction, au sein d'une population qui a recours à la fécondation *in vitro* (FIV). Les résultats sont tout à fait significatifs et je ne reprends pas ici les principales conclusions, exposées clairement dans la brève consacrée à cet article. Notons qu'il s'agit d'une des rares études à explorer les effets reproductifs chez la femme, et que la population qui consulte pour une FIV est en constante augmentation. La démonstration d'une atteinte de la fertilité, corrélée aux concentrations sériques mesurées en certains phtalates, soulève tout au moins la question de quand le seuil de préoccupation sera atteint, poussant le décideur public à réglementer ces substances.

Ceci vaut pour les phtalates en particulier, mais aussi pour les PE en général. Les récentes tergiversations de

la Commission européenne, qui a choisi une définition des PE n'ayant satisfait aucune des parties prenantes (la décision était attendue depuis 2013), méritent d'être discutées. Je note que l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) reste en faveur de l'option 3 (classification des PE en avérés, présumés et suspectés [6]) et non de celle retenue par la Commission (option 1 : seules les substances pour lesquelles des effets néfastes pour l'homme ont été démontrés seraient réglementées) qui, de plus, a proposé une évaluation des risques au cas par cas, ce que j'interprète comme une façon de s'asseoir sur le problème, impliquant pourtant des aspects sanitaires critiques. Si l'on ajoute les classiques plaintes de l'industrie, qui ne disposerait pas de molécules de substitution, on peut raisonnablement prévoir d'écrire un énième chapitre dans la série des « Signaux précoces, leçons tardives » de l'Agence Européenne de l'Environnement. Notons, qu'aujourd'hui, le DEHP, seule molécule réglementée, n'est classé que comme reprotoxique possible (classe 2 de la réglementation européenne) et affiché comme tel sur les étiquettes.

Je ne fais pas partie de ceux qui aiment les catégorisations manichéennes, par exemple, en producteurs et en victimes des risques. Si je ne propose pas de rayer d'un trait tout ce que l'industrie chimique a apporté depuis plus de 70 ans, je me demande quand nous apprendrons des erreurs d'hier et passerons de la facilité de proposer des usages de substances comportant de sérieux risques sanitaires pour leurs utilisateurs à une prudente évaluation des risques, permettant de réagir plus précocement et de réduire ainsi le nombre de victimes avant que la multiplication des résultats issus de la recherche ne remporte la conviction du décideur qu'il est temps d'intervenir et de réglementer.

Yorghos Remvikos

*Professeur en santé environnementale, CEARC,
Université de Versailles SQY*

[1] James-Todd T, Huang T, Seely E, Saxena A. The association between phthalates and metabolic syndrome: the National Health and Nutrition Survey 2001-2010. *Environ Health* 2016; 15: 52. doi: 10.1186/s12940-016-0136-x.

[2] Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction*. 2001;16:972-978.

[3] Fischer J.S., Macpherson S., Marchetti N., Scharpe R.M. Human « testicular dysgenesis syndrome »: a possible model using in-ute-

ro exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Human Reproduction*. 2003;18:1383-1394.

[4] Swan S.H., Main K.M., Liu F. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1056-1061.

[5] Swan S.H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008;108:177-184.

[6] ANSES. *Avis de l'ANSES sur les critères d'identification des perturbateurs endocriniens*. 2016. <https://www.anses.fr/fr/content/l'anses-se-prononce-sur-les-criteres-d'identification-des-perturbateurs-endocriniens>

Publication analysée : Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, *et al*. Urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: results from the EARTH study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 831-9.

doi: 10.1289/ehp.1509760

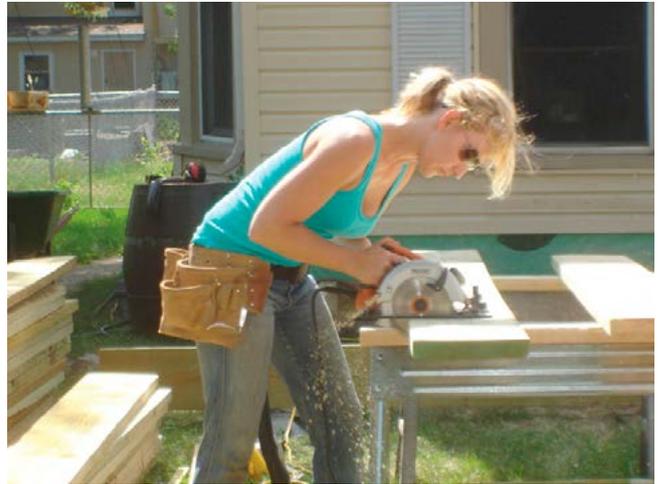
Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis.

EXPOSITION MATERNELLE AU BRUIT ET DÉFICIENCE AUDITIVE CHEZ L'ENFANT

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Selon cette première étude épidémiologique de grande ampleur, l'exposition professionnelle des femmes enceintes au bruit est un facteur de risque de déficience auditive de l'enfant. Des études approfondies sont nécessaires pour déterminer, notamment, des valeurs seuils, ainsi que la période du développement foetal au cours de laquelle l'exposition au bruit est la plus nuisible.

This first large-scale epidemiological study suggests that occupational noise exposure during pregnancy is a risk factor for hearing dysfunction in offspring. More detailed studies are needed, particularly to determine threshold values and the period of fetal development during which noise exposure is most harmful.



S'il est établi qu'un environnement de travail bruyant peut entraîner des troubles auditifs, l'effet de l'exposition professionnelle au bruit pendant la grossesse sur la fonction auditive des enfants a été très peu exploré. Les auteurs de cet article notent l'existence de trois publications antérieures. Deux études transversales, l'une québécoise (ayant mesuré l'audition de 131 enfants âgés de 4 à 10 ans) et l'autre française (chez 75 enfants de 10 à 14 ans), soutiennent l'hypo-

thèse d'un effet délétère de l'exposition *in utero* au bruit. La dernière étude, brésilienne (chez 80 enfants de 0 à 6 ans), ne montre pas d'association. Outre leurs faibles populations, ces études présentent certaines limites (comme des critères d'inclusion peu spécifiques ou l'absence de groupe témoin) qui renforcent l'intérêt de cette vaste analyse dans la population suédoise où près de trois quart des femmes en âge de procréer sont professionnellement actives.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

La population de départ est celle de la cohorte FENIX (*fetal noise exposure*) des enfants nés en Suède entre 1986 et 2008 (plus de 2,3 millions de naissances).

Les données du registre médical des naissances ont permis de sélectionner les femmes qui étaient en activité au moment de la consultation prénatale du premier trimestre (autour de la 10^e semaine de grossesse) et de recueillir l'intitulé de leur poste ainsi que leur niveau d'activité (travail à temps plein ou à mi-temps). D'autres informations individuelles concernant la mère (âge, nationalité, tabagisme, structure familiale, parité) et l'enfant (sexe, date de naissance) ont été extraites de ce registre national, ainsi que de ceux des citoyens de plus de 16 ans (niveau d'études atteint par la mère) et de l'assurance-maladie (arrêts de travail et congé maternité).

Les cas de troubles auditifs chez les enfants ont été identifiés à partir du registre des patients, incluant les diagnostics posés par des spécialistes (consultations ambulatoires) pour la période 2003-2008. Les troubles retenus correspondaient, dans la classification internationale des maladies (CIM-10), à des atteintes de l'oreille interne, des surdités neurosensorielles (de perception) ou d'autres types d'affections (incluant les acouphènes) témoignant d'une atteinte cochléaire. Les diagnostics de pathologie de l'oreille moyenne et de surdité de transmission, sans rapport avec l'exposition au bruit, ont été exclus.

Un hygiéniste du travail et un ingénieur sécurité ont assigné un code emploi à chaque intitulé de poste suffisamment informatif et qui était partagé par au moins deux mères.

Une matrice emploi-exposition, spécifiquement développée pour estimer l'exposition professionnelle au bruit, a été utilisée pour classer la population en trois catégories : exposition (moyenne annuelle) sur 8 heures inférieure à 75 dB(A), comprise entre 75 et 84 dB(A), atteignant ou dépassant 85 dB(A). Au total, 1 463 381 femmes ont pu être classées quant à leur exposition professionnelle au bruit. Cette population a été restreinte aux naissances uniques ($n = 1\,422\,333$) pour les analyses brutes : 80 % des femmes étaient clas-

sées dans le groupe le moins exposé, 19 % dans le groupe intermédiaire, et seulement 1 % pratiquait des métiers (dans la musique, le travail du bois et la boucherie pour les plus représentés) exposant à un niveau de bruit très élevé. L'échantillon disponible pour les analyses ajustées comportait 1 320 195 naissances uniques avec données complètes (covariables contrôlées : âge et niveau d'études de la mère, tabagisme, nationalité, structure familiale, sexe et année de naissance de l'enfant, parité).

EFFET DE L'EXPOSITION AU BRUIT

Les analyses indiquent un excès de risque de troubles auditifs chez les enfants de mères professionnellement exposées au bruit pendant leur grossesse. Par rapport à la catégorie de référence (< 75 dB) le risque est augmenté de 5 % dans la catégorie intermédiaire (*hazard ratio* [HR] ajusté = 1,05 [IC₉₅ = 1-1,10]) et de 27 % dans la catégorie d'exposition supérieure (HR = 1,27 [0,99-1,64]) qui ne comptait que 60 cas. Les estimations sont comparables pour le diagnostic le plus fréquent (surdité neurosensorielle) : HR = 1,08 (1,03-1,15) pour une exposition comprise entre 75 et 84 dB et 1,26 (0,93-1,70) pour une exposition ≥ 85 dB. Les auteurs recommandent d'interpréter avec prudence la faible augmentation du risque dans la catégorie intermédiaire, qui est large : la majorité de la population se situait probablement dans l'intervalle bas (75-79 dB), ce qui a pu diluer l'effet de l'exposition à un niveau compris entre 80 et 84 dB. Des explorations plus précises seraient nécessaires dans l'objectif d'établir un niveau d'exposition « sûr » pour les femmes enceintes.

Considérant la principale limite de leur étude – l'évaluation de l'exposition fondée sur l'intitulé du poste –, les auteurs ont réalisé une analyse complémentaire tenant compte de la présence effective au travail pendant la grossesse. Les données sur le niveau d'activité recueillies lors de la consultation prénatale et celles de l'assurance-maladie ont servi à diviser la population en trois groupes : travail à temps plein (avec moins de 20 jours d'arrêt maladie), à temps partiel (mi-temps déclaré ou arrêt maladie d'une durée comprise entre 20 et 153 jours), absence du travail. La plausibilité d'une association entre l'exposition *in utero* au bruit et les troubles auditifs est renforcée par les résultats de cette analyse, qui montrent un excès de risque plus important dans le groupe des femmes ayant été les plus présentes sur leur lieu de travail (HR $[\geq 85 \text{ versus } < 75 \text{ dB}] = 1,82 [1,08-3,08]$) que dans celui des femmes partiellement présentes (HR = 1,25 [0,91-1,71]), le risque n'étant pas augmenté dans le dernier groupe (HR = 0,74 [0,35-1,56]).

D'autres limites de cette étude appellent des travaux supplémentaires pour mieux estimer l'effet, sur l'audition de l'enfant, de l'exposition professionnelle au bruit de sa mère. Seuls les cas suffisamment sévères pour nécessiter des explorations spécialisées ont été pris en compte ici ; il est probable que l'exposition *in utero* au bruit soit à l'origine de déficiences auditives relativement légères, non identifiées pendant l'enfance ou ne nécessitant pas une prise en charge spécialisée, qui peuvent néanmoins avoir un retentissement non négligeable. Une autre question à résoudre est celle de la fenêtre d'exposition, tenant compte des travaux chez l'animal qui suggèrent que les dommages cochléaires occasionnés par une forte exposition sonore surviennent en fin de gestation.

Publication analysée : Selander J, Albin M, Rosenthal U, Rylander L, Lewné M, Gustavsson P. Maternal occupational exposure to noise during pregnancy and hearing dysfunction in children: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 855-60.

doi: 10.1289/ehp.1509874

Institute of Environmental Medicine, Unit of Occupational Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Suède.

2.

CONTAMINANTS

IDENTIFICATION DE NANOTUBES DE CARBONE ANTHROPOGÉNIQUES DANS LES POUMONS D'ENFANTS PARISIENS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

L'utilisation d'instruments de mesure et d'analyse adéquats a permis de révéler, pour la première fois, la présence de nanotubes de carbone d'origine anthropique dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et les macrophages pulmonaires d'enfants parisiens. Ces résultats engagent à accélérer l'étude des effets sanitaires de l'exposition, probablement courante, à ces nanomatériaux.

The use of advanced instruments for measurement and analysis has for the first time revealed the presence of anthropogenic carbon nanotubes in the bronchoalveolar lavage fluids and alveolar macrophages of Parisian children. These results call for further study of the health effects of the exposure, probably common, to these nanostructures.

Si la nocivité des particules en suspension, en particulier des particules fines de moins de 2,5 µm de diamètre (PM_{2,5}), a été établie, la responsabilité des différents composants de cette matière particulaire dans les effets sanitaires observés demeure méconnue. Les inclusions de carbone dans les macrophages alvéolaires, visualisées par microscopie optique, ont été reliées de manière dose-dépendante à un déclin de la fonction pulmonaire. Or, selon l'équipe à l'origine

de cet article, cette technique ne permet pas d'être certain que la matière sombre intracellulaire est du carbone provenant de PM inhalées. Les macrophages peuvent contenir d'autres éléments d'aspect similaire en microscopie optique : les corps lamellaires, pelotes de membranes phospholipidiques provenant du surfactant alvéolaire. Une investigation plus poussée à l'aide d'autres techniques était nécessaire pour caractériser le « contenu noir » des macrophages.

ÉCHANTILLONS ANALYSÉS

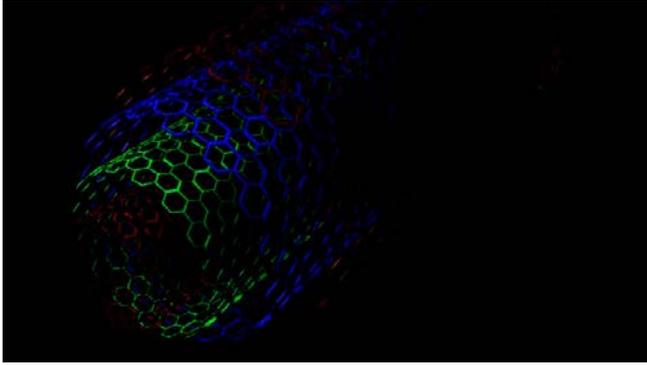
Les auteurs ont utilisé des échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) provenant de 64 enfants (âges allant de 2 mois à 17 ans) présentant des symptômes d'asthme atypique et difficile à traiter. Le LBA avait été effectué au cours d'une fibroscopie bronchique réalisée à l'hôpital Trousseau (Paris) entre 2007 et 2011. Les 64 échantillons ont été sélectionnés de manière aléatoire dans la biothèque, décongelés, centrifugés, et le culot a été préparé pour être examiné au microscope électronique à transmission (MET). La congélation entraînant une lyse cellulaire, les auteurs ont utilisé en complément cinq échantillons de LBA frais provenant d'en-

fants de 1 à 5 ans, dont les cellules (essentiellement macrophages et leucocytes de type polynucléaires neutrophiles) ont été examinées par microscopie électronique à haute résolution (MET-HR) et spectroscopie à rayons X et dispersion d'énergie (EDX). Le matériel biologique provenait d'enfants asthmatiques (dont la déposition et la clairance pulmonaire peuvent être altérées) pour des raisons éthiques et pratiques (examens invasifs réalisés à titre diagnostique) mais les auteurs estiment raisonnable de considérer que leurs résultats s'appliquent à la population générale.

IDENTIFICATION DE NANOTUBES DE CARBONE

L'examen en MET des culots de LBA montre un mélange de composés filamenteux (résidus de surfactant) et d'agrégats de matière particulaire essentiellement à faible densité, mais contenant aussi quelques nanostructures électrodenses.

À fort grossissement, des nanotubes de carbone (NTC) ayant des diamètres compris entre 10 et 60 nm et longs de plusieurs centaines de nm, évoquant des NTC multiparois d'origine synthétique, sont identifiés. L'examen des cellules



pulmonaires par MET-HR confirme que le « contenu noir » observé au microscope optique est principalement constitué de corps lamellaires formés de couches phospholipidiques concentriques, espacées d'environ 2 nm. Les vacuoles de certains macrophages contiennent également des nanoparticules sphériques, des « fagots » de nanotubes courts et longs et des NTC multiparois isolés. La spectroscopie EDX

confirme la nature carbonée de cette matière nanoparticulaire et montre que les fagots courts sont formés de tubes rectilignes alors que ceux des fagots longs sont généralement courbés et tordus. L'espace entre les couches de graphite des NTC multiparois est de $0,33 \pm 0,02$ nm. Ces différentes structures sont retrouvées dans les cellules des cinq échantillons en proportions variables : le pourcentage de cellules contenant des corps lamellaires va de 7,8 à 69,2 %, tandis que 2,1 à 7,7 % des cellules renferment des nanosphères carbonées et 1,3 à 7,8 % des NTC.

L'intérêt de deux autres techniques (la spectroscopie Raman et la microscopie de fluorescence dans le proche infra-rouge) est limité. En microscopie de fluorescence, des NTC mono-paroi semiconducteurs sont identifiés dans l'un des cinq échantillons. Le signal Raman est de faible intensité et peu informatif du fait de la rareté et de la petite taille des inclusions de matière particulaire.

COMMENTAIRES

L'essor récent des nanotechnologies s'est accompagné d'une crainte à tous les niveaux de leur(s) éventuel(s) danger(s). Il existe une littérature fournie sur les études dites de "nanotoxicité". Néanmoins, les études épidémiologiques en tant que telles sont extrêmement rares et leurs conclusions discordantes. Ceci fait l'intérêt de cette publication, mais aussi la déception après lecture. En effet, le fait de retrouver des nanotubes de carbone (NTC) dans les lavages broncho-alvéolaires (LBA) indique une exposition extrêmement importante. Est-ce dû à un biais méthodologique du fait de la population étudiée (asthmatiques) ? Également, les images de microscopie montrent des NTC dans tous les macrophages ce qui pourrait être "inquiétant", mais laisse dubitatif le spécialiste dans le sens où, même lors d'exposition *in vitro*, ce genre de résultat est difficile à obtenir. Enfin dernière interrogation : d'où viennent les NTC ? D'une formation *ex nihilo* dans les gaz d'échap-

pement ? Une origine industrielle est à exclure étant donné le type de NTC observé ici. À ceci, l'étude ne répond pas (non plus).

Olivier Joubert

Cet article a eu un retentissement assez important dans les médias grand public, mais a plutôt provoqué de la perplexité chez les scientifiques. Le commentaire d'Olivier Joubert fait état de ces interrogations. On peut ajouter que la méthodologie de prélèvement sur les tuyaux d'échappements ne semble pas offrir de garanties que les objets observés proviennent du moteur plutôt que de dépôts atmosphériques. Il aurait également été intéressant de rechercher ce type de nanotubes carbonés dans des prélèvements d'air. Ces résultats sont donc à confirmer et à préciser.

Georges Salines

Deux types d'échantillons environnementaux ont été analysés : du gaz d'échappement (prélevé par des tampons d'ouate fixés au bord des tuyaux d'échappement de véhicules parisiens) et de la poussière recueillie par du coton placé dans des caissons de volets roulants à l'intérieur d'appartements de non-fumeurs à Antony (banlieue sud de Paris) et à Nanterre (banlieue nord-ouest). L'échantillonnage avait été réalisé au deuxième étage d'un immeuble au bord

de la route nationale dans la première ville, et au cinquième étage d'un immeuble près d'une rue peu passante dans la seconde.

Ces échantillons contiennent des particules de mêmes types que celles trouvées dans les échantillons biologiques : nanosphères (principalement constituées de carbone amorphe), agrégats de NTC, et NTC multiparois (plus abondants dans la poussière que dans le gaz d'échappement) formés de

couches de graphite en nid d'abeilles espacées de $0,33 \pm 0,02$ nm. La quantité de nanoparticules carbonées dans l'environnement d'une rue tranquille est comparable à ce qui est observé près d'une voie à fort trafic. Par ailleurs, la quantité de NTC dans les échantillons de LBA n'apparaît pas corrélée à la distance entre le logement et une route importante. Les nanoparticules carbonées pouvant être présentes dans l'air intérieur comme dans l'air extérieur, et les polluants atmosphériques pouvant être transportés à longue distance, l'exposition à ces nanoparticules est probablement ubiquitaire et banale.

L'expérimentation animale montre que les longs NTC et les gros agrégats de NTC courts peuvent induire une réaction granulomateuse du tissu pulmonaire. L'expérience de l'amiante amène à craindre la même pathogénicité et la même capacité de translocation pleurale pour les nanomatériaux tubulaires. La taille des NTC observés dans cette étude est insuffisante pour induire la formation de granulomes. Toutefois, ces nanomatériaux peuvent adsorber une grande variété de substances et constituer de bons vecteurs de polluants atmosphériques. Leur détection dans les poumons appelle à approfondir rapidement les connaissances relatives à leur toxicité et à leur devenir dans l'organisme.

Publication analysée : Kolosnjaj-Tabi J, Just J, Hartman K, *et al.* Anthropogenic carbon nanotubes in the airways of Parisian children. *EBioMedicine* 2015; 2: 1697-1704.

doi : 10.1016/j.ebiom.2015.10012

Laboratoire des techniques et instruments d'analyse moléculaire (LETIAM), IUT d'Orsay, Université Paris-Saclay, Orsay, France.

LE REGROUPEMENT DE SUBSTANCES POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DES NANOMATÉRIAUX : POURQUOI ? COMMENT ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Afin de répondre au besoin urgent d'évaluer les risques sanitaires et environnementaux des nanomatériaux, des approches alternatives comme le regroupement de substances sont développées pour compléter les données manquantes, délimiter les problèmes à étudier et identifier des possibilités de recours à la méthode des références croisées.

To meet the urgent need to assess the health and environment risks of nanomaterials, alternative approaches such as grouping substances are being developed to supplement the missing data, identify the issues to be studied, and determine how to use the read-across method.

Comme pour toute substance, la dangerosité d'un nanomatériau est influencée par ses caractéristiques physico-chimiques. Mais dans le cas particulier des « nanos », de légères variations de l'identité physico-chimique (par exemple de taille ou de propriétés de surface) pourraient déterminer des profils de dangerosité très différents. Face aux contraintes matérielles, de temps et de coût, un programme d'essais exhaustif et systématique, qui couvrirait tous les nanomatériaux existants et à venir, est difficilement envisageable. De plus, il contrarierait la volonté de limiter l'utilisation d'animaux de laboratoire et entraverait l'innovation technologique. L'enjeu est donc de développer de nouvelles méthodes d'acquisition de données pour l'évaluation du risque, à la fois immédiatement applicables

(suffisamment efficaces pour exploiter au mieux les informations disponibles encore limitées) et évolutives (suffisamment souples pour intégrer les nouvelles connaissances scientifiques et les futurs nanomatériaux). Cet article présente différentes applications d'une méthode – le regroupement de substances – développée dans le contexte du projet MARINA (*Managing Risks of Nanomaterials*) financé par l'Union européenne (7^e programme-cadre).



LE REGROUPEMENT POUR UNE STRATÉGIE DE TESTS CIBLÉS

Les propriétés physiques des nanomatériaux (taille, forme, surface spécifique [superficie réelle de la surface de l'objet] incluant la porosité) et leurs propriétés chimiques (composition y compris structure cristalline, impuretés, caractéristiques de surface [revêtement, fonctionnalisation, charge]) influencent l'exposition, la toxicocinétique (par exemple capacité de translocation, distribution dans l'organisme, clairance, dissolution dans les macrophages) et le devenir dans l'environnement (comportement dans le milieu [eau, sédiments, air, sol], agrégation/agglomération et interactions avec les composants du milieu). Les nanomatériaux étant clairement caractérisés au plan physico-chimique (condition de base), des groupes de substances partageant une ou plusieurs propriétés peuvent être constitués (un même nanomatériau peut appartenir à plusieurs groupes

à différents titres). L'intérêt d'un tel regroupement est de limiter à quelques membres du groupe le nombre de substances testées, les résultats étant appliqués à l'ensemble du groupe par interpolation. Lorsque le groupe rassemble des substances présentant une faible variation d'une propriété donnée, celles qui sont situées aux frontières doivent faire partie des substances testées, avec quelques autres, intermédiaires, afin d'examiner la relation entre la variation de la propriété et celle de l'effet mesuré.

La difficulté réside dans la formation de groupes pertinents de substances légèrement différentes, pouvant être couverts par les données générées à partir de quelques représentants du groupe seulement. Le nombre de propriétés physico-chimiques qui varie au sein du groupe complique le choix

des substances à tester et rend moins certaine l'applicabilité des résultats à la totalité du groupe. L'existence de données *in vitro* sur la majorité des substances du groupe, confirmant une tendance quant à la variation de l'effet avec la variation de la propriété, peut soutenir la généralisation des résultats de tests *in vivo* sur une sélection de substances. Les propositions de regroupement peuvent aussi s'appuyer sur la

connaissance du procédé de fabrication ou de corrélations, dans une certaine mesure, entre propriétés (par exemple la taille et la surface spécifique). L'utilisation prévue du produit est également à considérer, car elle détermine sa présentation (par exemple poudre ou suspension), la voie et le potentiel d'exposition, ainsi que le milieu environnemental dans lequel le nanomatériau risque de se retrouver.

COMMENTAIRES

Le *read across* ou lecture croisée est une technique développée afin de prédire des valeurs toxicologiques pour une substance chimique nouvelle ou non encore évaluée à partir de connaissances obtenues sur des molécules similaires. Le règlement REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) favorise cette approche qui doit permettre de pallier au manque de données pour de nombreuses molécules sans avoir recours, ou de façon limitée, à de nouvelles expérimentations longues et coûteuses. Ceci répond aussi au souci de limiter l'expérimentation animale en application de la règle des 3R (*reduce, refine, replace*). L'article de Oomen *et al.* vise à appliquer cette approche dans l'évaluation des risques des nanomatériaux pour lesquels des stratégies de tests ne sont pas encore clairement définies. Dans une première étape, ces nanomatériaux sont regroupés en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques. Elle est déterminante et la déclaration obligatoire depuis 2013 en France [1] de la fabrication et de l'importation de « toutes substances à l'état nanoparticulaire de dimension comprise entre 1 et 100 nm » exige une caractérisation de ces propriétés. Le problème est que la France est le premier pays à établir cette obligation et que le reste de l'Europe tarde

à suivre. L'étape suivante, le *read across* qui peut pallier au manque de données, n'est possible que si la première est franchie et nécessite des connaissances robustes sur la toxicologie des nanoparticules apparentées, dont la toxicocinétique, données qui restent encore très parcelaires. Dans un colloque organisé conjointement par la Société française de toxicologie (SFT) et le GIS (Groupe d'intérêt scientifique) FRANCOPA les 14 et 15 novembre 2013 [2], l'intérêt et les limites du *read across* ont été discutés et la conclusion a été qu'il ne peut pas être utilisé seul dans le cas de données peu abondantes et essentiellement pour des molécules similaires dont les mécanismes d'action sont bien connus. La question est de savoir si ce principe s'applique aux nanomatériaux. Cependant, l'article de Oomen *et al.* a l'intérêt de proposer une démarche logique qui devrait conduire à développer des évaluations de risque mieux structurées dans le domaine foisonnant des nano-objets.

Francelyne Marano

[1] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), registre R-Nano : www.r-nano.fr

[2] FRANCOPA : www.francopa.fr

Cet article complexe illustre la difficulté à essayer de « rationaliser » l'évaluation du risque posé par les nano-objets. Cette dernière est, en l'état actuel des connaissances, très difficile, car il s'agit d'une technologie malgré tout émergente et les expositions ne sont pas encore complètement décrites.

Le nombre d'études sur la toxicité des nanoparticules (NP) est exponentiel, et elles ont en commun au moins une chose : leur manque d'unité. Il est difficile, voire impossible, de faire l'un des exercices essentiels du scientifique : comparer une série de publications, revues et validées par des pairs, concernant un

même toxique, et ensuite se faire une idée sur les effets communs et divergents retrouvés entre les études. Le problème existe dès la caractérisation du toxique. Par exemple, la mesure de la taille d'une NP peut différer d'un laboratoire à l'autre (utilisation de différentes techniques, et même différence de résultat entre deux laboratoires utilisant la même technique). Ensuite, l'état de surface, le milieu de culture, les lignées cellulaires, les *endpoints* mesurés, les temps et les doses d'incubation etc., sont souvent différents. Difficile donc d'avoir une vision globale et claire, et ceci se ressent à la lecture de cet article devant le nombre de précautions et de catégories décrites. En effet, les auteurs cherchent à identi-

fier des chefs de file, paradigmes en quelque sorte de «types» de NP. C'est là où le bât blesse, car il est admis qu'une faible différence de taille entre deux NP de même composition peut induire des effets différents. Aussi, la proposition des auteurs de prendre comme référence les effets toxiques décrits, en l'absence de forme nanoparticulaire, pour une forme microparticulaire ou moléculaire interpelle (*read across* entre nano et non-nano). Ensuite, toute évaluation de risque doit reposer sur l'identification de danger, et c'est là où l'article peut être également (négativement) critiqué. En effet, l'évaluation d'un produit repose sur son danger (intrinsèque) et non sur son risque (qui dépend de l'exposition). Il est affirmé ici que les dangers posés par les NP peuvent être résumés à une poignée ce qui est *a minima* naïf tout simplement en raison du manque d'études robustes, et de recul dans le domaine. Ensuite, dans la « poignée » proprement dite certains effets, comme l'autophagie ou la phagocytose frustrée pour donner deux exemples, ne sont pas cités. Tout simplement, il y a encore à ce jour très peu de consensus quant aux dangers posés par les

NP. Ceci n'arrange pas les affaires des industriels qui souhaitent une régulation *a minima*. À ce sujet, le lecteur, s'il n'avait pas remarqué que quatre des auteurs étaient employés par l'industrie, se rend compte de l'orientation de l'article dès la lecture de son introduction : « *Il y a un besoin urgent pour des approches efficaces dans l'évaluation du risque [...] cette urgence est ressentie de la même manière par l'industrie et les autorités de régulation [...] les coûts de tests approfondis pour garantir l'innocuité de NP très proches, et tester chaque matériau, pourraient être exorbitants et obérer/handicaper l'innovation dans le domaine* ». Cette antienne de l'industrie revient donc cette fois-ci au sujet des nanotechnologies. Pour clore, les auteurs font abondamment référence à un article intitulé *A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)*. Celui-ci est écrit par 14 auteurs travaillant tous pour l'industrie. Cet article reste tout de même intéressant dans les points qu'il aborde, mais comme souvent, il faut savoir par qui il a été écrit.

Olivier Joubert

Seules les caractéristiques faisant l'objet de continuum, telles que la taille, l'épaisseur ou la charge de surface, peuvent permettre de constituer des groupes de nanomatériaux présentant de faibles variations, bordés par des substances bien identifiées. En revanche, cette démarche n'est pas

adaptée pour des propriétés telles que la composition chimique, le type de revêtement de surface et sa fonctionnalisation, ou encore la forme générale du nanomatériau (sphère, tube, feuille, etc.).

AUTRES APPLICATIONS POSSIBLES

Le regroupement peut répondre à d'autres objectifs que d'élaborer une stratégie d'essais ciblés. Il peut aussi permettre de guider l'évaluation du risque en amont, en mettant en lumière des possibilités de « références croisées » ainsi que des besoins d'informations spécifiques. Dans la méthode des références croisées (ou lecture croisée : *read-across*), les données toxicologiques établies pour une « substance source » sont utilisées pour prédire l'effet d'une « substance cible » sur un paramètre (*endpoint*) spécifique. La substance cible (qui n'est donc pas testée) peut être un nanomatériau unique ou un groupe de nanomatériaux. La substance source peut être un autre « nano » ou un « non-nano » (présentant une similarité de structure avec la substance cible), et les données de plusieurs substances sources peuvent être requises. Cette méthode ne peut s'appliquer que pour une même voie d'exposition et doit être scientifiquement justifiée par la qualité des données utilisées et par d'importantes simila-

rités (composition chimique, propriétés physico-chimiques, procédé de production, etc.) entre les matériaux source et cible. Généralement, ces matériaux appartiennent au même groupe de potentiel de dangerosité parmi quatre actuellement proposés : nanomatériaux à dissolution rapide, à rapport longueur sur diamètre élevé, actifs (composants toxiques spécifiques) et passifs (considérés comme les moins dangereux pour la santé humaine car non fibreux, sans composant toxique, avec une faible réactivité de surface, ne provoquant pas d'effet cellulaire spécifique et ne prévalant pas sous une forme dispersée dans les liquides biologiques).

Le regroupement selon le potentiel de dangerosité ou le potentiel d'exposition (sur la base de points communs en termes d'application pour laquelle le produit est développé, de procédé de fabrication et de présentation physique) fait apparaître des besoins d'informations spécifiques, orientant ainsi les recherches. Le cadre des questions auxquelles les

essais doivent répondre peut être réduit par une sous-classification. Le groupe générique des nanomatériaux à dissolution rapide peut ainsi être subdivisé en fonction de la porte d'entrée (digestive, respiratoire, cutanée) et donc du compartiment biologique dans lequel la substance va se dissoudre, à une certaine vitesse et plus ou moins complètement selon les conditions rencontrées, produisant des effets potentiellement toxiques de natures différentes.

Un même nanomatériau peut entrer dans plusieurs groupes, à la fois pour des programmes de recherches d'informations spécifiques, de stratégies d'essais ciblés et d'acquisition de données par la lecture croisée. Le regroupement se présente ainsi comme un bon moyen d'exploiter au mieux les connaissances actuellement disponibles, suffisamment flexible pour s'adapter à leur évolution.

Publication analysée : Oomen A, Bleeker E, Bos P, *et al.* Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 13415-34.

doi: 10.3390/ijerph121013415

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bithoven, Pays-Bas.

PHTALATES, AUTISME ET RETARD DE DÉVELOPPEMENT : ANALYSE DANS LA POPULATION DE L'ÉTUDE CHARGE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

À la recherche des facteurs de risque environnementaux des troubles du spectre autistique (TSA), les investigateurs de l'étude californienne CHARGE (Childhood Autism Risk from Genetics and Environment) se sont intéressés à l'exposition aux phtalates. Si elle n'apparaît pas associée aux TSA, certains résultats suggèrent qu'elle pourrait affecter le développement neurocognitif des enfants.

Looking for environmental risk factors of autism spectrum disorders (ASD), researchers in the Californian CHARGE study (Childhood Autism Risk from Genetics and Environment) examined exposure to phthalates. Although it seems to be unrelated to ASD, certain results suggest that it could affect neurocognitive development in children.



La préoccupation concernant la toxicité neurodéveloppementale des phtalates repose sur des données expérimentales montrant leur capacité à perturber l'activité des hormones thyroïdiennes et sexuelles, qui jouent des rôles cruciaux dans le développement cérébral du fœtus et du nourrisson. L'exposition à ces composés est banale, du fait de leur présence dans de nombreux produits de la vie courante, dont les cosmétiques, les parfums et les produits de soins et d'hygiène corporelle pour les phtalates de bas poids moléculaire, tandis que les phtalates de haut poids moléculaire entrent principalement dans la composition des emballages alimentaires, des peintures et vernis, ainsi que des objets et matériaux d'ameublement et de décoration en plastique PVC (polychlorure de vinyle, auquel ils ne sont pas liés chimiquement et dont ils peuvent facilement s'échapper). Les

phtalates comptent parmi les contaminants chimiques les plus abondants de la poussière domestique, en particulier le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) à haut poids moléculaire, retrouvé à des niveaux de concentration 10 à 100 fois plus élevés que les autres phtalates dans des enquêtes réalisées aux États-Unis.

C'est à partir de la poussière plutôt que d'un milieu biologique (classiquement l'urine dans les quelques études sur le sujet) qu'a été estimée l'exposition des 145 enfants de 2 à 5 ans inclus dans ce volet de l'étude CHARGE, dont 50 présentaient un TSA, 27 un retard d'acquisition des compétences cognitives et adaptatives, et 68 un développement normal (population témoin) selon l'évaluation réalisée à l'entrée, sur la base d'outils de mesures validés.

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Les enfants vivaient depuis leur naissance dans le même logement, dont la moquette ou les tapis n'avaient pas été changés (ou avaient fait l'objet de changements mineurs). La poussière a été collectée sur une petite surface d'1,50 m x 1,50 m de la moquette ou d'un tapis de la pièce principale

à l'aide d'un aspirateur à débit et pression contrôlés spécifiquement conçu pour l'échantillonnage de poussière (High Volume Small Surface Sampler HVS3). Les trois phtalates les plus fréquents (99 % des échantillons) et les plus abondants étaient le DEHP (concentration médiane : 187 µg/g),

le butylbenzylphtalate (BBzP : 13 µg/g) et le dibutylphtalate (DBP : 10 µg/g). Deux autres, mineurs, ont été considérés : le diéthylphtalate (DEP : taux de détection 92 % et concentration médiane 1 µg/g) et le diméthylphtalate (DMP : 63 % des échantillons, médiane = 0,07 µg/g).

Le niveau des différents phtalates mesuré dans la poussière collectée 2 à 5 ans après la naissance a été considérée comme un bon indicateur de l'exposition à long terme, incluant la période anténatale et postnatale immédiate. Si une étude dans des appartements à New York montre que les concentrations de phtalates dans l'air intérieur sont relativement stables dans le temps, leur variabilité dans la poussière n'a toutefois pas été étudiée. Par ailleurs, l'inhalation et l'ingestion de poussière n'est qu'une voie d'exposition aux phtalates,

et d'autres sources (en premier lieu l'alimentation) devraient être prises en compte pour évaluer l'exposition totale. À ce titre, la mesure des métabolites urinaires procure probablement une meilleure estimation de l'exposition, mais la courte demi-vie des phtalates dans l'organisme limite la valeur des études transversales reposant sur une détermination unique. De plus, la présence de phtalates dans les dispositifs médicaux et les médicaments (enrobage des comprimés et gélules) peut influencer l'exposition d'un enfant malade, comme son comportement ou celui de ses parents (fréquence du ménage, en considérant l'exposition via la poussière). Tenant compte des limites de l'estimation de l'exposition et de la petitesse de leur population, les auteurs recommandent une interprétation prudente de leurs résultats.

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Après ajustement sur le sexe de l'enfant, son origine ethnique, son âge au moment du recueil des données, ainsi que le niveau d'études de la mère (facteurs de confusion potentiels sélectionnés a priori), aucun des cinq phtalates n'est associé aux TSA, mais deux sont associés au retard de développement : le DEHP et le BBzP. Les odds ratio (OR) pour une augmentation d'une unité du niveau de la concentration log-transformée sont respectivement de 2,12 (IC95= 1,1-4,09) pour le DEHP et de 1,40 (IC95= 0,97-2,04) pour le BBzP. Les auteurs ont examiné l'effet de la concentration des phtalates sur les scores aux deux tests pratiqués chez tous les enfants, diagnostiqués TSA ou pas : le MSEL (Mullen Scales of Early Learning) et le VABS (Vineland Adaptive Behavior Scales). Aucune association n'est mise en évidence avec le MSEL, qui évalue les capacités de langage (compréhension et expression) ainsi que la motricité fine et le traitement de l'information visuelle. En revanche, les performances au VABS apparaissent altérées avec l'augmentation des niveaux de DEP et de DBP chez les enfants présentant un développement normal, caractérisé par un score composite total d'au moins 70 points. L'augmentation d'une unité de la concentration de DEP est associée à une baisse moyenne de 4,5 points de ce score (IC95= -8,2 à -0,7), les domaines principalement affectés étant la communication (-4,4 points [-7,6 à -1,2]) et l'autonomie dans la vie quotidienne (-3,3 points [-6,8 à 0,3]), tandis que les composantes « socialisation » et « compétences motrices » apparaissent moins sensibles. Des tendances comparables sont observées, dans une moindre mesure, avec le DBP.

L'augmentation de la concentration de ces deux phtalates dans la poussière domestique est par ailleurs associée à une plus grande fréquence des comportements d'hyperactivité/impulsivité (risque relatif [RR] = 1,25 [1,02-1,54] pour le DEP et RR = 1,63 [1,22-2,19] pour le DBP) et d'inattention (respectivement RR = 1,13 [1,03-1,24] et 1,25 [0,96-1,62]) dans la sous-population des garçons présentant un retard de développement ou un TSA (n= 57).

Additionnés à ceux des rares études préexistantes, ces résultats engagent à considérer l'hypothèse d'un effet de l'exposition aux phtalates sur le développement neurocognitif.

Publication analysée : Philippat C, Bennett D, Krakowiak P, Rose M, Hwang H-M, Hertz-Picciotto I. Phthalate concentrations in house dust in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the Childhood Autism Risk from Genetics and the Environment (CHARGE) study. *Environmental Health* 2015; 14: 56.

doi: 10.1186/s12940-015-0024-91

Divisions of Epidemiology and of Environmental and Occupational Health, Department of Public Health Sciences, School of Medicine, University of California, Davis, États-Unis.

EXPOSITION PRÉ- ET POST-NATALE AU PCB-153 ET AU DDE ET CROISSANCE PONDÉRALE JUSQU'À L'ÂGE DE 2 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

Combinant les données de sept cohortes de naissances européennes, cette analyse s'appuie sur un modèle pharmacocinétique qui constitue un progrès par rapport aux méthodes habituellement employées pour évaluer l'exposition périnatale aux polluants organiques persistants. Elle suggère que l'exposition prénatale au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) influence positivement la croissance pondérale du nourrisson, tandis que l'exposition post-natale au polychlorobiphényle PCB-153 a l'effet inverse.

This study pooling data from seven European birth cohorts used a pharmacokinetic model – an improvement on more conventional methods – to assess perinatal exposure to persistent organic pollutants. It suggests that prenatal exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) has a positive effect on infant weight gain, while postnatal exposure to polychlorinated biphenyl PCB-153 has the opposite effect.

Les polychlorobiphényles (PCB) et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ont été largement utilisés, respectivement dans l'industrie et l'agriculture, avant que des initiatives soient prises à l'international pour les éliminer dans les années 1990 (convention de Stockholm). L'exposition à ces composés lipophiles est toujours d'actualité du fait de leur biopersistance : la demi-vie d'élimination du PCB-153 (congénère PCB majeur) est ainsi d'environ 14 ans, et celle du DDE (principal métabolite du DDT) est d'environ 13 ans.

La recherche de facteurs de risque environnementaux d'obésité a conduit à examiner le rôle d'expositions précoces à ces polluants organiques persistants (POP). Les études épidémiologiques rapportent généralement (mais pas constamment) des associations positives entre l'exposition au DDE et la rapidité de la prise de poids au début de la vie (facteur prédictif d'obésité) ou l'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) au cours de l'enfance, tandis que les effets de l'exposition aux PCB semblent variables, ce qui peut refléter des différences dans la composition du mélange de congénères.

La plupart des études menées jusqu'à présent ont inclus un petit nombre de sujets et sont focalisées sur l'exposition prénatale, par passage transplacentaire, alors que la participation de l'exposition post-natale, *via* l'allaitement, peut être substantielle. Son évaluation est toutefois difficile car d'autres facteurs que la durée de l'allaitement et la concentration de POP ponctuellement mesurée dans le lait maternel peuvent influencer la dose interne (variations du poids du nourrisson et de celui de la mère, quantité de lait ingérée, contenu lipidique, etc.). Pour améliorer l'évaluation de l'exposition des nourrissons, les auteurs de ce travail ont utilisé un modèle pharmacocinétique validé dans deux populations distinctes. L'autre point fort de cette analyse est son envergure, la combinaison des données de sept cohortes de naissances ayant permis d'examiner les effets de l'exposition périnatale au PCB-153 et au DDE sur la croissance pondérale de respectivement 2 487 et 1 864 nourrissons.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'échantillon biologique dans lequel les concentrations de POP avaient été déterminées (en ng/g de lipide) était le sang du cordon dans quatre cohortes (slovaque, belge, française [PELAGIE] et allemando-hollandaise), le lait maternel dans deux autres (cohortes norvégienne et française [ELFE]) et

le sang maternel à la 32^e semaine de la grossesse dans la dernière (allemande). Ces données ont été utilisées pour simuler les profils de concentration plasmatique de PCB-153 et de DDE chez l'enfant (pour la période prénatale, d'une part, et pour la période post-natale jusqu'à l'âge de 24 mois



d'autre part) à l'aide d'un modèle toxicocinétique à deux compartiments lipidiques (l'un représentant la mère et l'autre son enfant) connectés à travers la diffusion placentaire et l'excrétion/absorption de lait. Les profils étaient individualisés avec les

variables suivantes : âge maternel, poids de pré-grossesse, âge gestationnel à la naissance, sexe, poids à la naissance et à différentes étapes du suivi selon le calendrier propre à la cohorte, et durée totale de l'allaitement. La distinction entre les périodes d'allaitement exclusif et partiel aurait permis de raffiner le modèle, mais cette information n'était pas disponible dans trois cohortes. La durée totale de l'allaitement était très variable, de 2, 3 mois (cohorte allemando-hollandaise) à 12 mois en moyenne (cohorte norvégienne). La proportion d'enfants n'ayant jamais été nourris au sein était également très variable, de 0 % (cohortes allemande, norvégienne et ELFE) à 40,9 % (PELAGIE). Des valeurs fixes ont été assignées à la prise de poids de la mère pendant sa grossesse (rarement recueillie) ainsi qu'à l'évolution de son poids en *post-partum*. Des données concernant la population générale ont été

utilisées pour estimer la quantité de lait ingérée. La capacité prédictive de ce modèle a été testée dans deux cohortes fournissant des mesures répétées des POP : la cohorte slovaque, qui présentait la population la plus importante (938 paires mère-enfant), et une cohorte inuit non intégrée dans cette analyse poolée. Les concentrations plasmatiques estimées par le modèle expliquaient entre 40 et 83 % des concentrations de DDE mesurées chez le nourrisson aux âges de 6 et 16 mois, et entre 51 et 81 % de celles de PCB-153.

Les enfants avaient été pesés et mesurés par du personnel médical à deux reprises au minimum entre la naissance et l'âge de trois ans dans chaque cohorte. Ces données ont servi à estimer leur poids à 24 mois précisément par modélisation. Leurs z-scores de poids pour l'âge à la naissance et à 24 mois ont ensuite été établis, la population de référence pour chaque enfant étant celle de son sexe dans sa cohorte (le z-score mesure, en écarts-types, la différence entre la valeur observée pour un individu et la valeur médiane dans la population de référence). L'effet de l'exposition sur la différence entre le z-score à la naissance et le z-score à 24 mois a été examiné pour les deux POP séparément pour l'exposition prénatale et l'exposition post-natale (avec ajustement mutuel), ainsi que pour l'exposition totale (de la conception à l'âge de 2 ans).

EFFETS MIS EN ÉVIDENCE

Les analyses ont été réalisées avec un modèle ajusté sur plusieurs variables identifiées comme des facteurs de confusion ou intermédiaires potentiels : le poids de naissance, la parité, l'âge gestationnel, le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'âge de la mère, sa taille et son poids de pré-grossesse, l'ethnicité Rom (groupe représentant 19,3 % de la population dans la cohorte slovaque) et le nombre de mois d'allaitement.

La croissance pondérale apparaît positivement associée à l'exposition prénatale au DDE et négativement à l'exposition post-natale au PCB-153. Ainsi, l'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de l'exposition prénatale au DDE (correspondant à l'augmentation de la concentration plasmatique de 388 ng/g de lipide) est associée à une augmentation significative du z-score ($\beta = +0,12$ [IC₉₅ : 0,03-0,22]) qui peut se traduire par un poids supérieur d'environ 160 g à l'âge de 2 ans. À l'inverse, l'augmentation d'un IIQ de l'exposition post-natale au PCB-153 (soit 183 ng/g) entraîne une baisse du z-score ($\beta = -0,10$ [-0,19 à -0,01]) correspondant à environ 140 g en moins à 2 ans. Quand la période allant de la conception à 24 mois est considérée dans son ensemble, aucune

association significative n'est identifiée, ce qui souligne l'intérêt de distinguer l'exposition prénatale de l'exposition post-natale.

Étant donné l'hétérogénéité des cohortes, les auteurs estiment que leurs résultats ne peuvent pas être considérés précis, mais que les effets qu'ils indiquent justifient la poursuite des explorations.

Publication analysée : Iszatt N, Stigum H, Verner M-A, *et al.* Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth: a pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 730-5.

doi: 10.1289/ehp.1308005

Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège.

EXPOSITION PRÉNATALE À DIFFÉRENTS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET CORPULENCE À L'ÂGE DE 7 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

Les effets de l'exposition prénatale à 27 substances potentiellement obésogènes sur l'indice de masse corporelle et le risque de surpoids à l'âge de 7 ans ont été évalués dans une cohorte mères-enfants espagnole. Renforçant les résultats obtenus selon l'approche β « mono-polluant » habituelle, l'analyse β « multi-polluants » pointe l'influence de l'exposition aux composés organochlorés.

The effects of prenatal exposure to 27 potentially obesogenic substances on body mass index and risk of overweight at age 7 were assessed in a Spanish mother-child cohort. A multi-pollutant analysis confirms the results obtained under the usual singlepollutant approach and underlines the influence of exposure to organochlorine compounds.

Depuis que l'environnement chimique est soupçonné de favoriser la constitution d'une obésité, plusieurs études épidémiologiques longitudinales ont été menées dans le but d'examiner le rôle de l'exposition *in utero* à diverses substances, généralement des polluants organiques persistants du groupe des organochlorés. Peu d'études ont évalué les effets potentiellement obésogènes d'autres types de perturbateurs endocriniens comme les phtalates, le bisphénol A et les métaux lourds. Par ailleurs, l'approche commune a été jusqu'à présent de type « mono-polluant » alors que la

situation habituelle est celle d'une exposition à un mélange chimique. Les corrélations entre les substances qui le constituent rendent difficile l'estimation des effets propres de chaque composant.

Cette analyse des données de la cohorte INMA (*Infancia y medio ambiente – environment and childhood*) à la recherche d'associations entre l'exposition prénatale à 27 substances et l'indice de masse corporelle (IMC) à l'âge de 7 ans, a été effectuée selon une approche « multi-polluants » originale, en complément de la méthode classique.

DONNÉES UTILISÉES

INMA a inclus 657 femmes au premier trimestre de grossesse entre 2004 et 2006 (grossesses spontanées monofoétales) et 470 enfants ont participé au suivi post-natal autour de l'âge de 7 ans (entre 64 et 95 mois), qui incluait la mesure de la taille et du poids permettant d'établir l'IMC. Les biomarqueurs de l'exposition prénatale à 10 phtalates, trois métaux (arsenic, plomb, cadmium) et au bisphénol A avaient été mesurés dans l'urine maternelle collectée aux premier et troisième trimestres de grossesse (les concentrations urinaires ont été moyennées pour cette analyse). L'exposition à trois pesticides organochlorés (dichlorodiphényldichloroéthylène [DDE], hexachlorobenzène [HCB] et β -hexachlorocyclohexane [β HCH]) ainsi qu'à trois polychlorobiphényles (PCB, congénères 138, 153 et 180) a été estimée à partir des concentrations sanguines maternelles (échantillons prélevés au premier trimestre). Le sang du cordon a été utilisé pour

déterminer l'exposition au mercure total. Enfin, six polybromodiphényléthers (PBDE) ont été mesurés dans le colostrum (échantillons prélevés entre 48 et 96 h *post-partum*). Ce milieu plus riche en lipides que le sang du cordon favorise leur détection et les niveaux de PBDE dans le colostrum sont considérés comme reflétant bien l'exposition cumulée pendant la grossesse.

Les données des questionnaires et évaluations d'entrée et de suivi ont été utilisées pour contrôler plusieurs facteurs de confusion potentiels sélectionnés sur la base d'une revue de la littérature : le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge précis au moment de la mesure du poids et de la taille, la nationalité d'origine de la mère, sa classe sociale, son âge à l'accouchement, son IMC de pré-grossesse, sa prise de poids ainsi que son tabagisme pendant la grossesse, et la durée de l'allaitement.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Dans un premier temps, les auteurs ont évalué l'association entre l'IMC (z-score spécifique pour l'âge et le sexe) ainsi que le risque de surpoids (défini par un z-score atteignant ou dépassant le 85^e percentile [prévalence égale à 31,9 % dans la population de l'étude]) et le niveau de chaque substance individuellement à l'aide de modèles mono-polluant classiques. Cette analyse met en évidence des associations positives entre l'IMC et quatre composés organochlorés (HCB, β HCH, PCB-138 et PCB-180). Les résultats en termes de risque de surpoids sont généralement cohérents : ce risque est augmenté dans le dernier tertile de concentration comparativement au premier pour l'HCB (risque relatif [RR] = 2,17 [IC₉₅: 1,08-4,38]), le β HCH (RR = 1,94 [1,04-3,61]) ainsi que pour le PCB-138 (RR = 2,14 [1,05-4,35]). L'association frôle le seuil de signification statistique pour le PCB-180 (RR = 2,15 [0,99-4,7]). Le risque de surpoids apparaît également augmenté dans les deuxième (RR = 2,31 [1,26-4,24]) et troisième (RR = 2,21 [1,17-4,15]) tertiles de concentration du DDE alors que l'analyse utilisant le critère « IMC » aboutit à un résultat proche de la signification statistique. À l'opposé, une association négative est observée entre le niveau du MECPP (mono[2-éthyl-5-carboxypentyl]phtalate) et le risque de surpoids dès le deuxième tertile de concentration (RR = 0,49 [0,24-0,98]).

Une analyse en composantes principales (ACP) a ensuite été effectuée afin de réduire le nombre de variables (concentrations plasmatiques) plus ou moins corrélées entre elles à quelques variables non corrélées les unes aux autres, qui peuvent donc être incluses dans le même modèle sans que des problèmes de multi-colinéarité grèvent l'analyse. Chaque variable ainsi construite (ou « facteur ») est une combinaison

de plusieurs variables individuelles qui y contribuent de façon plus ou moins importante. L'ACP a produit quatre facteurs expliquant 43,4 % de la variance totale : le poids des PBDE était important dans le premier, celui des phtalates était prédominant dans le deuxième, les organochlorés pesaient le plus lourd dans le troisième, et le quatrième présentait un profil « mixte » en termes de famille chimique. L'inclusion simultanée de ces quatre facteurs dans un modèle « multi-polluants » fait émerger une association positive entre le troisième (reflétant principalement l'exposition à un mélange d'organochlorés) et le z-score d'IMC (coefficient β dernier *versus* premier tertile égal à 0,37 [0,03-0,72]) ainsi que le risque de surpoids (RR dernier *versus* premier tertile = 2,59 [1,19-5,63]). L'effet de l'exposition au « facteur phtalate » est inverse, avec une réduction du risque de surpoids statistiquement significative dans le deuxième tertile (RR = 0,49 [0,25-0,96]) uniquement (RR = 0,63 [0,33-1,19] dans le dernier). Ces résultats apparaissent robustes à un ajustement supplémentaire sur l'apport calorique total quotidien et le temps passé en activités sédentaires. Par ailleurs, ni le sexe de l'enfant ni l'IMC de prégrossesse de la mère, sa classe sociale ou son tabagisme pendant la grossesse ne modifient les associations observées.

Les expositions aux différents organochlorés étant fortement corrélées, il semble difficile, voire impossible, d'établir la responsabilité de chaque composé individuellement. Les mesures de santé publique devraient donc permettre de réduire l'exposition au mélange d'organochlorés dans son ensemble.

COMMENTAIRE

Pendant les décennies qui ont suivi le début de l'« épidémie » d'obésité constatée en Occident, la prise de poids était surtout attribuée à un manque d'activité et à une alimentation trop riche. Néanmoins, les campagnes publiques de prévention (notamment en France dans le cadre du Plan national nutrition santé) pour une meilleure nutrition et une augmentation de l'activité physique n'ont pas enrayé cet accroissement. Ces causes ne semblent donc pas expliquer à elles seules l'épidémie. Depuis quelques années, une autre hypothèse est testée dans diverses études, expérimentales et épidémiologiques : les perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement (incluant les aliments) agiraient lors du développement foetal, dérégulant alors

pour la vie la balance énergétique de l'individu, c'est-à-dire l'équilibre entre apports et dépenses énergétiques. Le travail d'Agay-Shay *et al.* se situe parmi les études épidémiologiques de qualité qui ont testé cette hypothèse, et il a le mérite d'une part d'utiliser une cohorte mère-enfant de bonne taille (657 femmes avec prélèvements au premier trimestre de grossesse, 470 enfants suivi post-natal jusqu'à l'âge de 7 ans en moyenne), et d'autre part d'avoir une approche multi-polluants. Les résultats pointent le rôle prépondérant de l'exposition aux organochlorés, et confirment l'importance des mesures prises depuis déjà plusieurs années dans les pays industrialisés pour réduire l'exposition à ces polluants (en particulier les PCB). Parmi les nombreux

autres travaux en cours qui pourraient permettre des progrès dans la connaissance, on citera l'étude OBELIX (*OBesogenic Endocrine disrupting chemicals: Linking prenatal eXposure to the development of obesity later in life*), lancée en 2009 par l'université d'Amsterdam. Cette étude, conçue pour durer quatre ans, a pour objectifs de : – mesurer l'exposition aux perturbateurs endocriniens (phtalates, bisphénol, retardateurs de flamme, pesticides organochlorés, composés perfluorés, dioxines, etc.) dans les premières années de vie (cohorte mère-enfant dans quatre pays européens avec un suivi à 8 ans) ; – relier l'exposition aux perturbateurs endocriniens aux manifestations cliniques et biologiques de l'obésité ; – caractériser chez l'animal les conséquences de l'exposition précoce aux perturbateurs endocriniens (exposition de souris pendant la gestation et la lactation avec suivi jusqu'à l'âge adulte) ; – déterminer les mécanismes selon lesquels les perturbateurs endocriniens provoquent une obésité ; – mesurer l'influence de l'exposition aux perturbateurs endocriniens liée à la nourriture chez la femme enceinte sur le poids de l'enfant après sa naissance.

Les résultats ne sont pas encore publiés dans leur intégralité, mais une analyse préliminaire [1] des données épidémiologiques montre une relation inverse entre l'exposition aux PCB et le poids de naissance, avec des courbes ultérieures de croissance pondérale différentes selon que l'exposition a eu lieu préférentiellement en période prénatale ou post-natale. Par ailleurs on observe chez l'animal des effets variables selon le sexe.

De nombreuses questions demeurent concernant les mécanismes de l'obésité, tels que les rythmes circadiens, les phénomènes inflammatoires ou encore la composition du microbiote intestinal. Une piste importante est celle de la recherche d'effets combinés de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et de l'environnement du fœtus (sous-nutrition ou suralimentation). Les résultats définitifs de l'étude pourraient aider à formuler des recommandations plus précises de santé publique.

Elisabeth Gnansia

[1] Legler J. An Integrated Approach to Assess the Role of Chemical Exposure in Obesity. *Obesity*. 2013;21:1084-1085.

Publication analysée : Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, *et al.* Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1030-7.

doi: 10.1289/ehp.1409049

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

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PBDE ET D'HORMONES THYROÏDIENNES : QUELLE RELATION ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Le manque de cohérence des études décrivant la relation entre les concentrations sériques de polybromodiphényléthers (PBDE) et d'hormones thyroïdiennes s'explique en partie par des différences de niveaux d'exposition, selon cette étude.

According to this study, the lack of consistency in studies describing the relation between serum concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDE) and thyroid hormones is partly explained by differences in exposure levels.

Présents dans les équipements électriques et électroniques, les textiles et le mobilier en tant que retardateurs de flamme, les PBDE sont devenus des contaminants ubiquitaires de notre environnement domestique et professionnel. Ces composés persistants, lipophiles et bioaccumulables, dont il existe 209 congénères, sont détectés de manière courante dans l'organisme des individus exposés par voies respiratoire et orale. Ils posent la question de leurs effets sur la fonction thyroïdienne, qu'ils pourraient perturber à différents niveaux selon les études expérimentales.

La parenté de structure chimique entre les métabolites hydroxylés des PBDE et la thyroxine (T4) les mettrait en compétition pour les sites récepteurs de la protéine de transport de l'hormone (la transthyrétine), ce qui expliquerait une diminution des taux circulants de T4. Son élimination biliaire pourrait être accélérée par l'activation d'enzymes hépatiques communes aux voies métaboliques des PBDE et de la T4. À l'inverse, l'activité de la déiodinase, qui convertit la T4 en tri-iodothyronine (T3), serait inhibée, aboutissant à une



diminution du rapport T3 sur T4. Par ailleurs, l'observation d'un niveau élevé d'anticorps anti-thyroglobuline chez les sujets ayant une forte charge corporelle en PBDE suggère qu'ils pourraient favoriser la survenue d'une thyroïdite auto-immune, avec ses propres conséquences sur le fonctionnement de la glande. Chez l'animal de laboratoire, l'administration de

PBDE induit des anomalies histologiques de la thyroïde susceptibles de conduire à son hypofonctionnement. L'exposition aux PBDE pourrait donc entraîner des effets de deux types : directs, immédiats, et indirects, retardés. L'importance de l'exposition et sa durée pourraient être des facteurs déterminants, comme le moment de l'exposition ainsi que l'âge et le sexe de l'individu.

Postulant que ces facteurs expliquent les résultats discordants des études épidémiologiques qui ont examiné les relations entre les concentrations plasmatiques de PBDE et d'hormones thyroïdiennes, les auteurs de ce travail ont passé en revue les articles publiés dans ce domaine jusqu'en août 2014.

ANALYSE QUALITATIVE

Quatre bases de données ont été consultées à la recherche d'articles rapportant les résultats d'études dans la population générale (celles réalisées chez des sujets présentant une pathologie thyroïdienne susceptible d'affecter les sécrétions hormonales ont été exclues). Dans l'objectif d'une méta-analyse quantitative, la relation entre les taux sériques de PBDE et d'hormones thyroïdiennes devait être matérialisée par un coefficient de corrélation de Pearson. À défaut, l'article devait fournir un autre résultat permettant

son calcul (coefficient de corrélation de Spearman ou coefficient de régression, avec leurs intervalles de confiance à 95 %). Au total, 16 articles rapportant les résultats de 19 analyses ont été retenus. Leur qualité méthodologique a été jugée très bonne pour quatre d'entre eux (score allant de 18 à 22 [maximal]) et bonne pour sept autres (score allant de 13 à 17) sur la base de la grille proposée par l'Agency for Health-care Research and Quality étatsunienne pour les études transversales.

La principale préoccupation sanitaire ayant motivé la recherche jusqu'à présent étant l'impact, sur le développement fœtal, d'un dysfonctionnement thyroïdien de la mère, la relation PBDE-hormones thyroïdiennes a essentiellement été examinée chez des femmes enceintes (sang maternel) ou des nouveau-nés (sang du cordon). Seules deux études concernaient des enfants (vivant dans des villages chinois où sont traités les déchets d'équipements électriques et électro-

niques) et une avait inclus une population masculine (habitants de la région des Grands lacs consommant le produit de leur pêche). La littérature intéressant des enfants et des hommes était donc trop pauvre pour explorer les effets de l'âge et du sexe sur la relation PBDE-hormones thyroïdiennes. En revanche, l'éventail des concentrations plasmatiques de PBDE mesurées a permis d'effectuer des analyses stratifiées selon l'importance de l'exposition.

RELATION ENTRE LES TAUX SÉRIQUES DE PBDE ET DE TSH

Quinze articles rapportaient le résultat de 18 analyses de la relation PBDE-thyréostimuline (TSH). Après conversion des coefficients de corrélation « r » de Pearson en une variable « z » de Fischer suivant une distribution normale, la méta-analyse (modèle à effets aléatoires) montre une très importante hétérogénéité : $I^2 = 90,7\%$. Les auteurs ont classé les études en quatre groupes en fonction de la valeur médiane de la concentration de PBDE, puis procédé à des méta-analyses dans chacun d'entre eux. Dans le premier groupe (PBDE < 30 ng/g de lipide), le niveau de PBDE est inversement corrélé à celui de la TSH : $z = -0,07$ (IC95 : -0,14 à 0). Il n'existe pas de corrélation ($z = -0,01$ [-0,07 à 0,06]) dans le deuxième groupe (concentration médiane comprise entre 30 et 100 ng/g), puis la corrélation est positive dans les deux derniers : $z = 1,09$

(IC95: 0,91-1,27) pour une concentration médiane de PBDE comprise entre 100 et 500 ng/g, et $z = 0,43$ (IC95: 0,24-0,62) à partir de 500 ng/g. Dans chaque groupe, l'hétérogénéité est limitée ($I^2 < 30\%$). Ces résultats, qui indiquent que la différence des niveaux d'exposition est une source d'hétérogénéité importante entre les études (expliquant ici 46,34 % de la variance), suggèrent une relation approximativement « en U », compatible avec la complexité d'un mécanisme de perturbation endocrinienne. Un nombre d'études plus important est toutefois nécessaire pour vérifier et préciser l'allure de la courbe. Dans l'hypothèse d'un effet global résultant d'effets aigus et chroniques, leurs contributions respectives pourraient être démêlées par des études longitudinales.

RELATION ENTRE LES PBDE ET LA T4

Les 11 analyses disponibles de la relation PBDE-T4 ont été réparties en deux groupes selon qu'elles concernaient des populations faiblement (niveau médian de PBDE < 35 ng/g) ou fortement (entre 35 et 100 ng/g) exposées. L'hétérogénéité, notable entre les 11 études ($I^2 = 57,6\%$) n'existe pas dans chaque groupe ($I^2 = 0$). La corrélation entre la concentration plasmatique de PBDE et la T4 apparaît négative dans le premier groupe ($z = -0,08$ [-0,15 à -0,01]) et positive dans le second ($z = 0,15$ [0,06 à 0,24]), ce qui renforce l'impression d'une relation complexe, qui nécessite des éclaircissements.

Les tests d'Egger et de Begg ne montrent pas de biais de publication évident, pour la relation PBDE-T4 ($p = 0,696$) comme pour la relation PBDE-TSH ($p = 0,068$).

Publication analysée : Zhao X, Wang H, Li J, Shan Z, Teng W, Teng X. The correlation between polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and thyroid hormones in the general population: a meta-analysis. *PLoS ONE* 10(5): e0126989.

doi: 10.1371/journal.pone.0126989

Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Endocrine Diseases, Shenyang, Chine.

BISPHÉNOLS S ET F : REVUE DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Les bisphénols S et F représentent-ils des alternatives sûres au bisphénol A ? Non, leurs toxicités sont comparables, d'après cette analyse de la littérature limitée dont ils ont fait l'objet.

Are bisphenol S and F safe substitutes for bisphenol A? This review of the limited literature on the subject finds that they have similar toxicity profiles.

A défaut d'être dépourvus de toute toxicité, les produits de substitution utilisés pour remplacer une substance préoccupante devraient être, au minimum, beaucoup moins dangereux qu'elle pour pouvoir être désignés comme des « alternatives sûres ». Encore faudrait-il que leur toxicité ait été évaluée. Ce qui n'est pas le cas du bisphénol S (BPS) ni du bisphénol F (BPF), deux des produits vers lesquels les industriels se sont tournés pour remplacer le bisphénol A (BPA), pressés de répondre aux inquiétudes des consommateurs, ou sommés de se conformer à la loi dans les pays qui l'ont rapidement interdit après l'alerte des scientifiques.

Aux États-Unis, d'où provient cet article, les bisphénols S et F sont utilisés pour diverses applications industrielles comme la fabrication de résines époxy et de revêtements très résistants pour les canalisations, les récipients et les sols industriels. Ils entrent également dans la composition de nombreux produits de grande consommation : laques, vernis, adhé-

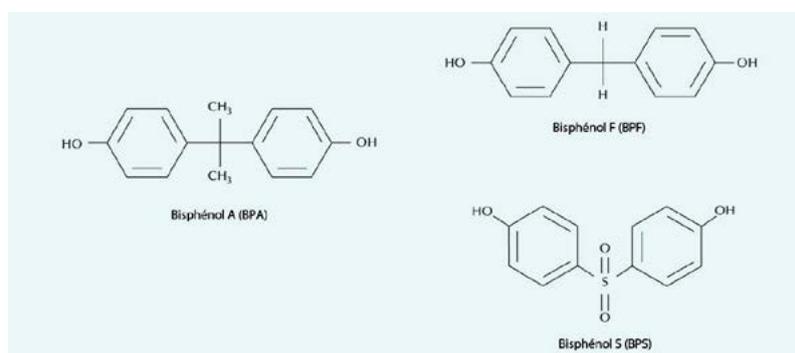
sifs, plastiques, papier thermique, emballages alimentaires, produits de soins, cosmétiques, etc. Dans une enquête en population générale (100 adultes non exposés professionnellement), publiée en 2012, le BPF était détecté dans 55 % des échantillons d'urine à des niveaux de concentration allant jusqu'à 212 ng/mL et le BPS était retrouvé chez 78 % des participants à une concentration maximale de 12,3 ng/mL. En comparaison, le niveau du BPA, présent dans 95 % des échantillons d'urine, atteignait 37,7 ng/mL.

Les bisphénols S et F pourraient induire les mêmes effets dans l'organisme que le BPA pour la simple raison que ce sont des analogues structuraux. Dans l'objectif de caractériser leurs effets, en particulier leurs activités hormonales, 32 études expérimentales ont été passées en revue, dont 25 études *in vitro* et sept études *in vivo* extraites d'une recherche dans les bases de données PubMed et *Web of Science* (articles publiés jusqu'en juin 2014).

MÉTHODE

Les auteurs ont suivi le protocole de l'*Office of Health Assessment and Translation* (OHAT) mis en place par le *National Toxicology Program* (NTP) et le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS). La qualité méthodologique des sept études *in vivo* sélectionnées (trois concernant le BPF, deux le BPS et deux ayant testé les deux bisphénols) était élevée ou

moyenne, sur la base d'une grille d'évaluation du risque de biais comportant 14 items. Les études *in vitro* (neuf sur le BPF, huit sur le BPS et 10 sur les deux bisphénols) ont été, pour leur part, jugées en termes de capacité à soutenir et éclairer les observations chez l'animal.



SYNTHÈSE DES ÉTUDES

Les deux études *in vivo* (daphnie et rat) ayant évalué les effets du BPF et du BPS montrent qu'ils développent tous deux une activité œstrogénique, qui se traduit, chez des rates exposées en période postnatale, par l'induction de la croissance de l'utérus avant l'âge de la maturation sexuelle. Une seconde étude de ce type est disponible pour le BPF. Pour chacun des deux bisphénols, les données de 12 études *in vitro* soutiennent fortement la plausibilité biologique d'un effet œstrogénique. Leur potentiel d'activité est du même ordre que celui du BPA selon les données des 17 études où les trois bisphénols ont été testés simultanément : le BPF serait aussi puissant que le BPA (en moyenne, le rapport BPF sur BPA est de $1,07 \pm 1,20$) alors que l'activité du BPS serait légèrement plus faible (rapport BPS/BPA = $0,32 \pm 0,28$).

Deux études chez le poisson zèbre indiquent que le BPS affecte le poids des gonades ainsi que la production d'hormones sexuelles mâles et femelles, et perturbe la reproduction (diminution de la quantité d'œufs produite, éclosion retardée, augmentation des malformations embryonnaires, déséquilibre du sexe ratio en faveur des femelles). Les deux

dernières études, chez le rat, montrent que le BPF augmente le poids des testicules pour l'une, et celui des glandes de Cowper pour l'autre, le résultat de sa co-administration avec du propionate de testostérone suggérant un effet androgénique synergique. Par ailleurs, dans l'une des deux études, différents paramètres biologiques sont perturbés, dont les niveaux d'hormones thyroïdiennes, de glucose et de cholestérol.

L'apport des études *in vitro* est modéré en ce qui concerne les activités androgéniques, anti-androgéniques et anti-œstrogéniques des deux bisphénols, qui se manifestent dans des fourchettes de doses comparables à celles du BPA, comme pour l'activité sur le récepteur nucléaire AhR (*aryl hydrocarbon receptor*) et la voie de signalisation de l'adiponectine. D'une manière générale, le BPS semble un peu moins puissant que le BPF, ce qui ne signifie pas qu'il pourrait être plus sûr, la notion de seuil d'activité étant discutable pour un perturbateur endocrinien dont l'effet peut varier en fonction, notamment, du stade de développement de l'individu.

COMMENTAIRES

De Charybde en... Charybde

Trouver la bonne alternative à une substance potentiellement toxique est une des questions les plus pressantes en toxicologie chimique. Elle n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire. En effet, la mise en évidence de la toxicité d'une substance comme le BPA a été un processus long et assez fastidieux. Les effets sont observés à des doses faibles avec des courbes dose-réponse non monotones. Ils sont parfois subtils et, si l'on a une assez bonne idée des cibles toxiques, les mécanismes d'action notamment à dose faible sont multiples et pas nécessairement évidents. L'industriel va se tourner logiquement vers des substances de la même famille avec l'espoir qu'elles auront les mêmes propriétés mais pas la même toxicité. Ce n'est gagné ni dans un cas ni dans l'autre. Sur le plan de la toxicité, il y

a en effet un risque que des molécules proches manifestent un profil de toxicité proche, même si ce n'est pas une règle générale. Par ailleurs, le faible nombre d'études sur les substituants (BPS et BPF dans ce cas) est trompeur et peut donner l'impression d'une moindre toxicité, alors qu'avec la progression des travaux, on se rend compte que ce n'est sans doute pas le cas. Dans le cas particulier de substances dont la toxicité a été mise en évidence, non pas grâce à des tests réglementaires, mais grâce à des travaux de recherche académique, la vérification de l'innocuité des substituants par des tests traditionnels peut s'avérer infructueuse. Il est souhaitable qu'un consensus s'établisse sur les tests nécessaires a minima avant d'utiliser un substituant donné.

Robert Barouki

CONCLUSION

Par rapport à l'abondante littérature consacrée au BPA (qui inclut près de 100 études chez l'homme), celle relative au BPF et au BPS est très restreinte. Les études sur leurs métabolismes et leurs distributions dans l'organisme ainsi que l'activité de leurs métabolites sont inexistantes. Néanmoins, les quelques données disponibles indiquent que ces bisphénols sont aussi actifs que le BPA et pourraient poser les mêmes problèmes sanitaires.

Les efforts doivent se concentrer sur la recherche de substances de remplacement qui ne présentent pas les activités biologiques et hormonales du BPA. Concernant l'évaluation de la sécurité des substances entrant dans la composition de produits pour le grand public, il serait prudent de considérer une famille chimique dans son ensemble plutôt que certains de ses représentants individuellement.

Publication analysée : Rochester J, Bolden A. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 643-8.

doi: 10.1289/ehp.14084989 1

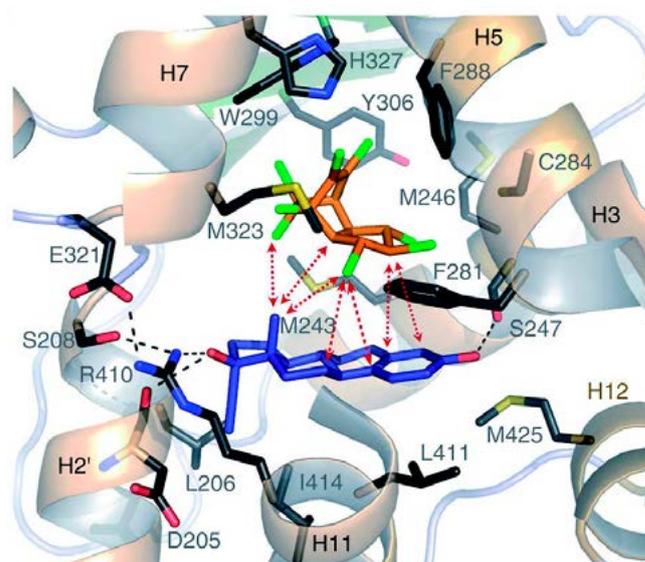
The Endocrine Disruption Exchange (TEDX), Paonia, États-Unis.

ACTIVATION SYNERGIQUE DU RÉCEPTEUR DES XÉNOBIOTIQUES PXR PAR L'ÉTHINYLESTRADIOL ET LE TRANS-NONACHLOR

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Cette étude met en évidence l'action synergique sur le récepteur nucléaire PXR de deux xénobiotiques : le 17 α -éthinyloestradiol (œstrogène des pilules contraceptives) et le trans-nonachlor (pesticide organochloré inscrit à la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants). Montrant que ces deux activateurs faibles de PXR se combinent en un ligand à forte affinité, elle révèle l'origine d'un effet « cocktail » par lequel la toxicité de deux substances individuellement peu actives est exacerbée.

This study highlights the synergistic activation of the PXR nuclear receptor by two xenobiotics: 17 α -ethinylestradiol (an estrogen commonly used in contraceptive pills) and trans-nonachlor (an organochlorine pesticide listed under the Stockholm convention as a persistent organic pollutant). Showing that these two low PXR activators combine in a high-affinity ligand, it reveals a cocktail effect by which compounds toxicity is exacerbated.



Les connaissances relatives aux effets des perturbateurs endocriniens reposent majoritairement sur des études expérimentales dans lesquelles les substances ont été évaluées une à une. Rares sont les travaux mimant mieux la situation réelle : l'exposition simultanée à de faibles doses de nombreux xénobiotiques (polluants, médicaments, aliments)

parmi lesquels certaines substances à action endocrinienne pourraient interagir. L'évaluation des risques de l'exposition à des mélanges se heurte à la multiplicité des combinaisons potentielles, mais aussi à la méconnaissance des mécanismes moléculaires sous-tendant les effets « cocktail ». À ce titre, l'apport de cette étude *in vitro* est important.

SYNERGIE D'ACTION DE DEUX XÉNOBIOTIQUES

La littérature accumulée sur les perturbateurs endocriniens met en lumière le rôle pivot de récepteurs nucléaires sur la voie conduisant à plusieurs types d'effets (métaboliques, prolifératifs, reprotoxiques). Ces protéines qui régulent l'expression de gènes dans le noyau des cellules contiennent

des domaines de liaison pour divers ligands métaboliques et hormonaux, la liaison activant leur fonction de facteur de transcription. En se substituant à un ligand naturel, un perturbateur endocrinien dérègle la voie de signalisation intracellulaire médiée par le récepteur.

COMMENTAIRES

Cet article est extrêmement intéressant. L'effet synergique original découvert par les auteurs pourrait remettre en question bien des dogmes sur les conditions requises pour activer des récepteurs nucléaires, si importants dans le fonctionnement cellulaire. Le projet européen EuroMix (<https://www.euromixproject.eu/>), débuté il y a à peine un an, devrait se pencher sur ces résultats et les approfondir (l'équipe TOXALIM de l'INRA (Institut national de la recherche agronomique), co-auteur de l'article, est impliquée dans ce projet). Il y a en effet loin de la coupe aux lèvres en perturbation endocrinienne : l'activation (même synergique) d'un récepteur ne se traduit pas forcément par un effet significatif au niveau du corps entier. Les systèmes hormonaux ont précisément évolué pour réguler des fonctions physiologiques extrêmement importantes et sont très robustes aux perturbations. Décider du caractère perturbateur endocrinien d'une substance (ou d'un mélange) sur la base d'un seul événement moléculaire initiateur relève d'une approche de précaution fondée sur le danger, plus que d'une approche d'évaluation des risques. Le danger du mélange étudié ici est donc bien établi, mais

(et les auteurs en sont bien conscients, puisqu'ils le mentionnent) des études supplémentaires seront nécessaires pour établir le niveau de risque encouru par les personnes exposées au mélange. On conçoit aisément la complexité de la tâche qui consiste à évaluer les dangers des mélanges de substances (incroyablement plus divers que les substances seules) pour déboucher sur des mesures de précaution. Il est encore plus difficile d'évaluer les risques correspondants, même si l'on se limite aux mélanges présentant un danger. Une telle évaluation est cependant nécessaire si l'on ne veut pas se figer dans une attitude intenable d'évitement de tout danger. C'est sans doute le plus grand défi lancé à la toxicologie depuis 50 ans. Les progrès sont lents car la question est extrêmement complexe (il est plus facile et plus vendeur d'envoyer quelqu'un sur Mars que de la résoudre...), mais toute avancée sur la compréhension des mécanismes, comme celle offerte par cet article, donne une arme supplémentaire à l'arsenal défensif de la toxicologie prédictive.

Frédéric Bois

Les auteurs de cette étude se sont intéressés à l'un de ces récepteurs nucléaires, PXR (*pregnane X receptor*), qui a été identifié comme jouant un rôle de première ligne dans la défense de l'organisme contre les substances étrangères. Activé par des xénobiotiques tels que le bisphénol A, des pesticides organophosphorés, des alkyphénols ou la rifampicine, PXR interagit avec des coactivateurs transcriptionnels (notamment SRC-1 : *steroid receptor coactivator-1*) pour induire la surexpression de gènes de détoxification majeurs tels que CYP3A4, qui code pour un cytochrome P450, enzyme impliquée dans le métabolisme de plus de la moitié des médicaments.

Dans un premier temps, les auteurs ont évalué le potentiel agoniste de 40 substances chimiques, seules ou en mélanges binaires, par rapport à un activateur puissant de PXR représentant la substance de référence (SR12813 utilisé en thérapeutique comme hypocholestérolémiant). Alors que l'effet de la plupart des combinaisons était de type additif et moins

puissant que celui du SR12813 (niveau d'induction compris entre 50 et 60 %), l'effet du mélange de 17 α -éthynylestradiol (EE2) et de trans-nonachlor (TNC) était synergique et pratiquement équivalent à celui de l'agoniste complet (niveau d'induction de 90 %). Cette synergie mise en évidence dans la lignée cellulaire humaine HeLa (utérus) a été confirmée dans deux autres lignées carcinomateuses : HepG2 (foie) et LS174T (côlon). Des manipulations successives, utilisant la lignée LS174T puis une culture d'hépatocytes fraîchement isolés (meilleur modèle biologique fonctionnel pour PXR), ont montré l'augmentation considérable de l'expression de CYP3A4 quand la seconde substance était ajoutée au milieu contenant la première. Dans une autre série d'expériences, la combinaison d'EE2 et de TNC s'est montrée capable d'augmenter fortement le recrutement du co-activateur SRC-1 (l'effet étant similaire à celui du SR12813) alors que chaque substance isolément développait un effet modeste.

INTERACTION DES DEUX SUBSTANCES DANS PXR

Les auteurs ont ensuite déterminé l'affinité de l'EE2, du TNC et du mélange pour le récepteur, puis mis en évidence l'augmentation de l'affinité de chaque substance après pré-incubation du récepteur avec l'autre. Les données produites ont amené l'hypothèse d'une coopération entre les deux composés (la liaison du premier favorisant celle du second) au sein de la poche de liaison du récepteur. Cette hypothèse a été appuyée par l'analyse cristallographique à haute résolution de cette structure, qui a révélé des interactions de van der Waals entre les deux ligands, entraînant leur stabilisation mutuelle. L'assemblage moléculaire ainsi créé, qui remplit largement la poche de liaison, peut être vu comme un ligand "supramoléculaire" dont les propriétés fonctionnelles (affinité et activité) rejoignent celles d'un agoniste complet tel que le SR12813 ou la rifampicine.

Plusieurs études de structure indiquent que la notion de sites de liaison précisément adaptés à un ligand spécifique ne s'applique pas aux récepteurs nucléaires comme PXR ou PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) qui possèdent une large poche capable de contenir plusieurs

molécules simultanément. Celles de récepteurs tels qu'ER α (récepteur des oestrogènes), TR β (récepteurs des hormones thyroïdiennes) ou GR (glucocorticoïdes) apparaissent flexibles et capables de changer de conformation pour accepter un ligand plus volumineux que l'hormone endogène. Étant donné la plasticité des poches de liaison des récepteurs de la superfamille des récepteurs nucléaires, le mécanisme décrit ici pour expliquer la synergie d'action de l'EE2 et du TNC sur PXR (qui nécessite d'être vérifiée par des études *in vivo*) pourrait concerner d'autres combinaisons sur d'autres récepteurs.

Publication analysée : Delfosse V, Dendele B, Huet T, *et al.* Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Com* 2015; 6: 8089.

doi : 10.1038/ncomms9089

Inserm U1054, Montpellier, France.

DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE POP CHEZ DES FEMMES ENCEINTES ET DES ENFANTS DE 3 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

L'âge, la parité et l'indice de masse corporelle de pré-grossesse sont les principales variables expliquant les concentrations plasmatiques de polluants organiques persistants dans cet échantillon de femmes enceintes norvégiennes présentant un niveau de contamination comparable à celui d'autres populations européennes. Chez les enfants de 3 ans, les concentrations plasmatiques dépendent surtout de la durée de l'allaitement maternel.

Age, parity and prepregnancy body mass index are the main variables explaining plasma concentrations of persistent organic pollutants in this sample of pregnant women in Norway with contamination levels comparable to that of other European populations. In 3-year-old children, plasma concentrations depend mainly on how long they were breastfed.

L'exposition aux polluants organiques persistants (POP) pendant les périodes de vie embryonnaire, fœtale et post-natale, a été associée à un certain nombre de déficits ou d'altérations des développements neurologique, cognitif, reproductif et immunitaire, ainsi que de la croissance staturo-pondérale. Les polychlorobiphényles (PCB), les pesticides organochlorés (POC) et les polybromodiphényléthers (PBDE) sont trois importantes classes de POP auxquels les enfants peuvent être exposés en périodes prénatale (par transfert placentaire) et post-natale, *via* l'alimentation (lait maternel et aliments de sevrage) et l'ingestion/inhalation de poussière (surtout pour les PBDE).

Chez les femmes enceintes, les variations inter-individuelles des concentrations plasmatiques de POP, qui déterminent l'exposition prénatale, sont souvent reliées à des facteurs démographiques (comme l'âge), anthropométriques (comme l'indice de masse corporelle [IMC]), et relatifs au

mode de vie, principalement à l'alimentation, les POP s'accumulant dans les organismes animaux tout au long de la chaîne alimentaire. L'âge représente un indicateur de leur bioaccumulation dans le corps humain, particulièrement dans la masse grasse pour la majorité des POP qui sont lipophiles, et reflète également l'effet cohorte, les mesures d'interdiction ou de restriction de l'usage des POP se traduisant par une diminution progressive dans le temps de l'exposition des populations. La charge de l'organisme du nourrisson, liée aux taux circulants de la mère à la naissance, augmente ensuite essentiellement en fonction de la durée de l'allaitement, selon les rares données disponibles. Chez un enfant exclusivement nourri au sein pendant ses deux premières années, la concentration plasmatique de POP (valeur médiane) serait ainsi cinq fois plus élevée que la concentration chez la mère à l'accouchement, selon une simulation avec un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK).

EXPLORATION DANS LA POPULATION NORVÉGIENNE

Les déterminants des concentrations plasmatiques de POP ont été recherchés dans deux sous-échantillons de populations indépendants de la *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa). Le premier se composait de 96 femmes enceintes entrées dans la cohorte entre 2003 et 2008, dont 90 participantes sélectionnées par randomisation dans la population totale éligible ($n = 13\ 866$ femmes de toutes les régions de Norvège) et six femmes dont l'exposition alimentaire au PCB-153 dépassait le 95^e percentile (les auteurs ont

réalisé une analyse de sensibilité excluant ces participantes, qui a abouti à des résultats similaires à ceux de l'analyse principale). Un échantillon de sang prélevé à la 18^e semaine de grossesse a été utilisé pour mesurer les concentrations plasmatiques de POP (15 congénères PCB, sept retardateurs de flamme dont six PBDE et le polybromobiphényle [PBB] 153, et quatre POC : l'hexachlorobenzène [HCB], l'oxychlorodane, le dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT] et son métabolite DDE). La deuxième population examinée incluait 99 enfants

issus d'une grossesse monofoetale et nés à terme de participantes à un volet « immunologique » de la MoBa (recrutées en 2007 et 2008 dans les comtés d'Oslo et Akershus). Les

échantillons de sang avaient été recueillis entre les âges de 31 et 38 mois (en moyenne à 35 mois).

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

Neuf congénères PCB ainsi que l'HCB sont détectables dans tous les échantillons (provenant d'enfants comme de femmes enceintes) : le composé le plus abondant est le PCB-153 qui compte pour 33 % de la somme de tous les PCB mesurés chez les femmes et 35 % chez les enfants. Les PBDE 23, 47 et 153, ainsi que le DDE, sont détectés dans plus de 96 % des échantillons analysés.

Les concentrations médianes de POP sont plus élevées chez les enfants que chez les femmes enceintes, à l'exception d'un PCB et de deux PBDE, et le rapport des concentrations (enfant/femme enceinte) est en moyenne égal à 1,4. Les deux populations étaient toutefois distinctes (ne s'agissant pas de paires mère-enfant) et les mères des enfants analysés

se différenciaient de la population de femmes enceintes par certaines caractéristiques, notamment un âge moyen supérieur à l'accouchement (32,7 *versus* 30,4 ans) et une consommation de poisson un peu plus élevée (35 *versus* 33 g/j). Les auteurs ont estimé que ces différences n'avaient pu avoir qu'un faible impact sur le rapport des concentrations. Sa valeur est très inférieure au résultat de la simulation avec un modèle PBPK, mais les deux estimations ne sont pas directement comparables. En particulier, dans la modélisation, basée sur un scénario d'allaitement maternel exclusif, l'âge des enfants était arrêté à 2 ans, alors que les concentrations plasmatiques ont été mesurées ici autour de l'âge de 3 ans, le gain de poids entre les âges de 2 et 3 ans ayant pu « diluer » l'exposition interne.

VARIABLES PRÉDICTRICES

Chez la femme enceinte, les principaux déterminants des concentrations plasmatiques de POP sont l'âge, la parité et l'IMC de pré-grossesse. Une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de l'âge (correspondant à six années) est associée à une augmentation significative de la concentration de tous les PCB (en particulier +25 % [IC_{95} : 16-33] pour le PCB-153), ainsi que du PBDE-28 et du DDE. L'ampleur de l'effet sur les PCB varie logiquement en fonction de leur degré de chloration, qui détermine en partie leur demi-vie (l'influence de l'âge est ainsi maximale pour le PCB-194 qui possède huit atomes de chlore et minimale pour le PCB-99 qui n'en contient que cinq). La parité (trois catégories : zéro, un ou au moins deux enfants) est inversement associée aux concentrations de la plupart des PCB et des POC, et ces associations sont statistiquement significatives pour huit PCB sur 13 (-14 % [IC_{95} : -25 à -3] pour le PCB-153 d'une catégorie à l'autre). L'effet de la parité pourrait être en partie imputable à l'allaitement, qui est très pratiqué en Norvège : dans l'échantillon de population examiné, 80 % des femmes qui étaient déjà mères rapportaient une durée d'allaitement cumulée d'au moins sept mois, et cette variable était inversement corrélée aux concentrations plasmatiques de PCB, mais moins fortement que la parité. Enfin, l'IMC de pré-grossesse (qui reflète grossièrement l'adiposité et donc la capacité de « stockage » des contaminants lipophiles) est inverse-

ment associé aux taux circulants de sept PCB (par exemple : -12 % [-19 à -3] par augmentation d'un IIQ pour le PCB-153). En revanche, l'influence de la prise de poids pendant les 17 premières semaines de grossesse n'apparaît pas significative (tendance à une diminution des taux circulants observée pour quatre congénères).

Chez l'enfant, la durée de l'allaitement maternel est le principal déterminant des concentrations plasmatiques de POP : elle est significativement associée au niveau de neuf PCB sur 10 dont le PCB-153 (+ 23 % [13 à 34] par augmentation de cinq mois), ainsi qu'aux concentrations de PBDE-28 et de DDE. L'âge maternel tend à augmenter les concentrations de tous les PCB et PBDE mais son effet n'est pas significatif (par exemple : + 9 % [-6 à +25] par augmentation d'un IIQ pour le PCB-153). La parité n'apparaît pas associée aux niveaux des POP. En revanche, l'importance des apports alimentaires maternels en PCB (estimés sur la base d'un questionnaire de fréquence de consommation et d'une base de données sur les contaminants dans 37 aliments présents sur le marché norvégien) est associée aux concentrations de sept congénères, alors que cette variable n'est pas identifiée comme un déterminant des concentrations plasmatiques maternelles. Son influence propre sur les niveaux de PCB à l'âge de 3 ans est difficile à évaluer, les habitudes de consommation de la mère orientant l'alimentation de l'enfant. De plus, la consom-

mation maternelle de poisson était corrélée dans cette étude à la durée de l'allaitement maternel exclusif et à l'administration d'huile de foie de morue à l'âge de 6 mois.

Publication analysée : Caspersen IH, Kvalem HE, Haugen M, *et al.* Determinants of plasma PCB, brominated flame retardants, and organochlorine pesticides in pregnant women and 3 year old children in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Res* 2016; 146: 136-44.

doi: 10.1016/j.envres.2015.12.020

Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège.

IMPACT DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES NON PERSISTANTS SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Les études épidémiologiques ayant examiné l'effet sur la fonction thyroïdienne de l'exposition à des pesticides non persistants actuellement très utilisés sont encore peu nombreuses. Les deux auteurs qui les ont passées en revue notent une fréquente incohérence entre leurs résultats et les données expérimentales, et appellent à la réalisation de travaux de meilleure qualité.

Very few epidemiological studies have examined the effect on thyroid function of exposure to currently used non-persistent pesticides. The two authors of this review note frequent inconsistencies between the results of these studies and their experimental data and call for better quality research.

Impliquées dans la régulation du métabolisme, la croissance, la synthèse protéique, l'activité d'autres hormones, le développement cérébral et le fonctionnement cognitif, les hormones thyroïdiennes sont d'une importance capitale tout au long de l'existence, dès la période de vie intra-utérine.

Depuis quelques décennies, des rapports provenant de plusieurs pays montrent une hausse de l'incidence des maladies de la thyroïde (incluant hypo- et hyperthyroïdies, thyroïdites auto-immunes et cancers), ainsi que l'augmentation de certains troubles neurodéveloppementaux pour lesquels un facteur étiologique thyroïdien est possible. L'exposition à des perturbateurs endocriniens présents dans notre environ-



nement chimique est l'une des hypothèses explicatives examinée.

Les études expérimentales indiquent que de nombreux pesticides sont capables d'affecter le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien à divers niveaux, parmi lesquels des organophosphorés, des carbamates et des pyréthrinoides de synthèse, qui représentent les classes de pesticides actuel-

lement les plus employées au niveau mondial. L'influence de l'exposition chronique à ces pesticides modernes sur la fonction thyroïdienne humaine reste toutefois à déterminer, la littérature épidémiologique étant encore pauvre comparativement à celle existant pour des composés organochlorés persistants qui ne sont plus utilisés depuis longtemps.

LITTÉRATURE DISPONIBLE

Une recherche dans les bases Medline, Scopus et *Virtual Health Library* (articles originaux en langue anglaise, portugaise ou espagnole publiés jusqu'en août 2015) a permis de rassembler 19 études ayant examiné l'association entre l'exposition à des pesticides non persistants et les niveaux circulants d'hormones thyroïdiennes. Il s'agissait le plus souvent d'études chez des sujets professionnellement exposés ($n = 14$), de type transversal, à l'exception d'une cohorte mère-enfant danoise ayant inclus des femmes employées dans des serres agricoles ou horticoles. Trois études transversales offraient néanmoins une comparaison des niveaux d'hormones thyroïdiennes mesurés en

pleine saison d'utilisation des pesticides et hors saison. Les pesticides les plus représentés étaient des fongicides de la famille des éthylènes bisdithiocarbamates (EBDC, incluant le manèbe, le mancozèbe, le zirame et le zinèbe) et des insecticides organophosphorés. Des cinq études en population générale, trois de type transversal avaient examiné l'influence de l'exposition à des organophosphorés, des carbamates ou des pyréthrinoides chez des adultes, les deux autres (une transversale, une longitudinale) avaient recherché des associations entre l'exposition domestique à des insecticides pyréthrinoides et les concentrations d'hormones chez des femmes enceintes et des nourrissons.

TOUR D'HORIZON DES RÉSULTATS

Si la plupart de ces études montrent une relation entre l'exposition et les taux circulants de tri-iodothyronine (T3), de thyroxine (T4) ou de thyrostimuline (TSH), très peu de résultats apparaissent compatibles avec les données expérimentales.

Trois études rapportent une association entre la concentration d'éthylène thio-urée (ETU), métabolite des EBDC, et une augmentation de la TSH, une diminution de la T4 ou la taille de nodules thyroïdiens. Ces résultats s'accordent avec ceux d'études chez l'animal, expliqués par la capacité de l'ETU à interférer avec la captation de l'iode *via* une inhibition de la thyroperoxydase. Les résultats concernant les effets d'une exposition à des insecticides organophosphorés sont incohérents, et seules trois études présentent des modifications des taux circulants d'hormones thyroïdiennes compatibles avec un effet anti-thyroïdien mis en évidence expérimentalement. L'une d'entre elles a cependant inclus une population

de préparateurs exposés à la fois à des organophosphorés et à des organochlorés.

Aucune étude épidémiologique ne soutient l'observation expérimentale d'une activité antagoniste des récepteurs hormonaux de certains carbamates comme le carbaryl. Les résultats des études en population générale ayant utilisé des biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes contredisent les résultats de tests de laboratoire. Une association négative est ainsi rapportée entre les concentrations urinaires d'un métabolite des pyréthrinoïdes (*cis*-DCCA) et les concentrations plasmatiques de T3 dans une population d'hommes, ce qui s'accorde avec la diminution des taux circulants de T3 et de T4 chez l'animal exposé aux pyréthrinoïdes, mais le *cis*-DCCA n'a pas d'effet antagoniste des récepteurs thyroïdiens *in vitro*. Les deux études chez des femmes enceintes et des nourrissons ne retrouvent pas d'association entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes et ceux d'un autre métabolite des pyréthrinoïdes (3-PBA), pourtant actif *in vitro*.

PRINCIPAUX BESOINS DE RECHERCHE

Les auteurs relèvent d'importantes faiblesses dans les études passées en revue, qui doivent être considérées pour améliorer la conception de futurs travaux. Outre la prédominance des études transversales (17 sur 19), la taille de l'échantillon est inférieure à 200 sujets dans 16 études. Les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été contrôlés de façon adéquate dans 11 études. La qualité méthodologique est jugée faible à modérée pour la moitié des études examinées.

L'une des questions clés pour un agent non persistant dans l'organisme est la durabilité de ses effets. La perturbation de l'homéostasie thyroïdienne est-elle fugace ou soutenue, pouvant conduire au développement de troubles thyroïdiens subcliniques ou cliniques ? Cette question renforce le besoin d'études longitudinales avec des mesures répétées de l'exposition et du statut thyroïdien. Pour des pesticides rapidement éliminés, les biomarqueurs d'exposition tels que les métabolites urinaires ont une pertinence limitée pour estimer l'exposition chronique. Il serait nécessaire de combiner leur mesure à des informations précises sur l'activité professionnelle ou l'utilisation domestique de pesticides recueillies par des questionnaires. Étant donné la complexité du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et les nombreux mécanismes de perturbation endocrinienne possibles, d'autres paramètres que les hormones circulantes, comme les protéines de transport, devraient être mesurés.

Enfin, la susceptibilité individuelle d'ordre génétique à l'effet des pesticides nécessite d'être explorée et prise en compte.

Publication analysée : Campos E, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: a systematic review of epidemiological evidence. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219 : 481-97.

doi: 10.1016/j.ijheh.2016.05.006

National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brésil.

MÉTABOLITES URINAIRES DES PHTALATES ET SYNDROME MÉTABOLIQUE : ANALYSE DANS LA NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES)

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

L'exposition à deux phtalates – le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) et le butyl-benzylphtalate, mesurée par le niveau de leurs métabolites urinaires, apparaît diversement associée au risque de syndrome métabolique en fonction du sexe, de l'âge et du statut ménopausique, dans cette analyse transversale des données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

In this cross-sectional analysis of NHANES data, exposure to two phthalates – di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and butylbenzyl phthalate – measured by their urinary metabolite concentrations is associated with the risk of metabolic syndrome to degrees that vary with sex, age, and menopausal status.

Alors que la relation entre l'exposition aux phtalates et l'obésité, la résistance à l'insuline ou encore la pression artérielle (PA), fait l'objet d'un nombre croissant d'études, la relation avec le syndrome métabolique est méconnue.

Conformément à sa définition actuelle aux États-Unis (au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille ≥ 102 cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes ; triglycérides sanguins ≥ 150 mg/dL ; HDL-cholestérol < 40 mg/dL chez les hommes et 50 mg/dL chez les femmes ; PA $\geq 130/85$ mmHg ou traitement antihypertenseur ; glycémie à jeun ≥ 100 mg/dL ou traitement antidiabétique), ce syndrome, qui constitue un meilleur marqueur du risque cardiovasculaire que ses

composantes prises individuellement, affectait 31,8 % de la population incluse dans cette étude. Ces 2 719 participants à la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), qui recueille chaque année des données de santé auprès d'un échantillon représentatif renouvelé de la population étatsunienne non institutionnalisée, représentaient 79 % de la population âgée de 20 à 80 ans chez laquelle des métabolites urinaires des phtalates avaient été mesurés au cours des cycles 2001 à 2010 de l'enquête, après exclusion des femmes enceintes ou allaitantes, des sujets qui étaient à jeun depuis moins de huit heures au moment du prélèvement sanguin, et des dossiers avec données manquantes.

ANALYSES RÉALISÉES

Les métabolites urinaires des phtalates mesurés dans la NHANES variant d'une année à l'autre, les auteurs ont opéré une sélection parmi les composés pour lesquels des associations avec des anomalies métaboliques avaient été précédemment rapportées, et ceux qui avaient été systématiquement recherchés durant les 10 années considérées, avec un taux de détection supérieur à 60 %. La sélection comportait le mono-éthylphtalate (MEP), le mono-n-butylphtalate (MnBP), le mono-iso-butylphtalate (MiBP), le mono-benzylphtalate (MBzP), le mono-3-carboxypropylphtalate (MCP) et trois métabolites du di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) dont les niveaux étaient fortement corrélés et qui ont été sommés.

Après log-transformation, les concentrations de ces différents phtalates ont été réparties en quartiles et les *odds ratio* (OR) de syndrome métabolique dans les trois quartiles supérieurs ont été calculés en référence au premier. Les analyses dans la population totale ont été effectuées avec un modèle ajusté sur le niveau de la créatinine urinaire, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'apport calorique total, le niveau d'études, l'activité physique, le tabagisme et le statut par rapport au seuil de pauvreté.

La prévalence du syndrome métabolique étant plus élevée à partir de 50 ans dans la population étudiée, chez les hommes (44 % *versus* 23,6 % avant 50 ans) comme chez les femmes (47,4 % *versus* 21,1 %), les auteurs ont réalisé des analyses stratifiées selon l'âge (moins de 50 ans *versus* ≥ 50 ans), ainsi

que selon le statut ménopausique qui marquait une forte différence (prévalence du syndrome métabolique de 21,9 % chez les femmes en période d'activité génitale [$n = 725$] et de 46,8 % après la ménopause [$n = 606$]). Par ailleurs, l'effet de l'exposition aux phtalates a été examiné séparément chez les hommes et chez les femmes, tenant compte de différences physiologiques et de précédents résultats dans la population de la NHANES, montrant une association entre les métabo-

lites du DEHP et la glycémie plus forte chez les hommes, et à l'inverse une association entre le MBzP et l'insulinémie plus forte chez les femmes.

En complément, les auteurs ont étudié les relations entre les niveaux des métabolites et chaque composante du syndrome métabolique isolément (obésité centrale, hypertriglycéridémie, HDL-c bas, PA élevée, hyperglycémie).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Dans la population totale, le syndrome métabolique apparaît positivement associé au DEHP et, dans une moindre mesure, au MBzP. L'OR dans le dernier quartile de concentration de la somme des métabolites du DEHP est égal à 1,94 ($IC_{95} = 1,35-2,80$). Dans les catégories d'exposition inférieures, l'OR est égal à 1,64, avec des intervalles de confiance allant de 1,24 à 2,17 dans le deuxième quartile et de 1,22 à 2,22 dans le troisième. Pour le MBzP, l'excès de risque est significatif uniquement dans le deuxième quartile (OR = 1,40 [1,04-1,89], puis 1,37 [0,96-1,96] et 1,44 [0,98-2,12]).

L'association avec le DEHP est plus marquée chez les hommes. Les OR successifs, du deuxième au quatrième quartiles, sont égaux à 1,60 (1,11-2,31), 1,69 (1,16-2,46) et 2,20 (1,32-3,68). Chez les femmes, le résultat n'est significatif que dans le deuxième quartile (OR = 1,58 [1,09-2,29]). À l'opposé, l'effet du MBzP dans la population totale apparaît porté par des associations observées seulement chez les femmes : OR égaux à 1,55 (1,07-2,26) dans le deuxième quartile, 1,71 (1,05-2,80) dans le troisième et 1,69 (0,97-2,93) dans le dernier. Chez les hommes de moins de 50 ans, l'association entre le niveau des

métabolites du DEHP et le syndrome métabolique n'existe que dans le dernier quartile (OR = 2,47 [1,50-3,62]), alors que les OR atteignent ou dépassent 2 pour tous les niveaux d'exposition chez les hommes plus âgés (avec cependant un seul résultat statistiquement significatif : l'OR dans le deuxième quartile, égal à 2,57 [1,02-1,69]). Dans la population féminine, des associations significatives avec la somme des métabolites du DEHP sont mises en évidence uniquement en-dessous de 50 ans : OR successifs du deuxième au quatrième quartiles égaux à 2,38 (1,37-4,14), 1,85 (1,02-3,37) et 2,37 (1,13-4,97). La stratification selon le statut ménopausique confirme ces résultats : aucune association entre le syndrome métabolique et le DEHP n'est observée en post-ménopause, tandis que le risque de syndrome métabolique est multiplié par 2 à 3 dans les catégories supérieures d'exposition chez les femmes en période d'activité génitale. Par ailleurs, alors que la stratification selon l'âge ne montre pas d'influence nette sur l'effet du MBzP, la stratification selon le statut ménopausique indique un effet marqué avant la ménopause (OR égal à 3,88 [1,59-9,49] dans le dernier quartile) et inexistant ensuite.

QUESTIONS SOULEVÉES

Le lien entre l'exposition à certains phtalates et le syndrome métabolique, suggéré par cette étude, est plausible à la lumière des données épidémiologiques et de laboratoire existantes, qui concernent notamment le métabolisme glucidique et l'adiposité. Plusieurs observations demandent à être explorées et expliquées, en particulier les différences d'effets selon le sexe, l'âge et le statut ménopausique, ainsi que l'absence de relation dose-effet.

Des études longitudinales seraient nécessaires pour établir un lien de causalité entre l'exposition aux phtalates et le syndrome métabolique, qui se constitue très lentement. Étant donné la rapidité d'élimination des phtalates, seules des mesures répétées de leurs métabolites urinaires permettraient d'estimer l'exposition chronique. Les phta-

lates pouvant être présents dans des produits d'hygiène et de soins, des médicaments et des emballages alimentaires, des concentrations urinaires élevées chez des sujets déjà malades peuvent être la conséquence plutôt que la cause de l'état pathologique.

Publication analysée : James-Todd T¹, Huang T, Seely E, Saxena A. The association between phthalates and metabolic syndrome: the National Health and Nutrition Survey 2001-2010. *Environ Health* 2016; 15: 52.

doi: 10.1186/s12940-016-0136-x

Departments of Environmental Health and Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis.

MARQUEURS DE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE CHEZ DES ENFANTS DE 4 ANS EN RELATION AVEC L'EXPOSITION *IN UTERO* AUX POP

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

Cette étude est la première à rechercher, chez de jeunes enfants, des effets de l'exposition prénatale aux polluants organiques persistants (POP) sur un ensemble de facteurs de risque cardiométaboliques. De faibles niveaux d'exposition à deux pesticides organochlorés au cours de la vie intra-utérine semblent augmenter à la fois l'adiposité et la pression artérielle.

This is the first study to examine the effects in young children of prenatal exposure to persistent organic pollutants (POPs) on a range of cardiometabolic risk factors. Low intrauterine exposure levels to two organochlorine pesticides seem to increase both adiposity and blood pressure.



Quelques études chez l'adulte ont rapporté des associations entre la charge de l'organisme en certains POP et le niveau de la pression artérielle (PA) ou celui des lipides sanguins. La possibilité que l'exposition prénatale aux POP influence ces paramètres chez l'enfant n'avait jamais été examinée avant ce travail dans une cohorte de naissances grecque. La recherche s'efforçant d'explorer l'hypothèse d'un environnement chimique obésogène, les critères de jugement

habituellement utilisés dans les études longitudinales sont la rapidité de la prise de poids au cours des premiers mois de vie, la valeur de l'indice de masse corporelle (IMC) et la prévalence du surpoids et/ou de l'obésité.

Les auteurs de cette nouvelle étude ont repris ces critères, associés à d'autres, pour une estimation plus complète de l'effet de l'exposition prénatale aux POP sur les facteurs prédictifs du risque cardiométabolique à l'âge adulte.

POPULATION ET DONNÉES ANALYSÉES

La cohorte Rhea a été constituée entre 2007 et 2008 par le recrutement de 1 610 habitantes de la région d'Héraklion venues passer leur première échographie prénatale (autour du 3^e ou 4^e mois de grossesse). Les concentrations de 10 POP (six polychlorobiphényles [PCB], l'hexachlorobenzène [HCB], les dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT] et dichlorodiphényldichloroéthylène [DDE, métabolite du DDT] et un polybromodiphényléther [PBDE-47]) ont été déterminées chez 1 135 participantes dans un échantillon de sang prélevé à l'inclusion.

Des 1 459 enfants issus d'une grossesse monofoetale suivie jusqu'à son terme, 879 étaient présents à la visite médicale

des 4 ans (les précédentes collectes d'informations ayant eu lieu aux âges de 9 mois et d'1 an). Cette visite incluait des mesures anthropométriques (taille, poids, tour de taille et épaisseur des plis cutanés tricipital, sous-scapulaire, supra-iliaque et quadricipital), ainsi que la mesure de la PA au repos (les valeurs moyennes de la PA systolique [PAS] et diastolique [PAD] ont été établies à partir de cinq mesures réalisées à une minute d'intervalle). Un prélèvement sanguin a pu être effectué chez 785 enfants (qui n'étaient pas à jeun) pour la détermination des niveaux de lipides (cholestérol total et fraction HDL), de protéine C-réactive (CRP) et de deux adipocytokines (leptine et adiponectine).

Toutes les données nécessaires à cette analyse étaient réunies pour 689 paires mère-enfant. Le DDT et le PBDE-47, qui étaient à des niveaux indétectables dans la majorité des échantillons de sang maternel, ont été écartés. Les concentrations des autres POP (DDE, HCB et somme des PCB) ont été log-transformées et les effets d'une augmentation d'une unité (correspondant à une multiplication par 10 de la concentration) de chaque contaminant sur les différents critères de

jugement ont été estimés dans des modèles ajustés sur un jeu de covariables maternelles (IMC de pré-grossesse, taux plasmatique de lipides, âge à la naissance de l'enfant, parité, niveau d'études, tabagisme pendant la grossesse) et relatives à l'enfant (poids de naissance, sexe, âge gestationnel, durée de l'allaitement, âge exact lors des mesures cliniques et biologiques).

RELATIONS AVEC L'ADIPOSITÉ

La cinétique de croissance pondérale durant les six premiers mois avait été rapide (z-score de gain de poids supérieur à 0,67 écart-type) pour 203 enfants (35 % de la population) qui présentaient un excès de risque de surpoids/obésité (aux seuils de l'*International Obesity Task Force*) à l'âge de 4 ans (risque relatif [RR] égal à 1,94 [IC₉₅ : 1,46-2,56]). Au total 99 enfants (14 %) étaient en surpoids lors du suivi à 4 ans et 48 autres (7 %) étaient classés obèses.

Un lien entre l'exposition prénatale à l'HCB et la rapidité de la croissance au cours des six premiers mois est observé, mais l'association n'est pas statistiquement significative (RR = 1,94 [0,99-3,77]). À l'âge de 4 ans, l'exposition à l'HCB est associée au z-score d'IMC ($\beta = +0,49$ écart-type [0,12-0,86]) et à l'obé-

sité (RR = 8,14 [1,85-35,81]), le petit nombre d'enfants obèses rendant l'estimation imprécise. Les analyses montrent également un effet de l'HCB sur l'adiposité abdominale et sous-cutanée. Ainsi, l'augmentation d'une unité de la concentration plasmatique maternelle augmente le risque d'un tour de taille $\geq 90^{\text{e}}$ percentile (pour l'âge et le sexe) chez l'enfant (RR = 3,49 [1,08-11,28]), et est associée à l'épaisseur de ses plis cutanés (somme des quatre plis : $\beta = +7,71$ mm [2,04-13,39]).

L'exposition prénatale au DDE est associée à l'augmentation du z-score d'IMC ($\beta = +0,27$ [0,04-0,5]) et à la prévalence de l'obésité abdominale (RR = 3,76 [1,70-8,30]). Les résultats ne sont pas significatifs pour les PCB.

EFFETS SUR LES AUTRES MARQUEURS

L'élévation de la concentration plasmatique maternelle d'HCB est associée à l'élévation de la PAS chez l'enfant ($\beta = +4,34$ mm Hg [0,63-8,05]), tandis que l'effet sur la PAD n'est pas significatif ($\beta = +2,48$ mm Hg [-0,13 à +5,09]). L'inverse est observé pour le DDE : augmentation significative du niveau de la PAD ($\beta = +1,79$ mm Hg [0,13-3,46]) mais pas de la PAS ($\beta = +2,31$ mm Hg [-0,07 à +4,69]). L'exposition prénatale aux PCB n'apparaît pas influencer la PA de l'enfant.

Les niveaux de lipides sanguins et d'adiponectine ne sont associés à aucun POP. Ceux de CRP tendent à s'élever avec les concentrations des trois polluants, mais les résultats ne sont pas significatifs. Le taux plasmatique de leptine est positivement associé aux concentrations d'HCB et de DDE, toutefois un ajustement sur l'IMC de l'enfant atténue sensiblement la force des estimations.

Les autres résultats apparaissent robustes à plusieurs analyses complémentaires, à la recherche d'effets modificateurs du tabagisme maternel pendant la grossesse, de l'IMC de pré-grossesse, de la prise de poids gestationnelle, du z-score d'IMC de l'enfant, de son sexe ou de la durée de l'allaitement.

L'exclusion des enfants nés avant 37 semaines de gestation ou avec un petit poids ne modifie pas non plus notablement les effets de l'HCB et du DDE mis en évidence dans cette population faiblement exposée. Les concentrations plasmatiques des deux pesticides organochlorés, dont l'usage est désormais interdit (HCB) ou très restreint (DDT), étaient en effet particulièrement basses (valeurs médianes : 0,08 $\mu\text{g/L}$ [HCB] et 1,98 $\mu\text{g/L}$ [DDE]) comparativement à ce qui a été récemment rapporté dans d'autres populations de femmes enceintes, notamment aux États-Unis.

Publication analysée : Vafeiadi M, Georgiou V, Chalkiadaki G, *et al.* Association of prenatal exposure to persistent organic pollutants with obesity and cardiometabolic traits in early childhood: The Rhea mother-child cohort (Crete, Greece). *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1015-21.

doi: 10.1289/ehp.1409062

Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Grèce.

POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES À ACTIVITÉ ŒSTROGÉNIQUE ET CANCER DU SEIN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Le risque de cancer du sein serait-il augmenté par l'exposition à des perturbateurs endocriniens présents dans le mélange de polluants atmosphériques ? Cette première étude épidémiologique conçue pour tester directement cette hypothèse suggère un effet du cadmium, et peut-être de l'arsenic inorganique, sur les cancers non hormonosensibles.

Does the risk of breast cancer increase with exposure to endocrine disruptors in ambient air pollutants? The first epidemiological study designed to test this hypothesis suggests that cadmium, and perhaps inorganic arsenic, may affect hormone receptor-negative cancers.

Plusieurs études épidémiologiques indiquent un lien entre le risque de cancer du sein et l'exposition à la pollution atmosphérique, estimée par la proximité d'implantations industrielles ou de voies à fort trafic, ou par les niveaux ambiants de différents polluants (particules en suspension, dioxyde d'azote ou de soufre, composés organiques volatils). Ces résultats pourraient exprimer les effets de substances à activité œstrogénique, l'exposition aux œstrogènes étant l'élément sous-jacent aux facteurs de risque connus de cancer du sein (âge de la puberté et de la ménopause, grossesses, allaitement, traitements hormonaux).

Cette piste a été explorée dans une cohorte d'enseignantes californiennes (*California Teachers Study*) constituée en

1995-96 par le recrutement de 133 479 femmes en activité professionnelle ou retraitées de l'enseignement. Après exclusion des participantes habitant dans un autre État, ayant des antécédents de cancer du sein (*in situ* ou invasif) ou dont l'adresse ne pouvait être géocodée, 112 379 femmes ont été incluses (âge médian : 51 ans). Elles ont été suivies jusqu'au 31 décembre 2010 au plus tard, ou jusqu'à la date de diagnostic d'un cancer du sein invasif, de départ de Californie ou de décès. Au total, 5 361 cas de cancers du sein ont été enregistrés, dont 3 884 tumeurs hormonodépendantes (récepteurs aux œstrogènes [ER+] et/ou à la progestérone [PR+]), 663 tumeurs ER- et PR-, et 814 de statut inconnu. La majorité des cancers (64 %) avaient été diagnostiqués chez des femmes ménopausées lors de leur entrée dans la cohorte.

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Les auteurs ont sélectionné 11 polluants atmosphériques interférant potentiellement avec la voie œstrogénique sur la base des listes de l'*Institute of Environment and Health* (IEH) de l'Université de Leicester et de la fondation *The Endocrine Disruptor Exchange* (TEDX). L'autre critère était la disponibilité de données de concentrations atmosphériques dans le cadre du programme de surveillance des substances toxiques et dangereuses de l'Agence de protection de l'environnement (*National-Scale Air Toxics Assessment* [NATA] mis en place en 1996). La liste comportait neuf polluants pour lesquels une activité œstrogénique avait été rapportée (composés arsenicaux inorganiques, biphényle, composés du cadmium, chlorobenzilate, di(2-ethylhexyl) phtalate [DEHP], dibutylphtalate [DBP], diméthylformamide, 4-nitrophénol et styrène) ainsi que les composés du sélénium (activité anti-œstrogénique)

et les émissions de moteurs Diesel (mélange de substances à activités œstrogénique et anti-œstrogénique).

L'exposition individuelle a été estimée en référence à l'adresse lors de l'entrée dans la cohorte, sur la base des données NATA de l'année 2002. Ce choix a été motivé par une étude comparant ces données, obtenues par modélisation à l'échelle d'un secteur de recensement, à des données de mesure pour 12 substances toxiques et dangereuses régulièrement surveillées (incluant le styrène), qui montrait la meilleure prédiction pour les années 2002 et 2005. Les concentrations annuelles modélisées étaient fortement corrélées entre ces deux années pour les 11 polluants considérés (coefficients voisins de 0,8 pour le DBP, les émissions de moteurs Diesel et le diméthylformamide, et dépassant 0,9 pour les huit autres polluants). L'année 2002 a été préférée pour sa position centrale par

rapport à la période du suivi (1995-2010). Toutes les participantes ont été estimées exposées à un niveau quelconque aux différents polluants à l'exception du chlorobenzilate (exposition nulle pour 72 % des participantes). La fourchette des valeurs de concentration était généralement large, mais

l'intervalle interquartile était étroit (valeur au 75^e percentile inférieure à 15 fois la valeur au 25^e percentile). L'exposition a été catégorisée en quintiles et le premier quintile a été pris pour référence.

ASSOCIATION AVEC LE CANCER DU SEIN

Les auteurs ont examiné l'effet de chaque polluant pris individuellement ainsi que celui d'un indice d'exposition aux neuf substances à activité œstrogénique. Deux modèles statistiques ont été utilisés, l'un stratifié sur l'âge à l'entrée dans la cohorte et ajusté sur l'origine ethnique et le pays de naissance uniquement, l'autre prenant en compte des covariables supplémentaires : antécédents familiaux de cancer du sein, âge lors des premières règles et de la première grossesse menée à terme, statut ménopausique, consommation d'alcool et consommation cumulée de tabac (en paquets-années), activité physique et indice de masse corporelle.

Des analyses catégorielles ont été effectuées selon le statut ménopausique à l'entrée (pré ou préménopause *versus* post-ménopause) et selon l'hormonosensibilité de la tumeur. Les auteurs ont également réalisé des analyses secondaires dans la sous-population des femmes qui n'avaient pas changé d'adresse au cours du suivi (incluant 3 291 cas de cancers), dans celle des femmes qui n'avaient jamais fumé ($n = 3\ 143$), ainsi que dans la sous-population des participantes qui n'avaient ni déménagé ni fumé ($n = 1\ 957$).

Dans ce dernier groupe, l'étude montre un effet de l'exposition aux composés du cadmium et aux composés arsenicaux sur le risque de tumeurs ER-/PR- uniquement. Le *hazard ratio* (HR) de cancer du sein est ainsi égal à 1,6 dans les deux derniers quintiles d'exposition au cadmium (intervalles de confiance à 95 % : 1,1-2,4 dans le quatrième quintile et 1,1-2,5 dans le cinquième) avec le modèle complet. L'association avec l'arsenic inorganique est statistiquement significative dans le dernier quintile : HR = 1,7 (IC95 = 1,1-2,5). Des analyses plus poussées ont été effectuées tenant compte des corrélations entre les concentrations atmosphériques des composés métalliques (arsenic et cadmium : $R = 0,6$; arsenic

et sélénium : $R = 0,5$; cadmium et sélénium : $R = 0,8$). Elles indiquent la robustesse de l'association avec le cadmium tandis que l'excès de risque observé dans le dernier quintile d'exposition à l'arsenic pourrait être imputable au cadmium.

Si certaines données épidémiologiques et expérimentales soutiennent la plausibilité d'un rôle de l'exposition au cadmium, et à un moindre degré à l'arsenic inorganique, dans le cancer du sein, les associations mises en évidence dans cette étude, avec des tumeurs non hormonosensibles, demandent à être expliquées. L'analyse restreinte aux participantes n'ayant pas changé d'adresse pendant la période d'étude et n'ayant jamais fumé limite les erreurs de classement dues aux faiblesses de l'évaluation de l'exposition (référence à une seule année pour représenter l'exposition chronique, attribution des mêmes valeurs à toutes les participantes habitant dans un même secteur de recensement, absence de prise en compte des autres sources d'exposition au cadmium et à l'arsenic : alimentation et consommation de tabac). Néanmoins, les auteurs appellent à la conduite d'études épidémiologiques dans lesquelles l'exposition individuelle serait évaluée de manière plus précise et plus complète.

Publication analysée : Liu R, Nelson D, Hurley S, Hertz A, Reynolds P. Residential exposure to estrogen disrupting hazardous air pollutants and breast cancer risk. *Epidemiology* 2015; 26: 365-73.

doi : 10.1097/EDE.0000000000000277

Cancer Prevention Institute of California, Berkeley, États-Unis

IMPACT DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE À DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA DURÉE DE LA GROSSESSE ET LE POIDS DE NAISSANCE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Cette analyse dans une vaste population provenant de 13 cohortes de naissances couvrant toutes les régions d'Europe comble le manque d'étude des effets de l'exposition professionnelle à des perturbateurs endocriniens sur la croissance fœtale. Elle révèle une augmentation du risque de faible poids de naissance à terme qui nécessite la poursuite des investigations.

This study of nearly 134,000 mother-child pairs from 13 birth cohorts spanning all regions in Europe fills the gap in knowledge of the effects on fetal growth of occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals. Its findings revealed an increase in term low birth weight, but further research is needed.

Les connaissances relatives à l'impact, sur la croissance fœtale, de l'exposition maternelle à des substances pouvant interférer avec l'activité hormonale, sont encore très partielles. Quelques études en population générale ont évalué l'effet de l'exposition banale à certains composés (de la classe des organochlorés et des phtalates notamment), mais les travaux dédiés aux expositions professionnelles sont particulièrement rares et limités en taille. En pratique, toutes les analyses

ont été effectuées dans la cohorte mère-enfant néerlandaise *Generation R*.

Cette dernière est l'une des 13 cohortes de naissances européennes (établies dans 11 pays) dont les données ont été utilisées pour cette étude de grande ampleur, dans une population totale de 133 957 paires mère-enfant (naissances survenues entre 1994 et 2011).

POPULATION ANALYSÉE



L'échantillon (constitué à partir d'une population de départ de 221 837 paires mère-enfant) répondait aux critères d'inclusion suivants : grossesse monofœtale, mère ayant travaillé pendant toute la grossesse (depuis le mois précédant la conception), profession répertoriée dans la Classification internationale type des professions de 1988 (CITP-88), enfant

né vivant, à un âge gestationnel d'au moins 22 semaines ou avec un poids d'au moins 500 g. Les valeurs les plus faibles étaient rapportées dans la cohorte grecque RHEA (durée moyenne de la grossesse : 38,5 semaines ; poids moyen de naissance : 3 156 g) où le taux de prématurité (âge gestationnel inférieur à 37 semaines) était de 12,9 % et la prévalence des petits poids à terme (moins de 2 500 g) de 5,6 %. Les naissances à terme d'enfants de faible poids étaient, d'une manière générale, plus fréquentes dans les cohortes des pays d'Europe du Sud (Grèce, Espagne, Portugal et Italie) qu'ailleurs, où elles ne dépassaient pas 2 % des naissances. Les pays du Sud, sauf l'Espagne, affichaient également des taux de prématurité excédant 6 %.

Les auteurs ont considéré l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, au bisphénol A (BPA), ainsi qu'à 33 autres perturbateurs endocriniens (PE) potentiels regroupés en : composés organiques polychlorés (principalement polychlorobiphényles [PCB]), pesticides, phtalates, solvants organiques, alkyphénols, retardateurs de flamme bromés, métaux, et divers (benzophénones,

parabènes, siloxanes). Une matrice emploi-exposition a été spécifiquement développée pour attribuer un niveau d'exposition « improbable », « possible » ou « probable » aux 10 familles chimiques considérées. L'estimation tenait compte des différentes voies d'exposition possibles (inhalation, ingestion, pénétration cutanée) et le premier niveau signifiait qu'il était improbable que l'exposition professionnelle dépasse l'exposition de fond pour la population générale. À partir des codes CITP-88, un niveau d'exposition a pu être assigné à 95 280 femmes, tandis que 2 585 autres étaient inclassables, l'intitulé de l'emploi fournissant trop peu d'informations, et que le code CITP-88 ne correspondait pas à une catégorie de la matrice pour le reste de la population ($n = 36\,092$). Trois experts ont attribué au cas par cas un code voisin reconnu

par la matrice (par exemple : « technicien en génie chimique » en remplacement de « technicien des sciences physiques et chimiques »), ce qui a permis de compléter à 131 279 femmes la population classable quant à l'exposition.

Les cohortes RHEA et INMA New (Espagne : régions de Gipuzkoa, Sabadell et Valence) comptaient la plus forte proportion de femmes ayant été possiblement ou probablement professionnellement exposées à au moins un PE pendant leur grossesse (respectivement 30 et 27,4 %), devant l'autre cohorte espagnole (INMA Grenade : 24,7 %), la cohorte française PELAGIE (16,5 %) et la cohorte portugaise (16,4 %). La fraction de la population possiblement ou probablement exposée était inférieure à la moyenne (11,4 %) dans cinq cohortes.

LIEN AVEC LE PETIT POIDS DE NAISSANCE À TERME

Trois types d'analyses ont été réalisées, dans chaque cohorte individuellement, à la recherche d'associations entre l'exposition et quatre critères : le poids de naissance et la durée de la grossesse (variables continues), la prévalence du petit poids à terme et le taux de prématurité. La première analyse a consisté à comparer le groupe exposé à au moins un PE (catégories « possible » et « probable » combinées) au groupe de référence (exposition « improbable »). Le groupe exposé a ensuite été subdivisé en deux en fonction du nombre de substances auxquelles les femmes avaient pu être exposées (entre une et trois ou quatre et plus). Enfin, pour chaque famille chimique, le groupe exposé a été comparé au groupe non exposé. Tous les modèles étaient ajustés sur la parité et le sexe du nourrisson, ainsi que sur les variables maternelles âge, niveau d'études, statut marital, tabagisme pendant la grossesse, indice de masse corporelle de pré-grossesse. Le pays de naissance de la mère était également contrôlé dans les six cohortes ayant inclus des femmes de diverses origines. Un ajustement supplémentaire sur le nombre de semaines de gestation a été effectué pour l'analyse de l'effet de l'exposition sur le poids de naissance et le petit poids à terme. Une méta-analyse a ensuite été réalisée.

L'exposition à au moins un PE est associée à une augmentation de 25 % du risque de petit poids de naissance à terme (*odds ratio* [OR] combiné = 1,25 [IC₉₅ : 1,04-1,49]). L'excès de risque est retrouvé pour les huit classes pour lesquelles la méta-analyse était possible (à l'exclusion des PCB et du BPA

en raison d'un nombre de cas exposés inférieur à cinq), avec des *odds ratio* allant de 1,24 (0,97-1,60) pour les solvants organiques (seul résultat non statistiquement significatif) à 3,88 (1,37-11,02) pour les retardateurs de flamme, à partir de cinq cas exposés seulement. Une tendance dose-réponse est suggérée par un effet plus marqué de l'exposition à au moins quatre substances (OR = 2,11 [1,10-4,06] *versus* 1,25 [1,03-1,52] pour une exposition à une à trois substances), mais d'autres facteurs peuvent contribuer à augmenter le risque de faible poids de naissance à terme dans les professions concernées (agricultrice et coiffeuse notamment). Par ailleurs, l'exposition au BPA ainsi qu'aux retardateurs de flamme est associée à un allongement de la grossesse (respectivement + 3,9 jours et + 2,8 jours en moyenne), ces résultats ayant été obtenus à partir d'un petit nombre de mères exposées (respectivement 59 et 149). Ni le poids de naissance, ni la prématurité, ne semblent associés à l'exposition aux PE.

Plusieurs analyses de sensibilité indiquent la robustesse de l'association avec le petit poids de naissance à terme. Des stratifications suggèrent un effet plus important de l'exposition à au moins un PE quand la mère n'a pas fait d'études supérieures (OR de petit poids à terme égal à 1,32 [1,06-1,64] *versus* 1,24 [0,87-1,77] pour un niveau universitaire), ainsi que chez les fumeuses (OR = 1,38 [1,01-1,87]) comparativement à celles qui n'ont pas fumé pendant leur grossesse (OR = 1,18 [0,93-1,50]).

COMMENTAIRES

Cette méta-analyse, financée par l'Union européenne, est réalisée par des experts de 12 États européens sur la base de 13 cohortes de naissances dans 11 pays. L'analyse porte sur 131 279 paires mère-enfant, les mères ayant un emploi depuis au moins un mois avant la conception et jusqu'à la naissance. L'estimation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) repose sur une matrice emploi-exposition définie aux Pays-Bas. Par défaut, les auteurs considèrent qu'elle est suffisamment extrapolable.

Il apparaît des différences dans la masse corporelle moyenne à la naissance selon les cohortes avec une valeur de 448 g entre les moyennes extrêmes. La cohorte grecque montre les valeurs les plus faibles et la norvégienne les plus élevées. En moyenne, 11 % des femmes sont considérées travailler dans un environnement les exposant de manière « possible » ou « probable » à des PE (ce taux est plus important [27-30 %] pour certaines cohortes). Ceci peut paraître assez faible compte tenu de la diversité des molécules présentant ce type d'effet et pouvant être présentes sur des lieux de travail. Les auteurs rappellent que les témoins, constitués des femmes considérées comme ayant un emploi sans exposition, sont très certainement néanmoins exposées *via* l'air et les aliments.

Il existe un risque significatif de « faible poids de naissance » en lien avec l'exposition aux alkylphénols et aux retardateurs de flamme bromés (BFR). Ces produits, qui rendent par ailleurs de grands services en terme de prévention sanitaire et de risques d'incendies, sont déjà largement connus pour leurs effets perturbateurs endocriniens constatés en laboratoire ou *in situ*. Les

retardateurs de flamme polybromés sont des molécules élaborées pour leur grande stabilité chimique comme, notamment, les polychlorobiphényles. À cause de leur structure, ils sont également bioaccumulables. Il est une nouvelle fois ainsi confirmé l'importance de conduire une étude bénéfices-risques sur ces produits, compte tenu de cette forte persistance environnementale.

Le risque de « faible poids de naissance » croît avec l'augmentation du nombre de familles de PE dans l'exposition des mères. Il est supérieur chez les fumeuses et les mères n'ayant pas poursuivi leurs études au niveau dit « supérieur ». En complément, le temps de gestation apparaît supérieur dans les cas d'exposition aux phénols de type bisphénol A et aux retardateurs polybromés.

L'exposition aux BFR est significative en relation avec les activités liées aux machines textiles, pour les pompiers, les travailleurs du plastique et des caoutchoucs, mais ceci représente un faible nombre de cas dans cette étude.

Les naissances prématurées n'apparaissent pas associées aux expositions estimées aux PE.

La protection de la santé des travailleurs en relation avec les expositions au poste de travail est un chantier majeur et permanent, confronté à des pressions importantes surtout en période économique difficile. Pourtant les éléments épidémiologiques liés à ces importantes cohortes offrent les signaux objectifs d'inquiétude que les décideurs en charge de la santé publique se doivent de considérer.

Yves Lévi

Publication analysée : Birks L, Casas M, Garcia AM, *et al.* Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation: a European meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2016; 124 : 1785-93.

doi: 10.1289/EHP208

ISGlobal, Center for Research in Environmental Epidemiology, Barcelone, Espagne.

PESTICIDES ET SANTÉ

Luc Multigner*

* Inserm U 1085 – IRSET, Rennes

L'exposition à des pesticides et leurs impacts sur la santé restent au centre des inquiétudes de nombreux citoyens, professionnels, associations de protection de l'environnement et de la santé et des pouvoirs publics. Il ne fait aucun doute que les pesticides présentent une dangerosité intrinsèque de par l'usage auxquels ils sont destinés : lutter contre des organismes nuisibles pour les activités humaines telles que les cultures agricoles. Mais ce qui est important est d'évaluer le risque, c'est-à-dire la probabilité de survenue d'un évènement indésirable pour les organismes non-cibles, en l'occurrence l'Homme.

Les pesticides regroupent un grand nombre de substances, très diverses dans leur propriétés physicochimiques et biologiques, leur profil toxicologique, leurs usages et les circonstances d'exposition. De ce fait, il n'existe pas de réponse simple quant aux risques encourus, et toute réponse simpliste n'est pas de nature à soutenir efficacement les politiques de préventions des risques.

L'approche épidémiologique observationnelle a toute sa place pour concourir à l'identification des troubles sanitaires ainsi qu'à l'estimation des risques que pose l'exposition aux pesticides. Les études épidémiologiques¹ peuvent, sous certaines conditions, contribuer à infirmer ou affirmer l'existence d'un lien de causalité. Encore faut-il, comme pour toute démarche scientifique, que les observations soient reproductibles en lieux et temps différents.

Chaque nouvelle année s'accompagne de très nombreuses publications portant sur les multiples conséquences sanitaires des expositions aux pesticides. Nous focaliserons principalement notre attention sur les études de l'année 2016 qui s'inscrivent dans la problématique globale des origines développementales des maladies en lien avec des expositions environnementales aux pesticides, et plus particulièrement sur les troubles du développement cognitifs chez les enfants. À la qualité intrinsèque des études, nous tiendrons compte tout particulièrement de l'un des aspects critiques de la démarche épidémiologique : la validité des mesures des expositions par des estimations, tant que faire se peut, objectives. Pour cette raison, les études utilisant des mesures dans des matrices biologiques (biomarqueurs d'exposition) ou se basant sur des systèmes d'informations géographiques (SIG) seront privilégiées.

Pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés agissent sur la transmission de l'influx nerveux principalement au niveau du système nerveux central par de multiples modes d'actions. En dépit de leur interdiction depuis de nombreuses années, ils sont toujours présents dans l'environnement du fait de leur faible capacité à se dégrader et les populations sont toujours exposées,

1 Il s'agit de l'étude de l'état de santé des populations.

principalement par l'alimentation. Tenant compte de leur longue demi-vie dans les organismes, la mesure de leur concentration dans le sang à un instant t est considérée comme un bon indicateur des expositions antérieures.

Il y a dix ans, une première publication américaine [1] rapportait que les enfants des femmes résidant à proximité de zones agricoles au cours de leur grossesse étaient à risque de développer des troubles du spectre autistique² et que ce risque augmentait en fonction du tonnage de pesticides organochlorés (dicofol, endosulfan) ayant été employés. Récemment, une étude cas-témoins à base populationnelle³ menée en Californie [2] n'a pas confirmé ces premières observations, l'exposition prénatale au DDE et au trans-nonachlor n'étant pas associée à la survenue de troubles du spectre autistique ou de déficiences intellectuelles chez les enfants. Pour ce qui concerne d'une manière plus générale le développement cognitif et intellectuel, une autre étude américaine [3] a montré, à l'aide de tests psychométriques, que l'exposition prénatale au DDT ou à son métabolite DDE était inversement associée à la vitesse de traitement (reflétant la rapidité cognitive) chez les enfants à l'âge de 7 ans. Notons que cette association disparaissait à l'âge de 10 ans et que globalement, le score du quotient intellectuel n'était affecté ni à l'âge de 7 ni de 10 ans.

Pesticides organophosphorés

Les pesticides organophosphorés ont comme principal mode d'action l'inhibition de l'acétylcholinestérase, une enzyme impliquée dans la transmission de l'influx nerveux. Ils sont toujours employés de nos jours et présents dans des préparations à usage professionnels et domestiques. Leurs effets neurotoxiques à des doses élevées d'expositions sont assez bien connus alors que leurs conséquences suite à des expositions à des doses d'expositions environnementales le sont beaucoup moins. Contrairement aux organochlorés, ils sont peu ou moyennement persistants dans l'environnement et présentent une demi-vie réduite dans les organismes. De ce fait, l'estimation de leur concentration dans des compartiments biologiques, principalement la mesure des métabolites dialkylphosphates (DAP) dans les urines, constitue un indicateur d'exposition qui doit être interprété avec grande précaution. L'utilisation des SIG représente un outil alternatif et complémentaire pour l'estimation des expositions temporelles et spatiales fines à des pesticides à courte demi-vie.

Dans une étude américaine, l'exposition prénatale aux pesticides organophosphorés, estimée par la concentration urinaire en DAP n'a pas été retrouvée comme étant associée aux scores évaluant le développement cognitif des enfants aux âges de 1, 2, 3 et 5 ans [4]. Les auteurs notent cependant que les mères les plus exposées aux pesticides organophosphorés étaient également celles qui consommaient le plus de fruits et de légumes pendant leur grossesse et qui présentaient le niveau socio-économique le plus élevé. Cela n'est pas surprenant dans la mesure où la consommation de fruits et de légumes constitue des sources d'exposition à ces pesticides et que leur consommation est, pour des raisons de coûts, souvent restreinte chez les plus démunis. Ces observations soulèvent la complexité des interactions entre l'exposition à des pesticides susceptibles d'être néfastes à la santé et les effets bénéfiques propres à la consommation de ces denrées alimentaires. Dans le cas de cette étude, la consommation importante en fruits et légumes pourrait avoir protégé le fœtus des effets néfastes liés à l'exposition aux pesticides organophosphorés.

L'analyse conjointe de quatre cohortes américaines mère-enfant [5] a montré que l'exposition prénatale aux pesticides organophosphorés était modestement associée à une diminution du score estimant le développement cognitif des enfants à l'âge de 2 ans. Toutefois, les estimations sont très hétérogènes et varient fortement en fonction des lieux de résidence et des caractéristiques ethniques des participantes mais également de la susceptibilité génétique individuelle en lien avec la présence de polymorphismes fonctionnels de la paraoxonase, une enzyme qui intervient dans le métabolisme des organophosphorés. Cette hétérogénéité, en lien avec l'exposition maternelle aux pesticides organophosphorés, a également été observée dans deux études : l'une, chinoise, où l'association avec un retard du développement psychomoteur à l'âge de 2 ans n'a été observée que chez les garçons [6] ; l'autre, américaine, où l'association avec une diminution du score global

2 Les troubles du spectre de l'autisme sont des troubles neurologiques qui affectent principalement les relations sociales et la communication chez l'enfant.

3 Étude comparant les expositions chez des malades et des personnes en bonne santé pour faire avancer la connaissance sur les causes de la maladie.

du quotient intellectuel à l'âge de 7 ans n'a été observée également que chez les garçons [7]. À l'aide de SIG, la proximité de la résidence des mamans au cours de leur grossesse à des champs agricoles utilisant des pesticides organophosphorés a été associée dans deux études américaines à une diminution du score global du quotient intellectuel ainsi qu'à des moins bons scores des tests estimant la compréhension verbale à l'âge de 7 ans dans l'une de ces études [8] et du raisonnement perceptif et de la mémoire de travail à l'âge de 10 ans dans l'autre [9].

L'ensemble de ces travaux montre la difficulté à conclure simplement. Tout en tenant compte, comme déjà évoqué, des limites propres aux estimations des expositions lorsqu'elles existent, il est nécessaire de prendre en considération les interactions avec les multiples facteurs sociaux et économiques des populations étudiées tout comme le genre et la susceptibilité génétique individuelle. **Toutefois, il existe suffisamment d'informations qui prônent pour la mise en place de moyens de prévention des expositions aux pesticides chez les femmes enceintes, la grossesse constituant une fenêtre de sensibilité à l'action néfaste de nombreux polluants.**

Les études évoquées ci-dessus portent sur les conséquences des expositions de la population générale à des doses environnementales de pesticides. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a rappelé avec force dans un récent rapport sur les expositions professionnelles aux pesticides [10] que les personnes travaillant dans l'agriculture sont les plus exposées et donc les plus à risques. Depuis plusieurs années, des politiques publiques ont été mises en place en France visant la réduction des expositions aux pesticides. Mais comme le souligne l'Anses, la réduction de leurs usages a été le plus souvent raisonnée dans une perspective environnementale ou pour réduire les résidus dans les produits finaux. Dans ce contexte, les expositions professionnelles et la santé au travail des personnes travaillant dans des secteurs exposant aux pesticides n'ont pas vraiment été prises en compte : « Ceci favorise des stratégies de réduction de l'utilisation de pesticides qui peuvent parfois avoir des effets négatifs concernant les expositions des personnes travaillant dans l'agriculture et les risques qu'elles encourent (par exemple, stratégie d'efficacité pouvant conduire à multiplier les manipulations de produits, stratégies de substitution pouvant conduire à remplacer un produit dangereux pour les milieux aquatiques par un produit moins dangereux pour ces milieux mais plus dangereux pour l'homme ». L'Anses insiste sur la nécessité de produire des données d'exposition sur les situations d'exposition en milieu professionnel et de rendre accessible ces données à la communauté scientifique. À terme, une telle avancée bénéficiera également aux femmes enceintes, exposées professionnellement en début de grossesse aux pesticides, aux conjointes de ces travailleurs ou aux femmes résidant à grande proximité des sources d'exposition.

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

Références

1. Roberts EM, English PB, Grether JK, *et al.* Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 1482-9.
2. Lyall K, Croen LA, Sjödin A, *et al.* Polychlorinated Biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ Health Perspect* 2016. [Epub ahead of print]
3. Gaspar FW, Harley KG, Kogut K, *et al.* Prenatal DDT and DDE exposure and child IQ in the CHAMACOS cohort. *Environ Int* 2015 ; 85 : 206-12.
4. Donauer S, Altaye M, Xu Y, *et al.* An observational study to evaluate associations between low-level gestational exposure to organophosphate pesticides and cognition during early childhood. *Am J Epidemiol* 2016 ; 184 : 410-8.
5. Engel SM, Bradman A, Wolff MA, *et al.* Prenatal organophosphorus pesticide exposure and child neurodevelopment at 24 months: an analysis of four birth cohorts. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 822-30.

6. Liu P, Wu C, Chang X, *et al.* Adverse associations of both prenatal and postnatal exposure to organophosphorous pesticides with infant neurodevelopment in an agricultural area of Jiangsu province, China. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124: 1637-43.
7. Stein LJ, Gunier RB, Harley K, *et al.* Early childhood adversity potentiates the adverse association between prenatal organophosphate pesticide exposure and child IQ: The CHAMACOS cohort. *Neurotoxicology* 2016 ; 56 : 180-7.
8. Gunier RB, Bradman A, Harley KG, *et al.* Prenatal residential proximity to agricultural pesticide use and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect* 2016.
9. Rowe C, Gunier R, Bradman A, *et al.* Residential proximity to organophosphate and carbamate pesticide use during pregnancy, poverty during childhood, and cognitive functioning in 10-year-old children. *Environ Res* 2016 ; 150 : 128-37.
10. Anses. *Expositions professionnelles aux pesticides*. 2016 ; Volume 1.

EXPOSITION AUX PESTICIDES ET DIABÈTE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Cette revue et méta-analyse des études observationnelles ayant examiné le lien entre l'exposition à des pesticides et le diabète indique un effet des organochlorés sur le diabète de type 2. Les auteurs recommandent que les autres classes de pesticides, peu étudiées jusqu'ici, soient considérées à l'avenir.

This review and meta-analysis of observational studies assessing the association between pesticide exposure and diabetes suggests that organochlorines can affect type 2 diabetes. The authors recommend that other less studied classes of pesticides be considered in future research.

L'augmentation mondiale de l'incidence du diabète – de type 2 dans 90 % des cas – représente un problème sanitaire majeur en raison du coût de son traitement et du poids de ses complications. Cette flambée du diabète, qui suit celle de l'obésité, est principalement attribuée à l'adoption de modes de vie et d'alimentation délétères pour la santé. L'éventualité d'un rôle des contaminants environnementaux, incluant les pesticides, est sérieusement étudiée depuis quelques années.

Sous l'égide de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), une revue des études épidémiologiques relatives aux effets sanitaires des pesticides a été publiée en 2013. Concernant le diabète, ce rapport, appuyé sur des études publiées entre janvier 2006 et septembre 2012, conclut à une association potentielle nécessitant plus ample exploration. Reprenant les mêmes stratégie de recherche et critères d'inclusion,



cette revue systématique des études sur l'association entre tout type de pesticide et de diabète rassemble 25 publications, dont neuf antérieures ou postérieures (jusqu'au 30 mai 2015) à la période couverte par le rapport de l'EFSA.

PROFIL DES ÉTUDES

Les articles sélectionnés à l'issue d'une recherche effectuée par deux évaluateurs indépendamment dans les bases de données Medline et Embase (sans restriction de langage) comportaient 22 études transversales et cinq de type cas-témoins, mais aussi huit études longitudinales. Dix études avaient été réalisées en Amérique du Nord, huit en Europe et quatre dans la région Asie-Pacifique. Elles totalisaient plus de 80 000 participants (dont 5 841 cas de diabète), avec un nombre médian de 725 sujets inclus par étude (intervalle interquartile : 352 à 2 047).

L'exposition aux pesticides était d'origine environnementale dans 18 études, professionnelle dans cinq autres, et mixte dans les deux dernières. Elle avait généralement été évaluée

par la mesure de biomarqueurs (concentrations plasmatiques du produit parent ou de métabolites dans 20 études, concentrations dans le tissu adipeux dans une autre), seules quatre études ayant utilisé un questionnaire. La majorité des articles ($n = 21$) rapportait des résultats relatifs aux pesticides organochlorés, pour lesquels les études mécanistiques fournissent des hypothèses soutenant la plausibilité d'un effet diabétogène. La production et l'utilisation de la plupart de ces substances ont été bannies depuis plusieurs décennies dans les pays occidentaux, mais le niveau d'exposition des populations diminue lentement du fait de la résistance des organochlorés à la dégradation enzymatique qui les rend persistants dans l'environnement et le compartiment adipeux de l'organisme.

Treize études concernaient spécifiquement le diabète de type 2, une était focalisée sur le diabète de type 1 (qui ne montrait pas de relation avec l'exposition aux pesticides) et deux autres portaient sur le diabète gestationnel (cohortes prospectives dont les résultats étaient également négatifs). Les neuf études qui ne spécifiaient pas le type de diabète examiné ont été considérées comme ayant inclus en

quasi-totalité des cas de diabète de type 2, étant donné l'âge de leurs populations et la prédominance de cette forme de la maladie. Leur regroupement avec les études dans lesquelles le diabète de type 2 était clairement défini a porté à 22 le nombre d'études disponibles pour des méta-analyses quantitatives, qui ont été réalisées avec des modèles à effets aléatoires.

MÉTA-ANALYSES

Les effets combinés de l'exposition aux pesticides ont été estimés par comparaison entre les tertiles supérieur et inférieur d'exposition, après transformation adéquate des résultats produits selon d'autres approches catégorielles dans certaines études.

Le risque de diabète de type 2 apparaît associé à l'exposition aux pesticides en général, avec un *odds ratio* (OR) combiné égal à 1,58 (IC₉₅ : 1,32-1,90), et aux composés organochlorés en particulier : OR = 1,68 (1,37-2,07). Une importante hétérogénéité est observée (valeurs respectives d'*I*² : 66,8 % et 69,7 %). Quand l'analyse est restreinte aux 13 études avec définition précise du diabète de type 2, qui s'étaient toutes intéressées à des organochlorés, l'OR dans le dernier tertile est égal à 1,61 (1,37-1,88) et l'hétérogénéité est nulle.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en n'incluant que les études dans lesquelles l'indice de masse corporelle était contrôlé (16 des 22 études avec ou pas définition précise et 10 des 13 études portant assurément sur le diabète de type 2) : les OR de diabète (dernier *versus* premier tertile d'exposition à tout type de pesticide) sont respectivement de 1,61 (IC₉₅ : 1,29-2) et 1,59 (1,33-1,90). Une seconde analyse de sensibilité restreinte aux études ayant ajusté sur le tabagisme (10/22 et 6/13) donne des OR respectivement égaux à 2,36 (IC₉₅ : 1,46-4,82) et 1,78 (1,13-2,81).

L'analyse par pesticide retrouve des associations avec le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), ainsi qu'avec l'heptachlor, le chlordane et ses substances associées (trans-nonachlor et oxychlordane) et l'hexachlorobenzène (HCB). Les OR s'évaluent entre 1,47 (1,15-1,86) pour le chlordane et 1,95 (1,44-2,66) pour le DDE (*I*² = 45 % dans les deux cas). Les résultats des méta-analyses n'incluant que des études portant assurément sur le diabète de type 2 aboutissent à des OR allant de 1,65 (1,15-2,37) pour le DDE (à partir de neuf études) à 2,21 (1,27-2,83) pour l'HCB (quatre études).

Le test d'egger suggère une influence de la taille de l'échantillon de population étudié, qui est confirmée par une analyse stratifiée : l'effet estimé de l'exposition aux pesticides (tout type) est plus important dans les « petites » études qui ont inclus moins de 370 sujets (métaOR égal à 2,44 [1,60-3,73]) que dans les études plus vastes (1,38 [1,15-1,67]). Les résultats ne diffèrent pas notablement en fonction des autres caractéristiques examinées (*design* de l'étude, méthode d'évaluation et nature de l'exposition, provenance géographique). L'estimation obtenue par la méta-analyse de six études prospectives est un OR égal à 1,22 (0,95-1,55) contre 1,83 (1,58-2,12) pour la méta-analyse de 12 études transversales.

Publication analysée : Evangelou E, Ntritsos G, Chondrogiorgi M, et al. Exposure to pesticides and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Intern* 2016; 91: 60-8.

doi: 10.1016/j.envint.2016.02.013

Department of Hygiene and Epidemiology of Ioannina Medical School, Ioannina, Grèce.

PESTICIDES ET AUTRES CONTAMINANTS PRÉSENTS DANS LE MIEL SS « BIO » : PREMIÈRE INVESTIGATION EN ITALIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016



Comblant le manque d'information sur la contamination potentielle du miel β « bio » par des produits chimiques, cette analyse d'échantillons de miels provenant de trois régions italiennes montre que l'origine géographique du produit influence le type et la quantité des résidus de pesticides présents. Ce qui peut éclairer le choix de futures zones d'implantation pour l'apiculture biologique.

Adding to the scarce information about the potential chemical contamination of organic honey, this study of honey samples from three regions in Italy shows that the geographic origin of the product influences the type and quantity of pesticide residues present. This finding can help beekeepers to choose future production areas for organic honey.

L'intérêt des consommateurs pour les produits « bio » augmentant, la législation européenne relative à l'agriculture biologique a été complétée, en 1999, par un texte spécifique aux productions animales (règlement [CE] n°1804/1999). Concernant le miel et les autres produits apicoles, ce règlement impose en particulier que les sources de nectar et de pollen accessibles aux abeilles dans un rayon de trois kilomètres autour du rucher soient essentiellement constituées d'une flore spontanée et/ou de cultures produites selon le mode de production biologique. De plus, le rucher doit être placé à une distance suffisante de toutes sources potentielles de contamination telles que centres urbains, autoroutes, zones industrielles, décharges ou incinérateurs de déchets. Le règlement interdit par ailleurs l'utilisation de médicaments vétérinaires allopathiques de synthèse à des fins prophylactiques (comme les acaricides habituellement employés contre l'infestation des colonies d'abeilles par le parasite *Varroa destructor*) et restreint considérablement le recours à des traitements curatifs. Ainsi, l'encadrement des pratiques

apicoles vise à prévenir toute contamination directe du miel, tandis que le choix de l'emplacement du rucher vise à minimiser la contamination indirecte, d'origine environnementale.

Néanmoins, les abeilles sont capables de couvrir une vaste zone de prospection et peuvent entrer en contact avec de nombreux contaminants de la végétation, du sol et de l'eau, incluant des pesticides, des métaux lourds, des bactéries et des radionucléides, comme l'indiquent certains travaux suggérant que les matrices de la ruche (abeilles, miel, cire et pelotes de pollen) sont de bons indicateurs de l'état de l'environnement. Différentes études ont en particulier documenté la présence de résidus d'organochlorés, de polychlorobiphényles (PCB), d'organophosphorés et de polybromodiphényléthers (PBDE) dans des échantillons de miel provenant de l'apiculture conventionnelle, en relation directe avec des sources de contamination locales. Ce constat s'applique-t-il également au miel « bio » ?

EXAMEN D'ÉCHANTILLONS DE MIELS ITALIENS

Les auteurs ont analysé 59 échantillons de miel « bio » fournis par des apiculteurs de trois régions italiennes : la Calabre, au sud du pays (14 échantillons), le Trentin-Haut-Adige, au

nord (18 échantillons) et la Lombardie voisine (27 échantillons). Tenant compte des activités agricoles et industrielles actuelles et passées dans ces régions, des pesticides organo-

phosphorés (26 composés) ont été recherchés, ainsi que des pesticides organochlorés (19 composés) et d'autres polluants organiques persistants : sept congénères PBDE et six PCB. Une méthode d'extraction développée pour les matrices solides et semi-solides a été utilisée (extraction accélérée par solvant, à température et pression élevées, avec purification en ligne de l'extrait), et combinée à une méthode de détection par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, pour une analyse « multi-résidus ».

Bien que la Lombardie soit la région au passé industriel le plus lourd, les six PCB recherchés étaient présents dans tous les échantillons analysés à des niveaux de concentration comparables, allant de 0,27 ng/g pour le PCB 28 à 0,92 ng/g pour le PCB 138. En revanche, aucun PBDE n'était détectable dans les échantillons des trois régions, ce qui contraste avec les données existantes pour le miel issu de l'apiculture conventionnelle, et suggère que le mode de production biologique permet de réduire significativement la présence de cette classe de polluants.

Les miels produits en Calabre (où les pesticides utilisés dans les vergers d'agrumes représentent la principale source de contamination potentielle) contenaient deux organochlorés, l'endrine et l'aldrine, respectivement détectés dans la totalité et la moitié des échantillons, à des niveaux de concentration médians de 3,95 ng/g (endrine) et 0,58 ng/g (aldrine). La concentration d'endrine approchait la valeur limite autorisée (limite maximale de résidu – LMR) dans deux échantillons et la dépassait dans un troisième. Huit organochlorés étaient

présents (avec des taux de détection allant de 5 % pour l'aldrine, l'heptachlor et la dieldrine à 44 % pour l'endrine) dans les miels provenant du Trentin-Haut-Adige, région de production intensive de pommes. Les concentrations étaient toutes inférieures aux LMR, comme pour les miels de Lombardie dans lesquels six organochlorés étaient détectés, avec des fréquences de détection allant de 11 % (heptachlor) à 41 % (dieldrine et pp'DDT).

Les échantillons du Trentin étaient également les plus contaminés par des résidus d'organophosphorés. Onze composés étaient détectés à des fréquences allant de 11 % (pour le parathion, le tétrachlorpyrifos et l'iprodion) à 100 % des échantillons pour le diazinon (concentrations homogènes comprises entre 1,13 et 1,15 ng/g), ainsi que le quinoxifène (de 3,09 à 4,23 ng/g). Les miels de Lombardie étaient les moins contaminés (quatre composés organophosphorés retrouvés, le plus prévalent étant le fongicide captan, présent dans 37 % des échantillons). Toutes les valeurs étaient inférieures aux LMR. Seul le chlorpyrifos, l'un des insecticides les plus communément utilisés en agriculture, était présent dans certains échantillons de miels des trois régions, avec une prévalence minimale en Lombardie (4 %) et maximale en Calabre (29 %). De manière surprenante, le coumaphos, un insecticide employé pour lutter contre *Varroa destructor* en apiculture conventionnelle et dont l'usage prophylactique est interdit en apiculture bio, était détectable dans 78 % des échantillons de miels du Trentin et dans 79 % de ceux de Calabre, tandis qu'aucun miel de Lombardie n'en contenait.

ENSEIGNEMENTS POUR L'APICULTURE

La présence d'un certain nombre de résidus de pesticides dans les échantillons de miels analysés reflète l'impact d'une exposition chronique des colonies d'abeilles des ruchers « bio ». La comparaison des miels des trois régions montre par ailleurs clairement l'influence du type d'activité agricole localement pratiquée sur le profil de contamination du produit. Dans les zones agricoles où l'apiculture est déjà développée, l'analyse d'échantillons de miel suivant la méthode utilisée pour ce travail peut donc fournir des informations utiles aux apiculteurs désireux d'implanter de nouvelles ruches, surtout lorsqu'elles sont destinées à la production de miels et d'autres produits « bio ».

Publication analysée : Chiesa LM, Labella GF, Giorgi A, *et al.* The occurrence of pesticides and persistent organic pollutants in Italian organic honeys from different productive areas in relation to potential environmental pollution. *Chemosphere* 2016; 154: 482-90.

doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.04.004

Department of Veterinary Science and Public Health, University of Milan, Italie.

FONDEMENTS DE LA RADIOPROTECTION : AVANCÉES DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE ET LA MODÉLISATION DES FAIBLES DOSES

Denis Bard*

* École des hautes études en santé publique

Le rapport 2012 du United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), paru en 2015 et disponible en 2016, est un état de l'art en matière méthodologique pour l'évaluation des risques liés aux rayonnements ionisants. Il est de très grand intérêt pour l'évaluation des risques en santé environnement en général.

Les risques associés aux effets des faibles doses de rayonnements ionisants sont discutés depuis des décennies. Il s'agit du fondement des standards et normes de radioprotection, avec à la clé des enjeux sociétaux et industriels majeurs.

Les connaissances qui justifient les normes actuelles de protection des travailleurs et du public sont essentiellement basées sur l'observation de la cohorte des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki en 1945, la « Life Span Study ». Cependant, malgré la robustesse et l'ampleur de ces données, accumulées jusqu'à ce jour, des incertitudes demeurent.

Le rapport 2012 du United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) [1], disponible en 2016, fait un état détaillé (328 pages) de l'état de l'art.

Mécanismes biologiques de l'action des rayonnements à faibles doses

Le rapport UNSCEAR 2012 conclut à l'existence d'indications d'une réponse modulée différemment entre fortes et faibles doses de l'expression des gènes et protéines, mais les données sont insuffisantes pour conclure, les recherches doivent donc se poursuivre.

Modélisation des effets à faibles doses

Le rapport discute des observations à faibles doses, qui montrent en particulier l'effet du voisinage cellulaire (*bystander effect*) sur la réponse des cellules qui ont effectivement reçu une dose. La réponse n'est pas linéaire, il existe un plateau au-delà de 100 mSv. Ces observations vont à l'encontre d'une extrapolation linéaire de fortes à faibles doses, elles soutiennent plutôt une relation supralinéaire, c'est-à-dire que le risque par unité d'exposition est plus élevé à très faible dose. Il n'est cependant pas possible, sur la base des observations, de trancher en faveur exclusive de ce mécanisme, d'autres observations et hypothèses sont en faveur d'allures différentes (à seuil, hormétiques...) de la relation dose-réponse à très faibles doses. La discussion est fort bien synthétisée.

L'UNSCEAR insiste sur le fait que les risques par unité de dose liés aux irradiations aiguës (par exemple les survivants des bombardements atomiques) sont similaires à ceux liés aux irradiations chroniques (par exemple les travailleurs de l'industrie nucléaire).

L'UNSCEAR ne disposait pas au moment de ses travaux des résultats de l'étude INWORKS, présentée dans le Yearbook 2015 [2]. Rappelons que cette analyse conjointe de trois cohortes (France, Royaume-Uni, États-Unis) de plus de 308 000 travailleurs de l'industrie nucléaire est remarquablement puissante (8,22 millions personnes-années, doses individuelles estimées avec une précision satisfaisante). Elle conclut à un excès de risque de mortalité par leucémie myéloïde chronique pour des doses inférieures à 100 mSv. C'est la première fois qu'un risque de mortalité par cancer est observé significatif à ce niveau de dose. On attend avec intérêt le commentaire de l'UNSCEAR sur cette étude, en particulier sur l'influence possible de facteurs de confusion sur les résultats.

Développement de la recherche

Le rapport UNSCEAR 2012 propose aussi de faire porter la recherche à venir sur les interactions entre rayonnements ionisants et d'autres cancérigènes (tabac, virus, alimentation, style de vie), ce qui serait particulièrement pertinent pour interpréter les études à faibles doses et faibles risques, par définition très sensibles à l'effet des facteurs de confusion.

Attribution des effets de santé observés aux rayonnements ionisants

Le rapport discute des conditions d'utilisation du risque attribuable, à des fins de réparation ou de dédommagement. Cette question revêt une actualité certaine dans une période où les modalités d'indemnisation de personnes exposées aux retombées radioactives des essais nucléaires français, en Polynésie française notamment, font débat.

L'UNSCEAR rappelle à juste titre que les cancers radio-induits ne sont aucunement spécifiques des rayonnements ionisants, autrement dit un cancer développé chez une personne ne peut en toute certitude être attribué à l'exposition à ces rayonnements. Toutefois, si l'incidence spontanée d'un type de cancer particulier est faible et si la radiosensibilité de ce type de cancer est élevée, alors l'attribution de ce cancer à l'exposition aux rayonnements ionisants devient *plausible*. C'est par exemple le cas des cancers de la thyroïde après exposition à ces rayonnements. Il reste que plausibilité n'est pas certitude et que l'on ne peut nullement exclure, même dans ces conditions, que le cancer apparue soit à la suite d'autres causes. Le tableau I résume la démarche.

Tableau I. Attribution d'effets de santé observés à l'exposition aux rayonnements ionisants

Niveau de doses	État de l'art	Attribution à l'exposition aux rayonnements ionisants	
		Individus	Populations
Effets déterministes sévères			
Élevé, exposition aiguë	Démonstration directe au niveau individuel Cependant, des effets déterministes sévères ont également été observés après doses modérées à l'embryon ou au fœtus Haut niveau de consensus sur le mécanisme lésionnel ; compréhension plus limitée des processus de réparation sur la durée	Après une dose aiguë très élevée, il est très peu vraisemblable que la séquence et le tableau à court terme des signes et symptômes soit le produit d'autres facteurs. Un effet de santé déterministe observé peut donc être attribué à la dose reçue si le diagnostic élimine d'autres causes possibles	L'attribution des cas pour une population est le total des cas attribués au niveau individuel

Niveau de doses	État de l'art	Attribution à l'exposition aux rayonnements ionisants	
		Individus	Populations
Élevé à modéré, exposition chronique	Il n'y a pas de démonstration que certains effets (cataracte, fibrose) survenant à long terme sont déterministes	D'autres causes possibles ne peuvent être exclues. Une attribution certaine est exclue	
Cancer			
Élevé à modéré	Preuves robustes et directes, cohérentes, d'augmentations de fréquence statistiquement significatives chez des populations exposées en diverses circonstances, de cancers de différents organes Consensus moins clair sur le rôle joué par les mutations de l'ADN et les mécanismes de développement des cancers	Les rayonnements ne sont pas la seule cause possible. Il n'existe pas à ce stade de biomarqueurs spécifiques permettant de distinguer un cancer causé par les rayonnements d'un cancer résultant d'une autre cause Un cancer observé chez un individu ne peut être attribué avec certitude à l'exposition aux rayonnements Si l'incidence de base d'un cancer de type particulier est faible et que la radiosensibilité de l'organe est élevée, alors l'attribution est plausible, d'autant plus que l'exposition est forte	L'observation d'une fréquence accrue de cancers peut être attribuée aux rayonnements sur le plan épidémiologique, à la condition que cette augmentation soit suffisamment importante pour éliminer l'effet de l'aléa statistique et d'incertitudes diverses et qu'une analyse de sensibilité adéquate a été conduite Pour un type de cancer particulier, si l'incidence de base d'un cancer de type particulier est faible et que la radiosensibilité de l'organe est élevée, l'augmentation de fréquence peut pour le moins être attribuée à l'exposition même si le nombre de cas est faible
Faible à très faible	Pas de démonstration solide d'augmentation de fréquence, statistiquement significative, dans les populations Consensus faible sur le rôle joué par les mutations de l'ADN et les mécanismes de développement des cancers	Un cancer observé chez un individu ne peut être attribué avec certitude à l'exposition aux rayonnements	L'observation d'une fréquence accrue ne peut être attribuée en toute certitude à l'exposition aux rayonnements. L'observation n'est pas toujours reproductible ; elle peut être le résultat de facteurs de confusion
Effets « héréditaires »			
Élevé, modéré, faible et très faible	Démonstrés expérimentalement chez l'animal à très fortes doses. Pas démonstration dans l'espèce humaine Consensus non total sur la réalité des effets chez l'humain	Les rayonnements ne sont pas la seule cause possible Un effet « héréditaire » observé chez un individu ne peut à ce stade être attribué à l'exposition des parents	Une fréquence accrue d'effets « héréditaires » ne peut à ce stade être attribuée à l'exposition aux rayonnements L'observation n'est pas toujours reproductible ; elle peut être le résultat de facteurs de confusion

Du bon usage des résultats scientifiques et de leur bonne présentation

Dans une logique voisine, utile à la décision publique, le rapport discute les conditions qui permettent de manière sûre, ou plausible, ou pas, d'effectuer des projections de risque pour une population exposée, illustrée notamment par les exemples de la perte de points de QI après irradiation à faible dose de populations enfantines, de l'exposition au radon domestique ou encore du cancer de la thyroïde chez l'enfant.

Par ailleurs, le rapport plaide pour que soient distinguées incertitude et variabilité, et de faire la part de leur influence respective, dans la discussion des résultats des études épidémiologiques et en évaluation des risques. Une annexe de près

de 200 pages est consacrée à ces approches. Les notions de base sont expliquées, y compris la comparaison des approches « fréquentistes » et Bayésiennes dans l'interprétation des incertitudes.

Conclusion

À l'inverse des autres chapitres de ce Yearbook, il ne s'agit pas ici de présenter les connaissances récemment acquises dans le champ santé-environnement. Cependant, le rapport UNSCEAR 2012 mérite largement cet article, il constitue à nos yeux un *gold standard* en matière d'évaluation du risque sanitaire en général, rendu possible par l'extrême richesse de la littérature en radioépidémiologie, en radiobiologie et sur l'évaluation du risque des rayonnements ionisants. Cette richesse est notamment le produit de la relative facilité à mesurer ou estimer les expositions et doses dans ce champ.

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

Références

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: 2015 Contract No.: ISBN 978-92-1-142307-5.
2. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 : e276-81.

MORTALITÉ DES TRAVAILLEURS DU COMPLEXE NUCLÉAIRE RUSSE MAYAK : ANALYSE DES DONNÉES 1998-2010

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Cette étude descriptive de la mortalité, notamment par cancer, dans la cohorte des travailleurs du complexe nucléaire Mayak, ne dégage pas « d'effet irradiation » évident. Les auteurs soulignent la nécessité d'interpréter leurs résultats en tenant compte du contexte social et sanitaire particulier à la cohorte au sein de la population russe.

This descriptive study of mortality, particularly from cancer, in the Mayak nuclear workers cohort observed no obvious "irradiation effect". The authors stress the need to interpret their results in light of the social and health context specific to the cohort within the Russian population.

Le premier site de production de plutonium militaire dont l'ex-URSS s'est doté (le complexe Mayak réunissant une usine radiochimique, plusieurs réacteurs pluto-nigènes et une installation de retraitement) a été construit en secret dans le sud de l'Oural à partir de 1945 pour entrer en fonction en 1948. Parallèlement, la ville close d'Ozersk a été créée à quelques kilomètres de distance pour accueillir les employés de Mayak (dont un quart de femmes) ainsi que leurs familles, dans de bien meilleures conditions de vie qu'ailleurs (salaires, logements, disponibilité et qualité de la nourriture, accès aux soins, etc.).

Ozersk comptait environ 81 000 personnes en 2013. Son registre des causes de décès a été établi en 1988 par l'Institut de biophysique du sud de l'Oural, qui a rassemblé les certificats de décès antérieurs pour reconstituer une base de données quasiment complète. Les travailleurs ont été suivis médicalement et une autopsie a été pratiquée pour confirmer la cause de leurs décès dans 80 % des cas avant 1990, 25 % des cas au cours de la décennie 1990-2000 et dans 50 % des cas depuis. Le taux de confirmation histologique des cancers ayant entraîné le décès est de 80 %. Par ailleurs, une surveil-



lance radiologique des travailleurs avait été mise en place dès le début. La reconstitution historique de leur irradiation montre que la très forte exposition externe initiale a graduellement baissé avec l'amélioration de la radioprotection : la dose moyenne annuelle qui pouvait dépasser 200 mGy jusqu'en 1953 n'excédait pas 5 mGy au cours des vingt dernières années.

La cohorte des travailleurs du complexe Mayak a déjà fait l'objet de quelques études qui ont notamment décrit la mortalité par cancers du poumon, du foie et des os (principaux sites de dépôt de plutonium). Cette nouvelle analyse a inclus les 8 677 décès survenus entre 1998 et 2010 chez des habitants d'Ozersk âgés de 18 à 74 ans, dont les causes ont été codées selon la nomenclature de la neuvième version de la classification internationale des maladies (CIM-9). La mortalité des travailleurs de Mayak a été comparée, d'une part à celle des autres résidents d'Ozersk, d'autre part à la mortalité nationale au cours de la même période récente. L'article décrit également la tendance évolutive à long terme des taux de mortalité (période 1973-2010 : 18 232 décès enregistrés dans la ville d'Ozersk).

APERÇU GÉNÉRAL

Entre 1998 et 2010, la mortalité toutes causes confondues a été plus basse dans la population des travailleurs de Mayak que dans le reste de la population d'Ozersk (rapport des taux de mortalité standardisés selon l'âge [SRR] = 0,77

[IC95 : 0,73-0,81] pour les hommes et 0,74 [IC95 : 0,66-0,83] pour les femmes). La sous-mortalité des travailleurs est plus marquée par comparaison avec la population nationale : SRR = 0,66 (0,63-0,69) pour les hommes et 0,60 (0,54-0,67) pour

les femmes. Ces résultats s'expliquent en grande partie par des différences concernant la première cause de décès dans la cohorte (groupe des maladies de l'appareil circulatoire) ainsi que la troisième (blessures et empoisonnements). À cet égard, le très faible taux de mortalité observé chez les travailleurs de Mayak par rapport à la population générale (SRR = 0,56 [0,49-0,63] pour les hommes et 0,32 [0,20-0,51] pour les femmes) pourrait être lié au fait que la cohorte, socialement favorisée et isolée, est relativement épargnée par le fléau de l'alcoolisme, à l'origine de morts violentes prématurées, notamment par comas éthyliques et accidents de la route.

MORTALITÉ PAR CANCER

L'analyse ne montre pas de différence statistique entre la mortalité par cancer (deuxième cause de décès) dans la cohorte et chez les autres résidents d'Ozersk (SRR = 0,89 [0,78-1,01] pour les hommes et 0,96 [0,78-1,17] pour les femmes). La comparaison à la population nationale met en évidence une sous-mortalité chez les hommes uniquement (SRR = 0,86 [0,78-0,95] *versus* 1,01 [0,83-1,22] chez les femmes).

Toutes les localisations de cancers ont été examinées. Des taux de mortalité plus élevés chez les employés de Mayak que dans le reste de la population d'Ozersk sont observés pour le groupe des cancers des os, de la peau et du tissu conjonctif (SRR = 1,25 [0,59-2,67]) et celui des sites « non spécifiés ou autres » (SRR = 1,53 [0,92- 2,55]) chez les hommes, et pour les cancers du foie (SRR = 1,92 [0,57-6,46]), du rectum (SRR = 1,44 [0,66-3,16]), du poumon (SRR = 1,61 [0,79-3,28]), de la sphère génito-urinaire (SRR = 1,13 [0,73-1,74]) ainsi que pour le myélome multiple (SRR = 1,44 [0,41-4,99]) chez les femmes. Pour certains sites, la mortalité est moins élevée dans la cohorte, avec des différences significatives chez les hommes pour la leucémie (SRR = 0,38 [0,15-0,96]) et le groupe des cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx (SRR = 0,43 [0,23-0,80]).

L'analyse par comparaison à la population nationale retrouve un excès de risque de décès par myélome multiple chez les femmes, qui est alors significatif (SRR = 3,36 [1,10-10,25]), et indique une surmortalité par cancer rectal chez les hommes (SRR = 1,46 [1,04-2,06]). Dans ce sexe, la sous-mortalité par cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx (SRR = 0,54 [0,32- 0,96]), cancers du foie (SRR = 0,19 [0,06- 0,58]) et du poumon (SRR = 0,77 [0,64-0,91]) soutient l'hypothèse d'une moindre intoxication alcool-tabagique des travailleurs de Mayak. D'une manière générale, cette cohorte se distingue probablement de la population générale par un mode de vie plus sain. L'accès au dépistage, à des soins de qualité et l'effet « travailleur sain » peuvent aussi contribuer aux résultats

La diminution de l'espérance de vie des hommes entre 1987 et 1994 et l'impact des campagnes contre l'alcoolisme sur la mortalité cardiovasculaire et par blessures et empoisonnements ont été moindres à Ozersk (et particulièrement chez les employés de Mayak) que dans le reste de la Russie. La même hypothèse d'une relative protection des résidents d'Ozersk, et en particulier des travailleurs de Mayak, peut être faite pour le tabagisme, auquel ont été attribués 30 % des décès masculins et 5 % des décès féminins survenus entre 1980 et 2010 chez des citoyens russes âgés de 40 à 79 ans.

obtenus. Les auteurs en relèvent deux difficiles à interpréter. Le premier est l'écart de mortalité par cancers d'origine non déterminée entre les travailleurs de Mayak et le reste de la population d'Ozersk, qui pourrait être lié à des pratiques différentes dans les deux populations (autopsies, critères pour l'enregistrement des causes de décès). Le second est la divergence entre les travailleurs et la population générale en ce qui concerne la mortalité par myélome multiple (excès de risque significatif chez les femmes seulement, mais SRR augmenté chez les hommes également : 1,86 [0,77-4,47]), associée à la tendance inverse pour la leucémie (SRR = 0,52 [0,23-1,17] chez les hommes et 0,46 [0,10-2,01] chez les femmes), au sein de taux de décès par hémopathie maligne comparables entre les deux populations.

L'examen des tendances évolutives à long terme (concernant la mortalité toutes causes, par cancer, de cause cardiovasculaire, par blessures et empoisonnements, et la mortalité due à d'autres causes) montre que la tendance dans la cohorte suit les tendances observées dans le reste de la population d'Ozersk ainsi qu'au plan national. Les mouvements « abrupts » à la hausse ou à la baisse parfois décrits à l'échelle nationale sont généralement atténués dans la cohorte.

Publication analysée : Deltour I, Tretyakov F, Tsareva Y, Azizova T, Schüz J. Mortality of populations potentially exposed to ionising radiations, 1953-2010, in the closed city of Ozyorsk, Southern Urals: a descriptive study. *Environ Health* 2015; 14: 91.

doi: 10.1186/s12940-015-0078-8

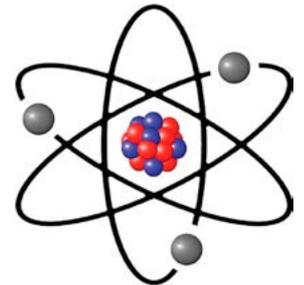
Section of environment and radiation, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.

EXPOSITION RÉSIDEN TIELLE AU RADON ET CANCERS HÉMATOLOGIQUES : VASTE ÉTUDE PROSPECTIVE AUX ÉTATS-UNIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

L'exposition résidentielle au radon pourrait être un facteur de risque de cancer hématologique chez la femme, et plus particulièrement d'hémopathie lymphoïde, selon cette étude dont les résultats demandent à être répliqués.

The findings of this study suggest that residential radon exposure may be a risk factor for hematologic cancers in women, particularly lymphoid malignancies. Further study is needed to confirm this.



Produit de désintégration de l'uranium-238 naturellement présent dans la croûte terrestre, le gaz radon qui émane de la roche, du sol et des eaux souterraines, peut constituer une source significative d'exposition aux rayonnements ionisants dans certaines régions. Inhalés, le radon et ses descendants, qui émettent des particules alpha, sont des agents cancérigènes avérés pour le poumon.

Des modélisations indiquent qu'après passage de la barrière alvéolo-capillaire, le radon, liposoluble, peut s'accumuler dans

la moelle osseuse riche en graisse et délivrer des doses non négligeables de rayons alpha à cet organe hématopoïétique. L'épidémiologie n'a toutefois pas apporté la preuve d'un lien entre l'exposition au radon et les cancers hématologiques. Quelques études chez des mineurs montrent une association entre l'exposition et le risque de leucémie, mais dans leur ensemble, les résultats des travaux dans des populations professionnellement exposées sont peu cohérents. L'association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancer hématologique n'a pratiquement pas été examinée.

PREMIÈRE ÉTUDE LONGITUDINALE EN POPULATION GÉNÉRALE

La CPS II (*Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort*) est une étude prospective états-unienne démarrée en 1992, à laquelle participent plus de 180 000 habitants de 20 États, qui avaient entre 40 et 93 ans au moment de l'inclusion (âge moyen 63 ans). Il s'agit d'une sous-cohorte de la CPS II *Mortality Cohort*, constituée en 1982 par le recrutement de près d'1,2 million de participants, à l'initiative de l'*American Cancer Society*. Dans cette population mère, l'exposition résidentielle au radon a été associée à la mortalité par cancer du poumon, mais pas par cancer hématologique. L'analyse s'est toutefois arrêtée à la mortalité (objet de l'étude) sans distinction entre les différents types d'hématopathies malignes. L'utilisation des données de la CPS II *Nutrition Cohort*, qui suit l'incidence des cancers, a permis un examen plus précis.

Après exclusion des perdus de vue, des participants ayant des antécédents de cancers à l'inclusion, pour lesquels les données d'exposition manquaient, ou dont la date de diagnostic d'un cancer hématologique était inconnue, la

population analysable s'élevait à 140 652 sujets (74 080 femmes et 66 572 hommes). Son suivi, arrêté à la date du 30 juin 2011 (soit une durée de 19 ans) montrait la survenue de 3 019 cas de cancers hématologiques, dont 525 leucémies lymphoïdes chroniques, 454 lymphomes diffus à grandes cellules B et 435 myélomes multiples, pour les types les plus fréquents.

L'exposition au radon a été estimée à l'échelle du comté, sur la base de l'adresse de résidence en 1982 (date d'entrée dans la CPS II *Mortality Cohort*). Le modèle utilisé tenait compte des données de mesure du niveau de radon dans l'air intérieur de logements répartis dans les 1 322 comtés représentés. Il était également alimenté par des données géologiques (dont la richesse du sol en uranium) et météorologiques. Trois catégories ont été déterminées conformément aux valeurs seuils de l'Agence de protection de l'environnement (US EPA) : exposition faible (concentration moyenne de radon dans l'air intérieur inférieure à 74 Bq/m³ : 74,5 % de la population),

modérée (entre 74 et 148 Bq/m³: 21,6 % de la population), et élevée (plus de 148 Bq/m³: 3,9 % de la population). La catégorie intermédiaire a été subdivisée en trois sous-catégories (de 74 à 99 Bq/m³, de 100 à 124 Bq/m³ et de 125 à 148 Bq/m³) pour mieux examiner la tendance dose-réponse.

MISE EN ÉVIDENCE D'UNE ASSOCIATION CHEZ LES FEMMES

L'analyse dans la population totale montre une relation entre le niveau d'exposition au radon et le risque de cancer hématologique : le *hazard ratio* (groupe le plus exposé *versus* le moins exposé) est égal à 1,24 (IC₉₅ : 1,01-1,52) et la tendance dose réponse est significative ($p = 0,016$; *hazard ratio* [HR] pour une augmentation du niveau d'exposition de 100 Bq/m³ égal à 1,14 ([1-1,29]).

Après stratification selon le sexe, l'association n'est plus observée chez les hommes. Chez les femmes, un excès de risque apparaît à partir de 100 Bq/m³ : HR = 1,37 (1,07-1,75) pour un niveau d'exposition allant jusqu'à 124 Bq/m³ (154 cas), puis HR = 1,39 (0,96-2,02) pour une exposition comprise entre 125 et 148 Bq/m³ (38 cas) et HR = 1,63 (1,23-2,18) au-delà de 148 Bq/m³ (75 cas). Le *hazard ratio* pour un incrément de

Les modèles statistiques utilisés étaient ajustés sur différentes covariables (données recueillies à l'entrée) : âge, État de résidence, origine ethnique, niveau d'études, antécédents familiaux de cancer hématologique, consommation de tabac et d'alcool, indice de masse corporelle, exposition aux pesticides, expositions industrielles et source d'eau domestique.

100 Bq/m³ est égal à 1,38 (1,15-1,65 ; $p = 0,001$). Une analyse de sensibilité restreinte à la population stable (même code postal en 1997 qu'en 1982 : 73 % des participants) renforce le résultat chez les femmes : l'excès de risque est de 80 % dans la catégorie d'exposition supérieure (HR = 1,80 [1,31-2,47]).

L'analyse par type de cancer ne révèle pas d'association dans la population masculine. Chez les femmes, une relation est observée avec toutes les hémopathies malignes du tissu lymphoïde, le lymphome non hodgkinien folliculaire semblant le plus sensible : HR (> 148 Bq/m³ vs < 74 Bq/m³) égal à 2,74 (1,18-6,37). Le risque de leucémie myéloïde apparaît inversement associé à l'exposition, mais le résultat n'est pas significatif.

ÉLÉMENTS D'INTERPRÉTATION

L'influence du sexe sur la relation entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancer hématologique observée dans cette cohorte pourrait s'expliquer par une meilleure catégorisation des femmes : du fait qu'elles passent plus de temps à la maison que les hommes, l'estimation de leur exposition est moins sujette à erreur. Cette hypothèse est appuyée par une analyse selon l'activité professionnelle, qui tend à montrer un effet de l'exposition au radon dans la population des hommes restant à la maison (HR pour une augmentation de 100 Bq/m³ = 1,26 [0,83-1,9] vs 0,94 [0,78-1,13] en cas de travail à l'extérieur). La contribution de l'exposition résidentielle au radon à l'exposition totale à des agents cancérigènes pourrait être plus importante chez les femmes. Chez les hommes, qui sont plus lourdement exposés professionnellement et ont un taux de base de cancers hématologiques plus élevé, l'effet d'un faible risque additionnel pourrait être moins apparent.

De nouvelles études sont nécessaires pour confirmer l'existence d'une association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancer hématologique et résoudre la question – réalité ou artéfact – de la différence liée au sexe.

Publication analysée : Teras LR, Diver WR, Turner MC, *et al.* Residential radon exposure and risk of incident hematologic malignancies in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Environ Res* 2016; 148: 46-54.

doi: 10.1016/j.envres.2016.03.002

Epidemiology Research Program, American Cancer Society, Atlanta, États-Unis.

EXPOSITION DOMESTIQUE AU RADON ET CANCER DU POUMON : MISE AU POINT SUR LES ÉTUDES CAS-TÉMOINS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Sur la base d'une revue actualisée des études cas-témoins concernant la relation entre l'exposition environnementale au radon et le risque de cancer du poumon, les auteurs de cet article émettent des recommandations pour améliorer les performances des travaux épidémiologiques à venir.

The authors of this article based on an updated review of case-control studies of the relation between environmental radon exposure and lung cancer risk make recommendations to improve the quality of future epidemiological studies.

Si le tabagisme est clairement la première cause de cancer du poumon, l'exposition au radon est considérée comme un facteur de risque important, le principal chez les non-fumeurs. Pour autant, il s'avère difficile d'estimer précisément le risque lié au radon domestique dans la population générale.

Les études de type cas-témoins sont particulièrement utiles pour examiner la relation entre une exposition et un événe-

ment rare comme un cancer du poumon chez une personne qui n'a jamais fumé. Vingt-quatre d'entre elles, publiées entre 1990 et 2014, ont été passées en revue par les auteurs de cet article. Leur objectif était d'identifier les obstacles à la caractérisation de la relation radon-cancer et d'établir des propositions pour les futures recherches.

APERÇU DES ÉTUDES EXISTANTES

La sélection a été opérée par deux évaluateurs qui ont balayé la littérature indépendamment (base de données PubMed, articles en langue anglaise) à la recherche d'études ayant inclus au moins 100 cas et 100 témoins. Elle comportait 20 études dans des populations mixtes, de fumeurs et de non-fumeurs, et quatre études n'ayant inclus que des non-fumeurs. L'exposition avait été établie à partir de mesures de la concentration de radon dans l'air intérieur des habitations, généralement dans la chambre à coucher et/ou la pièce principale.

Dans le premier groupe, 14 études affichent des *odds ratio* (OR) de cancer du poumon supérieurs à 1 chez les sujets les plus exposés comparativement aux moins exposés. L'excès de risque est statistiquement significatif dans six études, dont la plus vaste (2 963 cas et 4 232 témoins), réalisée en Allemagne, suggère une relation dose-réponse entre l'exposition au radon et le cancer du poumon plus claire chez les fumeurs. L'estimation la plus haute provient d'une étude



de moindre ampleur (433 cas et 402 témoins) réalisée aux États-Unis dans une population de femmes uniquement : comparativement au groupe de référence (concentration de radon dans l'air intérieur ≤ 37 Bq/m³) le risque est quadruplé (OR = 4,2 [IC₉₅ = 0,99-17,5]) dans la catégorie d'exposition supérieure (concentration dépassant le seuil d'action de l'*United States*

Environmental Protection Agency (US-EPA) de 148 Bq/m³). Des analyses stratifiées selon le statut tabagique ne montrent pas d'association entre l'exposition et le cancer du poumon chez les femmes n'ayant jamais fumé, mais seules huit d'entre elles (deux cas et six témoins) avaient été classées dans le groupe le plus exposé. Les deux études chinoises sélectionnées rapportent des résultats contradictoires et sont difficilement comparables. La plus ancienne, dans une population de femmes (308 cas et 356 témoins) habitant Shenyang, une ville industrielle du nord-est où le taux d'incidence du cancer du poumon chez les femmes est l'un des plus élevés

au monde, ne met pas en évidence d'association (OR [> 296 Bq/m³ vs < 74 Bq/m³] égal à 0,7 [0,4-1,3]). L'autre, dans une population rurale et stable des deux sexes (768 cas et 1 659 témoins) habitant une région où le niveau de radon est élevé, montre un excès de cancer du poumon dans le groupe le plus exposé (OR [> 300 vs < 100 Bq/m³] égal à 1,58 ([1,1-2,3]). La population était toutefois particulière : plus de la moitié des participants vivait dans un habitat de type troglodytique, et les non-fumeurs étaient très rares chez les hommes (8,9 % des témoins et 5 % des cas).

Des quatre études chez des non-fumeurs, deux ont été réalisées dans une population exclusivement féminine. Ni l'une (états-unienne, ayant inclus 538 cas et 1 183 témoins), ni l'autre (allemande, avec 234 cas et 535 témoins) ne montre un excès de risque significatif dans le groupe le plus fortement exposé. Dans la première (OR = 1,2 [0,7-1,7]), la population était composée de femmes n'ayant jamais fumé et d'ex-fumeuses ayant arrêté depuis au moins 15 ans, qui habitaient le Missouri, où le niveau de radon est faible et peu contrasté (la catégorie supérieure d'exposition démarrait au seuil de 91 Bq/m³). De plus, les informations personnelles avaient été recueillies auprès d'un proche pour 341 femmes atteintes d'un cancer (63 % de la population des cas). Dans la seconde

étude, les non-fumeuses étaient définies par une consommation vie entière inférieure à 200 cigarettes, et 42 % des cas ainsi que 16 % des témoins ont dû être exclus de l'analyse en raison de données de mesure du radon manquantes. L'une des deux études chez des non-fumeurs ayant inclus des sujets des deux sexes (192 cas et 329 témoins vivant en Galice, au nord-ouest de l'Espagne) rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du poumon en relation avec l'exposition au radon dans la population totale (OR [> 200 vs < 100 Bq/m³] = 2,42 [1,45-4,06]) et chez les sujets n'ayant jamais vécu avec un fumeur (OR = 1,99 [1,16-3,41]). Cette étude présentait l'atout d'une durée médiane de résidence dans le logement échantillonné de 30 ans. En revanche, la prédominance des adénocarcinomes (75 % des cancers) n'a pas permis de réaliser des analyses par type histologique, qui manquent, d'une manière générale dans la littérature examinée.

Neuf études fournissent des preuves d'une relation dose-réponse, l'effet estimé d'une augmentation de l'exposition de 100 Bq/m³ étant une augmentation de 4 à 28 % du risque de cancer du poumon. Cette relation est mieux documentée et plus franche et marquée chez les fumeurs que chez les non ou les ex-fumeurs.

ENSEIGNEMENTS POUR LES TRAVAUX À VENIR

L'examen de la relation entre l'exposition au radon domestique et le cancer du poumon se heurte aux relatives faiblesses de l'exposition et de l'incidence des événements sanitaires, ainsi qu'au poids écrasant d'un agent cancérigène majeur : le tabac. Pour cette raison, les études dans des populations n'ayant jamais fumé ont une valeur particulière. Elles peuvent également permettre d'évaluer l'effet synergique de l'exposition au radon et à la fumée de tabac environnementale. Des études chez des fumeurs restent importantes pour examiner l'interaction entre l'exposition au tabac et au radon sur les types de cancers induits par le tabagisme. Selon cette revue de la littérature, les études sont d'autant plus concluantes et contributives qu'elles ont été réalisées dans des zones géographiques où le radon est présent à des niveaux de concentrations élevés et où l'éventail des niveaux de concentration est suffisamment large.

Outre la taille de l'échantillon, la comparabilité entre cas et témoins doit être assurée, en termes d'âge, de sexe, de statut socio-économique, de lieu de résidence et de type de logement. La rigueur du recueil des données nécessaires au contrôle des facteurs de confusion (en premier lieu l'exposition au tabac) nécessite la réalisation d'entretiens en face à

face avec les participants. Enfin, la question de la mesure de l'exposition est cruciale. Pour mieux représenter l'exposition chronique au radon, des échantillonnages répétés ou continus couvrant une période d'une année sont recommandés, afin de saisir les fluctuations saisonnières des concentrations liées à des facteurs climatiques et aux pratiques d'aération changeantes du logement. Idéalement, les niveaux de radon devraient être mesurés, non seulement au domicile, mais aussi dans les autres espaces où les sujets passent du temps, comme le lieu de travail et les transports, surtout souterrains.

Publication analysée : Sheen S, Lee KS, Chung WY, Nam S, Kang DR. An updated review of cases-control studies of lung cancer and indoor radon – Is indoor radon the risk factor for lung cancer? *Annals Occup Environ Med* 2016; 28: 9.

doi: 10.1186/s40557-016-0094-3

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, République de Corée.

MORTALITÉ DANS LA COHORTE FRANÇAISE TRACY DES TRAVAILLEURS DU CYCLE DE L'URANIUM

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Cette première analyse de la mortalité dans la jeune cohorte des travailleurs du cycle de l'uranium en France retrouve un effet « travailleur sain » qui s'exprime par un important déficit de mortalité générale. La reconstitution des expositions (radiologiques, chimiques et physiques) actuellement en cours permettra d'étudier les risques propres à la contamination interne à l'uranium en prenant en compte le contexte de multi-expositions.

This first analysis of mortality in a new cohort of French uranium cycle workers observed a healthy worker effect, as shown by a large all-cause mortality deficit. The current reconstruction of exposure data (radiological, chemical, and physical) will make it possible to study the risks specific to internal uranium contamination in individuals exposed to multiple agents.

Comparativement aux effets sanitaires d'une irradiation externe, les effets de l'incorporation de radioéléments émetteurs alpha sont mal connus. Elle contribue pourtant largement à la dose efficace collective, qui résulte notamment de l'exposition à des radionucléides naturels (comme le radon) ou à usage médical.

Dans l'objectif d'améliorer la radioprotection, les besoins de connaissances ne se limitent pas à la quantification du risque de cancer ; ils s'étendent à d'autres types d'impacts possibles d'une exposition interne chronique à faible dose. Dans le cas de l'uranium, qui est un métal lourd, la toxicité chimique doit être considérée en plus de la radiotoxicité. Des études expérimentales et chez des mineurs indiquant que les reins et le cerveau sont des organes cibles de l'uranium, l'exposition chronique pourrait avoir des effets sur les fonctions rénales, cognitives, mais aussi sur la reproduction ou d'autres fonctions. Les modèles actuellement utilisés (développés à partir de données épidémiologiques relatives à des situations d'exposition externe et de données expérimentales sur les effets



biologiques des émetteurs alpha) ne peuvent remplacer l'observation épidémiologique directe pour caractériser tous les effets possibles d'une contamination interne à l'uranium. C'est pourquoi la cohorte TRACY (Travailleurs du cycle) a été créée en 2006 à l'initiative de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN).

PRÉSENTATION

Cette nouvelle cohorte française est complémentaire de celles des mineurs d'uranium et des travailleurs du nucléaire, conçues pour étudier l'impact de l'exposition externe sur la mortalité. Elle inclut 12 649 agents statutaires d'AREVA ou du Commissariat à l'énergie atomique (CEA) ayant travaillé pendant au moins 6 mois entre 1958 et 2006 dans une entreprise présente à une étape quelconque du cycle de l'uranium, en amont (production) ou en aval (traitement des déchets) de l'utilisation du combustible. Les données professionnelles

individuelles (période d'emploi, affectation, activité) pour la période 1958-2006 ont été fournies par le département administratif de chaque établissement (site de Pierrelatte du CEA et neuf filiales du groupe AREVA) et les éventuels transferts d'une société à l'autre ont été pris en compte.

La cohorte TRACY est en grande majorité masculine (88 % d'hommes). L'âge moyen à l'embauche est de 30,3 ans et la durée moyenne de l'emploi est de 19 ans.

ANALYSE DE LA MORTALITÉ

La présente analyse s'appuie sur les données du Centre d'épidémiologie sur les causes de décès (CépiDC) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), qui recueille des informations individuelles (certificat médical et bulletin d'État civil de décès) depuis 1968. En l'absence de registre antérieur, la période d'observation de la mortalité démarre donc 10 ans après le début du suivi professionnel. Si ce décalage n'a pas pu empêcher la détection d'un excès de mortalité dû à des maladies à longue période de latence (comme les cancers solides), il a pu avoir un impact pour des pathologies à développement plus rapide. Les auteurs reconnaissent par ailleurs que si les données de mortalité sont très informatives, elles ne permettent pas de capturer tout l'éventail possible des effets sanitaires de l'exposition à l'uranium,

incluant d'éventuelles maladies rarement fatales. La troisième limite de cette analyse est la présence, dans la population de TRACY, de certains travailleurs non exposés. Le traitement des données d'exposition est en effet toujours en cours, l'objectif étant de reconstruire très précisément l'histoire individuelle des expositions professionnelles, à toute source éventuelle de rayonnements ionisants, mais aussi à des agents chimiques (en particulier cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques) et à des contraintes physiques (bruit, chaleur, rythme de travail). Cette tâche achevée, il sera possible d'identifier les sujets non exposés à l'uranium, qui pourront constituer un groupe de référence interne pour examiner les associations entre l'exposition et la mortalité.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

La mortalité a été suivie jusqu'au 31 décembre 2008 (durée moyenne : 27 ans). À cette date, 82,1 % des membres de la cohorte étaient toujours en vie, 16,8 % étaient décédés (cause identifiée dans 99 % des cas) et seulement 1,1 % avaient été perdus de vue.

La comparaison avec la population nationale (données CépiDC) montre un large déficit de mortalité toutes causes, plus marqué pour les décès non liés à des cancers. Le rapport des taux de mortalité standardisés (TMS, stratification sur le sexe, l'âge et la période calendaire) est ainsi de 0,65 (IC₉₅ : 0,62-0,68) pour la mortalité générale, de 0,58 (0,55-0,62) pour les affections non cancéreuses (en particulier TMS = 0,51 [0,41-0,63] pour les maladies respiratoires, 0,68 [0,62-0,74] pour les maladies circulatoires et 0,66 [0,39-1,06] pour les maladies rénales) et de 0,76 (0,71-0,81) pour tous les cancers. La sous-mortalité par cancer lié au tabagisme est particulièrement importante (TMS = 0,68 [0,62-0,75]). Ces résultats sont en partie dus à l'effet « travailleur sain » (lié à une sélection à l'embauche, à une surveillance médicale particulière et à d'autres facteurs), classiquement rencontré dans les cohortes professionnelles incluant celles de travailleurs du nucléaire. Une analyse en fonction de la durée de l'emploi montre que le risque de mortalité par cancer rejoint progressivement celui de la population générale après la cessation d'activité et ne s'en différencie plus quand le travailleur a quitté l'entreprise depuis au moins 20 ans (TMS = 0,89 [0,79-1,02]), tandis qu'un déficit significatif de mortalité par maladies respiratoires ou circulatoires persiste (TMS respectivement égaux à 0,58 [0,4-0,81] et 0,72 [0,61-0,84]).

L'analyse par type de cancer montre un doublement de la mortalité par mésothéliome pleural (TMS = 2,04 [1,19-3,27], à partir de 17 cas). Ce résultat est à considérer en tenant compte d'incertitudes diagnostiques et déclaratives jusqu'à l'introduction des critères de la dixième version de la Classification internationale des maladies (CIM-10) en 2000. Les preuves d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le mésothéliome sont faibles ; en revanche l'exposition à l'amiante est survenue dans les entreprises participant à TRACY, comme dans d'autres où certains travailleurs ont pu être employés avant de rejoindre l'industrie du combustible nucléaire. Par ailleurs, des excès de mortalité non significatifs sont observés pour le cancer du pancréas (TMS = 1,05 [0,79-1,38]), le mélanome (1,60 [0,90-2,64]), le cancer du sein (1,32 [0,81-2,04], 20 cas féminins uniquement), les tumeurs malignes du cerveau et du système nerveux central (1,36 [0,93-1,91]), la leucémie lymphoïde chronique (1,28 [0,55-2,52]), la leucémie myéloïde (1,06 [0,59-1,74]) et le myélome multiple (1,29 [0,77-2,05]).

Publication analysée : Samson E, Piot I, Zhivin S, *et al.* Cancer and non-cancer mortality among French uranium cycle workers: the TRACY cohort. *BMJ Open* 2016; 6: e0103016.

doi: 10.1136/bmjopen-2015-0103016

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN),
Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants,
Fontenay aux Roses, France.

CHAMPS MAGNÉTIQUES, CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES ET SANTÉ

Isabelle Lagroye*

* Paris Sciences et Lettres Research University, École Pratique des Hautes Études, Paris, France

Laboratoire IMS
351, cours de la Libération, 33400 Talence, France

isabelle.lagroye@ephe.sorbonne.fr

Mesurer l'exposition environnementale et professionnelle aux champs magnétiques et électromagnétiques (50 Hz, Linky, radiofréquences) : ce fut le mot d'ordre de l'année 2016. Connaître l'exposition à ces agents physiques permet de mieux communiquer envers le public et devient nécessaire pour l'application de la directive européenne limitant les expositions professionnelles aux champs électriques, magnétiques et électromagnétiques de 0 à 300 GHz.

Contexte

Le développement des technologies utilisant les communications sans fil se poursuit, avec les tablettes, les jouets et objets connectés, l'internet des objets, les compteurs communicants comme Linky, etc. Leur fort déploiement et l'importante utilisation par les populations les plus jeunes ont amené l'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) à réaliser une expertise sur le sujet qui a conduit à la publication d'un rapport sur « radiofréquences et enfants » [1, 2] et l'Agence nationale des fréquences (ANFR) a réalisé une campagne de mesures de l'exposition des personnes aux radiofréquences (RF) et aux champs électriques et magnétiques du compteur Linky [3, 4].

État des connaissances et actualité scientifique en 2016

Champs magnétiques 50 Hz

Pierre blanche qui confirme des résultats précédents de Bunch en Grande-Bretagne et de Pedersen au Danemark publiés en 2014, l'étude conduite dans l'état de Californie [5] est bâtie sur le même modèle méthodologique que les études précédentes. Le travail a porté sur 5 788 cas de leucémies chez l'enfant et sur 3 308 cas de tumeurs du système nerveux central également chez l'enfant. La distance des lignes de transport d'électricité par rapport à la résidence est appréciée par géocodage et dans certains cas par des visites sur site.

Le résultat est comparable aux deux études citées précédemment puisqu'il existe un léger excès, non significatif, de leucémies à moins de 50 m des lignes de transport d'électricité : *odds ratio* de 1,4 (IC 95 % : 0,7-2,7), ce qui fait dire aux auteurs que ces résultats **ne sont pas en faveur d'un excès de risque de leucémie chez l'enfant associé au fait de résider à moins de 50 m des lignes de transport**, sans bien entendu pouvoir l'exclure. Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre la proximité des lignes et la survenue d'une tumeur du système nerveux central (OR = 1,2 - IC 95 % : 0,4-3,4).

Nous en savons plus sur l'exposition aux champs magnétiques de 50 Hz, et plus précisément chez les enfants, grâce à deux études d'exposition personnelle, l'une en Italie [6], l'autre en France [7].

L'étude italienne a été réalisée dans le cadre d'ARIMMORA (Advanced Research on Interaction Mechanisms of electroMagnetic exposures with Organisms for Risk Assessment). Quarante-six enfants ont été inclus dont 52 sélectionnés en raison des caractéristiques de leur habitat laissant supposer une exposition élevée (proximité d'une ligne ou présence d'un poste de transformation dans l'immeuble). Ils ont porté un appareil de mesure des champs magnétiques EMDEX pendant plusieurs jours,

en semaine et le week-end, avec, en complément, des mesures dans la chambre en hiver et en été. Les principaux résultats montrent que l'exposition moyenne (personnelle) est le plus souvent $< 0,4 \mu\text{T}$ et ne varie pas selon la saison. Les expositions moyennes les plus élevées sont retrouvées à la maison dans la journée ou dehors. Habiter à proximité de sources de CM (telles que transformateurs ou lignes) contribue à l'exposition des enfants, mais pas plus que leurs habitudes et leurs comportements.

Ceci est confirmé par l'étude française qui a enregistré l'exposition personnelle, au moyen d'un EMDEX II porté pendant 24 heures, d'un échantillon de 977 enfants représentatifs de la population française, sans rechercher la proximité de source de champ magnétique. En filigrane, la question posée était de savoir quelle était la fréquence d'exposition des enfants à la valeur moyenne de $0,4 \mu\text{T}$ et quelle en était la source principale, cette valeur apparaissant dans certaines études épidémiologiques comme un possible seuil d'effet. Surprise : **le principal facteur d'exposition est la proximité du radio réveil sur la table de nuit** : 3,1 % des enfants avaient une moyenne arithmétique supérieure ou égale à $0,4 \mu\text{T}$ mais ils n'étaient plus que 0,8 % quand les expositions nocturnes liées au radio réveil étaient exclues. Enfin, et non moins important, si le niveau de champ magnétique résidentiel était de fait plus élevé quand la résidence de l'enfant se situait à proximité d'une ligne de transport, aucun des 0,8 % d'enfants dont l'exposition moyenne atteignait ou dépassait $0,4 \mu\text{T}$ n'était concerné par cette proximité.

Le cas du Linky

Les mesures effectuées par l'ANFR à proximité du compteur Linky (entre 30 et 100 kHz) montrent de très faibles niveaux de champs électriques et magnétiques qui ne sont plus mesurables à 50 cm du compteur. En fait, les niveaux de champs sont comparables à ceux que l'on mesure à proximité du compteur électronique classique. L'émission de courants porteurs en ligne (CPL) ne rajoute que très peu d'exposition, le tout étant très inférieur aux limites réglementaires.

Champs radiofréquences

Pour l'année 2016, deux documents méritent en particulier d'être présentés : le rapport ANSES sur « radiofréquences et enfants » et un rapport partiel du National Toxicology Program (NTP), bien que non soumis à un comité de lecture. Nous évoquerons également une revue sur le sujet très débattu des RF et de l'infertilité masculine.

Sur le plan de la dosimétrie, le rapport de l'ANSES sur les RF et les enfants confirme que ceux-ci absorbent davantage les RF des téléphones mobiles que les adultes ; ceci en raison de leur petite taille, de la finesse du lobe de l'oreille des enfants et des propriétés diélectriques des tissus immatures, différentes de celles des adultes. Absorber plus d'énergie RF ne signifie pas implicitement que l'exposition des enfants dépasse les limites d'exposition du public, en particulier pour les expositions en champ lointain (antennes) pour lesquelles les niveaux d'exposition sont très largement en dessous des limites d'exposition ($1/1\ 000^{\circ}$ environ). La question d'un dépassement des limites pourrait se poser en revanche pour certaines expositions locales (sources près du corps, signaux 2G de téléphonie mobile) dans la mesure où le rapport entre limites d'exposition public et les expositions est plus petit ($1/10^{\circ}$ environ).

Sur le plan des effets sur la santé, le rapport conclut à « **un effet possible des radiofréquences sur les fonctions cognitives de l'enfant** », avec une tendance à des effets bénéfiques, puisque l'effet le plus retrouvé est une diminution du temps de réaction dans les tâches cognitives. En revanche, une tendance à des comportements suicidaires ressort des études chez les adolescents, ce qui serait davantage lié à l'usage des téléphones, en particulier la nuit (manque de sommeil), qu'à l'exposition aux RF.

En mai 2016, le NTP américain a diffusé des résultats partiels de son programme de recherche sur les effets cancérigènes des radiofréquences de la téléphonie mobile [8]. Les résultats de cette étude d'envergure (26 millions de dollars américains), en lien avec le cancer, étaient attendus avec intérêt. Des rats ont été exposés, corps entier, au signal GSM 900 ou CDMA, à 4 niveaux de débit d'absorption spécifique (DAS) : 0 ; 1,5 ; 3 et 6 W/kg, depuis la gestation et durant 106 semaines (c'est-à-dire toute leur vie) en alternance de 10 minutes ON/10 minutes OFF, 9 h/jour et 7 j/semaine.

Les résultats montrent qu'au niveau de DAS le plus fort, l'exposition aux radiofréquences a augmenté légèrement chez les rats la fréquence de deux types de tumeurs rares, au niveau du cerveau (gliomes) et du cœur (schwannomes). Le rapport du NTP souligne la similarité de ces tumeurs avec le type de tumeurs identifiées dans l'étude épidémiologique Interphone (gliome et neurinome) qui concernait les RF des téléphones portables. Or l'étude NTP a étudié l'effet d'expositions corps-entier se rapportant à l'exposition due à des antennes et non à des téléphones portables.

Tandis que ces résultats ont fait l'objet d'un effet d'annonce alarmiste, qui a suscité de nombreuses réactions, on constate que les rats exposés à 6 W/kg vivent plus longtemps que les rats contrôles. Ceci pose question et pourrait expliquer l'absence de tumeurs dans un groupe où les animaux meurent plus jeunes. Enfin, le niveau de DAS auquel l'effet est observé est supérieur à 4 W/kg corps entier, qui est la valeur définie par l'ICNIRP comme le seuil pour l'apparition d'effets délétères liés à l'échauffement avéré des tissus. Donc, au mieux, ces résultats partiels semblent confirmer que les bases de la réglementation proposées par l'ICNIRP sont sécuritaires.

La baisse de la fertilité masculine est une préoccupation de santé publique depuis plus de 20 ans et la question du rôle des facteurs environnementaux, notamment des RF des téléphones portables, est régulièrement posée [9]. Une revue a ainsi été réalisée sur le sujet par des chercheurs australiens [10]. Considérant 27 études expérimentales ayant étudié les effets des RF de la téléphonie mobile sur le système de reproduction mâle, les auteurs indiquent que 21 études ont montré des conséquences négatives des RF sur les organes sexuels des mâles ou sur les spermatozoïdes (d'origine humaine ou animale). Si ce constat est probablement correct du point de vue « comptable », plusieurs articles montrant des effets délétères des RF ont vu leur qualité scientifique remise en cause, notamment dans le rapport ANSES « Radiofréquences et santé » de 2013, en raison de conditions d'exposition non maîtrisées [11, 13], de l'absence de dosimétrie et/ou de l'utilisation d'un téléphone mobile réel pour l'exposition [14] ou en raison de l'utilisation de tests statistiques inadaptés [12, 15]. De plus, cette revue cite l'article de Falzone 2010 [16] de manière erronée : contrairement à ce qu'affirment les auteurs, elle ne montre pas d'effet délétère des RF. Enfin, plusieurs publications qui n'ont pas montré d'effet délétère des RF sur le système de reproduction de rongeurs mâles, ont été oubliées dans cette analyse, comme celles de Lee 2012 [17] et de Poullétier de Gannes 2013 [18]. Cette revue manque donc d'objectivité, contribue à alimenter la controverse et n'éclaire en rien le débat sur un rôle des RF des téléphones portables comme cause d'infertilité masculine. La question reste donc posée, en l'attente d'autres études rassemblant les critères de qualité de la recherche en bioélectromagnétisme.

Par ailleurs, l'ANFR a réalisé plus de 3 500 mesures d'exposition du public aux champs RF en 2015. Avec des niveaux de champ médian mesurés de l'ordre de 0,36 V/m, l'analyse montre que les valeurs limites réglementaires d'exposition sont respectées.

L'ANSES a également publié un rapport d'expertise sur l'exposition de la population aux champs électromagnétiques émis par les « compteurs communicants » qui conclut que les champs électromagnétiques émis par les communications CPL, à proximité des compteurs ou au voisinage des câbles électriques dans des habitations sont à des niveaux très faibles, comparables à ceux émis par les dispositifs électriques ou électroniques habituels. La probabilité que l'exposition aux champs électromagnétiques émis par les compteurs communicants puisse engendrer des effets sanitaires à court ou long terme est très faible.

Actualités réglementaires et législatives

Le Décret transposant la directive 2013/35/UE en droit français est paru au journal officiel le 3 août 2016. Il s'agit de réglementer l'exposition des professionnels et de fournir des valeurs limites d'exposition, VLE – valeurs biologiques garantissant l'absence d'effets délétères – et des valeurs déclenchant l'action, VA – valeurs physiques mesurables garantissant le respect des VLE. La France, contrairement aux autres états membres, va au-delà d'une simple transposition et, en particulier, introduit dans le décret l'obligation pour l'employeur de limiter l'exposition des femmes enceintes et des jeunes travailleurs âgés de moins de 18 ans aux limites du public.

Ce sont les effets biophysiques directs sur l'organisme qui sont pris en compte. Pour les RF, il s'agit de la prévention des effets thermiques et pour les très basses fréquences (notamment à 50 Hz), de la prévention des effets de stimulation des muscles, des nerfs et des organes sensoriels. C'est bien l'apparition de magnétosphènes qui s'inscrit en filigrane de la stimulation des organes sensoriels, avec la stimulation de la rétine.

La marge de sécurité est en fait considérable puisqu'à 50 Hz le premier niveau de la valeur déclenchant l'action est de 1000 μ T alors qu'un travail expérimental, conduit au Lawson Health Research Institute (Canada), montre que le seuil de perception des magnétosphènes chez des volontaires est de l'ordre de 15 000 μ T [19].

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

Références

1. ANFR. Étude de l'exposition du public aux ondes radioélectriques : analyse de 3 500 résultats de mesures réalisées entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 (novembre 2016). http://www.anfr.fr/fileadmin/CP/2015-12-23_Analyse_mesures_2014_vf.pdf
2. ANFR. Rapport technique sur les niveaux de champs électromagnétiques créés par les compteurs Linky.
Volet 1 : mesures en laboratoire (mai 2016)
Volet 2 : mesures complémentaires en laboratoire (septembre 2016)
Volet 3 : mesures sur le terrain (septembre 2016)
3. ANSES. Exposition de la population aux champs électromagnétiques émis par les « compteurs communicants », rapport d'expertise collective, décembre 2016. <https://www.anses.fr/fr/content/compteurs-communicants-des-risques-sanitaires-peu-probables>.
4. ANSES. AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à l'expertise Exposition aux radiofréquences et santé des enfants, juin 2016. AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à l'expertise Exposition aux radiofréquences et santé des enfants
5. Crespi CM, Vergara XP, Hooper C, Oksuzyan S, Wu S, Cockburn M, Kheifets L. Childhood leukaemia and distance from power lines in California: a population based case control study. *Br J Cancer* 2016 ; 115(1) : 122-8.
6. Liorni I, Parazzini M, Struchen B, Fiocchi S, Röösli M, Ravazzani P. Children's Personal exposure measurements to extremely low frequency magnetic fields in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2016 ; 13(6) : 549.
7. Magne I, Souques M, Bureau I, Duburq A, Remy E, Lambrozio J. Exposure of children to extremely low frequency magnetic fields in France : results of the EXPERS study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016.
8. Wyde M, Cesta M, Blystone C, Elmore S, Foster P, Hooth M, et al. Report of partial findings from the national toxicology program carcinogenesis studies of cell phone radiofrequency radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD rats (Whole Body Exposure). <https://doi.org/10.1101/055699>
9. Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. Environmental factors and semen quality. *Int J Occup Med Environ Health* 2009 ; 22(4) : 305-29.
10. Houston BJ, Nixon B, King BV, De Luliis GN, Aitken RJ. The effects of radiofrequency electromagnetic radiation on sperm function. *Reproduction* 2016 ; 152 : R263-76.
11. De Luliis GN, Newey RJ, et al. Mobile Phone Radiation Induces Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Human Spermatozoa In Vitro. 2009 ; PLoS ONE 4(7): e6446.
12. Mailankot M, Kunnath AP, et al. «Radio frequency electromagnetic oxidative stress and reduces sperm motility in rats. *Clinics*. 2009; 64(6): 561-565.
13. Kesari KK, Kumar S, Behari J. Mobile phone usage and male infertility in Wistar rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2010; 48: 987-992.
14. Kesari KK, Behari J. Evidence for mobile phone radiation exposure effects on reproductive pattern of male rats: Role of ROS. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2012;31(3): 213-222.
15. Kesari KK, Kumar S, Behari J. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Wave Exposure from Cellular Phones on the Reproductive Pattern in Male Wistar Rats. *Appl Biochem Biotechnol* 2011;164: 546-559
16. Falzone NC, Huyser, et al. Mobile phone radiation does not induce pro-apoptosis effects in human spermatozoa. *Radiation Research*. 2010; 174(2): 169-176.
17. Lee HJ, Jin YB et al. The effects of simultaneous combined exposure to CDMA and WCDMA electromagnetic fields on rat testicular function.» *Bioelectromagnetics*. 2012; 33(4): 356-364.
18. Poullétier de Gannes F, Billaudel B, et al. Rat fertility and embryo fetal development: influence of exposure to the Wi-Fi signal. *Reprod Toxicol*. 2013; 36: 1-5.
19. Décret 2016-1074 du 3 août 2016 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux champs électromagnétiques. *Journal officiel de la République française*, 2016, 6 août 2016, texte 27 sur 139.

PERCEPTION DES RISQUES DES RADIOFRÉQUENCES : NOUVEAUX RÉSULTATS D'ENQUÊTE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

La dangerosité perçue d'une situation exposant à un champ de radiofréquence est fortement associée à l'importance de l'exposition perçue dans cette enquête auprès de 838 internautes portugais. Cependant, si la puissance du champ et la proximité de la source sont identifiées comme des caractéristiques importantes de l'exposition, qui influencent le risque potentiel pour la santé, d'autres variables comme la taille de l'objet ou le moment de l'exposition semblent plus déterminantes pour la perception du risque.



Perceived danger of exposure to a radio frequency magnetic field is strongly associated with the extent of the perceived exposure in this online survey of 838 Portuguese citizens. However, although the strength of the magnetic field and closeness to the source are seen as important exposure characteristics influencing the potential health risk, other variables such as the size of the object and the time of day of exposure seem to play a bigger role in risk perception.

Poursuivant leur exploration de la perception du risque pour la santé des technologies de communication sans fil [1], les auteurs de cet article présentent de nouveaux résultats issus d'une enquête en ligne réalisée au cours de l'été 2013 au Portugal.

Les réponses de 838 citoyens portugais âgés de 15 à 78 ans ont été analysées. Cet échantillon non représentatif de la population générale se caractérisait par un âge moyen jeune (36 ans), un niveau d'études relativement élevé, une prédominance d'hommes (58 %) et de sujets en activité professionnelle (75 %). Environ 57 % des répondants vivaient dans une grande ville ou sa banlieue, 31 % dans une petite ville et 12 % en zone rurale.

Il était demandé dans un premier temps d'évaluer sur une échelle de 1 (très faible) à 5 (très fort) la puissance du champ électromagnétique de radiofréquence (CEMRF) émis par un routeur WiFi, un téléphone portable, un mât d'antennes relais et un poste de télévision. Des illustrations étaient ensuite proposées dans un ordre aléatoire, qui représentaient une

personne dans des situations quotidiennes l'exposant potentiellement à un CEM-RF (près d'un routeur WiFi, d'un mât d'antennes relais sur un toit, en communication avec un téléphone portable, devant un poste de télévision). Le sujet devait évaluer la dangerosité de chaque situation sur une échelle de 1 (pas dangereux) à 5 (très dangereux). Le questionnaire se terminait par une série de propositions relatives aux caractéristiques de l'exposition pouvant influencer le risque. Sept caractéristiques étaient proposées : la durée de l'exposition, la proximité de la source, la fréquence de l'exposition, la puissance du champ, le nombre de sources environnantes, le moment de l'exposition dans la journée et la taille de l'objet émetteur. La formulation était la suivante : « le risque potentiel pour la santé des champs électromagnétiques émis par un téléphone portable, une station de base ou une autre source dépend de [...] combien de temps vous êtes exposé, à quelle distance vous vous trouvez [etc.] » le sujet devant à chaque fois indiquer son niveau d'accord, de 1 (pas du tout d'accord) à 5 (tout à fait d'accord).

EXPOSITION ET RISQUE PERÇUS

Le niveau de danger attribué aux quatre situations présentées est étroitement corrélé au niveau d'intensité du champ attribué à l'objet. Les scores moyens sont ainsi identiques

(3,01) pour le téléphone portable, de 3,74 (exposition perçue) et 3,53 (risque perçu) pour l'antenne relais, et respectivement de 2,63 et 2,51 pour le routeur WiFi et de 2,09 et 2,32 pour le

poste de télévision, considéré comme un émetteur alors qu'il n'est qu'un récepteur de signal radio *via* un port antenne. En référence au champ électrique généré par le fonctionnement des appareils dans des conditions normales d'utilisation, l'ex-

position attribuée au téléphone est sousévaluée alors que celles imputées au routeur WiFi et surtout à l'antenne relais sont surévaluées.

DÉTERMINANTS DE LA PERCEPTION DU RISQUE

La durée de l'exposition et l'intensité du champ obtiennent les scores moyens les plus élevés (4,54), devant la distance (4,46), la fréquence de l'exposition (4,32) et le nombre de sources (4,13). Des scores comparativement faibles sont attribués à la taille de l'objet (3,24), ainsi qu'au moment de l'exposition (2,01). Ce résultat suggère une relativement bonne connaissance générale des caractéristiques de l'exposition pouvant influencer le risque potentiel des CEM-RF. Néanmoins, des analyses de régression à la recherche des variables prédictrices du niveau de dangerosité attribué aux quatre situations présentées montrent qu'il ne dépend pas du poids accordé à la proximité de la source ni à l'intensité du champ. Le niveau de risque attribué à l'antenne relais est corrélé à la croyance que la taille de l'objet émetteur, la fréquence de l'exposition et le moment de l'exposition déterminent les risques pour la santé d'une exposition aux CEM. Pour le portable, les variables prédictrices du risque perçu sont la durée de l'exposition, la fréquence, le nombre de sources, la taille de l'objet et le moment de l'exposition. Le niveau de risque perçu à proximité d'un routeur WiFi ou d'un poste de télévision dépend du poids accordé au nombre de sources et au moment de l'exposition (ce facteur présent dans les quatre jeux de variables prédictrices pourrait être lié à une impression de plus grande vulnérabilité la nuit pendant le sommeil). Dans tous les cas, les sept caractéristiques de l'exposition n'expliquent qu'environ 10 % de la variance du risque perçu, d'autres déterminants restant à identifier.

Par ailleurs, l'évaluation de la dangerosité des situations présentées n'apparaît pas dépendre de la qualité des connaissances relatives à l'influence des caractéristiques de l'exposition sur le risque potentiel. Les scores sont ainsi comparables pour les quatre situations entre le groupe des 117 sujets considérés comme ayant les meilleures connais-

sances (scores de 4 ou 5 attribués à la durée de l'exposition, la puissance du champ, la distance de la source, la fréquence de l'exposition et le nombre de sources, et scores de 1 ou 2 attribués à la taille de la source et au moment de l'exposition) et le groupe des 20 sujets considérés comme ayant les moins bonnes connaissances (scores inférieurs à 3 pour les cinq premiers facteurs et supérieurs à 3 pour les deux derniers). La note moyenne attribuée à la dangerosité de la communication avec un portable est de 2,89 dans le premier groupe *versus* 2,80 dans le second. Les scores respectifs sont de 3,19 et 3,43 pour l'antenne relais, de 2,49 et 2,36 pour le routeur WiFi, et de 2,12 et 2,38 pour la télévision.

Tenant compte des faiblesses de l'étude, ce résultat nécessite d'être vérifié et expliqué. Il ne remet pas en cause le bien-fondé de campagnes d'information et d'efforts pédagogiques pour expliquer, notamment, quels sont les types d'appareils émetteurs, leurs contributions respectives à l'exposition et les facteurs importants tels que la durée de l'exposition et la distance à la source. Il souligne plutôt les limites d'une information factuelle qui ne suffit pas à lever des doutes ancrés ni à combattre de fortes croyances.

Publication analysée : Freudenstein F, Correia LM, Oliveira C, Sebastiao D, Wiedemann PM. Exposure knowledge and perception of wireless communication technologies. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 14177-91.

doi: 10.3390/ijerph121114177

Institute for technology assessment and systems analysis, Karlsruhe Institute of Technology, Berlin, Allemagne.

1. *Environ Risque Sante* 2015; 14(5): 286-8.

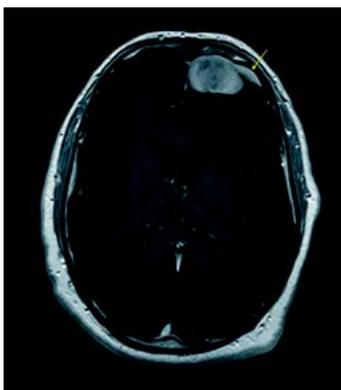
RISQUE DE MÉNINGIOME ASSOCIÉ À L'UTILISATION DE TÉLÉPHONES SANS FIL

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Cette analyse poolée de deux études cas-témoins suédoises ne montre pas de relation entre l'utilisation de téléphones sans fil et le risque de méningiome. Les auteurs réservent toutefois leur conclusion tenant compte d'une augmentation du risque dans la catégorie de nombre d'heures d'utilisation cumulées la plus élevée et du recul disponible, encore limité pour une tumeur à croissance lente.

This pooled analysis of two Swedish case-control studies shows no association between use of wireless telephones and risk of meningioma. However, in view of the increased risk among those with the most hours of cumulative use and the latency period, still insufficient for a slow-growing tumor, the authors do not draw any definitive conclusions.

Cette nouvelle analyse porte sur un total de 1 625 cas de méningiomes et 3 530 témoins appariés sur le sexe et l'âge, recrutés entre 1997 et 2003 d'une part, et entre 2007 et 2009 d'autre part. Les mêmes méthodes ont été appliquées au cours des deux périodes d'étude pour sélectionner la population à inclure et évaluer l'exposition passée aux champs électromagnétiques de radiofréquence (CEM-RF) émis par les téléphones fixes sans fil et par les téléphones mobiles. Les cas ont été identifiés à partir des registres régionaux du cancer (centre de la Suède pour la période 1997-2003 et totalité du territoire pour la période 2007-2009), sur lesquels



ont également reportées les tumeurs cérébrales bénignes (le méningiome n'étant qu'exceptionnellement malin). N'ont été inclus que les cas de méningiomes diagnostiqués chez des adultes (tranches d'âges 20-80 ans pour la période 1997-2003 et 18-75 ans pour la période 2007-

2009) et confirmés histologiquement, les sujets étant en vie au moment de l'évaluation de l'exposition (la restitution par un tiers pouvant être moins fiable). Les témoins ont été sélectionnés par randomisation dans le registre national de la population. Les taux de participation élevés parmi les cas (88 %) comme les témoins (87 %) constituent un point fort de ce travail ; ils n'atteignaient respectivement que 78 et 53 % dans l'étude internationale Interphone [1], et l'écart entre le taux de participation des cas (75 %) et celui des témoins (45 %) était plus marqué dans l'étude française CERENAT [2].

L'exposition a été évaluée à partir des réponses à un questionnaire postal interrogeant les sujets sur leurs habitudes d'utilisation des téléphones fixes sans fil ainsi que des téléphones mobiles : type d'appareil, année de début d'utilisation, durée moyenne quotidienne des appels, côté d'utilisation habituel pour un appareil porté à l'oreille, utilisation d'un kit mains libres ou d'une antenne externe de voiture. Le questionnaire comportait également des questions relatives aux expositions professionnelles et environnementales, à la consommation de tabac, aux examens médicaux avec irradiation de la tête et du cou et aux antécédents familiaux de cancers. Si les réponses n'étaient pas claires, le sujet était appelé par un enquêteur qui reprenait l'ensemble du questionnaire.

ANALYSE SELON LE NOMBRE D'ANNÉES D'UTILISATION

Le temps de latence a été défini comme le nombre d'années entre la date de début d'utilisation d'un téléphone et la date du diagnostic (arrêtant également la période d'observation du sujet témoin). Un temps de latence supérieur à 1 an était nécessaire pour classer le sujet dans le groupe exposé

(qui incluait 1 117 cas et 2 472 témoins). Le temps de latence médian était de 9 ans pour les portables (de 2 à 28 ans, durée moyenne 9,4 ans) et de 8 ans pour les téléphones fixes sans fil (de 2 à 21 ans, moyenne 8,2 ans). Six catégories ont été déterminées : de 2 à 5 ans, de 5 à 10 ans, de 10 à 15 ans, de 15 à

20 ans, de 20 à 25 ans et plus de 25 ans. Les covariables prises en compte étaient l'âge au diagnostic, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle (valant indicateur socioéconomique) et l'année du diagnostic.

Le risque de méningiome n'apparaît pas associé à la durée d'utilisation des téléphones sans fil. L'*odds ratio* (OR) est égal à 1,3 (IC95 = 0,7-2,5) pour une ancienneté d'utilisation de plus de 25 ans. Aucune augmentation significative du risque n'est mise en évidence dans un quelconque groupe de temps de latence et/ou pour une catégorie de téléphone particulière (portable analogique, numérique 2G ou 3G, tout type de portable, téléphone fixe). L'analyse en fonction de la localisation de la tumeur (temporale, frontale, autre) n'indique pas

non plus de lien entre l'utilisation de téléphones sans fil et le risque de méningiome : pour une tumeur du lobe temporal (468 cas), l'OR est égal à 1,1 (IC95 = 0,8-1,4) tout temps de latence confondu, et à 1,4 (IC95 = 0,5-4) pour une antériorité excédant 25 ans. L'analyse selon le côté de la tumeur par rapport à l'oreille habituellement exposée (plus de 50 % du temps) est également négative : l'OR de méningiome homolatéral est égal à 1,2 (IC95 = 0,9-1,5) et celui de méningiome controlatéral est égal à 1 (0,8-1,3) pour les portables (tout temps de latence confondu). Les résultats concernant les fixes sans fil sont similaires : OR de méningiome homolatéral égal à 1,1 (0,9-1,4) et OR de méningiome controlatéral égal à 1 (0,8-1,3).

COMMENTAIRES

Plusieurs brèves de ce numéro, rédigées à partir des derniers articles publiés sur le thème santé-environnement, traitent des effets des rayonnements non ionisants ou de la perception des risques liés à ces rayonnements. Les articles ont à nouveau des résultats qui n'indiquent pas d'augmentation du risque vis-à-vis de tel ou tel événement de santé, et pourtant des alertes continuent à être lancées par des militants qui accusent les champs magnétiques de tous les maux, que ceux-ci soient émis par les lignes à haute tension, les téléphones cellulaires, les antennes relais, les réseaux wifi, et tout ce que ces militants incluent sous le vocable de « *dirty electricity* ». Tout cela repose sur une information trompeuse diffusée dans les médias, et contredite par la très grande majorité des études scientifiques solides. Le meilleur argument allant par exemple à l'encontre d'une association entre l'usage des téléphones portables et la survenue de tumeurs cérébrales est, qu'en dépit du développement exponentiel de cet usage dans le monde entier depuis 20 ans, les différents systèmes de surveillance n'ont toujours pas

permis d'observer d'augmentation de ces tumeurs en population générale. Des études scientifiques de bonne qualité, et rassurantes, sont régulièrement relayées par des organisations telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, les différentes sociétés savantes traitant de cancers, ou encore le *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR), spécifiquement dédié aux radiations non ionisantes. Ces organisations n'ont pas fait preuve d'une volonté de nier ou de minimiser les risques puisque les alertes qu'elles ont relayées, même au simple stade de la suspicion, au cours des années récentes, ne manquent pas : grippe H1N1 et autres viroses émergentes, conflits d'intérêt de certains chercheurs avec l'industrie du tabac, pollution atmosphérique, etc. Combien d'avis convergents et de résultats négatifs faudra-t-il encore pour que les crédits alloués par les gouvernements à la recherche soient dédiés en priorité à d'autres facteurs de risque potentiels ?

Elisabeth Gnansia

ANALYSE SELON LE NOMBRE D'HEURES D'UTILISATION

Le nombre cumulé d'heures d'utilisation a été estimé à partir du nombre d'années d'utilisation et de la durée moyenne quotidienne, en décomptant le temps de communication avec un kit mains libres ou dans une voiture équipée d'une antenne extérieure. Il était en moyenne de 881 h (médiane

176 h) pour les portables et de 1 309 h (médiane 192 h) pour les fixes. La répartition en quartiles indique une augmentation du risque de méningiome dans la dernière catégorie (plus de 1 486 h d'utilisation cumulées) pour tout type de téléphone (OR = 1,3 [1,1-1,6], calculé à partir de 336 cas et 618 témoins

exposés), ainsi que pour les fixes (OR = 1,7 [1,3- 2,2], 200 cas et 261 témoins). Dans les trois premiers quartiles, les OR sont égaux à 1. Lorsque le nombre cumulé d'heures d'utilisation est réparti en déciles, l'OR de méningiome associé à une utilisation de plus de 3 358 h (90e percentile) d'un téléphone fixe sans fil est égal à 2 (1,4-2,8) avec une tendance dose-réponse significative ($p < 0,0001$), et l'augmentation du risque pour un portable de technologie 2G ou 3G frôle le seuil de significativité statistique (OR = 1,5 [1,0005-2,3]). Une analyse non catégorielle indique également une possible augmentation du risque avec le nombre d'heures d'utilisation : par incrément de 100 h, les OR sont ainsi de 1,005 (1,0001-1,010) pour les portables (toute technologie confondue), de 1,010 (1,005-1,014) pour les fixes et de 1,006 (1,003-1,009) pour l'ensemble des téléphones sans fil.

Ces résultats présentent certaines similarités avec ceux des études Interphone et CERENAT, qui suggèrent également que le risque de méningiome est augmenté chez les très

gros utilisateurs au 90e percentile (OR = 1,15 [0,81-1,62] pour au moins 1 640 h dans la première étude, et OR = 2,57 [1,02-6,44] pour au moins 896 h dans la seconde). Le méningiome étant une tumeur à croissance très lente, des études avec une durée de suivi plus longue pourraient permettre une conclusion définitive.

Publication analysée : Carlberg M, Hardell L. Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones. *Oncology Reports* 2015; 33: 3093-8.

doi: 10.3892/or.2015.3930

Department of Oncology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Suède.

1. *Environ Risque Sante* 2010; 9(5): 383-5.
2. *Environ Risque Sante* 2014; 13(5): 379-81.

EXPOSITION RÉSIDENTIELLE AU CHAMP MAGNÉTIQUE ET CANCERS DE L'ENFANT : EXTENSION DE L'ÉTUDE DANOISE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

En prolongeant la période étudiée, les auteurs de ce travail dans la population danoise ne retrouvent pas l'excès de risque de cancers de l'enfant (leucémies, tumeurs cérébrales et lymphomes) précédemment associé à une exposition résidentielle à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence d'au moins 0,4 microtesla. Les résultats obtenus à partir des données collectées entre 1987 et 2003 contredisent ceux issus de l'analyse de la période 1968-1986.

In extending the study period, the authors of this study no longer found the increased risk of childhood cancers in Denmark (leukemia, brain tumors, and lymphomas) previously reported to be associated with residential exposure to an extremely low-frequency magnetic field of at least 0.4 microtesla. The results obtained from data collected between 1987 and 2003 contradict those obtained from the 1968-1986 study.

Les auteurs ont appliqué les mêmes méthodes que pour leur première analyse, qui avait abouti à identifier une association entre une exposition résidentielle à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) généré par les installations électriques atteignant ou dépassant 0,4 microtesla (μT) et le risque combiné de leucémie, tumeur du système nerveux central (SNC) et lymphome malin dans la

population pédiatrique danoise. Des 1 707 cas diagnostiqués entre 1968 et 1986 chez des enfants de moins de 15 ans alors considérés (données du registre national des cancers), seuls six avaient été classés dans cette frange d'exposition la plus élevée, qui incluait également trois témoins. Le risque relatif (RR) calculé sur cette base était égal à 5,72 avec un intervalle de confiance à 95 % très large (1,4 à 23,36).

EXTENSION DE L'ÉTUDE

L'intégration de 1 570 cas incidents de leucémies, tumeurs du SNC et lymphomes diagnostiqués entre 1987 et 2003 chez des jeunes Danois de moins de 15 ans porte à 3 277 le nombre de cas inclus dans cette nouvelle analyse qui s'étend sur une période de 36 ans. Le groupe témoin, constitué par randomisation dans le registre national de la population, s'élève à 9 129 enfants (sur la base de deux témoins pour chaque cas de leucémie, trois pour chaque cas de tumeur du SNC et cinq pour chaque cas de lymphome, avec appariement sur le sexe et l'année de naissance). L'histoire résidentielle individuelle a été reconstituée *via* le système d'enregistrement des faits d'état civil danois (qui répertorie la municipalité de résidence, le nom et le numéro de la rue, ainsi que les dates d'arrivée et de départ), depuis la conception (adresses de la mère au cours



des neuf mois précédant la naissance) jusqu'à la date du diagnostic (appliquée également aux témoins). Les adresses situées à plus de 150, 75 ou 35 mètres d'une ligne de transport d'électricité à haute tension (LHT) respectivement de 220-400 kV, 132-150 kV et 50-60 kV ont été considérées exposées à un CM-EBF inférieur à 0,1 μ T. Les mêmes distances en fonction de la tension ont été utilisées pour les postes de transformation, tandis que pour les câbles souterrains, les distances définissant la moindre exposition étaient plus de 20, 5 et 2,5 m pour une tension respectivement de 220-400 kV, 132-150 kV et 50-60 kV. En deçà de ces limites, la puissance du champ a été calculée par des experts des compagnies d'électricité (ignorant le statut de cas ou de témoin des enfants) sur la base des critères suivants : distance, type de

ligne, type de pylône, disposition des phases, caractéristiques du courant transporté et dates de construction et de reconstruction éventuelle. Lors de la première analyse, les estimations produites selon cette méthode avaient été comparées à des mesures du champ magnétique à six adresses voisines de lignes aériennes de 132 à 400 kV et le coefficient de corrélation était égal à 0,99. Trois groupes d'exposition ont été constitués en retenant, pour les enfants qui avaient habité à plusieurs adresses, le niveau d'exposition résidentielle le plus élevé. Le premier groupe (< 0,1 μ T) réunissait 99,2 % des cas et 99,3 % des témoins. Seuls 16 cas et 48 témoins ont été classés dans le deuxième (0,1 à 0,39 μ T), le groupe le plus exposé (\geq 0,4 μ T) n'incluant que 11 cas et 19 témoins.

ABSENCE D'ASSOCIATION SIGNIFICATIVE

L'analyse statistique ne montre pas d'association entre l'exposition et le risque de cancer pédiatrique. Par rapport au groupe le moins exposé, le risque de leucémie dans le groupe le plus exposé est égal à 1,67 (IC95 : 0,51-5,46). Les RR de tumeur du SNC et de lymphome sont respectivement de 1,33 (IC95 : 0,41-4,33) et 2,50 (IC95 : 0,46-13,65). Pour les trois types de pathologies combinées, le RR est égal à 1,63 (0,77-3,46) dans la catégorie la plus exposée et égal à 0,98 (0,55-1,74) dans la catégorie intermédiaire. Les résultats sont comparables dans la sous-population des cas diagnostiqués entre 1968 et 1991 et de leurs témoins, pour lesquels les informations disponibles permettaient l'ajustement sur un certain nombre de covariables : exposition au radon domestique et à la pollution liée au trafic, âge maternel, rang de naissance, ainsi que revenu brut moyen des habitants de la municipalité et degré d'urbanisation pour la leucémie.

Les analyses limitées à la période la plus récente (1987-2003) aboutissent à un RR égal à 1,67 (0,17-16,02) pour les lymphomes et à des RR inférieurs à 1 pour la leucémie (0,80 [0,16-4,12]), les tumeurs du SNC (0,75 [0,16-3,53]) et les trois types de cancers réunis (0,88 [0,32-2,42]). Ces résultats sont très éloignés de ceux de la première analyse sur la période 1968-1986, qui avait abouti à des risques relatifs compris entre 5 et 6. Une tendance historique similaire a été rapportée, en Grande-Bretagne, pour la leucémie, l'association avec la proximité d'une LHT (moins de 200 mètres) qui existait pour les données collectées entre 1962 et 1979 n'étant pas retrouvée postérieurement [1]. Les auteurs évoquaient la possibilité de changements concernant certaines caractéristiques (mode de vie, comportement) de la population résidant à proximité des lignes ou de l'habitat construit dans ces zones. L'hypothèse qu'une modification, au cours du temps, d'un facteur

de confusion potentiel, puisse expliquer la labilité d'un excès de risque observé à une certaine période demeure purement spéculative, pratiquement aucun facteur de risque n'étant connu pour les cancers concernés. Une autre explication possible, dans le cas présent de cette étude, est que les résultats obtenus à partir d'un si petit nombre de sujets exposés soient attribuables au hasard. La rareté des pathologies examinées et des expositions résidentielles atteignant ou dépassant 0,4 μ T sont des sources majeures d'incertitude quant aux estimations produites.

Publication analysée : Pedersen C¹, Johansen C, Schüz J, Olsen H, Raaschou-Nielsen O. Residential exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukemia, CNS tumour and lymphoma in Denmark. *Br J Cancer* 2015; 113: 1370-4.

doi: 10.1038/bjc.2015.365

Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark

1. *Environ Risque Sante* 2014; 13(4): 286-8.

CHAMPS MAGNÉTIQUES GÉNÉRÉS PAR LES CÂBLES ÉLECTRIQUES SOUTERRAINS ET CANCERS PÉDIATRIQUES EN GRANDE-BRETAGNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Cette nouvelle investigation des effets potentiels des champs magnétiques sur le risque de cancer de l'enfant est une première par la source exclusivement considérée : les lignes souterraines de transport d'électricité à haute tension. Ses résultats renforcent les arguments négatifs provenant d'études ayant examiné l'influence des lignes à haute tension aériennes.

This new investigation into the potential effects of magnetic fields on the risk of childhood cancer is the first of its kind in that it examines a single source: high-voltage underground cables. Its results add to the negative evidence from studies examining the influence of overhead high-voltage cables.

Bien que les études de laboratoire n'aient fourni aucune preuve convaincante de leur effet cancérogène et qu'aucun mécanisme biophysique ne semble pouvoir expliquer un tel effet, les champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) ont été classés en 2002 dans le groupe 2B des agents « possiblement cancérogènes pour l'homme »

par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ). Ce classement, au vu des données épidémiologiques sur la leucémie de l'enfant, signifie implicitement que les experts ont estimé qu'il était nécessaire de poursuivre les investigations.

NOUVELLE APPROCHE

Dans le cadre d'une étude épidémiologique, la mesure du champ magnétique (CM) domestique, provenant de multiples sources, présente l'inconvénient de nécessiter l'accord des occupants du logement, ce qui expose à un biais de participation. Cet écueil est contourné, et les moyens nécessaires à l'étude sont minimisés, en choisissant plutôt de calculer l'exposition induite par une seule source de CM, extérieure au domicile. Il s'agit classiquement des lignes aériennes de transport d'électricité à haute tension (LHT). Les habitations proches d'une telle ligne ne peuvent qu'être correctement classées quant à l'exposition, la ligne étant la source de CMEBF dominante. En revanche, les habitations éloignées peuvent être classées à tort dans le groupe non exposé si elles reçoivent une forte exposition provenant d'autres sources. Le choix d'un seuil d'exposition élevé, rarement atteint, réduit la probabilité d'erreurs de classement, mais limite la puissance statistique de l'étude. L'utilisation de la distance à la LHT dans les études épidémiologiques soulève un autre problème, selon l'équipe signataire de cet article, qui fait référence à ses travaux antérieurs sur le territoire britannique. Tout en montrant une association entre le risque de leucémie infantile et la distance à la LHT, ces travaux écartent largement la possibilité que le CM induit par cette source en

soit la cause : l'association est tantôt observée à des distances pour lesquelles la ligne électrique n'a plus aucune influence sur le CM ambiant [1], tantôt elle décline puis disparaît de manière inexplicable avec l'allongement de la durée d'observation [2,3].

La difficulté à interpréter les résultats de telles études pourrait tenir au fait que les LHT aériennes n'exposent pas seulement à un CM et que ce dernier n'est pas le seul facteur qui varie dans leur voisinage. Les effets « non-CM » de ces lignes sont d'abord des phénomènes physiques induits par le champ électrique, comme l'effet corona, lié à l'ionisation de l'air, qui peut se manifester par des arcs lumineux, des vibrations et des bruits audibles (grésillements, bourdonnements). Par ailleurs, nul ne peut méconnaître la présence d'une imposante LHT dans son environnement visuel. Ces éléments peuvent avoir une influence sur le profil et le comportement des populations riveraines, comme sur le type de bâti. Si, en l'état actuel des connaissances, aucun de ces facteurs « non-CM » ne peut représenter une alternative plausible au CM pour expliquer un effet des LHT sur l'incidence des leucémies, ces covariables sont des sources potentielles de confusion. Se référer aux LHT souterraines, qui ne sont pas visibles et ne produisent aucun

phénomène perceptible, constitue un moyen d'étudier l'influence du CM indépendamment des autres facteurs liés au transport de l'électricité à haute tension.

Les données britanniques précédemment utilisées pour examiner l'effet de la distance à une LHT aérienne sur le risque de leucémie [2,3] ont été réutilisées pour cette analyse focalisée sur les LHT souterraines. La population est quasi-identique, diminuée des sujets écossais (pour des raisons de

disponibilité des informations relatives au réseau électrique enterré) ainsi que d'une partie des cas diagnostiqués en 2008 et de leurs témoins (données incomplètes pour cette analyse). Elle inclut 52 525 cas de cancers diagnostiqués entre 1962 et 2008 chez des enfants de moins de 15 ans nés en Angleterre ou au pays de Galles (registre national des cancers de l'enfant) et 64 290 témoins appariés sur le sexe, la date de naissance et le district de naissance (population construite sur la base du registre des naissances).

ANALYSES ET RÉSULTATS

L'exposition a été estimée en référence à l'adresse de naissance. Deux critères ont été considérés : la distance entre le logement et la LHT souterraine la plus proche (majoritairement 275 et 400 kV) et l'intensité du CM dans le logement. Deux estimations ont été produites pour la distance en fonction de l'emprise au sol du bâtiment, l'une au point le plus proche et l'autre au point central de l'immeuble. Sept catégories ont été constituées : moins de 10 m, entre 10 et moins de 20 m, de 20 à moins de 50 m, de 50 à moins de 100 m, de 100 à moins de 200 m, de 200 à moins de 500 m, et 500 m et au-delà, constituant la catégorie de référence. L'intensité du CM induit par le transport souterrain d'électricité à haute tension a été calculée pour toutes les adresses à moins de 40 m d'un câble, sur la base de toutes les informations techniques nécessaires, et en tenant compte de l'ensemble du réseau souterrain. Pour chaque étage de l'immeuble, la valeur du CM a été déterminée à 1 m au-dessus du plancher en cinq points équidistants, du plus proche au plus éloigné de la source. Deux estimations ont été retenues pour les analyses : la valeur du CM au point le plus proche et la valeur moyenne. La catégorie de référence rassemblait les localisations pour lesquelles le calcul du CM donnait une valeur inférieure à 0,1 μT ainsi que toutes les adresses situées à plus de 40 m d'une LHT. Trois autres catégories d'exposition ont été constituées : de 0,1 à moins de 0,2 μT , de 0,2 à moins de 0,4 μT , et à partir de 0,4 μT .

Le niveau socio-économique à l'échelle de l'unité de recensement (quintiles de l'indice de pauvreté Carstairs) a été pris en compte dans les analyses. Aucune n'indique une relation entre les LHT et le risque de cancer (leucémie, tumeur cérébrale, autre localisation), que le critère utilisé soit la distance ou l'intensité du CM, et qu'il s'agisse de la valeur au point le plus proche ou de la valeur centrale. Concernant la leucémie en particulier, dans l'analyse utilisant le point le plus proche, l'*odds ratio* (OR) à une distance inférieure à 10 m (9 cas et 12 témoins) est égal à 0,66 (IC95 : 0,24-1,82). En combinant les trois premières catégories (jusqu'à 50 m : 33 cas et

45 témoins), l'OR est égal à 0,85 (IC95 : 0,52-1,40). Les résultats au travers des sept catégories de distance ne montrent pas de tendance dose-réponse : OR égal à 0,99 (IC95 : 0,95-1,03) pour une augmentation d'une unité (100/distance). Il en est de même quand le critère d'exposition utilisé est l'intensité du CM : OR pour une augmentation de 0,1 μT égal à 1,01, avec un intervalle de confiance entre 0,91 et 1,12 (valeur du CM au point le plus proche) ou entre 0,76 et 1,33 (valeur moyenne).

Enfin, alors que l'analyse fondée sur la distance à une LHT aérienne montrait une diminution dans le temps de la force de l'association entre la présence d'une ligne à moins de 200 mètres et le risque de leucémie, puis la disparition de cette association à partir des années 1980, les résultats concernant la période 1962-1989 sont ici semblables à ceux de la période 1990-2008. L'OR associé à une augmentation d'une unité de l'exposition est ainsi égal à 1 (IC95 : 0,93-1,06) pour la période la plus ancienne et à 0,99 (IC95 : 0,94-1,05) pour la plus récente, ce qui est un argument supplémentaire pour considérer que le CM n'est pas le facteur causal lorsque des élévations du risque de leucémie sont mises en évidence à proximité des LHT aériennes.

Publication analysée : Bunch KJ, Swanson J, Vincent TJ, Murphy MFG. Magnetic fields and childhood cancer: an epidemiological investigation of the effects of high-voltage underground cables. *J Radiol Prot* 2015; 35: 695-705.

doi: 10.1088/0952-4746/35/3/695

Formerly Childhood Cancer Research Group, University of Oxford, Grande-Bretagne.

1. Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: case-control study. *BMJ* 2005; 330: 1290-4.
2. Bunch KJ, Keegan TJ, Swanson J, Vincent TJ, Murphy MFG. Residential distance at birth from overhead high-voltage powerlines: childhood cancer risk in Britain 1962-2008. *Br J Cancer* 2014; 110: 1402-8.
3. *Environ Risque Sante* 2014; 13(4): 286-8.

3.

MILIEU DE VIE

ÉVOLUTION DE LA RELATION TEMPÉRATURE-MORTALITÉ EN FRANCE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Cette analyse spatio-temporelle de la relation entre la température et la mortalité des Français de plus de 65 ans sur une période de 42 années (1968-2009) indique, dans une certaine mesure, l'adaptation de la population au réchauffement climatique.

This spatiotemporal study of the relation between temperature and mortality in French people over 65 over a 42-year period (1968-2009) reports that to some degree people are adapting to a warming climate.

Où qu'elles soient établies, les courbes de mortalité en fonction de la température extérieure présentent une allure en « U » ou en « J » et passent par un point bas correspondant à la température de mortalité minimale (TMM). Sa valeur varie avec la température estivale moyenne (TEM) comme le montre une étude européenne : la plage de mortalité minimale correspond ainsi à une TEM comprise entre 14,3 et 17,3 °C dans le nord de la Finlande, entre 19,3 et 22,3 °C à Londres, et entre 22,7 et 25,7 °C à Athènes. D'autres études confirment la variation de la TMM en fonction de la latitude, aux États-Unis (comparaison des valeurs de 11 villes) et en Espagne (13 villes). Cette donnée peut s'expliquer par l'adaptation comportementale des populations aux conditions climatiques locales et suggère leurs capacités d'adaptation au changement climatique. L'observation d'une variabilité spatiale de la TMM ne peut toutefois suffire à fonder cette hypothèse. Elle demande à être renforcée par l'observation

d'une variabilité temporelle de la TMM sous l'effet du changement climatique en marche.

Les températures estivales et hivernales moyennes ont respectivement augmenté d'1,6 °C et de 0,8 °C entre 1968 et 2009 en France hexagonale. La diversité climatique du territoire permet d'examiner la covariation spatio-temporelle de la TMM au cours de ces 42 années, qui constituent la plus longue période d'observation prise en compte pour une analyse de la relation température-mortalité. Ce travail se distingue également par une couverture intégrale du territoire tandis que les études antérieures concernaient essentiellement des grosses agglomérations. Or l'impact de la température extérieure peut dépendre de facteurs inégalement répartis entre zones rurales et urbaines (disponibilité des services de secours et sanitaires, soutien social, accès à l'air climatisé, etc.). Une grande ville et sa banlieue ne constituent pas non plus un secteur homogène, ce qui justifie un niveau d'observation plus fin.

MÉTHODE

En pratique, les auteurs ont appliqué sur la carte de France une grille au maillage le plus serré possible compatible avec une analyse de régression pertinente. Une maille d'approximativement 30 sur 30 km a été retenue (correspondant à 0,5° de latitude sur 0,5° de longitude), divisant le territoire en 295 carrés, dont 228 remplissaient le critère d'un nombre de décès supérieur à 22 500 au cours des 42 années étudiées (environ 1,5 décès par jour). Les événements pris en compte étaient tous les décès de cause naturelle (exclusion des causes externes) chez des personnes de plus de 65 ans ($n = 16\,487\,668$ au total). L'analyse sur l'ensemble de la période a été complétée par une analyse par tranches de 14 ans (1968-1981, 1982-1995, 1996-2009) à partir des informations de 224 zones totalisant plus de 7 500 décès au cours

de chaque période. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec un nombre 15 000, 22 500 ou 37 500, réduisant le nombre de zones incluses (respectivement à 99, 47 et 15). Les auteurs ont examiné la corrélation entre la TMM et trois variables sociodémographiques : la densité de population (marqueur du niveau d'urbanisation), le taux de chômage des personnes de 25 à 54 ans (indicateur du niveau de pauvreté), et la proportion des sujets de plus de 25 ans diplômés de l'enseignement secondaire (marqueur du niveau d'études). Ces informations statistiques étaient disponibles à l'échelon de la commune (près de 36 000 sur le territoire étudié) et provenaient des recensements des années 1968, 1975, 1982, 1990, 1995 et 2008. Pour chaque zone, les communes considérées étaient celles dont le centre géographique se situait à l'in-

térieur du carré. Une moyenne des données établies par les deux recensements couvrant chaque période de 14 ans a été utilisée (par exemple, pour la première période allant de 1968 à 1981, les données des recensements de 1968 et 1975 ont été moyennées). Une quatrième variable explicative poten-

tielle de la TMM a été examinée : le taux de mortalité infantile (pris comme indicateur des services sanitaires), établi pour chaque zone et chaque période à partir des données des registres des naissances et des décès.

VARIATION SPATIALE DE LA TMM

L'analyse sur l'ensemble de la période montre, comme attendu, que la TMM est négativement corrélée à la latitude ($r = -0,63$) et positivement corrélée à la TEM ($r = 0,9$) ainsi qu'à la température hivernale moyenne (THM : $r = 0,62$), les

trois résultats étant très significatifs ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). La relation entre la TMM et la TEM est linéaire : à une augmentation d'1 °C de la TEM correspond une augmentation de 0,76 °C de la TMM (IC95 = 0,71-0,81).

TENDANCE ÉVOLUTIVE

Dans 211 zones sur 224, indépendamment de leur caractère urbain ou rural, la courbe température-mortalité est en « U » ou en « J » pour les trois périodes de 14 ans. La TMM s'élève dans le temps : entre 1968 et 1981 (P1), sa valeur moyenne est de 17,5 °C (25^e percentile : 16,4 °C, 75^e percentile : 18,2 °C). Dans la deuxième période (P2 : 1982-1995) les valeurs sont : 17,8 °C (16,8-18,6), et dans la troisième (P3 : 1996-2009) la TMM moyenne est de 18,2 °C avec des valeurs aux 25^e et 75^e percentiles égales à 17,2 °C et 19,3 °C. En parallèle, l'excès de mortalité à une température de 25 °C diminue : 1,19 ± 0,13 (P1), 1,15 ± 0,09 (P2), 1,14 ± 0,09 (P3). La même tendance est observée pour le rapport mortalité à 25 °C/mortalité à 18 °C dont les valeurs successives sont 1,18 ± 0,12, 1,16 ± 0,08 et 1,15 ± 0,08. Le taux de chômage est la seule variable sociodémographique significativement (et positivement) corrélée à la TMM pour chacune des trois périodes.

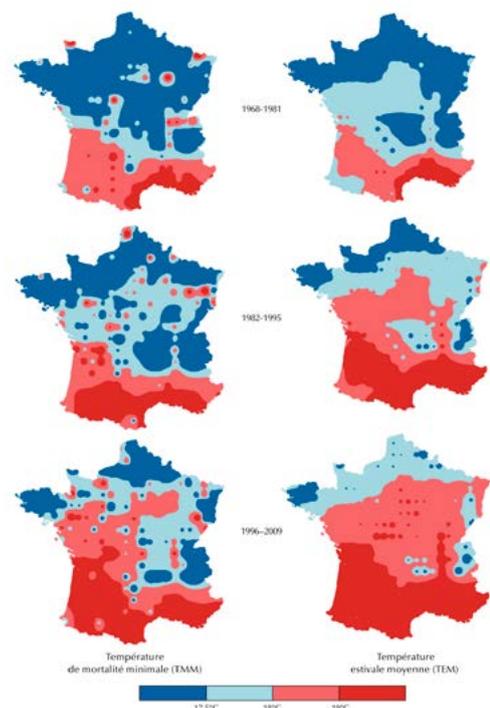
ne doit pas masquer d'autres informations comme le nombre de jours au-dessus de cette valeur, qui est passé de 825 (P1) à 994 (P3) en moyenne.

Publication analysée : Todd N, Valleron AJ. Space-time covariation of mortality with temperature: a systematic study of deaths in France. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 659-64.

doi: 10.1289/ehp.1307771

1 U1169, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Le Kremlin-Bicêtre, France.

En accord avec ce qui est communément admis – la TMM est un bon reflet de l'adaptation aux conditions climatiques – les résultats de cette étude sont optimistes : la population française a été capable de s'adapter au réchauffement constaté au cours de la période 1968-2009 et cette adaptation est observée pour tout degré d'urbanisation. Toutefois, l'amplitude du changement dans le temps est inférieure à ce que prédit la variabilité spatiale de la TMM. L'analyse géographique initiale (P1) indique que celle-ci se décale de 0,69 °C par gain d'1 °C de la TEM. En appliquant cette relation à l'évolution de la TEM au cours des 42 années (+1,6 °C), la TMM aurait dû s'élever d'1,1 °C au lieu de 0,7 °C. La différence observée entre des populations vivant sous des climats différents auxquelles elles sont habituées de longue date ne présume pas de l'adaptabilité à une modification des conditions locales. De plus, la température n'est qu'un paramètre climatique parmi d'autres. Enfin, l'augmentation de la TMM



S'ADAPTER À UN MONDE PLUS CHAUD : JUSQU'OUÙ L'HOMME PEUT-IL ALLER ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Des sociétés humaines ont su s'établir en tous points de la planète, des régions polaires aux régions tropicales, faisant preuve d'une grande capacité d'adaptation à une large palette d'environnements thermiques. Ce qui peut être faussement rassurant selon les auteurs de cet article : face à la chaleur, l'organisme a des limites qui ne peuvent être repoussées.

Human inhabitation of the entire planet, from polar to tropical regions, shows their ability to adapt to a wide range of thermal environments. The authors of this article believe that this can be falsely reassuring: in coping with heat, the organism has limitations that cannot be stretched.

En l'espace d'une décennie (entre 2001 et 2010), alors que le réchauffement de la planète n'a pas encore atteint 1 °C, la mortalité mondiale liée à la chaleur a augmenté de 2 300 %. Les épisodes de chaleur extrême ont fait des victimes partout, particulièrement dans les populations qui n'y étaient pas habituées (70 000 morts en Europe en 2003, 55 000 en Russie en 2010). Des plans canicule ont été mis en place, qui reposent sur deux pivots : l'alerte précoce (avec la diffusion de messages tels qu'éviter l'exposition à la chaleur, l'exercice physique intense, boire beaucoup, se réfugier plusieurs heures par jour dans des endroits frais) et la capacité de réponse (préparation des équipes et moyens de secours à une intervention rapide, coordonnée et efficace). Ces plans fonctionnent : la vague de chaleur qui a touché la France en 2006 a fait 4 400 morts de moins que celle de 2003. Toutefois, la comparaison des deux épisodes montre que le deuxième était moins intense. Or, les sociétés doivent plutôt se préparer à affronter des vagues de chaleur plus fréquentes, longues et intenses, dans un climat de fond plus chaud.

Très concernés par ce problème, les deux auteurs australiens de cet article de 40 pages alertent sur un point précis :

les chercheurs, les épidémiologistes et les responsables politiques qui travaillent sur l'adaptation au changement climatique ne prennent pas suffisamment en compte les limites de l'organisme. Le réchauffement climatique progressant, ces limites s'imposeront comme le « maillon faible » de la capacité d'adaptation des sociétés, qui reposera de plus en plus sur la modification des comportements et les progrès technologiques. Ces deux facteurs ont leurs propres limites : toute l'humanité n'aura pas accès à l'air conditionné et dans les régions déjà très chaudes, la marge de manœuvre en termes de modes de vie (habitat, vêtements, rythmes d'activités, etc.) est limitée. Partant de considérations purement physiologiques, le champ de cet article s'ouvre de l'individu à la société, puis de la société à l'humanité tout entière, appelée à s'occuper de sa survie.



LES LIMITES DE LA THERMORÉGULATION

La thermorégulation permet de maintenir notre température corporelle dans une fourchette étroite de fonctionnement biologique optimal (approximativement 36,8 °C ± 0,5). Il s'agit d'un mécanisme de régulation à court terme, avec une composante interne (l'organisme réduit ou augmente sa production de chaleur en adaptant le niveau du métabolisme basal et surtout celui de l'activité musculaire) et une composante externe (régulation de la déperdition de chaleur). Quand la température corporelle s'élève, la vasodila-

tation cutanée permet d'évacuer de la chaleur vers le milieu extérieur par convection. Ce mécanisme n'est plus efficace au-dessus d'une température interne de 38 °C et obéit à la loi immuable de la thermodynamique (aucun corps ne peut se refroidir s'il est placé dans un environnement plus chaud).

Le principal moyen d'évacuer de la chaleur est la sudation. Son efficacité dépend de la température extérieure, mais aussi de la saturation de l'air en eau et du flux d'air sur la peau, qui

favorisent l'évaporation de la sueur ou l'empêchent (air très humide et stagnant). Elle entraîne une déshydratation et une perte d'électrolytes dangereuses pour la pompe cardiaque, sollicitée pour maintenir la perfusion des organes vitaux et des muscles (même si la sensation de fatigue a normalement conduit à restreindre au minimum l'activité physique), alors que le volume sanguin est réduit et largement détourné vers la surface corporelle. L'âge et l'état de santé (notamment cardiaque et rénal) vont ainsi influencer la tolérance de l'organisme à la chaleur et le seuil de température corporelle au-dessus duquel l'effondrement du système de thermorégulation conduit à l'hyperthermie létale. D'autres facteurs

individuels interviennent, tels que l'indice de masse corporelle, la composition corporelle (pourcentages de masse maigre et de masse grasse), la surface corporelle, la morphologie, le sexe et les traitements médicamenteux, ainsi que les différents facteurs (santé mentale, capacités cognitives, autonomie physique) conditionnant les capacités d'adaptation comportementales (s'abriter de la chaleur, se découvrir, boire, cesser de s'agiter, etc). Les travaux sur les facteurs de tolérance à la chaleur manquent, celle-ci n'ayant été explorée que chez des sujets jeunes (sportifs de haut niveau, personnel militaire, étudiants) dont la condition physique est largement meilleure que celle de la majorité des individus.

LA CARTE DE L'ACCLIMATATION

La relation entre la chaleur et la mortalité met clairement en évidence la vulnérabilité particulière de sous-groupes de populations partout où elle a été étudiée. Elle fournit une autre information primordiale : la tolérance à la chaleur varie considérablement d'un endroit de la planète à l'autre, ce qui illustre le phénomène d'acclimatation.

L'acclimatation est un mécanisme d'adaptation physiologique à long terme, qui permet d'optimiser la thermorégulation. Les réponses physiologiques surviennent plus vite et sont à la fois plus amples et moins coûteuses pour l'organisme. L'augmentation de la capacité de sudation s'accompagne ainsi d'une augmentation de la capacité de réabsorption rénale (eau et électrolytes). La moindre souffrance de l'organisme repousse la sensation d'inconfort thermique et l'impossibilité de fournir un effort physique ou intellectuel.

Le phénomène d'acclimatation à la chaleur a été étudié chez des athlètes, mais aussi chez des sujets pratiquant une activité physique de loisir. Ces études indiquent que la vitesse d'adaptation de l'organisme dépend du nombre d'heures d'exercice quotidien sous la chaleur et de son intensité. Les recommandations pour les athlètes sont ainsi d'un à deux semaines d'exercice quotidien intensif, tandis qu'une personne qui fait environ 2 h d'exercice modéré par jour aura besoin de deux à six semaines pour être parfaitement adaptée au nouveau climat. Dans tous les cas, l'acclimatation est un phénomène progressif qui nécessite une exposition à la chaleur. Or, jusqu'à présent, lorsqu'une vague de chaleur touche une région tempérée, les conseils délivrés aux populations sont des recommandations d'éviction. L'évolution vers des messages incitant à une exposition graduelle, très prudente au début, serait pertinente pour préparer l'avenir.

À l'échelle d'une population, trois niveaux d'acclimatation peuvent co-exister. Du plus faible, chez les sujets sédentaires

qui passent la majeure partie de leur temps à l'intérieur dans un environnement climatisé, au plus élevé chez des personnes qui travaillent à l'extérieur ou sont habituellement exposées à la chaleur par leur activité professionnelle. Avec l'augmentation du nombre de jours très chauds dans l'année et la banalisation des épisodes caniculaires, le sous-groupe de population le moins acclimaté sera forcément obligé d'affronter la température extérieure pour poursuivre son activité. Ces sujets sont à haut risque de stress thermique pour des niveaux de température relativement peu élevés à l'occasion, par exemple d'une interruption du trafic ou d'une panne d'électricité. Mais les personnes les mieux acclimatées ne sont pas pour autant invulnérables. La canicule qui s'est abattue en Inde en mai 2015 a fait des milliers de morts. Lors de l'Open d'Australie de janvier 2014, les champions de tennis et les ramasseurs de balles ont tous développé des symptômes plus ou moins graves, tandis que près d'un millier de spectateurs a dû être évacué pour coup de chaleur. Horaires de travail et exigences de productivité, organisation des manifestations sportives, résistance à la chaleur des infrastructures de transport notamment, le réchauffement climatique exige l'adaptation de la communauté interconnectée des hommes à l'échelle mondiale.

Publication analysée : Hanna E, Tait P. Limitations to thermoregulation and acclimatization challenge human adaptation to global warming. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 8034-74.

doi: 10.3390/ijerph1207080342

National Centre for Epidemiology and Population Health, Research School of Population Health. Australian National University, Mills St Acton, Australie.

PROTÉGER LA SANTÉ À L'ÈRE DE L'ANTHROPOCÈNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Volumineux rapport d'une commission internationale d'experts, "Safeguarding human health in the Anthropocene epoch" promeut, sous le nom de santé planétaire, un modèle écologique de santé publique qui prend en compte l'importance de la préservation des services écosystémiques, autant pour les bénéfices de santé que pour un développement durable et équitable sur toute la surface de la planète.

"Safeguarding human health in the Anthropocene epoch" is a long report by an international commission of experts working for planetary health. It proposes an ecological public health model that considers the importance of preserving ecosystem services, both for their health benefits and for fair and sustainable development of the entire planet.

Une commission de spécialistes constituée principalement d'universitaires anglo-saxons du Royaume-Uni et des États-Unis, avec une ouverture internationale sur le Canada, le Chili, le Kenya, la Chine, la Malaisie et le Pakistan, a produit en ligne en juillet 2015 un rapport publié dans *The Lancet* en novembre 2015. Ce travail, intitulé « *Protection de la santé humaine à l'époque anthropocène* », financé en partie par la Fondation Rockefeller, est complémentaire de celui d'une autre commission du *Lancet* réunissant en partie les mêmes auteurs, qui est intitulé « *Santé et changement climatique : réponses politiques pour protéger la santé publique* », a été publié en ligne en juin 2015 et a fait l'objet d'une brève dans cette revue [1].

Le travail présenté ici porte sur l'évaluation des menaces pour la santé et pour les perspectives de développement humain qui résultent des multiples changements environnementaux survenant dans l'époque anthropocène. Il identifie les principales lacunes de données probantes pour comprendre les liens entre santé et changements environnementaux et pour mesurer les effets des interventions et des politiques publiques destinées à réduire les changements environnementaux et à promouvoir la santé. Il souligne enfin les besoins de recherche et les efforts de mise en application qui restent à déployer pour aider l'humanité à répondre à ces menaces avec succès.

UN NÉCESSAIRE ÉLARGISSEMENT CONCEPTUEL

Le modèle écologique de santé publique proposé par la commission sous le nom de santé planétaire utilise la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : « *la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et non seulement l'absence de maladie ou d'infirmité* » et la prolonge. En effet la santé planétaire a pour but la réalisation équitable du plus haut standard atteignable de santé au sens global, dans toutes les catégories sociales et dans le monde entier. Pour l'atteindre, il conviendra de ne pas se limiter aux aspects matériels, biologiques, économiques, sociaux, culturels et politiques, mais de se soucier aussi de la durabilité

des écosystèmes naturels et d'accepter la complexité et la non-linéarité de leurs dynamiques qui définissent les limites environnementales de sûreté à l'intérieur desquelles l'humanité peut s'épanouir. Car actuellement, quand on mesure des gains de santé, on ne se préoccupe pas de savoir s'ils sont obtenus au prix de l'érosion des systèmes naturels de la Terre qui fournissent les services essentiels : la nourriture, le combustible, l'eau, l'abri. Or si une population atteint un niveau de santé donné en exploitant l'environnement de façon non durable, alors il est probable qu'elle le fait aux frais d'autres populations, maintenant ou dans le futur, ou les deux.

TRACER LA VOIE POUR RÉPONDRE AUX DÉFIS

Le progrès vers la santé planétaire implique d'élargir clairement la responsabilité de la santé publique au-delà de son confinement traditionnel dans le secteur des soins.

La production des connaissances en santé publique doit améliorer la compréhension des connections entre écosystèmes naturels et santé et pour cela devenir plus largement

transdisciplinaire en intégrant les sciences de l'écologie et de l'évolution. Ce projet requiert en particulier la (re)connaissance des bénéfices de santé qui seront issus de la conservation et la réhabilitation des systèmes naturels, notamment de l'atténuation des gaz à effet de serre et autres émissions dommageables massives qui résultent des activités humaines dans les économies développées. Les interventions et politiques publiques destinées à protéger et promouvoir la santé des individus, des communautés, des populations et à l'occasion des nations, devront s'appuyer sur ces connaissances nouvelles et devenir l'affaire de tous les secteurs d'activité économique. Les sociétés humaines de l'époque anthropocène font face à des menaces environnementales pour la santé qui sont pour partie avérées et pour beaucoup incertaines voire inattendues. Néanmoins, ces menaces requièrent des réponses transformatrices urgentes pour protéger les générations présentes et futures. La commission considère que les systèmes sociaux actuels d'organisation du savoir

humain et de gouvernance politique sont inadaptés pour traiter ces menaces et doivent évoluer. Elle appelle d'une part à la promotion de l'interdisciplinarité dans la production, la synthèse et l'application du savoir utile pour renforcer la santé planétaire, et, d'autre part, à une gouvernance améliorée qui facilite l'intégration des politiques sociales, économiques et environnementales. Selon elle, les solutions sont à notre portée.

Conceptuellement cette évolution sera fondée sur une redéfinition de la prospérité qui mette autant l'accent sur l'accroissement de la qualité de vie pour tous et une distribution plus équitable de la santé (*Global Health*), que sur le respect de l'intégrité des systèmes naturels. Partout sur la planète, les sociétés devront faire l'effort de promouvoir des schémas de consommation durables et équitables, de réduire la croissance de la population, et de maîtriser la puissance de changement économique et social du développement technologique.

COMMENTAIRES

Cet article « imposant » de 55 pages traite des effets de l'homme sur l'environnement et, en *feedback*, des effets des modifications de l'environnement sur la santé humaine. La partition a été écrite à plusieurs mains et conduit à des conclusions nettes sur une présence de l'espèce humaine qui sort de l'anecdotique avec un impact évident sur la planète : épuisement des réserves, accès à l'eau, pollutions diverses et... réchauffement climatique. Nous sommes entrés dans une nouvelle époque – celle de l'anthropocène. Les résultats sont éloquentes : pour la plupart des indicateurs présentés, les courbes grimpent en flèche à partir des années 1950, ce qui établit une corrélation directe entre la pression des activités humaines – la production et la consommation de biens – et l'état de santé de la planète dans son ensemble alors que les sources de perturbations environnementales tirent leur origine d'un nombre modeste d'États.

Si ce constat bien étayé est validé par d'autres enquêtes de même qualité, la question posée est de savoir si on peut aller au-delà du constat alarmiste pour demain, surtout dans une société qui se considère aujourd'hui en guerre prioritaire contre des formes de terrorisme inacceptables. Comment alors aborder sereinement le long terme si la technologie, en particulier sécuritaire, doit l'emporter sur l'avenir environnemental de la planète...

L'incapacité à traiter de manière démocratique et pacifiée les interfaces entre populations, cultures, modes de vie et niveaux de vie, peut se traduire par un développement de l'exclusion de ceux n'ayant pas de liens avec le pouvoir dominant. En dehors de pertes de liberté pour tous les citoyens (et plutôt acceptées dans les États démocratiques), surviendront probablement des demandes de développement de moyens sophistiqués de contrôle, de surveillance, de protection, de défense des citoyens reliés au pouvoir dominant d'un point de vue économique et politique. La ville devenant l'espace dans lequel la plupart des citoyens se destinent à vivre, le problème de l'autonomie alimentaire, énergétique, de l'approvisionnement en biens matériels, sera à traiter de manière prioritaire en tant que tel, avec les difficultés liées à certaines formes de ségrégation. L'objectif passerait alors de la recherche du bien-être à la survie d'une façon de vivre « à la française » ou à l'occidentale, sans réflexion approfondie sur le futur, avec peut-être des soutiens à des opérations éthiquement discutables (homme augmenté par exemple, biologie synthétique, bio-puces RFID, etc.) rendues incontournables par des prémices de conflits civils...

Entre court et moyen terme qui va imposer ses choix ?

Jean-Claude André

Publication analysée : Whitmee S, Haines A, Beyrer C, *et al.* Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of the Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. *Lancet* 2015; 386: 1973-2028.

doi: 10.1016/S0140-6736(15)60901-1

Centre for Biodiversity and Environment Research, University College, Londres, Royaume-Uni.

[1] *Environ Risque Sante*. 2015;14:466-468. 6

CHANGEMENT CLIMATIQUE ET SANTÉ : PRISE DE POSITION DE L'AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

A partir d'un état des lieux des connaissances, l'auteur de cet article propose des pistes de réflexion et d'actions pour atteindre l'objectif d'un environnement urbain globalement plus favorable à la santé. L'enjeu est important, comme le travail restant à effectuer. Une collaboration pluridisciplinaire est nécessaire, ainsi que le rapprochement de la science et du politique.

After reviewing the literature, the author of this article suggests possible approaches and actions to achieve an urban environment that is more beneficial to health overall. The issue is wide reaching, and much work remains to be done. A multisectorial approach is needed, with a strong link between science and policies.

Avec 143 000 membres, spécialistes en médecine interne, l'*American College of Physicians* (ACP) est la deuxième plus importante organisation professionnelle médicale des États-Unis, après l'*American Medical Association* (AMA).

Son comité « Santé et politique publique », en charge des problèmes affectant les soins à la population et l'exercice de la médecine interne et de ses sous-spécialités, a passé en revue les études, rapports et enquêtes relatifs au changement climatique et à ses relations avec la santé humaine. La prise de position et l'engagement qui en découlent sont fondés



sur la reconnaissance de la responsabilité des émissions de gaz à effet de serre (GES) d'origine anthropique dans le changement climatique, ainsi que de la nécessité de les maîtriser pour contenir le réchauffement global, en adéquation

avec le cinquième rapport du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC) et l'accord de Paris sur le climat de décembre 2015.

RISQUES ET OPPORTUNITÉS POUR LA SANTÉ

L'ACP adhère également pleinement au rapport de la Commission du *Lancet* « *Health and climate change : policy responses to protect public health* »[1], qui énonce que le changement climatique pourrait avoir un effet désastreux sur la santé humaine et réduire à néant tous les progrès réalisés depuis un demi-siècle. La note de position mentionne les impacts sanitaires directs et indirects possibles du changement climatique, qui incluent une augmentation de la prévalence des maladies respiratoires, vectorielles, liées à la chaleur, à l'eau, mais aussi des problèmes d'insécurité alimentaire, de malnutrition et de souffrance psychologique. L'organisation rappelle aussi que, si toutes les nations seront confrontées aux effets sanitaires négatifs du changement climatique, ce

sont les pays les moins développés qui paieront le plus lourd tribut, ainsi que, partout, les enfants, les personnes âgées, pauvres, et celles souffrant d'affections chroniques.

Le même rapport de la Commission du *Lancet* et d'autres publications fournissent un deuxième type d'arguments pour inciter les professionnels de la santé à s'impliquer dans la lutte contre le changement climatique : elle offre l'opportunité d'améliorer considérablement la situation sanitaire. L'article cite les co-bénéfices attendus d'une diminution des rejets atmosphériques des centrales électriques fonctionnant au charbon et les bienfaits d'une réduction des déplacements motorisés au profit du vélo et de la marche.

RECOMMANDATIONS

Un effort global est requis pour réduire les émissions de GES et s'attaquer aux impacts sanitaires du changement climatique. Cette première recommandation de l'ACP à l'adresse des responsables politiques des États-Unis les presse d'adopter un rôle de leader dans la lutte contre le changement climatique, de mettre en œuvre des mesures d'atténuation et de développer des stratégies d'adaptation efficaces. Une deuxième recommandation destinée aux gouvernements leur demande d'allouer des fonds substantiels à la recherche sur les effets sanitaires du changement climatique et les moyens d'y faire face.

Les trois autres recommandations s'adressent aux professionnels du secteur de la santé. L'ACP les appelle à réduire leur propre impact environnemental en adoptant des modes de pratique plus « soutenables » et à se préparer à gérer des périodes de demandes de soins accrues. Les médecins sont par ailleurs encouragés à militer en faveur de la lutte contre le changement climatique et à communiquer de manière objective, dans un langage simple à comprendre, sur les co-bénéfices sanitaires des mesures d'atténuation et d'adaptation. Enfin, l'ACP incite à mettre en place des programmes d'enseignement sur le changement climatique, ses effets sanitaires, et les moyens de répondre aux défis de demain.

MOYENS D'ACTION CONCRETS

Pour matérialiser son engagement et aider le corps médical à se mobiliser, l'ACP a développé un plan d'action « Changement climatique et santé » dont les outils ont été mis à disposition des médecins sur son site (<http://www.acponline.org/advocacy/advocacy-in-action/climate-change-toolkit>).

Ces ressources comportent plusieurs éléments à visée « éducative » destinés à l'entourage professionnel et aux

patients, qui expliquent le changement climatique, la façon dont il affecte la santé, et les co-bénéfices sanitaires des actions d'atténuation et d'adaptation. Une autre série de documents pratiques aborde point par point ce que chaque professionnel peut faire pour réduire son impact environnemental (consommation d'énergie, production de déchets, transport, alimentation, etc.). Cette « boîte à outils » est assortie d'une liste de références bibliographiques.

COMMENTAIRES

Ce document court, mais dense, de Crowley R.A. (dans *Annals of International Medicine*, 2016), traite des effets du réchauffement climatique sur la santé des humains (et un peu moins de la santé environnementale). Si l'on ne fait rien, si l'on n'agit pas de manière volontaire pour lutter contre ses origines anthropiques, l'article rappelle quels seront les effets principaux sur la santé d'une augmentation de la température de la planète : effets thermiques (de manière évidente), respiratoires, liés à la nourriture, etc.

Ce qui est important dans ce « *position paper* », c'est que, comme chez Molière, tous n'en mourront pas, mais tous seront touchés, mais certains, comme dans la ferme des animaux d'Orwell, seront comme toujours, plus égaux que les autres.

Dans les recommandations, apparaissent :

- le besoin de réduire les émissions de gaz à effet de serre ;
- la nécessité de disposer d'une capacité médicale à aider les patients atteints par les effets du réchauffement climatique ;
- l'aide/le conseil aux citoyens pour faire évoluer leurs pratiques de lutte contre le changement climatique tout en tentant d'améliorer leur santé (par exemple se déplacer à vélo) ;
- l'éducation du corps médical aux effets du changement climatique sur la santé pour mieux les combattre ;
- le soutien à la recherche.

Ces propositions de bon sens qui supposent d'anticiper les problèmes à venir dans un futur proche devraient être prises en considération par l'ensemble des États de la planète. En particulier, le transfert actuel de certains micro-organismes du Sud vers le Nord, fait que toute la planète est concernée, même si des évolutions technologiques pourront limiter, pour certains privilégiés, les effets attendus.

Ces recommandations pourraient avantageusement être approfondies et promues en dehors du cadre de l'article pour qu'elles soient acceptées dans un cadre international comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Jean-Claude André

[1] *Environ Risque Sante*. 2015;14:466-468.

Publication analysée : Crowley R, for the Health and Public Committee of the American College of Physicians. Climate change and health: a position paper of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 164: 608-10.

doi: 10.7326/M15-2766

American College of Physicians, Washington, États-Unis.

POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET ISSUES DE GROSSESSE : QUOI DE NEUF EN 2016 ?

Johanna Lepeule*

* INSERM U1209
Institut pour l'avancée des biosciences

Les effets néfastes des polluants de l'air s'observent également chez les femmes enceintes et leurs enfants, qui sont des populations particulièrement vulnérables.

La prématurité et un faible poids de naissance sont associés à un risque accru de morbidité et de mortalité néo-natale mais aussi à un risque accru de maladies chroniques dans l'enfance et à l'âge adulte. La littérature scientifique, de plus en plus abondante, suggère que l'exposition maternelle aux polluants atmosphériques pourrait avoir des effets délétères sur les issues de grossesse. Toutefois, de nombreux aspects restent discutés et ont marqué l'année 2016 incluant notamment la prise en compte des co-expositions, des comorbidités et de la variabilité spatiale qui ont été au centre des interrogations. Deux méta-analyses ont également été publiées ainsi qu'un nombre important d'études centrées sur la prématurité.

La pollution atmosphérique (ou pollution de l'air issue des sources extérieures) est un mélange de composés présents sous forme gazeuse (oxydes d'azote, monoxyde de carbone, dioxyde de soufre, ozone, etc.) ou particulaire (poussières en suspension de composition chimique hétérogène). Bien que les émissions industrielles aient diminué de manière substantielle (dioxyde de soufre (SO₂) principalement), le trafic routier et le chauffage restent des sources majeures d'exposition aux polluants atmosphériques. Du fait de son caractère ubiquitaire et de l'absence de seuil minimal de nocivité (en deçà duquel aucun effet sanitaire ne serait observé), l'exposition à la pollution atmosphérique est un enjeu majeur de santé publique. Les études évaluant les effets sanitaires des polluants de l'air sont majoritairement focalisées sur les polluants réglementés tels que les oxydes d'azote (NO_x, NO₂) et les particules, dont les particules fines (PM₁₀ et PM_{2,5} ayant un diamètre aérodynamique inférieur à 10 ou 2,5 microns, respectivement). Les effets sanitaires observés de ces polluants peuvent être dus à certains de leurs constituants (hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) tels que le benzo(a) pyrène, métaux ou benzène) ou à d'autres polluants non mesurés mais fortement corrélés aux polluants réglementés. Le niveau de preuve actuel permet de conclure que la relation entre l'exposition aux particules atmosphériques d'une part et la mortalité et la morbidité cardiovasculaire et respiratoire d'autre part, est causale [1].

La vie intra-utérine et l'enfance sont des périodes sensibles de développement de l'individu pendant lesquelles une exposition à un stress physique, chimique, nutritionnel, ou psychosocial peut avoir des effets à court terme sur le poids de naissance et la prématurité mais également des effets durables manifestés par un risque accru pour certaines maladies chroniques plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte. Les travaux conduits dans ce domaine relèvent de la DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases) [2]. Les issues défavorables de grossesse (petit poids de naissance, prématurité, malformations, etc.) ont une étiologie multifactorielle. Des facteurs de risque génétiques, fœtaux, maternels et environnementaux ont été suggérés. Parmi les facteurs de risque environnementaux, les 20 dernières années ont vu un nombre croissant de publications faisant état d'effets néfastes de l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique sur les

issues de grossesse. Le poids de naissance est un exemple pour lequel des effets délétères de l'exposition maternelle aux polluants de l'air ont été rapportés de manière concordante par de nombreuses études [3]. Malgré la non prise en compte de certains facteurs de confusion (comme le tabagisme maternel ou les facteurs météorologiques) ou l'existence d'erreurs de mesure possibles pour évaluer l'exposition dans la plupart des études, le niveau de preuve scientifique suggère une association causale de l'exposition aux particules fines avec le **poids de naissance**. Ces effets, bien que parfois qualifiés de modestes à l'échelle individuelle (diminution du poids moyen de naissance de l'ordre de quelques dizaines de grammes pour une augmentation de l'exposition pendant la grossesse d'environ 5 à 10 µg/m³ des concentrations en polluants), ont un impact majeur en santé publique car le risque n'est pas supporté par une fraction restreinte de la population qui serait exposée, mais concerne l'ensemble des femmes enceintes qui sont toutes exposées à la pollution atmosphérique.

Depuis les années 2000, plusieurs revues de la littérature sur les associations entre l'exposition maternelle aux polluants de l'air et les issues de grossesse ont été publiées. La majeure partie était constituée de revues qualitatives ; seules deux revues ont fourni des éléments quantitatifs issus de méta-analyses¹ [3, 4]. Les résultats de la méta-analyse de Lamichhane et al. [5] confirment ceux des précédentes études. Une originalité de cette méta-analyse repose sur l'évaluation de l'impact de la prise en compte du tabagisme maternel pendant la grossesse dans l'estimation des associations entre l'exposition aux particules (PM₁₀ et PM_{2,5}) pendant la grossesse et la prématurité et le poids de naissance de l'enfant. Lorsque seules les études prenant en compte le tabagisme maternel sont incluses dans la méta-analyse, une diminution moyenne du poids de naissance de 10 g et 22 g est observée respectivement pour une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition aux PM₁₀ et aux PM_{2,5} pendant la grossesse. Lorsque la méta-analyse inclut, ou est focalisée sur, les études qui n'ont pas pris en compte le tabagisme maternel, les auteurs montrent que les associations entre l'exposition aux particules et le poids de naissance sont sous-estimées.

Le poids de naissance représente une mesure à postériori de la croissance fœtale. Les mesures échographiques, notamment celles réalisées dans le cadre du suivi de la grossesse, permettent de dater plus précisément les modifications de la croissance du fœtus et d'identifier les potentielles fenêtres de susceptibilité à l'exposition aux polluants de l'air au cours de la grossesse. Dans une analyse conduite sur la cohorte espagnole INMA, Iniguez et al. [6] indiquent des effets néfastes sur la croissance fœtale (diamètre bipariétal, circonférence abdominale, longueur fémorale et poids fœtal) de l'exposition maternelle au NO₂ dès le premier trimestre de la grossesse ; les auteurs observent aussi des effets plus marqués chez les femmes fumeuses comparativement aux femmes non fumeuses.

Concernant la **prématurité** (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) et la **pré-éclampsie**², le niveau de preuve sur les effets de l'exposition maternelle aux polluants de l'air sur ces événements est insuffisant pour suggérer une association causale. Les effets des polluants de l'air sur la santé cardiovasculaire sont largement documentés chez les adultes et les personnes âgées [7]. Chez les femmes enceintes, dont la fonction cardiovasculaire est particulièrement sollicitée pendant la grossesse, quelques études indiquent que la pollution atmosphérique pourrait avoir des effets sur l'hypertension gravidique et la pré-éclampsie, cette dernière étant un facteur de risque de morbidité et mortalité maternelle, naissance prématurée et mortalité néonatale [8]. Mendola et al. se sont récemment intéressés aux liens entre pollution atmosphérique et pré-éclampsie en distinguant les effets chez les femmes asthmatiques des effets chez les femmes non asthmatiques [9].

La divergence des résultats de la littérature concernant la prématurité tient notamment au fait que la définition de la prématurité et la modélisation de l'effet des polluants de l'air sur la prématurité sont plus complexes et hétérogènes que dans le cas de l'étude du poids de naissance [2, 10]. De nombreuses études ont été publiées en 2016 sur les associations entre l'exposition maternelle aux polluants de l'air et le risque de prématurité [11-18]. Dans une étude focalisée sur les naissances prématurées spontanées, Johnson et al. [19] ont mis en évidence une association protectrice de l'exposition maternelle aux PM_{2,5} et NO₂ pendant les différents trimestres de la grossesse vis à vis du risque de prématurité.

1 Analyse statistique combinant les résultats de plusieurs études. Elle permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas.

2 Maladie survenant pendant la grossesse associant une hypertension artérielle et l'apparition de protéines dans les urines. Des complications sont possibles en l'absence de traitement.

Ce type d'association protectrice avait déjà été mis en évidence dans d'autres études, toutefois sans plausibilité biologique permettant d'expliquer ces résultats. Dans ce cas, Johnson *et al.* montrent que les caractéristiques des hôpitaux, qui étaient spatialement corrélées aux niveaux d'exposition aux polluants atmosphériques, influençaient les résultats. Ils concluent que les associations protectrices observées sont liées à des biais de confusion résiduels et suggèrent d'examiner attentivement et de prendre en compte, à la fois la composante spatiale des modèles d'exposition aux polluants de l'air, et celle des facteurs d'ajustement. La plupart des études sur la prématurité s'attachent à évaluer le rôle des expositions maternelles aux polluants de l'air dans les jours ou semaines précédant la naissance. Pour la première fois en 2016, une étude a mis en évidence un effet délétère de l'exposition maternelle au NO₂, SO₂ ou CO (monoxyde de carbone) dans les 24 à 48 heures précédant le début des contractions sur le risque de prématurité [20]. Cet effet était plus élevé pour les femmes fumeuses et pour celles issues des niveaux socio-économiques les plus faibles. La présence de comorbidités³ telles que l'asthme a également été identifiée comme un facteur de susceptibilité aux effets de la pollution atmosphérique sur la prématurité [21]. La méta-analyse de Lamichhane *et al.* [5] indique un risque de prématurité augmenté de 23 et 13% respectivement pour une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition aux PM₁₀ et PM_{2,5} pendant la grossesse ; ces estimations tiennent compte du tabagisme maternel, mais reposent sur un effectif restreint à 3 études. L'identification de potentielles fenêtres de sensibilité à l'exposition aux polluants de l'air durant la grossesse constitue un riche domaine de recherche. Lamichhane *et al.* ont quantifié l'effet de chacun des trois trimestres de la grossesse, en mettant toutefois en évidence une importante variabilité des estimations dans les analyses de sensibilité. L'ensemble de ces résultats appelle à poursuivre les travaux sur la problématique des fenêtres de susceptibilité pendant la grossesse et de leur impact sur la prématurité, notamment en utilisant des modèles adaptés aux données de survie, et à poursuivre les efforts de modélisation des expositions à un niveau plus fin que ceux fournis par les stations de surveillance de la qualité de l'air sur lesquelles 32 des 44 études incluses dans cette méta-analyse reposaient.

Certaines études se sont intéressées au risque de **malformation congénitale** [22] et de **mortinatalité** [23] en lien avec l'exposition maternelle aux polluants de l'air ; le niveau de preuve scientifique concernant ces événements reste toutefois faible. Yao *et al.* [24] en Chine, mettent en évidence un risque de malformation congénitale accru de 26% en association avec une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition au SO₂ pendant le second trimestre de la grossesse, mais aussi un risque accru de 20% lié à une exposition similaire pendant les 3 mois précédant la conception. Aucune association significative n'est observée avec le NO₂ ou les PM₁₀, et les résultats ne tenaient pas compte du tabagisme. Concernant la mortinatalité, Siddika *et al.* [25] ont réalisé une méta-analyse sur 13 études dont certaines évaluaient des effets à court terme et d'autres à long terme. Seules quelques unes des 13 études portaient sur les mêmes polluants, ce qui limite la portée des résultats de la méta-analyse. Toutefois, ils montrent que les associations, bien que n'atteignant pas toujours le seuil de signification statistique, sont positives et concordantes pour les différents polluants et fenêtres d'exposition étudiés. La mortinatalité est un événement dont l'étiologie est encore mal comprise et qui reste peu étudié, notamment du fait de l'hétérogénéité qui persiste dans sa définition.

De nombreux résultats, cités ici de manière non exhaustive, sur la thématique reliant les expositions prénatales aux polluants atmosphériques et les issues de grossesse ont été publiés en 2016. Parmi les sujets d'intérêts dans ce domaine, certains auteurs se sont focalisés sur la question de la variation spatiale des associations [26], sur des populations de jumeaux [27], sur l'influence de la mobilité résidentielle pendant la grossesse [28] et sur le rôle de l'épigénétique dans ces associations [29].

Conclusion

L'année 2016 a vu la publication de deux méta-analyses qui ont permis pour l'une de confirmer les effets délétères de l'exposition aux particules fines sur le poids de naissance et pour l'autre de suggérer un effet potentiel des polluants atmosphériques sur le risque de mortinatalité. Plusieurs études sur le poids de naissance et la prématurité ont montré l'importance et l'intérêt de la prise en compte du facteur spatial, des co-expositions et des comorbidités.

3 Maladies associées.

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

Références

1. Heroux ME, Braubach M, Korol Net *al.* The main conclusions about the medical aspects of air pollution: the projects REVIHAAP and HRAPIE WHO/EC. *Gig Sanit* : 2013 : 9-14.
2. Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, *et al.* DOHaD: epidemiological researches. *Med Sci* 2016; 32, 21–26.
3. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2012 ; 117 : 100-1.
4. Sapkota A, Chelikowsky AP, Nachman KE, *et al.* Exposure to particulate matter and adverse birth outcomes: a comprehensive review and meta-analysis. *Air Qual Atmos Health* 2010 ; 5 : 369-81.
5. Lamichhane DK, Leem JH, Lee JY, Kim HC. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. *Environ Health Toxicol* 2015 ; 30 : e2015011.
6. Iñiguez C, Esplugues A, Sunyer J, *et al.* Prenatal exposure to NO₂ and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA cohort. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 235-42.
7. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, *et al.* Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013 ; 382 : 1039-48.
8. Pedersen M, Stayner L, Slama R, *et al.* Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2014 ; 64 : 494-500.
9. Mendola P, Wallace M, Liu D, *et al.* Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. *Environ Res* 2016 ; 148 : 248-55.
10. Zhu X, Liu, Y, Chen Y, *et al.* Maternal exposure to fine particulate matter (PM2.5) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015 ; 22 : 3383-96.
11. DeFranco E, Moravec W, Xu F, *et al.* Exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with preterm birth: a population-based cohort study. *Environmental Health* 2016 ; 15 : 6.
12. Estarlich M, Ballester F, Davdand P, *et al.* Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: A Spanish multicenter birth cohort study. *Environ Res* 2016 ; 147 : 50-8.
13. Hao H, Chang HH, Holmes HA, *et al.* Air pollution and preterm birth in the U.S. State of Georgia (2002-2006): Associations with concentrations of 11 ambient air pollutants estimated by combining community multiscale air quality model (cmaq) simulations with stationary monitor measurements. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 875-80.
14. Kahr MK, Suter MA, Ballas J, *et al.* Preterm birth and its associations with residence and ambient vehicular traffic exposure. *Am J Obstet Gynecol* 2016 ; 215 : 111.e1-10.
15. Laurent O, Hu J, Li L, *et al.* A statewide nested case-control study of preterm birth and air pollution by source and composition: California, 2001-2008. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 1479-86.
16. Pereira G, Bracken MB, Bell ML. Particulate air pollution, fetal growth and gestational length: The influence of residential mobility in pregnancy. *Environ Res* 2016 ; 147: 269-74.
17. Qian Z, Liang S, Yang S, *et al.* Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health* 2016 ; 219 : 195-203.
18. Schifano P, Asta F, Davdand P, *et al.* Heat and air pollution exposure as triggers of delivery: A survival analysis of population-based pregnancy cohorts in Rome and Barcelona. *Environ Int* 2016 ; 88 : 153-9.
19. Johnson S, Bobb JF, Ito K, *et al.* Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and preterm birth in New York City. *Environ Health Perspect* 2016; 124, 1283-90.

20. Li S, Guo Y, Williams G. Acute impact of hourly ambient air pollution on preterm birth. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 1623-9.
21. Mendola P, Wallace M, Hwang BS, et al. Preterm birth and air pollution: Critical windows of exposure for women with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 138 : 432-40.
22. Zhang B, Zhao J, Yang R, et al. Ozone and other air pollutants and the risk of congenital heart defects. *Sci Rep* 2016; 6, 348-52.
23. Lacasaña M, Esplugues A, Ballester F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood health effects. *Eur J Epidemiol* 2005 ; 20 : 183-99.
24. Yao C, Chen Y, Zhu X, et al. Air pollution and the risk of birth defects in anqing city, china. *J Occup Environ Med* 2016 ; 58 : e124-7.
25. Siddika N, Balogun HA, Amegah AK, Jaakkola JJK. Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *Occup Environ Med* 2016 ; 73 : 573-81.
26. Tu J, Tu W, Tedders SH. Spatial variations in the associations of term birth weight with ambient air pollution in Georgia, USA. *Environ Int* 2016 ; 92-3 : 146-56.
27. Bijnens EM, Derom C, Gielen M, et al. Small for gestational age and exposure to particulate air pollution in the early-life environment of twins. *Environ Res* 2016 ; 148 : 39-45.
28. Pereira G, Evans KA, Rich DQ, et al. Fine Particulates, Preterm Birth, and Membrane Rupture in Rochester, NY. *Epidemiology* 2016 ; 27 : 66-73.
29. Lin VW, Baccarelli AA, Burris HH. Epigenetics-a potential mediator between air pollution and preterm birth. *Environ Epigenet* 2016 ; 2 : 10.

POLLUTION LIÉE AU TRAFIC ET INCIDENCE DES DÉMENCES : ÉTUDE LONGITUDINALE À UMEÅ

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Les résultats de cette étude dans la principale ville du nord de la Suède suggèrent une association entre l'exposition à la pollution atmosphérique générée par le trafic routier et l'incidence des démences. L'ampleur de l'effet de la pollution apparaît comparable pour la maladie d'Alzheimer et pour la démence vasculaire. Ces observations indiquent un fort besoin de recherche dans ce domaine, d'autres études prospectives étant souhaitées.



The results of this study in the largest town in northern Sweden suggest an association between exposure to traffic-related air pollution and the incidence of dementia. The pollution appears to have a similar effect on both Alzheimer disease and vascular dementia. Further research in this field is needed, preferably in other prospective studies.

Un nombre croissant d'études suggère que la pollution due au trafic affecte le fonctionnement cérébral des sujets vieillissants et participe au déclin cognitif lié à l'âge. Les limites communes à ces travaux épidémiologiques sont leur nature transversale, une évaluation clinique fondée uniquement sur des tests cognitifs et une mesure relativement grossière de l'exposition, à l'échelon du quartier d'habitation. D'où l'intérêt de cette étude prospective dans la ville d'Umeå où le niveau de la pollution urbaine est assez contrasté, au sein d'une région – le nord de la Suède – caractérisée par une faible pollution de fond.

Les adresses des participants à l'entrée dans l'étude ont été géocodées et leur exposition résidentielle aux oxydes d'azote

(NO_x), marqueurs de la pollution routière, a été estimée à l'aide d'un modèle de type *land-use regression* (résolution 50 m x 50 m) spécifiquement développé pour Umeå, selon la méthode retenue pour le projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*). Le modèle a été construit à partir de mesures réalisées entre novembre 2009 et juin 2010 dans 36 zones couvrant la surface de la ville (échantillonnages d'une durée de quatre semaines) et sa valeur prédictive était élevée (corrélation de 76 % entre les concentrations mesurées et prédites). Par ailleurs, un soin particulier a été porté au dépistage et au diagnostic des cas de démence qui se sont déclarés dans la cohorte au cours du suivi, et de nombreux facteurs de confusion potentiels ont été contrôlés.

POPULATION DE L'ÉTUDE

Ce travail s'appuie sur les données de l'étude Betula, dont l'objectif était d'explorer différents aspects du vieillissement, incluant les signes précoces et les facteurs de risque du déclin cognitif et de la démence. La construction de la cohorte a débuté avec la collecte des données de 1 000 sujets inclus entre 1988 et 1990 (constituant l'échantillon S1). Lors de leur première évaluation de suivi, entre 1993 et 1995, deux échantillons supplémentaires ont été constitués, l'un (S2) de

995 participants, et l'autre (S3) de 963 sujets. Leurs structures (répartition en termes d'âge et de sexe) étaient identiques à celle du premier échantillon, au moment de son inclusion pour S1, et au moment de la première évaluation de suivi pour S2. Les sujets du groupe S2 ont été réévalués une seule fois cinq ans plus tard (entre 1998 et 2000), tandis que le suivi s'est prolongé à intervalles de cinq ans jusqu'en 2013-2014 pour ceux des autres groupes (soit jusqu'à six évalua-

tions pour les sujets S1 et cinq pour les sujets S3). Chaque évaluation (d'entrée et de suivi) comportait une enquête de santé (questionnaire, examen clinique et examens biologiques), ainsi qu'une batterie de tests permettant d'évaluer de manière exhaustive les processus cognitifs et mnésiques. Le diagnostic de démence était posé lorsque les critères diagnostiques du DSM-IV (manuel diagnostique et statistique américain des troubles mentaux) étaient atteints, ainsi qu'au vu d'éléments supplémentaires (dossiers médicaux, données de neuro-imagerie) continuellement fournis par les hôpitaux et centres de santé du comté. Tous les diagnostics ont été établis par le même gérontopsychiatre, et les dossiers des sujets diagnostiqués déments jusqu'en 2011 ont été réévalués dans une démarche d'assurance qualité incluant la confirmation du type de démence (maladie d'Alzheimer, de

Parkinson, démence vasculaire, à corps de Lewy, alcoolique, frontotemporale ou autre) après un minimum de cinq ans d'évolution.

Pour cette analyse, les auteurs ont considéré la période de 15 ans comprise entre la première évaluation de suivi (1993-1995) et la cinquième (2008-2010). La population de départ comportait les 845 sujets de l'échantillon S1 présents et indemnes de démence à la première évaluation, ainsi que les sujets des échantillons S2 et S3 (au total : $n = 2\ 803$). Ont été exclus 973 participants de moins de 55 ans (à faible risque de développer une démence dans cet intervalle de 15 ans) et 24 autres dont l'adresse n'a pas pu être géocodée. La population finale s'élevait à 1 806 sujets, parmi lesquels 191 ont développé une démence d'Alzheimer et 111 une démence vasculaire.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Quatre catégories d'exposition ont été définies, correspondant aux quartiles de la concentration des NO_x (moyenne annuelle). Le premier quartile (jusqu'à $9\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) a été pris pour référence et les *hazard ratio* (HR) de démence dans les deuxième (9 à moins de $17\ \mu\text{g}/\text{m}^3$), troisième (17 à moins de $26\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) et dernier ($\geq 26\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) quartiles ont été estimés après ajustement sur différentes covariables (données de la première évaluation de suivi) : l'âge, le niveau d'études, l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanches, et l'allèle ApoE4 (facteur de risque génétique de maladie d'Alzheimer).

Le risque de démence est augmenté dans les deux derniers quartiles de concentration des NO_x , avec un résultat statistiquement significatif dans le troisième (HR = 1,48 [IC₉₅ = 1,03-2,11]) et frôlant le seuil de significativité dans le dernier (HR = 1,43 [IC₉₅ = 0,998-2,05]). Les estimations sont de même ampleur pour la démence d'Alzheimer et la démence vasculaire, avec des HR dans le groupe le plus exposé respectivement égaux à 1,38 (0,87-2,19) et 1,47 (0,83-2,61).

Ces résultats sont peu modifiés par un ajustement supplémentaire sur trois facteurs de risque de démence (antécédents d'hypertension artérielle, de diabète et d'accident vasculaire cérébral) qui n'avaient pas été inclus dans le modèle principal en raison de leur possible rôle de facteurs intermédiaires dans la relation entre l'exposition à la pollution et la démence. Les *hazard ratio* de démence (des deux types confondus) sont alors 1,49 (1,04-2,14) dans le troisième quartile et 1,60 (1,02-2,10) dans le dernier.

En excluant l'échantillon S2, réévalué une seule fois, les estimations avec le modèle principal sont un *hazard ratio* de démence égal à 1,58 (0,98-2,53) dans le troisième quartile (n'incluant que 52 cas) et égal à 1,71 (1,08-2,73) dans le groupe le plus exposé (62 cas).

Si les associations observées dans cette étude sont de nature causale, la pollution liée au trafic pourrait être un facteur de risque important de démences d'Alzheimer et vasculaire. Des facteurs de confusion résiduels, comme le bruit, et un biais de classement dû à une mesure de l'exposition individuelle restant imparfaite, ne peuvent toutefois pas être écartés.

Publication analysée : Oudin A, Forsberg B, Nordin Adolfsson AN, et al. Traffic-related air pollution and dementia incidence in Northern Sweden: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 306-12.

doi: 10.1289/ehp.1408322

Occupational and Environmental Medicine, Public Health and Clinical Medicine, Umea University, Suède.

POLLUTION PARTICULAIRE ET ANXIÉTÉ DANS LA COHORTE DE LA *NURSES' HEALTH STUDY*

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Les preuves épidémiologiques d'une relation entre l'exposition à la matière particulaire en suspension et l'anxiété étaient inexistantes avant cette vaste étude états-unienne dans la population féminine vieillissante de la Nurses' Health Study (NHS). Elle suggère un effet des particules fines mais pas de la fraction grossière, et un effet plus important de l'exposition récente que de l'exposition passée.

This large-scale US study is the first to provide epidemiological evidence of a relation between exposure to fine particulate matter in the air and anxiety in ageing women from the Nurses' Health Study (NHS). It suggests that the effect is associated with fine rather than larger particulates and that recent exposure has greater effect than past exposure.

Étant donné la forte prévalence des troubles anxieux dans la population générale, ainsi que leurs impacts en termes de qualité de vie, de coûts sociétaux et de consommation médicamenteuse, la recherche de facteurs de risque modifiables est importante. L'exposition aux particules atmosphériques retient l'intérêt sur la base d'une littérature expérimentale qui

indique qu'elle pourrait induire ou aggraver un état anxieux via une augmentation des niveaux du stress oxydant et de l'inflammation systémique ou cérébrale. La pollution particulaire pourrait également contribuer à générer ou majorer une anxiété par le biais de ses effets délétères sur la santé cardiorespiratoire.

INVESTIGATION DANS LA NHS

Les participantes à la NHS, qui a débuté en 1976, remplissent un questionnaire de suivi tous les deux ans. En 1988 et en 2004, huit questions permettant de mesurer le niveau d'anxiété sur l'échelle d'anxiété phobique de Crown-Crisp (outil utilisé en recherche comme en clinique) ont été incluses dans les questionnaires. Les données collectées en 2004 ($n = 71\ 271$ femmes âgées de 57 à 85 ans, en moyenne 70 ans) ont été utilisées pour cette analyse dans la mesure où les données d'exposition aux particules atmosphériques n'étaient disponibles qu'à partir de 1988. L'anxiété cliniquement significative était définie par un score d'au moins 6 points sur un total pouvant aller jusqu'à 16. Sa prévalence dans la population étudiée était de 15 %. Par ailleurs, 16 % des femmes rapportaient être sous traitement antidépresseur et/ou anxiolytique.

L'exposition individuelle aux particules fines ($PM_{2,5}$) et grossières ($PM_{2,5-10}$) a été estimée en référence à l'adresse de résidence (mise à jour au rythme bisannuel du retour des questionnaires), à l'aide de modèles incluant des données de mesure, géographiques et météorologiques. La fenêtre d'exposition la plus pertinente à considérer n'étant pas connue, les auteurs ont choisi d'examiner, d'une part les effets de

l'exposition moyenne au cours des 15 années ayant précédé celle de la mesure de l'anxiété (période 1988-2003), d'autre part les effets de l'exposition récente durant l'année écoulée (moyenne des 12, 6, 3 et du mois précédant la mesure de l'anxiété). Celle-ci tendait à être moins importante que l'exposition passée. Pour les $PM_{2,5-10}$, la valeur moyenne sur la période 1988-2003 était ainsi de $9 (\pm 4,1) \mu\text{g}/\text{m}^3$ contre $7,3 (\pm 4,8) \mu\text{g}/\text{m}^3$ au cours du dernier mois avant la mesure de l'anxiété. Les valeurs correspondantes pour les $PM_{2,5}$ étaient $13,8 (\pm 2,8) \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $12,7 (\pm 4,2) \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les *odds ratio* (OR) d'anxiété significative ont été calculés pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'exposition. De nombreuses covariables ont été contrôlées : le mois au cours duquel le questionnaire avait été retourné, l'âge, le statut marital, le niveau d'études de la participante et celui de son éventuel conjoint, le statut en termes d'activité professionnelle, l'activité physique, la région géographique, le niveau d'urbanisation, le niveau de soutien social, ainsi que trois caractéristiques du quartier de résidence (pourcentage de sujets Blancs, d'adultes possédant un diplôme de l'enseignement supérieur, et valeur médiane des prix des logements).

Le risque d'anxiété significative a également été analysé en relation avec la distance à une route majeure (moins de 50 m, entre 50 et moins de 200 m et à partir de 200 m) sur la

base de l'adresse en 2002 (connue et géocodée pour 63 677 femmes).

ASSOCIATION AVEC L'EXPOSITION AUX PM_{2,5}

L'étude montre une influence de l'exposition aux PM_{2,5} sur le risque d'anxiété pour toutes les fenêtres temporelles considérées, avec des OR plus élevés pour la période récente, compris entre 1,12 (IC₉₅ : 1,06-1,19) pour l'exposition au cours du dernier mois et 1,15 (1,06-1,25) pour l'exposition au cours des 12 derniers mois, *versus* 1,09 (1,01-1,18) pour la période 1988-2003. Un effet des PM_{2,5-10} n'est pas mis en évidence.

Les résultats varient peu après un ajustement supplémentaire sur des covariables sanitaires individuelles (état de santé et de forme physique perçue, nombre de comorbidités, indice de masse corporelle, consommation d'alcool et de tabac) ou quand la population analysée est restreinte aux participantes n'ayant pas déménagé, ayant renvoyé leur questionnaire dans les trois mois, vivant en ville ou Blanches. Les résultats sont également robustes à une analyse de sensibilité utilisant une définition plus large mais moins spécifique de l'anxiété (score supérieur ou égal à 6 et/ou consommation actuelle d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques). Par ailleurs, les analyses stratifiées n'indiquent pas d'effet modificateur du niveau d'urbanisation, de la région, de maladies pulmonaires ou cardiaques chroniques, ni de l'âge (plus ou moins de 65 ans).

L'analyse fondée sur le critère de proximité d'une voie de circulation à fort trafic montre que les femmes qui habitent à une distance comprise entre 50 et 200 m (26,4 % de l'échantillon) ont un risque d'anxiété plus élevé que celles (59 %) qui vivent à plus de 200 m d'une grande route (OR = 1,06 [1,01-1,12]). Néanmoins, une tendance dose-réponse n'est pas observée, le risque n'étant pas augmenté dans le groupe des femmes (14,7 %) résidant à moins de 50 m d'une route (OR = 1,01 [0,95-1,08]).

Si elle était confirmée, la relation entre l'exposition aux PM_{2,5} et l'anxiété mise en évidence dans cette étude pourrait avoir des implications politiques et sanitaires importantes. Son attribution aux PM_{2,5} est toutefois incertaine, d'autres polluants dont les niveaux atmosphériques sont corrélés à ceux des particules fines pourraient être en cause. De plus, les résultats obtenus ici dans une population de femmes relativement âgées ne sont pas forcément généralisables. Enfin, des biais de sélection et de classement ne peuvent pas être exclus, mais leurs effets attendus sont plutôt une sous-estimation qu'une surestimation de l'association réelle.

Publication analysée : Power M, Kioumourtzoglou MA, Hart J, Orereke O, Laden F, Weiskopf M. The relation between past exposure to fine particulate air pollution and prevalent anxiety: observational cohort study. *BMJ* 2015; 350:h1111.

doi: 10.1136/BMJ.h1111

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

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET POIDS DE NAISSANCE : L'EXPÉRIENCE DES JO DE PÉKIN

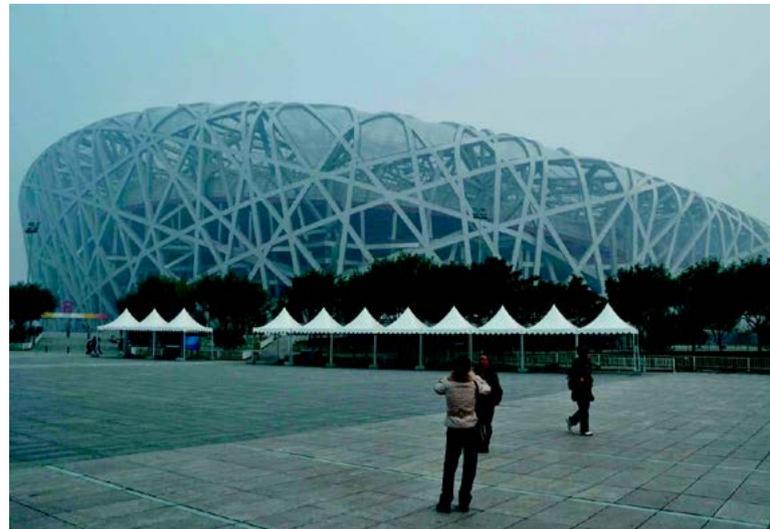
Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Appuyée sur l'expérience d'une franche et brève amélioration de la qualité de l'air à Pékin pendant les Jeux olympiques de l'été 2008, cette étude enrichit les connaissances relatives aux effets de la pollution atmosphérique sur le poids de naissance. Elle suggère une sensibilité particulière du fœtus au cours du huitième mois de la grossesse.

Based on the experience of the substantial but short-term improvement in air quality in Beijing during the 2008 summer Olympics, this study supplements what is known of the effects of air pollution on birth weight. It suggests the fetus is particularly sensitive during the eighth month of pregnancy.

La littérature indique une relation entre l'exposition des femmes enceintes à la pollution atmosphérique et le poids de naissance de leur enfant. Une méta-analyse de 14 études conclut ainsi à une augmentation du risque de faible poids de naissance (moins de 2 500 g) et à une diminution du poids des nouveau-nés à terme avec l'augmentation des concentrations atmosphériques de PM₁₀ et de PM_{2,5}. L'identification d'une fenêtre de sensibilité du fœtus aux polluants serait nécessaire pour formuler des hypothèses mécanistiques, mais les travaux existants ne le permettent pas. Quand la période d'exposition considérée n'est pas la totalité de la grossesse, celle-ci a été découpée en trimestres, et l'exposition a été estimée sur la base des concentrations moyennes des polluants au cours de chaque trimestre.

Habituellement, celles-ci varient peu en un lieu donné en dehors d'événements particuliers. Les Jeux olympiques (JO)



de l'été 2008 à Pékin ont constitué, à ce titre, un événement marquant : les mesures prises pour les accueillir dans cette mégapole parmi les plus polluées du monde (restrictions de circulation, fermeture et délocalisation d'activités industrielles, interruption des travaux de construction) ont fait baisser de 18 à 59 % les concentrations atmosphériques de différents polluants (PM_{2,5}, dioxydes d'azote [NO₂] et de soufre [SO₂], monoxyde de carbone [CO], sulfates, carbone élémentaire et organique). Postulant que cet épisode de franche amélioration de la qualité de l'air avait eu un impact positif sur le poids de naissance, les auteurs de cette étude ont saisi l'opportunité de sa brièveté (47 jours, de l'ouverture des JO le 8 août à la clôture des Jeux paralympiques le 24 septembre) pour rechercher la période de la grossesse au cours de laquelle il avait été bénéfique, en effectuant une analyse mois par mois.

IDENTIFICATION D'UNE FENÊTRE DE SENSIBILITÉ

Le poids de naissance des enfants dont les mères étaient à différents mois de leurs grossesses pendant les Jeux a été comparé au poids des nouveau-nés de mères enceintes au cours de la même période (du 8 août au 24 septembre) de l'année précédente (2007) et de la suivante (2009). Le registre

des naissances de Pékin a été utilisé pour constituer une population de départ de 127 904 enfants nés à terme (âge gestationnel compris entre 37 et 41 semaines) de femmes résidant dans quatre districts adjacents du centre de la ville. Les auteurs ont déterminé le début et la fin de chaque mois

de grossesse à partir de la date de naissance et de l'âge gestationnel, puis réduit la population aux 71 803 enfants dont la vie intra-utérine avait comporté au moins 24 jours dans un mois donné (du 1^{er} au 8^{ème} mois de grossesse) pendant la période du 8 août au 24 septembre de l'année des Jeux ou des années témoins. Lorsque cette période chevauchait deux mois de grossesse, le mois retenu était ainsi celui ayant inclus plus de la moitié des 47 jours. L'analyse selon un modèle ajusté sur l'âge gestationnel à la naissance, le district de résidence, ainsi que le niveau d'études de la mère et son âge,

montre que les nouveau-nés qui étaient dans leur 8^{ème} mois de vie intra-utérine pendant la période des Jeux pesaient en moyenne 23 g de plus (IC95= 5-40) que les nouveau-nés de l'une ou l'autre des années témoins. De faibles différences de poids, non significatives, sont observées pour les autres mois. L'exclusion des grossesses compliquées (hypertension gravidique, insuffisance ou décollement placentaires, menace d'accouchement prématuré, macrosomie fœtale, hydramnios, oligoamnios, rupture prématurée des membranes) ne modifie pas les résultats.

EFFET DU NIVEAU DES POLLUANTS

Si la pollution atmosphérique avait été considérablement réduite pendant toute la durée des Jeux, les niveaux des polluants enregistraient d'importantes variations d'un jour à l'autre, essentiellement sous l'effet des conditions météorologiques. Par ailleurs, leur baisse avait commencé dès la mise en place des mesures visant à améliorer la qualité de l'air, et les concentrations atmosphériques étaient ensuite remontées avec la reprise des activités habituelles. Les auteurs ont donc considéré une période plus large que celle des Jeux, allant du 2 juin au 30 octobre 2008, pour examiner l'effet sur le poids de naissance d'une augmentation d'un intervalle interquar-

tile (IIQ) de la concentration moyenne mensuelle des PM_{2,5} (soit 19,8 µg/m³), du NO₂(13,6 ppb [parties par milliard]), du SO₂(1,8 ppb) et du CO (0,3 ppm). L'analyse a tenu compte de la température ainsi que de l'humidité relative, et a inclus 32 506 naissances. Elle retrouve une sensibilité à la pollution au cours du 8^{ème} mois de grossesse : l'augmentation d'un IIQ des PM_{2,5} est associée à une diminution moyenne de 18 g du poids de naissance (IC95 = -32 à -3 g) et les associations avec le SO₂(-23 g [-36 à -3 g]) et le CO (-17 g [-28 à -6 g]) sont également significatives. L'effet de l'augmentation du niveau des polluants au cours des autres mois de la grossesse est nul ou minime.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'étude comporte certaines faiblesses. Les données de mesure des polluants provenaient d'une seule station, centrale, ce qui rend l'estimation de l'exposition des femmes enceintes imprécise. Plusieurs facteurs influençant le poids de naissance n'ont pas été contrôlés, tels que la parité, l'indice de masse corporelle de pré-grossesse, le tabagisme et l'origine ethnique. Toutefois, du fait de la politique de régulation des naissances et de la prééminence de l'ethnie Han à Pékin, pratiquement tous les nouveau-nés étaient probablement des premiers-nés. Quant au tabagisme des femmes, il est relativement rare en zone urbaine. Des facteurs de confusion résiduels, comme les niveaux de stress et de bruit (qui ont pu être différents pendant les Jeux par rapport aux autres années), ont pu avoir un impact sur les résultats.

Les polluants pourraient exercer des effets biologiques sur le placenta (tels que stress oxydant, inflammation et altérations vasculaires) qui limiteraient le transfert transplacentaire des nutriments, affectant particulièrement la phase de croissance pondérale rapide du fœtus en fin de grossesse. Pour autant, l'étude ne permet pas d'affirmer que l'amélioration de la qualité de l'air n'a pas eu d'effets bénéfiques sur les gros-

ses qui étaient à un stade moins avancé. Ces effets ont pu exister puis être effacés par la remontée rapide des concentrations atmosphériques des polluants à leurs niveaux habituels, très élevés (la concentration moyenne annuelle des PM_{2,5} dépasse 100 µg/m³, avec des pics de pollution à plus de 200 µg/m³). De même, l'effet estimé, modeste (gain de poids moyen de 23 g), aurait pu être plus important si l'embellie avait duré plus longtemps.

Publication analysée : Rich DQ, Liu K, Zhang J, *et al.* Differences in birth weight associated with the 2008 Beijing Olympic air pollution reduction: results from a natural experiment. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 880-7.

doi: 10.1289/ehp.14087951

Department of Public Health Sciences, University of Rochester, School of Medicine and Dentistry, Rochester, États-Unis.

EFFETS DE L'EXPOSITION À LA FUMÉE DE TABAC ET À LA POLLUTION ROUTIÈRE SUR LA CORPULENCE DES ENFANTS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 1 – Janvier-Février 2016

Cette étude renforce les arguments en faveur d'un rôle de l'exposition à la fumée de tabac et à la pollution liée au trafic dans l'obésité infantile. Elle met en évidence un effet synergique de la coexposition qui mérite d'être examiné plus avant.

This study strengthens the evidence that exposure to tobacco smoke and traffic-related air pollution affects childhood obesity. It points to a synergistic effect of combined exposure that calls for further examination.

La recherche de facteurs pouvant expliquer l'augmentation de l'obésité infantile (au-delà d'une sédentarité et d'apports caloriques excessifs) a conduit à identifier l'exposition prénatale au tabac. Quelques études montrent également un effet de l'exposition dans l'enfance à la fumée de tabac ambiante (FTA, correspondant au « tabagisme passif »), indépendant de

l'effet lié à l'exposition in utero. Par ailleurs, les preuves d'un rôle de la pollution atmosphérique liée au trafic émergent. Sur ces bases, la possibilité d'une interaction entre ces deux sources de produits de combustion – fumée de tabac et pollution routière – a été examinée dans l'étude prospective californienne Children's Health Study (CHS).

DONNÉES ANALYSÉES

L'analyse a porté sur un échantillon de 3 318 participants provenant de deux vagues de recrutement (en 1993 et 1996) dans 12 zones de Californie du Sud. Ces enfants, inclus dans la CHS alors qu'ils avaient en moyenne 10 ans, ont ensuite été suivis pendant huit ans. À l'entrée, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $18,3 \pm 3,4$ kg/m² et la prévalence de l'obésité était de 12 % (définie par un IMC dans les 5 derniers pourcents des valeurs observées au plan national dans une population de mêmes âge et sexe). À l'âge de 18 ans, l'IMC moyen était de $23,6 \pm 5,1$ kg/m² (soit une augmentation de 5,3 points) et 13,3 % de la population était obèse. Les deux critères de jugement considérés étaient, d'une part l'augmentation de l'IMC au cours des 8 années de suivi et, d'autre part, la valeur de l'IMC atteint à l'âge adulte.

Les informations relatives au tabagisme maternel pendant la grossesse et à l'exposition à la FTA pendant l'enfance (présence à la maison d'au moins une personne fumant quotidiennement à l'intérieur) provenaient du questionnaire



d'inclusion rempli par les parents. La prévalence de l'exposition in utero était deux fois plus faible (16,7 %) que celle de l'exposition pendant l'enfance (34,6 %). La pollution atmosphérique locale due au trafic routier de proximité a été estimée sur la base de l'adresse à l'entrée dans la cohorte, qui a pu être précisément géocodée pour les participants de 11 des 12 zones (ce qui a exclu 300 enfants de l'analyse des effets de l'exposition à la pollution). Les oxydes d'azote (NOx) ont été choisis comme gaz traceurs de cette pollution, et leur concentration

moyenne annuelle a été donnée par un modèle de dispersion intégrant la distance à la route la plus proche, le compte des véhicules, leurs taux d'émission, la direction et la vitesse du vent, ainsi que la hauteur de la couche du mélange de polluants. La contribution de cette pollution locale aux niveaux ambiants de NOx (incluant à la fois les polluants primaires et secondaires, provenant de réactions photochimiques régionales ou d'un transport à longue distance) a été estimée en moyenne à $6,9 \pm 7,5$ parties par milliard (ppb). Les auteurs ont examiné les effets d'une augmentation de 16,8 ppb de son niveau (correspondant à l'écart entre la

valeur au 10^epercentile [1 ppb] et la valeur au 90^epercentile [17,8 ppb]) et effectué une analyse catégorielle (sur la base des quartiles de concentration).

Tous les modèles statistiques étaient ajustés sur le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la zone et l'année de recrutement. Pour l'analyse des effets conjoints des deux types d'expositions, les autres covariables incluses ont été la couverture santé, le taux de pauvreté du quartier ainsi que la présence d'un établissement de restauration rapide dans un rayon de 500 m

autour du domicile. De nombreux autres facteurs dont l'effet potentiellement confondant a été testé n'ont pas été retenus : facteurs propres à l'enfant (asthme, inclusion dans une équipe sportive, nationalité de naissance), socioéconomiques (dont niveau d'études des parents, densité de population et proportion de chômeurs dans le quartier) et caractérisant l'environnement résidentiel (dont le potentiel piétonnier ou « marchabilité » du quartier, l'offre de programmes sportifs et récréatifs et l'indice de végétation).

EFFETS DE CHAQUE TYPE D'EXPOSITION

Les trois types d'exposition – au tabac in utero, à la FTA dans l'enfance, et à la pollution locale due au trafic – apparaissent influencer à la fois le gain d'IMC entre les âges de 10 et 18 ans et l'IMC final atteint. Par rapport aux enfants dont la mère n'a pas fumé pendant la grossesse, ceux qui ont été exposés in utero atteignent un IMC plus élevé d'1,14 kg/m² en moyenne (IC95= 0,66-1,62), après une différence de croissance moyenne de 0,72 kg/m² (IC95= 0,14-1,31). Les effets de l'exposition à la FTA sont d'ampleurs équivalentes (gain d'IMC sur huit ans supérieur de 0,81 point et IMC à 18 ans supérieur d'1,23 point en moyenne), avec une tendance dose-réponse : l'IMC croît ainsi de 0,48 kg/m² (IC95= 0,16-1,12) quand le foyer ne comporte qu'un seul fumeur contre 1,08 kg/m² (IC95= 0,19-1,97) à partir de deux fumeurs à la maison. Les écarts d'IMC finaux respectifs sont de + 0,95 (0,42-1,47) et + 1,77 (1,04-2,51) kg/m². L'exposition prénatale et pendant l'enfance étant corrélées, des analyses de sensibilité avec ajustement

mutuel ont été effectuées : les associations sont atténuées mais demeurent significatives hormis celle entre l'exposition in utero et le gain d'IMC. L'effet d'une augmentation de 16,8 ppb du niveau des NOx est un gain supplémentaire de 1,13 kg/m² (0,61-1,65) entre les âges de 10 et 18 ans, pour une différence finale de 1,27 kg/m² (0,75-1,80). Dans l'analyse catégorielle, l'effet augmente avec l'augmentation de l'exposition. Ainsi, par rapport au premier quartile, de référence (moins de 1,85 ppb), le gain d'IMC sur huit ans est supérieur d'1,1 kg/m² (0,46-1,74) dans le deuxième quartile (NOx compris entre 1,85 et 3,86 ppb), d'1,26 kg/m² (0,6-1,91) dans le troisième (plus de 3,86 jusqu'à 9,08 ppb) et de 2,31 kg/m² (1,66-2,96) dans le dernier (exposition dépassant 9,08 ppb). L'IMC final dans le deuxième quartile dépasse d'1,63 kg/m² (1,08-2,18) celui du premier, les écarts successifs étant d'1,68 (1,08-2,28) et de 2,29 (1,57-3,01) kg/m².

EFFETS COMBINÉS

Par rapport aux enfants sans antécédent d'exposition à la FTA et avec une exposition aux NOx inférieure à la médiane (3,86 ppb), constituant le groupe de référence, les enfants non exposés à la FTA dont l'exposition aux NOx est supérieure à la médiane présentent un IMC final plus élevé de 0,80 kg/m² en moyenne (0,27-1,32). L'effet est d'ampleur similaire (+ 0,85 [0,43-1,28] kg/m²) dans la situation inverse d'une exposition à la FTA associée à une faible exposition à la pollution. Il dépasse la somme des deux en cas de coexposition à la FTA et à un niveau élevé de NOx, pour atteindre un écart de + 2,15 kg/m² (1,52-2,77), ce qui évoque un effet synergique (interaction significative ; p = 0,007). L'effet de la coexposition est renforcé (écart moyen de 3 kg/m²) dans la sous-population des 1 514 enfants habitant depuis plus de quatre ans à l'adresse indiquée lors de l'entrée dans la cohorte, exposés

de manière prolongée à un même niveau de pollution de proximité.

Publication analysée : McConnell R, Shen E, Gililand F, *et al.* A longitudinal cohort study of body mass index and childhood exposure to secondhand tobacco smoke and air pollution: The Southern California Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 360-6.

doi: 10.1289/ehp.13070311

Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, États-Unis.

EXPOSITION PRÉNATALE À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET TRAITS AUTISTIQUES : RÉSULTATS EUROPÉENS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016



Les données de quatre cohortes européennes participant au projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) ont été utilisées pour examiner l'influence de l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur la fréquence des traits autistiques mesurés aux âges de 4 à 10 ans. L'absence d'association contredit les résultats d'études conduites aux Etats-Unis.

*Data from four European cohorts participating in the ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) project were used to examine the influence of prenatal exposure to air pollution on the incidence of autistic traits measured between the ages of 4 and 10. The lack of association contradicts the results of studies conducted in the US.*

La population analysée provenait de trois cohortes en population générale (Generation R [Pays-Bas], GASPII [Italie] et INMA [Espagne, régions de Valence, Gipuzkoa et Sabadell]), ainsi que d'un suivi longitudinal d'enfants et d'adolescents suédois (CATSS). Elle s'élevait à 8 079 enfants (62,2 % de la population d'origine) pour lesquels toutes les données nécessaires étaient réunies.

Une précédente étude d'ESCAPE sur la pollution atmosphérique et le poids de naissance ayant montré que l'exposition résidentielle pendant toute la période de la grossesse était fortement corrélée à l'exposition au cours de chacun des trimestres, les auteurs ont considéré l'effet de l'exposition moyenne pendant la totalité de la grossesse. Celle-ci a été estimée par rétro-extrapolation sur la base des concen-

trations prédites, à l'adresse de naissance, par des modèles *land-use regression* spécifiques à chaque zone, appuyés sur des mesures réalisées entre octobre 2008 et mai 2011, alors que les enfants avaient entre 3 et 10 ans. Les oxydes d'azote (totaux [NO_x] et dioxyde d'azote [NO₂]) avaient été mesurés partout (trois campagnes d'échantillonnage de 2 semaines sur une période d'1 an), tandis que les niveaux de particules (PM_{2,5} [concentration massique et absorbance], PM₁₀, PM_{2,5-10}) n'avaient pas été déterminés à Valence et Gipuzkoa.

L'exposition *in utero* la plus faible était celle des enfants de la cohorte suédoise (concentrations médianes : 17,9 µg/m³ pour les NO₂ et 8,4 µg/m³ pour les PM_{2,5}) tandis que la cohorte italienne était la plus exposée (valeur médiane du NO₂ égale à 42,2 µg/m³ et des PM_{2,5} égale à 22,4 µg/m³).

MESURE DES TRAITS AUTISTIQUES

La présence et l'importance des traits autistiques (déficits en termes d'interaction sociale et de communication et comportements répétitifs) avaient été évaluées à l'âge de 4 ans dans la cohorte italienne, entre 4 et 5 ans chez les enfants espagnols, à l'âge de 6 ans aux Pays-Bas et entre les âges de 9 et 12 ans en Suède. S'ils étaient tous validés, les tests neuropsychologiques utilisés étaient néanmoins différents, ce qui constitue une deuxième faiblesse de cette étude, avec les limites de l'évaluation de l'exposition. Deux outils de mesure étaient spécifiques des troubles autistiques,

les deux autres ayant été développés pour un dépistage plus large des troubles du comportement. L'un des tests (focalisé sur les troubles autistiques) était un questionnaire parental administré par un psychologue, les trois autres étaient des questionnaires auto-administrés.

En référence aux seuils de scores définis pour chaque test, les auteurs ont considéré d'une part les cas de troubles du spectre autistique (TSA), d'autre part les enfants *borderline* dont les troubles n'atteignaient pas le niveau nécessaire pour remplir les critères d'un TSA. Ensemble, l'autisme « clinique »

(TSA) et « subclinique » (*borderline*) concernait entre 3,2 % (cohorte suédoise) et 12,3 % (cohorte italienne) des enfants.

La prévalence de l'autisme clinique uniquement allait de 0,7 % (cohorte INMA-Sabadell) à 3,6 % (cohorte néerlandaise).

ABSENCE D'ASSOCIATION AVEC L'EXPOSITION

Pour aucun des polluants, l'exposition prénatale n'est associée aux traits autistiques. Avec le modèle le plus simple (ajustement sur le sexe et l'âge seulement), l'*odds ratio* (OR) d'autisme clinique + subclinique est égal à 1,02 (IC₉₅ : 0,87-1,19) pour une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration du NO₂. Le résultat correspondant avec le modèle le plus complet est 0,95 (IC₉₅ : 0,81-1,10) et tous les OR sont inférieurs à 1, sauf celui des TSA pour une augmentation de 5 µg/m³ des PM_{2,5} (1,01 [0,63-1,63]). Plusieurs caractéristiques maternelles étaient contrôlées dans ce modèle (niveau d'études, pays de naissance, âge à l'accouchement, indice de masse corporelle de pré-grossesse, taille, tabagisme au cours de la grossesse et parité), ainsi que la saison de naissance, le degré d'urbanisation de la ville de naissance, l'âge au moment des tests et l'évaluateur (parents ou psychologue).

Tenant compte des points faibles de l'étude, les auteurs ont réalisé plusieurs analyses de sensibilité (exclusion des cohortes une à une, méta-analyse restreinte aux cohortes dans lesquelles à la fois les NO et les PM avaient été mesurées, cas définis par un score au 90^e percentile quel que soit le test, analyse n'incluant que les enfants n'ayant pas déménagé entre la naissance et l'évaluation comportementale, utilisation de valeurs de concentration des polluants non extrapolées, etc.). Aucune de ces analyses n'indique un effet de l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur la fréquence des traits autistiques.

Ces résultats s'opposent à ceux de six précédentes études de type cas-témoins dans divers échantillons de populations aux États-Unis, qui ont rapporté des associations positives avec l'exposition prénatale ou post-natale (première année de vie) tantôt aux polluants générés par le trafic, aux particules fines ou à des composés métalliques. Toutefois, ces études n'ont pris en compte que les cas de TSA. Par ailleurs, les niveaux de pollution étaient plus élevés. Une composition différente du mélange de polluants, le rendant plus ou moins toxique, pourrait également expliquer des résultats différents.

Publication analysée : Guxens M, Ghassabian A, Gong T, *et al.* Air pollution exposure during pregnancy and childhood autistic traits in four European population-based cohort studies: The Escape Project. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 133-40.

doi: 10.1289/ehp.1408483

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

VARIATIONS À COURT TERME DES NIVEAUX DE DIOXYDE D'AZOTE ET MORTALITÉ À PARIS : INFLUENCE DES NIVEAUX SOCIO-ÉCONOMIQUE ET DE POLLUTION DU QUARTIER

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

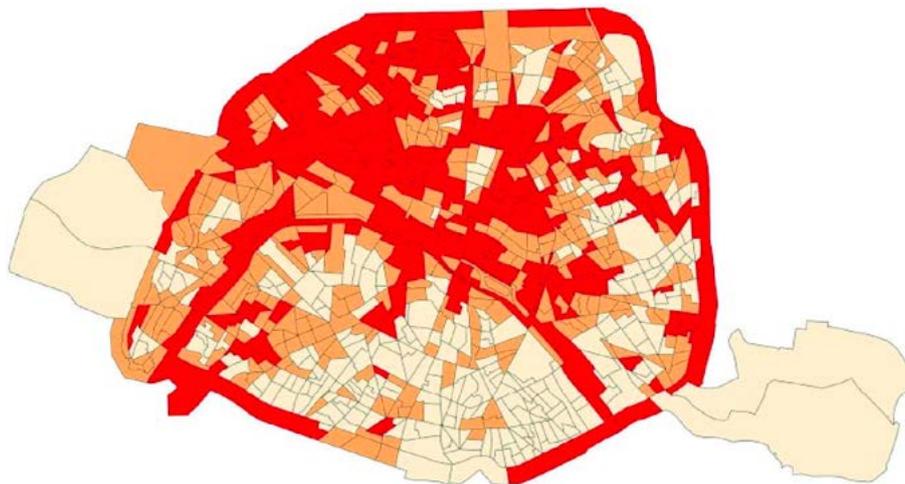
La précarité socio-économique est identifiée dans cette étude parisienne comme un facteur majorant l'effet d'une augmentation des concentrations atmosphériques de dioxyde d'azote sur la mortalité. Les habitants des quartiers défavorisés apparaissent d'autant plus vulnérables qu'ils sont également exposés de manière chronique à une importante pollution atmosphérique ambiante.

This Paris study identifies disadvantaged socioeconomic status as a factor aggravating the effect on mortality of increased nitrogen dioxide levels in the air. Residents of deprived neighborhoods are seen to be more vulnerable as they are also chronically exposed to higher levels of ambient air pollution.

La littérature indique que les populations défavorisées sont plus affectées par la pollution atmosphérique que les populations aisées, d'une part parce qu'elles y sont plus exposées, d'autre part parce que leur état de santé est moins bon. Mais toutes les études n'aboutissent pas à cette conclusion. Certaines ne rapportent pas d'effet modificateur du statut socio-économique sur la mortalité liée à une augmentation du niveau des polluants. La diversité des indicateurs utilisés pour définir ce statut (niveau de revenus ou d'études, caractéristiques du logement, activité professionnelle, etc.) peut expliquer en partie l'hétérogénéité des résultats. Par ailleurs, l'échelle de mesure varie d'une étude à l'autre, le statut socio-économique pouvant être apprécié au niveau individuel ou d'un secteur géographique.

Un autre sujet de questionnement est l'effet de l'exposition à long terme (généralement évalué par des études de cohortes) sur celui de l'exposition à court terme (exploré par des études de séries temporelles ou de type cas-croisé dans lesquelles chaque cas est son propre témoin). Les conséquences sanitaires aiguës d'une élévation du niveau des polluants pourraient varier selon l'importance de la pollution de fond à laquelle la population est exposée de manière chronique.

Cette étude a examiné l'influence du statut socio-économique et de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique sur la mortalité toutes causes liée à l'augmentation à court terme des niveaux de dioxyde d'azote (NO₂) à Paris, une ville qui offre des contrastes à la fois en termes de profils de populations et de pollution ambiante.



COMMENTAIRES

Cette étude passionnante a été très commentée lors des travaux d'élaboration du Plan parisien de santé environnementale (PPSE) que le Conseil de Paris a adopté (à l'unanimité) le 16 décembre 2015. En effet, la réduction des inégalités de santé est le principal axe structurant du PPSE. On comprend dès lors l'importance d'un travail qui montre que sur le territoire parisien, s'il n'existe pas de relation statistique entre les niveaux de fond de la pollution atmosphérique et les niveaux socio-économiques mesurés à l'échelle microgéographique, il en va tout autrement pour la mortalité associée aux variations à court terme des niveaux de pollution. Les hypothèses explicatives de cette relation (différences d'exposition à domicile, pendant les déplacements ou sur le lieu de travail ou différences de capacités de résistance à l'agression expliquées par le niveau de santé générale, lui-même dépendant d'une série de facteurs) sont autant de pistes de travail pour remplir l'engagement du PPSE

à « *comprendre les facteurs de développement d'inégalités de santé à caractère environnemental et mobiliser les politiques publiques au service de leur prévention ou de leur réduction* ». Il est par contre à regretter qu'un travail de cette importance et de cette qualité soit desservi dans l'article original, publié sur le Web, par des erreurs éditoriales : les deux figures de l'article sont inversées (l'image et la légende placées au-dessus du titre de la figure 1 correspondent à la figure 2 et vice-versa) et la légende de la carte représentant la distribution spatiale des catégories socio-économiques comporte une coquille (category au lieu de category). J'ai signalé ces deux points en commentaire le 3 septembre 2015, les auteurs (qui n'y sont pour rien) m'ont indiqué les avoir également signalés à l'éditeur qui n'a toujours pas effectué les modifications nécessaires sur son site à la date de rédaction de ce commentaire.

Georges Salines

MATÉRIEL DE L'ÉTUDE

Les auteurs ont considéré tous les décès survenus entre janvier 2004 et décembre 2009 chez des Parisiens de plus de 35 ans. Cette limite d'âge a été choisie pour minimiser l'inclusion de cas de décès de cause accidentelle, en l'absence d'information mentionnée dans le registre. L'analyse porte sur un nombre total de 79 107 décès, la majorité (65 %) concernant des personnes de plus de 75 ans.

Le NO₂ a été pris comme indicateur de la pollution atmosphérique, principalement d'origine routière. L'association régionale de surveillance de la qualité de l'air AirParif a déterminé par modélisation les concentrations moyennes annuelles (période 2002-2009) pour chacun des 992 îlots regroupés pour l'information statistique (IRIS) que compte la capitale. Ces IRIS constituent de petits territoires (en moyenne 0,11 km² et 2 199 habitants) présentant une bonne homogénéité en termes d'occupation du sol et de profil socio-économique de la population. Le modèle de dispersion utilisé (résolution spatiale de 25 x 25 m) intégrait les émissions industrielles

de polluants atmosphériques, les concentrations mesurées (12 stations parisiennes), les conditions météorologiques, ainsi que des paramètres caractérisant le bâti et le trafic. Trois niveaux d'exposition à long terme ont été établis sur la base des tertiles de concentration du NO₂ : moins de 50,6 µg/m³ (concentration moyenne : 47,48 µg/m³), de 50,6 à 55,8 µg/m³ (moyenne : 53,15 µg/m³) et plus de 55,8 µg/m³ (moyenne : 60,61 µg/m³). Les IRIS inclus dans cette dernière catégorie étaient concentrés au bord du boulevard périphérique et des voies sur berge qui longent la Seine ainsi que dans les quartiers nord-ouest de la capitale.

Un indice composite, propre à Paris, construit à partir des informations recueillies lors du recensement national de 2006 a été utilisé pour classer les IRIS en trois catégories socio-économiques, de la plus privilégiée (environ 20 % de la population) à la plus défavorisée (environ 25 % de la population, principalement en périphérie nord et est, les quartiers les plus favorisés occupant le centre et l'ouest de la capitale).

MORTALITÉ LIÉE AUX ÉPISODES DE POLLUTION

Les auteurs ont examiné l'effet de l'exposition à court terme au NO₂ sur la mortalité avec un décalage de cinq jours selon une approche cas-croisé, en prenant pour jours témoins les mêmes jours de la semaine que celui du décès (par exemple les lundis) au cours du même mois. Le modèle utilisé tenait compte de la température et de l'humidité relative, ainsi que des périodes de vacances et d'épidémie de grippe.

L'excès de risque de mortalité associé à une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration du NO₂ est de 0,94 % (IC95 = 0,08-1,8, $p = 0,03$). Il est plus élevé chez les personnes âgées de 85 ans et plus (+ 1,86 % ; IC95 = 0,5-3,24) que chez les sujets de 35 à 84 ans où il n'est pas significatif (+ 0,36 % ; IC95 = -0,72-1,44). Par ailleurs, l'analyse montre un effet du sexe qui nécessiterait d'être exploré, la surmortalité n'étant observée que chez les hommes (+ 1,75 % [0,51-3] *versus* + 0,22 % [-0,94-1,38] chez les femmes). La précarité socio-économique et l'exposition chronique à la pollution atmosphérique apparaissent toutes deux influencer l'association entre l'exposition à court terme et la mortalité. Une hausse de 10 µg/m³ de la concentration du NO₂ se traduit ainsi par une augmentation de 3,14 % de la mortalité au cours des cinq jours suivants dans la population défavorisée (IC95 = 1,41-4,9), alors qu'elle n'a pas d'impact significatif dans les quartiers privilégiés et intermédiaires. De même, après stratification selon la pollution de fond au NO₂, l'excès de risque de mortalité associé à une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration du NO₂ n'est significatif que dans le groupe des IRIS où la concentration moyenne de NO₂ dépasse 55,8 µg/m³ (+ 1,92 % [0,28- 3,59]).

L'influence conjointe des deux facteurs se matérialise par une augmentation de près de 5 % de la mortalité (+ 4,84 % [1,56-8,24]) dans les quartiers caractérisés à la fois par une concentration élevée de NO₂ et un niveau socio-économique bas. L'importance de la pollution atmosphérique n'est pas liée à la pauvreté du quartier à Paris, la pollution pouvant même être supérieure dans les quartiers les plus riches. La vulnérabilité des populations défavorisées à l'augmentation du niveau de NO₂ ne peut donc pas s'expliquer *a priori* par une inégalité en termes d'exposition. Cette hypothèse ne peut toutefois pas être écartée si l'on considère que l'exposition à la pollution extérieure du quartier de résidence n'est qu'une composante de l'exposition totale, qui dépend aussi de la qualité de l'air du logement, du lieu de travail, du moyen de transport, etc., ainsi que du temps passé dans chacun des micro-environnements quotidiennement fréquentés.

Publication analysée : Deguen S, Petit C, Delbarre A, *et al.* Neighbourhood characteristics and long-term air pollution levels modify the association between the short-term nitrogen dioxide concentrations and all-cause mortality in Paris. *PLoS ONE* 10(7): e0131463.

doi : 10.1371/journal.pone.0131463

École des hautes études en santé publique (EHESP),
Rennes, France.

EXPOSITION AU TRAFIC ET SYNDROME DU BÂTIMENT MALSAIN À PÉKIN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Les résultats de cette enquête auprès d'habitants de Pékin indiquent que l'exposition résidentielle au trafic routier favorise la survenue de symptômes de la liste de ceux du syndrome du bâtiment malsain. Ils engagent à mener des études plus approfondies pour confirmer et mieux estimer l'effet du trafic et de ses composantes bruit et pollution atmosphérique à côté d'autres facteurs, personnels et liés au logement.

The results of this survey of Beijing citizens indicate that residential exposure to road traffic contributes to the onset of symptoms associated with sick building syndrome. They call for more detailed studies to confirm and more accurately estimate the effects of traffic and its accompanying noise and air pollution when added to other personal and housing-related factors.

L'augmentation récente et rapide de l'incidence du syndrome du bâtiment malsain (SBM) en Chine évoque la responsabilité de changements environnementaux et incite à examiner le rôle de l'exposition au trafic routier, qui croît au rythme soutenu de l'urbanisation du pays.

Cette enquête à Pékin est l'un des premiers travaux sur ce sujet.



RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES

L'enquête a été réalisée en marge de la *China, Children, Homes and Health (CCHH) study* à laquelle participent les écoles maternelles de 11 districts de Pékin. Les enseignants ont distribué des questionnaires aux accompagnateurs des enfants et assuré la collecte des retours. Le taux de participation a été de 65 % (5 487 questionnaires). Les répondants étaient majoritairement des femmes (77 %) et les parents des enfants (94 %), sinon leurs grands-parents.

Le questionnaire interrogeait sur la fréquence, au cours des trois derniers mois, de 12 symptômes du SBM : cinq symptômes généraux (fatigue, sensation de tête lourde, maux de tête, vertiges ou nausées, difficultés de concentration), quatre signes d'irritation des muqueuses (nez bouché ou qui coule, démangeaison des yeux, enrouement ou gorge sèche, toux) et trois symptômes cutanés (peau du visage rouge ou sèche, desquamation ou démangeaisons du cuir chevelu ou des oreilles, sécheresse, rougeur ou démangeaisons des

mains). Trois réponses étaient possibles : la plupart du temps, parfois, ou jamais, comptant respectivement pour 2, 1 et 0 points. Trois scores (de symptômes généraux, muqueux et cutanés) ont été établis, la valeur médiane dans la population entière a été déterminée, et les scores individuels ont été classés « bas » s'ils étaient inférieurs à la médiane ou « élevés » s'ils lui étaient supérieurs. La fatigue était le symptôme le plus fréquent (présente la plupart du temps pour 16 % des personnes interrogées et parfois pour 57 %). Respectivement 39,4 %, 35,1 % et 43,4 % des sujets présentaient des scores généraux, muqueux et cutanés élevés.

L'exposition au trafic routier était évaluée par la réponse (oui/non) à la question : « Habitez-vous à moins de 200 m d'une route majeure (autoroute, artère urbaine) ? » La relation entre l'exposition résidentielle au trafic et un score général, muqueux ou cutané élevé a été recherchée par une analyse univariée. L'influence d'autres variables a également été examinée, sur

la base des facteurs de risque de SBM ou des facteurs protecteurs rapportés dans la littérature : le sexe, la génération (parents ou grand-parents), l'exposition à la fumée de tabac environnementale, le statut de propriétaire ou de locataire

du logement, la date de construction de l'immeuble, l'utilisation d'un système de purification de l'air, et la fréquence d'ouverture des fenêtres en hiver.

FACTEURS ASSOCIÉS AU SBM

Le fait de vivre à proximité d'une route majeure apparaît être un facteur de risque de score élevé pour les trois types de symptômes : généraux (*odds ratio* [OR] = 1,40 [IC95 = 1,24-1,59]), muqueux (OR = 1,46 [1,29-1,66]) et cutanés (OR = 1,48 [1,31-1,68]). Les associations sont robustes à l'ajustement sur les autres variables : l'analyse multivariée donne des *odds ratio* égaux à 1,39 (IC95 = 1,21-1,59) pour le score général, 1,48 (1,29-1,70) pour le score muqueux, et 1,42 (1,24-1,63) pour le score cutané.

Un lien entre l'exposition au trafic – à la fois source de pollution de l'air intérieur et de bruit résidentiel – et les symptômes du SBM est plausible. Il nécessite toutefois d'être confirmé par des études dans lesquelles l'exposition est évaluée de manière plus précise et objective, en utilisant par exemple le géocodage des adresses et les bases de données du trafic, à Pékin ou dans d'autres villes chinoises confrontées aux mêmes problèmes liés à l'urbanisation rapide.

Deux autres facteurs de risque, déjà identifiés dans la littérature, sont retrouvés associés aux symptômes du SBM : le sexe féminin et l'exposition à la fumée de tabac. Les associations sont significatives pour les symptômes généraux (OR = 1,44 [1,25-1,65] et 1,13 [1,02-1,25] respectivement) ainsi que pour les symptômes cutanés (OR = 1,38 [1,20-1,58] et 1,20 [1,07-1,33]).

Deux facteurs protecteurs sont mis en évidence : le fait d'être propriétaire de son logement (en accord avec les résultats de précédentes études) et la génération « grands-parents », le risque de score élevé étant diminué pour les trois types de symptômes par rapport à la génération « parents » : OR égaux à 0,37 (IC₉₅ = 0,25-0,54) pour le score général, 0,59 (0,41-0,84) pour le score muqueux, et 0,51 (0,36-0,72) pour le score cutané dans l'analyse multivariée. Les études antérieures n'avaient pas montré d'effet de l'âge, mais le SBM a principalement été étudié chez des personnes en activité professionnelle. Des données plus précises (âge, niveau d'études, de revenus, socioéconomique, statut actif ou retraité, pression psychosociale) seraient nécessaires pour explorer et comprendre l'influence du facteur générationnel.

Concernant les variables propres au logement, l'étude montre une plus forte prévalence de scores de SBM élevés dans les immeubles construits entre 1981 et 2005 par rapport aux immeubles plus récents, ainsi que dans les logements équipés d'un système de purification de l'air. Les personnes souffrant de symptômes de SBM achètent peut-être plus volontiers un tel dispositif, ce que l'enquête ne permet pas d'affirmer, la question de la raison de l'achat n'ayant pas été posée. Une ouverture fréquente (réponse : « toujours ») ou occasionnelle (« parfois ») des fenêtres en hiver réduit le risque par rapport à l'absence d'ouverture des fenêtres (« jamais »). La littérature indique qu'un taux de ventilation faible et des signes d'humidité dans le logement sont des facteurs de risque de SBM. D'un autre côté, l'ouverture des fenêtres laisse entrer les polluants et le bruit générés par le trafic. Son effet nécessite d'être mieux étudié par le recueil de données plus précises sur la fréquence et la durée de l'aération du logement.

Publication analysée : Li L, Adamkiewicz G, Zhang Y, Spengler J, Qu F, Sundell J. Effect of traffic exposure on sick building syndrome symptoms among parents/grandparents of preschool children in Beijing, China. *PLoS ONE* 10(6): e0128767.

doi : 10.1371/journal.pone.0128767

Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, États-Unis.

EXPOSITION AU MERCURE ET RISQUE D'ASTHME CHEZ L'ENFANT D'ÂGE SCOLAIRE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Cette étude coréenne montre une association entre le niveau de la concentration plasmatique de mercure, mesurée à l'âge de 7-8 ans, et le risque d'apparition d'un asthme dans les quatre ans qui suivent. Elle appelle à la réalisation d'autres études dans différentes populations, afin d'explorer le lien entre l'exposition au mercure et l'asthme de l'enfant et de déterminer, le cas échéant, une fenêtre de vulnérabilité.

This Korean study shows an association between blood mercury concentrations, measured in children aged 7-8, and the risk of asthma onset within four years. It calls for further studies of different populations, to explore the possible link between mercury exposure and childhood asthma and to identify any possible window of vulnerability.

Bien que des études toxicologiques aient rapporté des effets du mercure sur le système immunitaire, l'hypothèse qu'une exposition environnementale au mercure, même de faible niveau, puisse favoriser la survenue d'un asthme, n'avait jamais été étudiée auparavant. La relation entre l'exposition au mercure et le risque de manifestations allergiques a fait l'objet de deux études, l'une coréenne, chez des adultes, qui montre une association avec la dermatite atopique, l'autre japonaise, dans une population de 582 paires mères-enfants (âgés de 29 à 39 mois), qui n'indique pas d'association entre le sifflement respiratoire (*wheezing*) ou l'eczéma de l'enfant et la concentration de mercure dans ses cheveux ou dans ceux de sa mère.

Cette étude a inclus une population plus nombreuse d'enfants plus âgés, dont l'exposition au mercure a été estimée par la mesure des concentrations plasmatiques. Elle présente

l'intérêt d'un schéma longitudinal avec une durée de suivi totale de quatre ans et une évaluation intermédiaire, mais elle souffre d'un nombre important de perdus de vue, ce qui a pu introduire un biais de sélection. Les auteurs en ont tenu compte en effectuant une analyse de sensibilité par la méthode des pondérations (dans laquelle les observations des sujets participants sont pondérées en fonction de leur probabilité de participation prédite). Par ailleurs, des erreurs de classement sont possibles, l'asthme étant défini ni par une réponse positive à la question du questionnaire parental : « *Un médecin a-t-il diagnostiqué un asthme chez votre enfant ?* ». Toutefois, la validité des questionnaires dans les études sur l'asthme est jugée raisonnablement bonne, et la couverture santé universelle en République de Corée réduit la possibilité que des enfants asthmatiques ne bénéficient pas de soins médicaux.

POPULATION PARTICIPANTE

La population de départ est celle de la *Children's Health and Environment Research Study*, qui a été conduite entre 2005 et 2010 dans le but d'explorer les relations entre des facteurs environnementaux et les troubles neurodéveloppementaux ainsi que les maladies allergiques chez des enfants d'âge scolaire. Les 5 826 enfants de 7 à 8 ans inclus ont été recrutés dans 33 écoles primaires de 10 villes. Après exclusion des enfants asthmatiques ($n = 963$) et des quelques cas de diabète, trouble du développement et cancer, ainsi que des enfants chez lesquels le mercure plasmatique n'avait pas été mesuré au départ ($n = 502$), la population analysable s'élevait à 4 350 enfants (avec un équilibre entre les deux sexes).

Les antécédents d'asthme chez la mère (2 % des enfants) et le père (2 % également) ont été recueillis *via* le questionnaire administré aux parents, qui rapportait également une exposition *in utero* et postnatale à la fumée de tabac chez respectivement 22 et 32 % des enfants, et la présence d'un chien ou d'un chat dans 29 % des foyers. Les autres covariables prises en compte en tant que facteurs de confusion potentiels ont été le sexe de l'enfant et le niveau d'études de chaque parent, ainsi que, dans des analyses de sensibilité, la ville de recrutement et la fréquence de consommation de poisson, qui était le plus souvent d'une fois par semaine (48 % des enfants) ou de deux à trois fois/semaine (43 %).

À l'entrée, la valeur moyenne du mercure plasmatique était de 2,02 µg/L et sa distribution était la suivante : premier quartile jusqu'à 1,42 µg/L, deuxième quartile jusqu'à 2,17 µg/L et troisième quartile jusqu'à 3,24 µg/L. Les mesures ont été répétées deux ans après (enfants âgés de 9-10 ans) puis de nouveau deux ans plus tard (enfants âgés de 11-12 ans). Les concentrations de mercure aux différents âges étaient bien corrélées (valeurs moyennes respectivement égales à 1,79 et 1,96 µg/L lors des évaluations intermédiaire et finale).

Les auteurs ont examiné l'association entre la concentration plasmatique de mercure à l'âge de 7-8 ans et l'asthme aux âges de 9-10 ans ($n = 3\ 197$ participants, 129 nouveaux cas d'asthme) et de 11-12 ans ($n = 2\ 179$ participants, 191 cas). Ils ont également déterminé l'*odds ratio* (OR) de réponse positive aux deux autres questions du questionnaire parental intéressant l'asthme : « *Votre enfant a-t-il eu une respiration sifflante au cours des 12 derniers mois ?* » et « *Votre enfant a-t-il pris des médicaments contre l'asthme au cours des 12 derniers mois ?* ».

EFFETS SUR LE PROFIL BIOLOGIQUE

Dans l'objectif d'ouvrir des pistes mécanistiques, les auteurs ont également étudié la relation entre la concentration plasmatique de mercure à l'âge de 7-8 ans et différentes variables biologiques à l'âge de 11-12 ans : la numération formule sanguine (NFS), le taux de protéine C-réactive (CRP, marqueur de l'inflammation) et celui des immunoglobulines E (IgE) totales. Cette analyse identifie des associations positives avec le taux de CRP et le pourcentage de polynucléaires neutrophiles segmentés, ainsi qu'une association négative avec le pourcentage de lymphocytes, dans la population des enfants chez lesquels un asthme était apparu au cours du suivi.

Publication analysée : Kim K-N, Bae S, Park HY, Kwon H-J, Hong Y-C. Lowlevel mercury exposure and risk of asthma in schoolage children. *Epidemiology* 2015; 26: 733-9.

doi : 10.1097/EDE.0000000000000351

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, République de Corée.

RISQUE SANITAIRE LIÉ À L'EXPOSITION AU BENZÈNE CHEZ LES EMPLOYÉS DE STATIONS ESSENCE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Cette étude thaïlandaise indique que 15 % des employés de stations essence ont un risque d'effets sanitaires liés à leur exposition au benzène. L'estimation produite à partir du recueil des manifestations toxiques et des résultats d'échantillonnages d'air éclaire d'une manière originale l'évaluation des risques sanitaires de l'exposition professionnelle au benzène, habituellement focalisée sur le risque de cancers.

This Thai study reports that 15% of gas station employees are at risk of the health effects due to benzene exposure. This estimate, based on the collection of toxic manifestations and the results of air samples, sheds new light on the health risk assessment of occupational exposure to benzene, usually focused on risk of cancer.

L'étude a été conduite à Muang Khon Kaen, la capitale de la province de Khon Kaen, au nord-est de la Thaïlande. Du fait de sa situation géographique, cette province représente un axe de communication important entre les pays du Mékong. La tendance à l'augmentation du volume des ventes d'essence qui y est observée d'une année sur l'autre (23 millions de litres en 2014) est appelée à s'accroître avec le développement de la communauté économique de l'Asie du Sud-Est.

L'équipe universitaire signataire de cet article a précédemment montré la présence de benzène (utilisé comme solvant



et additif dans l'essence) dans l'air des stations-service et mis en évidence le manque d'information et de protection des personnes qui y travaillent. Ce nouveau travail visait à estimer le risque d'effets sanitaires liés à leur exposition au benzène.

POPULATION PARTICIPANTE

Au moment de l'étude, l'agglomération de Muang Khon Kaen comptait 98 stations essence qui employaient 686 personnes répondant aux critères d'inclusion (sujets âgés de plus de 18 ans, non-fumeurs, employés à temps plein depuis plus de six mois).

Trois zones ont été considérées : le centre-ville, sa périphérie (où les stations sont principalement localisées le long de l'autoroute menant à Bangkok) et la zone rurale alentour.

Un échantillon représentatif du nombre d'employés de stations-service dans chaque zone a été construit par randomisation : il incluait respectivement 39, 29 et 30 employés des zones urbaine, suburbaine et rurale. Les 98 participants se répartissaient en 50 femmes et 48 hommes, et en 73 pompistes et 25 caissiers. Ils occupaient leur poste actuel depuis six mois à cinq ans et travaillaient entre six et 8 h par jour, six jours par semaine.

SYMPTOMATOLOGIE

Les participants ont été interrogés (questionnaires administrés en face à face) sur les symptômes ressentis pendant ou au décours de leurs journées de travail durant les six derniers mois. Des symptômes appartenant à la liste des effets toxiques du benzène étaient présents chez 68,37 % des sujets. Leur catégorisation en symptômes « légers » (tels que céphalées, sensations vertigineuses, irritations cutanées, de la gorge ou du nez), « modérés » (dont difficultés respira-

toires, douleurs dans la poitrine, fatigue, nausées, vomissements, crampes, vision floue) ou « sévères » (troubles de la conscience, troubles du rythme cardiaque, anémie) montre que la prévalence des symptômes modérés (33,67 %) est plus élevée que celle des symptômes légers (24,49 %), des symptômes sévères pouvant être observés (rapportés par 10,20 % des sujets).

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Le niveau d'exposition au benzène a été estimé à partir de deux données : la fréquence d'exposition, recueillie au cours de l'entretien et répartie en cinq catégories, et les résultats de mesures ponctuelles de la concentration du benzène sur le lieu de travail, réalisées selon la méthode homologuée par la *National Institute of Occupational Safety and Health* (NIOSH 1501 : échantillonneurs actifs personnels, analyse par chromatographie en phase gazeuse). Cinq catégories étaient également prévues, en référence à la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) recommandée par le NIOSH pour une durée de travail de 8 h.

La majorité des sujets se situait dans la catégorie la plus élevée en termes de fréquence d'exposition (exposition continue pendant plus de 4 h par jour : 71,4 % des participants) et dans la catégorie la plus faible en termes de niveau de concentration du benzène dans l'air respiré (inférieur à 10 % de la VLEP : 90,82 % des participants). La prise en compte des deux types de données a abouti à classer 89 sujets (les 25 caissiers et 64 pompistes) dans la catégorie d'exposition nulle, les neuf autres pompistes étant estimés modérément exposés (les catégories d'exposition faible, élevée et très élevée n'incluaient aucun sujet).

SCORE DE RISQUE

Une matrice a été construite à partir des deux paramètres (symptômes et exposition) pour calculer un score de risque d'effets sanitaires allant de 0 (seul niveau considéré acceptable) à 5. Un score de risque nul a été attribué à 83 employés et un score égal à 1 aux 15 autres (11 pompistes et 4 caissiers, soit respectivement 15,13 % et 16 % de la population des employés à ces postes). La prévalence des scores non nuls était plus élevée en centre-ville (18 %) qu'en zones suburbaine (13,8 %) et rurale (13,3 %).

Ces résultats devraient inciter à développer la surveillance sanitaire des employés de stations essence, ainsi que la communication sur les risques de l'exposition au benzène et les moyens de prévention.

Publication analysée : Chaiklieng S, Pimpasaeng C, Thappasaphong S. Benzene exposure at gasoline stations: health risk assessment. *Hum Ecol Risk Assess* 2015; 21: 2213-22.

doi: 10.1080/10807039.2015.1044938

Department of environmental health science, faculty of public health, Khon Kaen University, Thaïlande.

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE : DES NANOPARTICULES DE MAGNÉTITE DÉCOUVERTES DANS LE CERVEAU. QUEL IMPACT SUR NOTRE SANTÉ ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Une équipe pluridisciplinaire de chercheurs britanniques et mexicains a mis en évidence la présence de nanoparticules de magnétite dans des échantillons de cerveaux humains. Ils suggèrent une origine exogène et posent la question du lien avec la maladie d'Alzheimer. Il s'agit là d'une première contribution pour défricher ce vaste champ d'étude, et des travaux complémentaires doivent être conduits pour confirmer ou infirmer ces conclusions.

A multidisciplinary team of British and Mexican researchers has detected magnetite nanoparticles in human brain samples. They suggest endogenous sources and indicate a possible link with Alzheimer's disease. This preliminary contribution prepares the ground for the further work needed in this vast field of study to confirm or contradict these findings.

En juillet 2016, une équipe pluridisciplinaire de chercheurs britanniques (Universités de Lancaster, Oxford, Glasgow, Manchester) et mexicains (Unités de recherche de l'Université de Mexico), a publié l'article *Magnetite pollution nanoparticles in the human brain* sur le site du PNAS (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, journal dont l'Impact factor en 2015 est de 9,4).

Cette équipe a analysé, notamment par magnétométrie et microscopie électronique à très haute résolution, 37 échantillons de cerveaux humains (sept femmes et 30 hommes, âgés de 3 à 92 ans décédés d'accident, et habitant Manchester ou Mexico). Les auteurs n'apportent cependant pas de renseignements quant à la date de décès (récente ? plus éloignée dans le temps ?), l'état clinique de ces personnes préalablement au décès et aux conditions environnementales (mode de vie, profession, statut tabagique, etc.) auxquelles elles ont pu être exposées.

De « nombreuses » nanoparticules de magnétite (un oxyde de fer ferrimagnétique – Fe_3O_4 – également nommé tétraoxyde de trifer) associées à d'autres métaux de transition (comme le platine, le cobalt, le nickel, et possiblement le cuivre) ont été retrouvées dans ces 37 échantillons. Leur morphologie cristalline et leurs caractéristiques sont comparables à celles mettant en jeu de fortes températures de combustion et/ou de friction.

Ces nanoparticules ne pouvant donc être biominéralisées, du fait des températures en jeu, les chercheurs suggèrent une origine exogène, environnementale, liée à l'inhalation de particules en suspension dans l'air ambiant urbain pollué et

une pénétration jusqu'au système nerveux *via* les axones du nerf olfactif. Leur forme arrondie les différencierait des particules de magnétite angulaires, octaédriques endogènes. Joseph Kirschvink [1] a montré, la première fois en 1992, la présence de magnétite dans le cortex cérébral humain, d'origine biogénique, endogène, avec une distribution homogène, et également de maghémite (*de formule $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$*). Si la présence de magnétite dans les cerveaux animaux, notamment des oiseaux, explique leur perception du champ magnétique pour s'orienter dans leur migration, qu'en est-il du cerveau humain ? S'agirait-il d'un marqueur séquentiel de la phylogenèse ? Des travaux ont, par ailleurs, montré une association entre la concentration en particules fines et l'incidence des démences de type Alzheimer, sans que nous sachions quelles sont les caractéristiques qui seraient biologiquement pertinentes.

Sur la base d'études antérieurement publiées (celle de Kirschvink [1] et d'autres publiées dans les années 2000), les auteurs formulent alors l'hypothèse d'une relation entre ces particules de magnétite et l'incidence de la maladie d'Alzheimer. La formation, dans le cortex cérébral de plaques séniles constituées de protéine Bêta-amyloïde associée aux formes ionisées de certains métaux de transition (tels les ions Fe^{2+} , Cu^{2+}), générerait des espèces réactives de l'oxygène (ROS) responsables d'un stress oxydant dommageable pour le cerveau. De plus, la magnétite agirait spécifiquement sur la production de formes toxiques de β -amyloïde.

Cet article a donc abondamment été relayé dans les médias internationaux et français ces dernières semaines, car ses

implications, sous réserve de validation ultérieure, pourraient être importantes.

Cependant, ce travail soulève plusieurs questions.

L'origine environnementale de la magnétite et des autres métaux de transition observés n'est notamment pas démontrée car l'historique d'exposition des cas n'est pas disponible. Plusieurs sources pourraient être en cause. À côté de la pollution atmosphérique liée aux transports (vieillessement des pots catalytiques, des systèmes de freinage, etc.) et à l'activité industrielle (sidérurgie, métallurgie, etc.), les ambiances de travail et l'air intérieur ne sont pas exempts de ces particules retrouvées par exemple dans la poudre des toners d'imprimantes, ou lors d'activités de bricolage, de chauffage, de cuisson.

Les particules de taille nanométrique ne sont pas mesurées en routine par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air, quel que soit le pays car cela requiert une métrologie fine et coûteuse. Il en va de même de la mesure des particules magnétiques, qui doit être réalisée dans des conditions exemptes de toute contamination magnétique extérieure. Pourtant, certains travaux récents s'y intéressent et montrent que les PM₁₀ en suspension dans l'air ambiant urbain, et dans certains milieux d'exposition (enceintes ferroviaires souterraines notamment, en lien avec les systèmes de freinage[2]) sont riches en oxydes de fer.

Restent plusieurs questions en suspens :

- Comment passer de l'échelle micrométrique des PM₁₀ de l'air ambiant, à l'échelle nanométrique des particules retrouvées dans le cortex cérébral par les auteurs de ce travail, et quels sont les processus impliqués ?
- Le dépôt ou même la seule présence de ces nanoparticules exogènes de magnétite dans d'autres organes, tels le cœur, le foie (organe d'élimination) ou les poumons (organes impactés par la pollution particulaire) n'ont pas été investigués dans la présente étude.
- Ces particules magnétiques ont-elles sur ces organes une action délétère ?
- Le fer, minéral essentiel à l'organisme humain, tient un rôle capital dans de nombreuses fonctions biologiques. La présence de magnétite « endogène » dans le cerveau humain, retrouvée également dans certaines espèces animales (poissons, oiseaux, etc.), n'entraîne pas l'apparition de troubles neurologiques.

- La translocation le long du nerf olfactif, à travers la lame criblée de l'ethmoïde, par des particules de l'ordre du nanomètre a été investiguée et publiée (principalement sur des populations animales – singes, rats[3]). Concernant les particules ultrafines de la pollution atmosphérique, cette possibilité de passage vers le cortex cérébral humain est encore discutée, et les mécanismes exacts mis en jeu sont toujours à l'étude.
- Enfin, l'implication des polluants atmosphériques dans l'apparition et le développement des pathologies neurodégénératives est un sujet d'intérêt croissant [4] mais les polluants et les mécanismes impliqués, les possibles « effets cocktail » des expositions multiples justifient un effort de recherche.

L'article de Maher *et al.* contribue à défricher ce vaste champ d'étude, mais des travaux complémentaires doivent être conduits pour confirmer ou infirmer ses conclusions.

Gaëlle Guillosoy, Jacques Lambrozo, Paul Tossa

[1] Kirschvink J.L., Kobayashi-Kirschvink A., Woodford B.J. Magnetite biomineralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:7683-7687.

[2] Anses. *Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterraines et risques sanitaires associés chez les travailleurs. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective*. Septembre 2015. Anses : 2015.

[3] Elder A., Gelein R., Silva V. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1172-1178. 8

[4] Inserm. *Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Editions Inserm, 2007.

Publication analysée : Maher BA, Ahmed IL, Karloukovski V, *et al.* Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 (39) : 10797–801.

doi: 10.1073/pnas.1605941113

MOISSISSURES ET HABITAT

Fabien Squinazi*

* Ancien directeur du Laboratoire d'hygiène de la Ville de Paris (LHVP), Paris

Les rapports internationaux font état d'au moins 20 % de logements concernés par la présence de moisissures. Leur caractérisation a bénéficié de technologies récentes : prélèvements d'air et de poussières assurant une meilleure représentativité de la contamination aérienne et de l'exposition des personnes, détection de métabolites primaires ou secondaires, analyses de biologie moléculaire, nécessitant ainsi de développer une stratégie d'investigation selon les objectifs visés. La présence observée de moisissures dans les pièces à vivre et l'odeur de moisi sont associées chez le jeune enfant au développement de l'asthme et à l'aggravation des symptômes respiratoires. L'incidence de l'asthme est augmentée chez les adultes exposés dans des bâtiments professionnels avec d'importants dégâts des eaux. Une association a été établie entre l'exposition aux moisissures visibles et le risque de rhinite allergique. Des premières données suggèrent une association entre l'exposition de longue durée aux moisissures (> 2 ans) des enfants dès la petite enfance et l'altération de la fonction cognitive. Les sources à l'origine de développements de moisissures doivent être prévenues ou corrigées, notamment vis-à-vis des populations les plus à risque, surexposées ou présentant une sensibilité aux contaminants fongiques aériens.

L'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) a détecté la présence de moisissures dans 16 % des logements, lors de sa campagne nationale sur 567 logements représentatifs du parc immobilier métropolitain (2003-2005) [1]. Cette proportion est de 32 % lorsqu'on utilise différents traceurs de composés organiques volatils d'origine microbienne (COVm), selon l'indice de contamination fongique développé par le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB). La présence de moisissures a été détectée dans 5 % des 878 salles investiguées, lors de la campagne menée dans les 310 écoles et crèches par le ministère de l'environnement, entre 2009 et 2011.

Globalement, les différents rapports internationaux convergent vers une proportion d'au moins 20 % de logements concernés par la présence de moisissures et associent les problèmes d'humidité comme l'un des principaux facteurs de développement fongique [2].

Le rapport d'expertise collective de l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) sur les moisissures dans le bâti, publié en juin 2016 [2], traite des quatre volets suivants sur saisine de la direction générale de la prévention des risques et de la Direction générale de la santé :

- connaissance des effets sur la santé liés aux moisissures ;
- état de l'art des méthodes de mesure des moisissures dans l'air intérieur, les poussières déposées au sol et les matériaux ;
- appréciation des bâtiments concernés ;
- appréciation des populations exposées et/ou à risque.

Les quatre points suivants ont ainsi fait l'objet d'actualisations récentes.

Caractérisation des expositions aux moisissures dans les environnements intérieurs

Diverses méthodes sont proposées pour appréhender l'exposition aux moisissures dans les environnements intérieurs, ce qui souligne le manque de consensus dans ce domaine. Les développements récents concernent essentiellement les prélèvements d'air (biocollecteurs cycloniques et capteurs individuels) et les prélèvements de poussières sédimentées (aspiration standardisée et capteur électrostatique). Ces développements techniques ont pour objectif d'obtenir une représentativité de la contamination réelle des environnements et de l'exposition des personnes, et de permettre une batterie d'analyses.

Les analyses culturales restent d'actualité car elles font référence pour l'identification des moisissures, bien qu'il puisse exister une compétition entre les espèces cultivables sur la boîte de gélose. Elles nécessitent plusieurs milieux de culture, incubés à différentes températures et analysés à différents temps, afin d'augmenter la gamme des moisissures détectées, ainsi qu'une expertise pour l'identification morphologique des espèces. Des développements méthodologiques récents permettent d'identifier des souches isolées des cultures. Le facteur limitant actuel reste la disponibilité et la qualité des bases de données concernant les espèces de l'environnement, mais qui devrait se réduire avec l'incrémentation régulière des banques de données.

Les méthodes de la biologie moléculaire utilisées directement sur les prélèvements environnementaux ont l'avantage de mettre en évidence les espèces non cultivables et les cellules mortes non revivifiables mais potentiellement allergisantes. Les méthodes de dosage de métabolites¹ primaires (ergostérol, glucanes) ou secondaires (COV_m²) ne distinguent pas les espèces fongiques et nécessitent d'être accompagnées d'une analyse d'identification fongique.

La réalisation de prélèvements d'air, de surface et de matériaux a fait l'objet de normes récentes NF ISO [3-6], dont une norme spécifique à la stratégie d'échantillonnage [7]. L'analyse des moisissures par culture a fait aussi l'objet d'une norme NF ISO [8]. Ceci devrait harmoniser les méthodes et faciliter l'agrégation et la comparaison des données produites par la communauté scientifique au niveau international.

En considérant l'ensemble des méthodes de prélèvements et d'analyse proposées aujourd'hui, il s'avère nécessaire de bien distinguer les objectifs des investigations environnementales dans l'habitat : caractérisation de l'habitat (moisissures visibles, anomalies structurelles ou non, humidité des matériaux), recherche d'effets potentiels sur la santé, quantification et identification des espèces de moisissures pour un problème de santé (orientation médicale d'une pathologie diagnostiquée), surveillance d'actions correctives, etc.

Recommandations de l'Anses

L'observation de l'étendue des surfaces moisies cumulées au niveau des pièces à vivre permet de déclencher les actions suivantes :

- < 0,2 m² (3 feuilles A4) : niveau faible de contamination – nettoyage par le particulier (sauf pour les personnes atteintes de pathologies respiratoires chroniques et immunodéprimées) ;
- 0,2 – 3 m² : niveau moyen de contamination – intervention par le particulier ou de préférence par un professionnel du bâtiment, avec respect de mesures de protection ;
- > 3 m² : critères d'insalubrité – niveau élevé de contamination – intervention par un professionnel labélisé pour la remédiation.

Une concentration en flore fongique supérieure à 1000 UFC¹.m⁻³ nécessite une recherche des causes et une intervention par un professionnel labélisé pour la remédiation.

1 Composés issus du métabolisme.

2 Composés organiques volatils d'origine microbienne.

Effets sur la santé liés aux moisissures

L'analyse des études épidémiologiques sur la relation entre l'exposition aux moisissures dans l'environnement intérieur et les effets sur la santé montre les points suivants.

Asthme

Chez le jeune enfant, les études indiquent que la présence observée de moisissures dans les pièces à vivre et l'odeur de moisi, étudiée conjointement ou non avec l'humidité est associée au développement de l'asthme (étude de cohorte de naissance, asthme incident, méta-analyses). Cette relation est plus élevée chez l'enfant dont l'un des parents a des symptômes d'atopie³. En revanche, les résultats des études mesurant directement les différentes espèces ou les métabolites ne permettent pas de conclure quant à une association entre une exposition quantitative aux moisissures et la survenue de l'asthme.

L'exposition aux moisissures, et notamment l'exposition à *Penicillium*, est associée à une augmentation de l'activité et à un mauvais contrôle de la maladie asthmatique chez l'enfant, et ce quel que soit le niveau de gravité de l'asthme des enfants à l'inclusion dans l'étude et la sensibilisation ou non aux moisissures.

En population générale, il n'est pas possible de conclure à l'effet propre des moisissures vis-à-vis de l'incidence de l'asthme par rapport aux autres facteurs liés à l'humidité dans les logements (trop peu d'études longitudinales⁴ et résultats insuffisamment cohérents). Chez l'adulte en milieu de travail, les études, menées dans des pays nordiques ou dans des établissements ayant connu des dégâts des eaux importants aux États-Unis, indiquent l'existence de relations entre l'exposition aux moisissures et l'incidence de l'asthme. En France, les données d'exposition sont peu nombreuses dans les locaux professionnels.

Rhinite allergique

Les études transversales, qui utilisent des indicateurs d'exposition portant spécifiquement sur les moisissures, indiquent clairement une augmentation du risque de rhinite chez les personnes exposées aux moisissures. Les quelques études longitudinales, portant sur l'exposition « aux moisissures et/ou à l'humidité », ne permettent pas de conclure à la présence ou à l'absence d'une augmentation du risque de rhinite. Certaines études font même état d'une diminution du risque de rhinite liée à l'exposition à certains composants dérivés des moisissures chez l'enfant.

Autres pathologies

Il n'est pas possible de conclure à une association ou à l'absence d'association entre humidité/moisissures et syndrome du bâtiment malsain⁵. Les résultats issus de rares études longitudinales sont hétérogènes voire contradictoires, probablement en partie de l'hétérogénéité des populations et de la symptomatologie incluses dans les analyses, mais aussi en raison des analyses réalisées.

Les études mettent en évidence chez l'enfant une association entre des expositions de longue durée (supérieures à 2 ans) aux moisissures dès la petite enfance et l'altération de la fonction cognitive définie par le Quotient Intellectuel et les troubles du comportement.

3 Prédilection au développement d'allergie.

4 Suivi sur le long terme.

5 Combinaison de symptômes ou de maladies non expliquées chez les occupants d'un immeuble.

Recommandations de l'Anses

- Les études épidémiologiques longitudinales permettant d'analyser la survenue d'effets sur la santé devraient intégrer un volet sur la qualité du logement (présence de moisissures visibles) et être accompagnées de mesures caractérisant les différents niveaux d'exposition ainsi que l'identification des espèces fongiques.
- La réalisation d'études interventionnelles est aussi nécessaire pour évaluer l'intérêt et l'efficacité de travaux de remédiation avec des marqueurs de santé.
- Des études de toxicologie devraient permettre de déterminer l'implication des différentes espèces fongiques et de leurs composants (spores, mycotoxines, allergènes, COVm), étudiés seuls ou en mélange, présents dans l'air ou dans les poussières de logements contaminés par les moisissures.
- Des enquêtes devraient être menées sur les conséquences d'une exposition spécifique aux moisissures en matière de santé mentale et d'isolement social, ainsi que d'impact sur les représentations de soi et de santé, notamment pour les populations en situation de précarité énergétique et sur l'usage du logement et des dispositifs existants.

Populations à risque

Les résultats des recherches montrent que les groupes d'individus les plus à risque d'effets sanitaires par rapport à la problématique des moisissures dans les environnements intérieurs sont :

- les individus présentant un risque de surexposition de par leurs caractéristiques socio-économiques : précarité énergétique du ménage, logement en sur-occupation, conditions de logement dégradées ;
- les individus présentant une sensibilité proprement dite aux aérobiocontaminants fongiques : nourrissons et enfants, personnes âgées, sujets atopiques ou présentant un autre type d'hypersensibilité, enfants asthmatiques, sujets atteints de mucoviscidose ou de BPCO⁶, patients immunodéprimés de retour à domicile.

Recommandations de l'Anses

Compte-tenu des enjeux de santé publique liés à l'exposition aux moisissures dans le bâti (logements et lieux accueillant du public) :

- les populations à risque exposées aux moisissures devraient être intégrées dans la procédure d'insalubrité, avec un délai ajusté pour la prescription de travaux et une substitution en cas de défaillance des propriétaires ;
- les professionnels de santé et les acteurs sociaux devraient être sensibilisés sur leurs implications dans le signalement et la prise en charge du risque fongique pour les populations à risque ;
- des modalités de signalement, d'évaluation de la situation et d'action sont proposées pour la prévention de la santé au travail.

Bâtiments : développement des moisissures, prévention et remédiation

Les sources à l'origine de la présence de moisissures peuvent être rattachées directement au bâti (fuites sur la plomberie, vides sanitaires non ventilés, matériaux de construction endommagés, infiltration d'eau de pluie, inondations, propaga-

6 Bronchopneumopathie chronique obstructive.

tion de contaminants par le système de chauffage, ventilation et climatisation), ou alors à l'occupation qui en est faite par les habitants (manque de ventilation, chauffage insuffisant, augmentation de l'humidité, sources d'humidité internes). Elles doivent être prévenues ou corrigées pour éviter la contamination fongique.

Des niveaux excessifs d'eau dans les matériaux peuvent conduire à des développements de moisissures ; toutefois la croissance des espèces fongiques dépend de la disponibilité en eau des matériaux (Aw) [9]. La dispersion des spores fongiques est déterminée par l'humidité ambiante et par d'autres facteurs liés à l'espèce fongique en cause, comme le caractère humide ou sec des parois des moisissures, la structure des spores ou leur position dans la colonie.

La mise en place d'une décontamination des matériaux nécessite d'opérer dans un cadre sécurisé pour les occupants (éloignement des personnes à risque) et pour les personnes qui interviennent sur les surfaces contaminées (équipements de protection individuelle). Lorsqu'il s'agit de zones contaminées de grande étendue, les surfaces sont recouvertes provisoirement d'une bâche en plastique scellée à l'aide de ruban adhésif, afin de contenir éléments fongiques, débris et poussières contaminés. Le lieu des travaux est confiné, notamment en obturant le bas des portes détalonnées et les bouches de ventilation. L'utilisation d'un détergent est recommandée (voire une solution chlorée avec toutes les précautions nécessaires). À l'issue de l'opération de décontamination, la zone de travail est dépoussiérée avec un aspirateur équipé d'un filtre HEPA (Haute efficacité pour particules aériennes). Les matériaux poreux (panneaux de gypse, plaques de plâtre, dalles de plafond, isolants, etc.) doivent être retirés et éliminés s'ils comportent plus qu'une petite surface contaminée.

Recommandations de l'Anses

Afin de prévenir le développement des moisissures :

- les professionnels du bâtiment devraient être sensibilisés lors de la construction de nouveaux bâtiments, de la rénovation ou de la remédiation de bâtiments existants, dans le double objectif de protéger la santé des personnes et de préserver la durabilité du bâti ;
- les propriétaires occupants et les occupants devraient bénéficier d'informations sur la gestion des bâtiments (cahier d'entretien et de maintenance) et l'utilisation et l'entretien de la ventilation (fascicule d'informations) ;
- le public devrait bénéficier d'un conseil technique sur le logement mis en place par les municipalités ;
- le contrôle de la ventilation et de l'humidité relative par mesure in situ en phase habitée devrait être intégré dans la prochaine réglementation thermique (RT 2020) ;
- les certificats énergétiques des transactions immobilières devraient être complétés par une déclaration concernant la ventilation, le taux d'hygrométrie des matériaux constitutifs du bâti ;
- un contrôle a minima quinquennal de l'efficacité des systèmes de ventilation devrait être rendu obligatoire ;
- le diagnostic de l'habitat et l'identification des causes (ponctuelles et structurelles) de la contamination ainsi que le contrôle des bâtiments neufs ou rénovés devraient être réalisés par un expert certifié ou labélisé, après formation nationale obligatoire ;
- l'évaluation de la vulnérabilité des matériaux de construction garantis sans additifs à activité antifongique, avant mise sur le marché devrait faire l'objet d'un étiquetage obligatoire.

D'une manière générale, le niveau de connaissances vis-à-vis de la problématique des moisissures des différents professionnels impliqués dans la prévention des contaminations fongiques (domaines de la construction, de la rénovation et de la remédiation) et/ou dans la prise en charge des risques pour les populations exposées (professionnels de santé, acteurs sociaux et PMI pour le signalement ; professionnels chargés d'apprécier la contamination) est un facteur clé pour la réduction de l'exposition aux moisissures et des effets sanitaires associés.

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

Références

1. Site de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur.
2. ANSES (2016) Moisissures dans le bâti.
Agence nationale de sécurité sanitaire – Alimentation, environnement, travail, 344 p.
3. NORME NF ISO 16000-16 : *Air intérieur – Partie 16 : Détection et dénombrement des moisissures – Échantillonnage par filtration* (2009).
4. NORME NF ISO 16000-18 : *Air intérieur – Partie 18 : Détection et dénombrement des moisissures – Échantillonnage par impaction* (2011).
5. NORME NF ISO 16000-20 : *Air intérieur – Partie 20 : Détection et dénombrement des moisissures – Détection du nombre total de spores* (2015).
6. NORME NF ISO 16000-18 : *Air intérieur – Partie 21 : Détection et dénombrement des moisissures – Échantillonnage à partir de matériaux* (2014).
7. NORME NF ISO 16000-19 : *Air intérieur – Partie 19 : Détection et dénombrement des moisissures – Stratégie d'échantillonnage des moisissures* (2014).
8. NORME NF ISO 16000-17 : *Air intérieur – Partie 17 : Détection et dénombrement des moisissures – Méthode par culture* (2009).
9. CSHPF. Contaminations fongiques en milieux intérieurs. Diagnostic, effets sur la santé respiratoire, conduites à tenir. Rapport du GT « Moisissures dans l'habitat ». Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2006 ; 101 p.

EXPOSITION CHIMIQUE ET LYMPHOME NON HODGKINIEN : EFFET D'UN MÉLANGE DE POLLUANTS DOMESTIQUES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 3 – Mai-Juin 2016

Une méthode d'analyse statistique plus adaptée que la régression linéaire classique pour examiner l'effet d'un mélange de substances parfois fortement corrélées entre elle a été employée dans cette étude. Ses résultats indiquent une association entre l'exposition à un mélange de polluants de la poussière domestique et le risque de lymphome non hodgkinien et pointent la responsabilité de certains composés en particulier.

This study used a statistical analysis method more appropriate than traditional linear regression to examine the effect of a mixture of complexly and sometimes strongly correlated substances. The results show an association between exposure to a combination of pollutants in house dust and the risk of non-Hodgkin lymphoma and implicate certain specific combinations.

Les connaissances sur le lien entre l'exposition environnementale à des substances chimiques et le risque de lymphome non hodgkinien (LNH) proviennent d'études ayant généralement considéré une seule substance ou l'exposition totale aux composés d'une même famille chimique, comme les polychlorobiphényles (PCB). Dans les études qui se sont intéressées à l'exposition conjointe à plusieurs polluants, leurs effets ont été estimés séparément à l'aide de modèles de régression linéaires habituels, ce qui ne rend pas compte des corrélations et interactions possibles entre les différentes substances d'un mélange. Un modèle de régression non linéaire combiné à une nouvelle approche *weighted quantile sum* (WQS) a été utilisé pour cette étude cas-témoins aux États-Unis, afin d'analyser l'effet de l'exposition à un mélange de 27 polluants de la poussière domestique (cinq PCB, sept hydrocarbures aromatiques polycycliques [HAP] et 15 pesticides). Cette méthode a précédemment montré son intérêt dans des situations de colinéarité statistique entre

variables prédictives. Elle permet de construire un indice WQS représentant le mélange qui tient compte du niveau de concentration des différents composants, et d'estimer le poids de chacun dans l'effet observé par une technique de ré-échantillonnage (*bootstrap*) qui fait émerger les composants les plus importants (« *bad actors* »). L'une des limites de la régression WQS est qu'elle ne peut pas mettre en évidence d'éventuelles associations négatives au sein du mélange. La somme des poids individuels doit être égale à 1 et chacun ne peut être inférieur à 0, qui est le score minimal attribué à l'étape de pondération sur le quantile (quartile dans cette étude) lorsque la concentration de la substance se situe dans le premier segment de la distribution dans la population totale. L'exposition et le risque étant contraints d'évoluer dans la même direction, la régression WQS peut tout au plus attribuer un poids quasi nul à une substance qui serait en réalité protectrice.

POPULATION ET MATÉRIEL DE L'ÉTUDE

L'association entre l'exposition au mélange considéré et le risque de LNH a été examinée dans une population de 1 180 sujets, dont 672 cas et 508 témoins. Les cas, âgés de 20 à 74 ans, dont le diagnostic de LNH avait été posé entre juillet 1998 et juin 2000, provenaient de quatre centres nationaux de lutte contre le cancer (État de l'Iowa, comté de Los Angeles, agglomérations de Détroit et Seattle). Les témoins, appariés aux cas sur le sexe, l'âge, l'origine ethnique et le site

investigateur, avaient été recrutés parmi les bénéficiaires des programmes Medicare et Medicaid ou dans la population générale pour les personnes de moins de 65 ans (méthode d'échantillonnage par appel téléphonique aléatoire). Cette population finale était issue d'une population éligible beaucoup plus nombreuse (1 728 cas et 2 046 témoins) dans laquelle les taux de participation avaient été respectivement de 76 et 52 %. L'ensemble des participants avait été inter-

rogé à domicile (questions sociodémographiques, sur l'habitat, l'utilisation de pesticides et les histoires résidentielle et professionnelle), mais la collecte de la poussière (prélevée dans les sacs des aspirateurs) n'avait été effectuée que si au moins la moitié des tapis ou moquettes était en place depuis plus de 5 ans, afin de mieux refléter l'exposition chronique. Les niveaux de concentration des HAP (benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, chrysène, dibenzo[ah]anthracène et indéno[1,2,3-cd]pyrène) étaient étroitement corrélés (coefficient « *r* » de Spearman allant de 0,87 à 0,96). Les corrélations entre PCB (congénères 105, 138, 153, 170 et 180) étaient également toutes significatives (*r* compris entre 0,69 et 0,91). Elles étaient plus faibles entre les pesticides et entre les trois groupes de substances. Les concentrations médianes de PCB étaient

similaires dans les quatre sites, mais celles des HAP et des pesticides variaient considérablement d'un site à l'autre. Les niveaux des sept HAP étaient plus élevés à Détroit qu'ailleurs, tandis que les concentrations de plusieurs pesticides étaient particulièrement importantes dans l'Iowa (carbaryl, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique [2,4-D], méthoxychlor et dicamba) et le comté de Los Angeles (g-chlordane, trans-perméthrine, diazinon, propoxur). Tenant compte de ces différences régionales, l'analyse principale dans la population totale a été complétée par des analyses spécifiques à chaque site, avec des indices WQS construits en référence à la distribution des concentrations dans les populations de Détroit (*n* = 202), Seattle (*n* = 346), l'Iowa (*n* = 340) et Los Angeles (*n* = 292). Toutes les analyses ont été ajustées sur le sexe, l'âge, l'origine ethnique et le niveau d'études.

RÉSULTATS

L'indice WQS est associé au LNH dans la population totale (*odds ratio* [OR] égal à 1,30 [IC95 : 1,08-1,56] pour une augmentation d'un quartile), ainsi qu'à Détroit (OR = 1,71 [1,02- 2,92]), Los Angeles (OR = 1,44 [1-2,08]) et dans l'Iowa (OR = 1,76 [1,23-2,53]). L'association n'est pas statistiquement significative à Seattle (OR = 1,39 [0,97-1,99]).

L'analyse principale suggère la responsabilité particulière du PCB 180 et du propoxur (insecticide de la famille des carbamates) dont les poids respectifs sont estimés à 0,32 et 0,17 (si les 27 substances du mélange « comptaient » à parts égales, le poids de chacune serait de 0,037). Ces deux substances ressortent également à Seattle (poids du propoxur = 0,16 et poids du PCB 180 = 0,14, comme celui du DDE, métabolite du DDT [dichlorodiphényltrichloréthane]). À Détroit, l'association entre l'exposition au mélange et le risque de LNH apparaît portée par les PCB 180 (poids = 0,18) et 170 (0,17), ainsi que par le méthoxychlor (0,12). Dans l'Iowa, les substances les plus importantes sont le propoxur (0,30) et trois pesticides (g-chlordane [0,12], phénylphénol et DDE [0,11]). À Los Angeles, les substances identifiées comme les plus importantes sont le benzo[k]fluoranthène (poids = 0,30), le PCB 153 (0,12) et le 2,4-D (0,11).

Ces résultats sont partiellement cohérents avec ceux d'analyses complémentaires classiques « substance par substance ». Ainsi, dans la population totale, l'OR de LNH dans le dernier quartile de concentration du PCB 180 (comparativement au premier) est égal à 1,55 (IC95 : 1,11-2,17). En revanche, l'association avec le propoxur (identifié comme un composant important du mélange par la régression WQS) n'est pas significative (OR = 1,27 [0,9-1,79]). Les substances paraissant diminuer le risque de LNH dans l'analyse classique, comme le diazinon (OR = 0,79 [0,56-1,1]), le dicamba (OR = 0,74 [0,53-1,04]) et le chrysène (OR = 0,79 [0,53-1,17]) sont généralement identifiées comme ayant un poids négligeable (< 0,005) par la régression WQS.

Publication analysée : Czarnota J, Gennings G, Colt JS, *et al.* Analysis of environmental chemical mixtures and non-Hodgkin lymphoma risk in the NCI-SEER NHL Study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 965-70.

doi: 10.1289/ehp.1408630

Department of Biostatistics, School of Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, États-Unis.

EAU POTABLE ET SANTÉ : RÉGLEMENTATION ET GESTION DES CONTAMINANTS ÉMERGENTS

*Claude Casellas, Hélène Fenet**

* Professeurs Environnement-Santé
Publique
UMR HydroSciences Montpellier
Université de Montpellier

Bien que l'eau du robinet soit bien contrôlée en Europe, les questions concernant sa qualité par rapport à la réglementation en vigueur restent pertinentes par rapport à des échelles spatiales et temporelles définies. La réglementation tient compte d'environ 80 paramètres et les questions concernant des contaminants dits « émergents » restent posées. Les changements globaux (forte anthropisation et changements climatiques) devraient être anticipés pour assurer une vision prospective qui sera nécessaire même dans des régions de l'Europe.

Dans cette analyse, nous abordons la qualité de l'eau au regard de la réglementation et les approches européenne et française de prise en compte des contaminants émergents.

Les exigences réglementaires sont définies par des valeurs limites ou des références de qualité fixées en application des directives européennes. Celles-ci s'appuient sur les préconisations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) fondées sur la concentration d'une substance dans l'eau qui, dans l'état des connaissances actuelles, ne présente pas de risque significatif pour la santé d'une personne qui consommerait cette eau pendant toute sa vie. Pour les pesticides, le choix de valeurs plus faibles est fondé sur le souhait de ne pas en trouver dans les eaux en s'appuyant sur les limites analytiques qui étaient accessibles dans les années 1970. Ainsi, il peut y avoir des différences importantes avec les législations d'autres pays tels que le Canada ou les États-Unis pour lesquels la fixation des valeurs limites a été faite en référence à la démarche de l'OMS visant à prévenir un niveau de risque donné.

En France, une analyse des situations de non-conformité à la réglementation montre certains territoires vulnérables, il s'agit souvent de très petites unités de distribution qui, à titre d'exemple, sont situées en zones de montagne pour la vulnérabilité microbiologique ou en zone agricole pour les pesticides. Les périodes de dépassement des limites de qualité sont également spécifiques. Un rapport détaillé du HCSP [1] décrit ces situations et les actions à privilégier pour assurer une qualité de l'eau respectant la réglementation sur tous les territoires et tout au long de l'année. Une base de données (SISE-Eaux) gérée par le Ministère chargé de la santé permet une analyse fine de ces situations.

Cette base de données est également utilisée pour enrichir les connaissances sur des contaminants non réglementés qui sont considérés comme des « contaminants émergents ». Le terme « contaminants émergents » s'applique, dans la présente analyse, aux substances chimiques dont la recherche dans les eaux n'est pas réglementée et concerne généralement des contaminants ubiquitaires. Des substances considérées comme contaminants émergents comme par exemple les résidus de médicaments non réglementés font l'objet de nombreuses études et rapports. Ils sont considérés comme une préoccupation environnementale et sanitaire et c'est à ce titre qu'ils sont pris en compte dans des actions à mener dans le

Plan national santé environnement et dans le Plan national sur les micropolluants. Une étude sur l'épistémologie du terme « contaminants émergents » [2] ayant porté sur 143 000 publications montre qu'il faut en moyenne 14 ans ($14,1 \pm 3,6$) pour qu'un contaminant émerge et environ le même nombre d'années ($14,5 \pm 4,5$ ans) pour être pris en compte ou non, et que la réglementation est un des instruments pour la gestion de cette émergence.

Concernant plus généralement l'occurrence de polluants émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine, une note d'appui scientifique et technique [3] a été réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) afin d'aider à l'identification de substances chimiques ubiquitaires dans les milieux hydriques et susceptibles de présenter un enjeu sanitaire. Dans cette note, l'Anses identifie plusieurs contaminants émergents pour lesquels des besoins d'approfondissements de connaissances et des poursuites d'étude sont nécessaires comme les résidus de médicaments, des substances N-nitrosées ou perfluorées, les perchlorates mais également des formes chimiques de certains métaux comme le chrome VI.

La réglementation fixe des limites pour des paramètres définis principalement en fonction de l'avancée des connaissances sur leurs effets sanitaires sans tenir compte d'interactions ou de synergies potentielles ; les différents travaux de recherche sur les contaminants émergents approfondissent ces questions par l'étude des métabolites ou produits de transformation présents dans les eaux [4]. En ce qui concerne les pesticides, les règles adoptées au niveau européen définissent comme métabolites pertinents ceux qui représentent plus de 5 % de la molécule mère et qui sont susceptibles d'induire la même activité biologique que la molécule mère ou d'avoir des propriétés toxicologiques pouvant être considérées comme significatives. Une analyse récente [5] souligne l'adéquation de l'approche européenne pour les métabolites pertinents et propose une approche de seuil de préoccupation toxicologique (*Threshold of Toxicological Concern* [TTC]) pour ce qui est considéré comme métabolites non-pertinents afin de garantir une prise en compte de l'ensemble des molécules parentes. Cette démarche a également été proposée en France pour les résidus de médicaments dans les eaux [6]. L'approche TTC a été développée pour évaluer de manière qualitative le risque associé à des substances en faible concentration et pour lesquelles il n'existe pas de valeurs toxicologiques de référence. Elle peut être utilisée pour l'évaluation initiale d'une substance afin de déterminer s'il est nécessaire de réaliser une évaluation complète des risques.

Tous ces éléments amènent à considérer que la multi-exposition aux contaminants chimiques dans les eaux doit être prise en compte. La multi-exposition est actuellement abordée à travers le concept de l'exposome, c'est-à-dire l'intégration de l'ensemble des expositions environnementales sur la vie entière. Mais cette approche ne permet pas de répondre spécifiquement à l'exposition par l'eau du robinet. Pour l'eau du robinet, elle peut être déclinée selon deux critères :

- exposition à des contaminants soumis à des conditions environnementales changeantes (évolution des températures) et à des processus de traitement (ozonation, chloration) qui peuvent modifier la réactivité chimique, les formes en présence et leur biodisponibilité ;
- exposition à des mélanges de substances à des concentrations faibles et/ou exposition à une substance mère et ses produits de transformation : l'exposition à des mélanges de substances, même présentes à de faibles concentrations, peut contribuer à l'augmentation de la vulnérabilité des populations humaines. L'exposition simultanée ou séquentielle à des contaminants mérite d'être considérée dans une démarche d'évaluation des risques cumulatifs. Trois questions fondamentales et indissociables doivent être abordées dans le cadre du processus d'évaluation des risques cumulatifs :
 - quels sont les mélanges les plus importants à considérer par rapport à la cible à protéger ?
 - quelle est la nature (durée, fréquence, date) et l'ampleur (concentration ou dose d'exposition) de l'exposition cumulative ?
 - quels sont les mécanismes (par exemple, toxicocinétiques ou toxicodynamiques) et/ou les effets du mélange sur les populations exposées ? (par exemple, modèles additifs, synergiques ou antagonistes).

Il existe un réel besoin de connaissances concernant l'identification des points critiques à considérer pour évaluer la vulnérabilité des populations. Ces questions méritent d'être considérées dans une perspective d'une démarche intégrée pour l'évaluation des risques sanitaires.

En conclusion, la prise de conscience par les scientifiques, les politiques, les gestionnaires et la population de l'importance de la préservation de nos ressources devrait guider vers des moyens d'actions pour une réduction à la source. Ces moyens d'actions passent par des instruments réglementaires, des politiques de plan de gestion territoriaux et par l'éducation pour la santé.

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

Références

1. Propositions pour la gestion locale des situations de non-conformité de la qualité de l'eau du robinet en France. HCSP 2015.
2. Rolf U. H. Epistemology of contaminants of emerging concern and literature meta-analysis. *Journal of hazardous materials* 2015 ; 282 : 2-9.
3. Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail dans le cadre de la mise en œuvre de l'objectif de la feuille de route pour la transition écologique portant sur des polluants émergents dans l'eau 2013.
4. Li Z, Fenet H, Gomez E, Chiron S. Transformation of the antiepileptic drug oxcarbazepine upon different water disinfection processes. *Water Research* 2011 ; 45 (4) : 1587-96.
5. Laabs V, Leake C, Botham P, Melching-Kollmuß S. Regulation of non-relevant metabolites of plant protection products in drinking and groundwater in the EU: Current status and way forward. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2015 ; 73 : 276-86.
6. Bouissou-Schurtz C, Houeto P, Guerbet M, et al. Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2014 ; 69: 3, 296-303.

POLLUANTS ÉMERGENTS : UN DÉFI POUR LA GESTION DES RESSOURCES EN EAU

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Les polluants émergents dans l'environnement représentent un défi pour la gestion durable des ressources en eau, qui appelle une combinaison de mesures réglementaires et de contrôle des émissions selon les auteurs de cet article. La première étape est de recenser les nouveaux contaminants de l'eau et de réunir les données nécessaires à l'évaluation de leurs impacts sur la vie aquatique et la santé humaine.

Emerging pollutants in the environment are a challenge for sustainable water resource management, requiring a series of emission regulation and control measures according to the authors of this article. The first step is to identify the new water contaminants and collect the necessary data to assess their effects on aquatic life and human health.

Plus de 700 polluants émergents ont été identifiés dans l'environnement aquatique européen d'après le réseau NORMAN, opérationnel depuis 2009 (réseau européen de laboratoires de référence, centres de recherche et organismes associés pour la surveillance des substances émergentes dans l'environnement). Il s'agit de substances d'origine synthétique ou naturelle, qui proviennent de sources ponctuelles (comme des usines de traitement des eaux usées de zones urbaines ou industrielles) ou résultent d'une pollution diffuse (d'origine agricole ou atmosphérique essentiellement). Ces polluants sont regroupés en une vingtaine de familles dont les principales sont les produits pharmaceutiques, les pesticides, les sous-produits de désinfection et les produits chimiques industriels et de protection du bois. Certaines de ces substances sont relâchées depuis longtemps dans l'environnement mais n'ont pu être identifiées dans l'eau qu'après



le développement de méthodes de détection adéquates. D'autres polluants sont réellement émergents, qu'il s'agisse de substances nouvellement synthétisées ou de produits préexistants récemment apparus dans l'eau à la faveur de changements dans leur cycle de vie (usages, élimination).

LES DIFFICULTÉS DE LA SURVEILLANCE

La détection, l'identification et la quantification des polluants émergents ainsi que de leurs produits de transformation dans les milieux aquatiques se heurtent au nombre très élevé de substances potentiellement présentes et à la variabilité du mélange dans le temps et l'espace. Pour que l'envergure et les coûts d'un programme de surveillance restent raisonnables, un exercice de hiérarchisation et de priorisation est nécessaire. Une liste de 33 substances ou classes de composés nécessitant une attention particulière (en raison de leur présence fréquente, des risques potentiels pour la santé humaine et/ou la vie aquatique, ou d'un manque de

technique analytique) a ainsi été établie dans le cadre de la directive européenne sur l'eau.

Plusieurs difficultés d'ordre technique existent. Les polluants émergents présentent une grande diversité physico-chimique : substances organiques (subdivisées en bioaccumulables et toxiques comme les polluants organiques persistants et en substances plus polaires comme certains pesticides, produits pharmaceutiques et chimiques industriels), composés inorganiques (par exemple métaux traces) et contaminants de type particulaire (comme les nanoparticules et les microplastiques). Pour ces derniers ainsi que les liquides ioniques, les méthodes d'échantillonnage et d'analyse sont virtuellement

inexistantes ou encore à leurs balbutiements. Certaines substances se trouvent à des concentrations extrêmement faibles dans l'environnement aquatique, en dessous du seuil de détection avec les méthodes couramment utilisées. Les hormones, les pyréthrinoïdes et certains pesticides organophosphorés, par exemple, exigent des méthodes analytiques particulièrement sensibles.

Une évolution et une harmonisation des pratiques de laboratoire sont nécessaires. Les procédures d'échantillonnage et d'analyse actuelles sont propres à des classes de polluants spécifiques et ne permettent de mesurer que des substances

sélectionnées *a priori*. Cette approche ciblée pourrait être complétée ou remplacée par le criblage à haut débit, dans lequel l'échantillon est analysé de manière exhaustive par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Cette technique efficace lorsque l'échantillon contient potentiellement un grand nombre de substances peut également faire émerger des polluants inattendus mais présentant un intérêt, pour lesquels le développement de méthodes quantitatives conventionnelles peut se justifier *a posteriori*. L'utilisation en routine et l'exploitation optimale du criblage dépendent toutefois de la qualité des logiciels de traitement des données et des bases de données.

LA NÉCESSITÉ D'UNE APPROCHE MUTI-COMPARTMENTALE

Les informations relatives au comportement des polluants émergents et à leur devenir dans l'environnement sont en grande partie manquantes. Leur biodégradation et leur transformation dans les eaux de surface et souterraines varie en fonction de leur biodisponibilité ainsi que de la présence de micro-organismes capables de les métaboliser. Pour de nombreuses substances comme les hormones, les détergents et les produits pharmaceutiques, cette dégradation naturelle n'a pas encore été étudiée. De même, le comportement des nanomatériaux manufacturés est largement méconnu.

Une approche multi-compartimentale s'avère nécessaire tenant compte des différents milieux dans lesquels les polluants transitent ou résident (colonne d'eau, sédiments, organismes aquatiques). De plus, sauf à être directement rejetés dans une rivière, les polluants ont auparavant traversé d'autres milieux. Dans le cas d'une pollution diffuse d'origine agricole, ils ont été transportés par voie aérienne, ruissellement, érosion et lessivage des sols jusqu'à la masse d'eau. Or, leur interaction avec les différents composants du sol (et la possibilité de biodégradation à cette étape) dépend de la nature du sol comme des propriétés intrinsèques de la substance (polarité, adsorption, etc.). Quant à la photodégradation, elle peut conduire à des composés intermédiaires ou finaux inertes ou actifs.

Quelques programmes européens documentent la présence de polluants émergents et de leurs produits de transformation dans plusieurs compartiments aquatiques interconnectés, mais la diversité des procédures (planification, échantillonnage, saison de la collecte, etc.) limitent la portée des résultats. Les rares exercices réalisés à l'échelle d'un bassin versant répondent à une approche de surveillance et de gestion habituelle, de type monocompartimentale. Une surveillance harmonisée de la qualité des eaux de surface et des eaux souterraines serait un premier pas indispensable.

Le développement de modèles de simulation du transport et du devenir des polluants émergents dans l'environnement peut compenser des données de mesures encore trop fragmentaires pour l'évaluation des risques écologiques et sanitaires. L'exercice est complexe et doit intégrer de multiples paramètres (scénarios d'émissions, variations des conditions météorologiques, caractéristiques géologiques et hydrographiques, etc.). La complexité marque également l'évaluation des risques sanitaires, qui doit tenir compte de l'exposition combinée à plusieurs substances *via*, notamment, la consommation d'eau, de produits de la pêche et de végétaux cultivés sur des sols irrigués par une eau contenant des polluants émergents.

COMMENTAIRES

L'article, rédigé par des auteurs travaillant dans différents instituts européens notamment d'agronomie, rassemble les éléments essentiels concernant les enjeux et attentes au regard de la problématique des polluants dits « émergents » dans l'environnement. Il indique au lecteur, de manière très descriptive, les principales difficultés rencontrées aujourd'hui pour approcher l'aide à la gestion de ces micropolluants. Il ne présente pas de résultats originaux mais décrit les voies nouvelles abordées par les chercheurs pour contribuer au développement de procédures de gestion et de réglementations. Il offre ainsi aux lecteurs non spécialistes une revue rapide de la problématique et rappelle, plus qu'il ne propose, que la démarche d'évaluation des

risques intégrant les voies modernes d'identification des dangers, de mesure des effets et des expositions, est indispensable. Les auteurs insistent sur l'importance qu'ils accordent aux travaux de modélisation des expositions et des effets. Ces voies leur apparaissent indispensables pour progresser dans l'analyse des risques environnementaux et sanitaires au regard de la complexité des mélanges des polluants émergents. Même si des progrès sont en cours, le chemin est toutefois encore long avant que les modèles métaboliques soient opérationnels pour totalement définir des valeurs limites au sein des directives européennes sur la protection de l'environnement.

Yves Lévi

Publication analysée : Geissen, Mol H, Klumpp E *et al.* Emerging pollutants in the environment: a challenge for water resource management. *Int Soil Water Conserv Res* 2015; 3: 57-65.

doi: 10.1016/j.iswcr.2015.03.002

Soil Physics and Land Mangement Group, Wageningen University, Pays-Bas.

RISQUES SANITAIRES LIÉS À L'UTILISATION D'EAUX USÉES EN AGRICULTURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Les connaissances concernant les risques sanitaires de l'utilisation d'eaux usées en agriculture sont encore très lacunaires, comme le montre cette revue de la littérature récente. Le manque d'études épidémiologiques n'est pas seul en cause. Les travaux sont focalisés sur les risques à court terme de l'exposition à certains contaminants seulement. Les voies d'exposition et les zones géographiques étudiées sont limitées, ce qui appelle des efforts de recherche dans plusieurs directions.

This review of the recent literature shows that relatively little is known about the health risks of using wastewater in agriculture, partly because of a lack of epidemiological studies, and partly because most work has focused on the short-term risks of exposure to only some contaminants. As the exposure pathways and the geographical areas studied are limited, further research is required in several directions.

Face à une demande de production agricole croissante, l'utilisation d'eaux usées pour irriguer les surfaces cultivées se développe. Cette option permet d'alléger la pression sur les ressources limitées en eau douce. Dans les régions où le stress hydrique et la variabilité des précipitations seront accrus par le changement climatique, les eaux usées, dont le volume augmente avec l'urbanisation, constitueront une source d'eau disponible tout au long de l'année de plus en plus précieuse. Ces eaux apportent par ailleurs des nutriments qui favorisent la croissance des plantes et permettent de réduire l'utilisation de fertilisants. Elles contribuent ainsi à la disponibilité des ressources alimentaires, en premier lieu

pour les populations des régions économiquement défavorisées.

En regard de ces bénéfices, le recours à des eaux usées pour l'agriculture s'accompagne de risques sanitaires, surtout quand elles n'ont subi aucun traitement ou un traitement rudimentaire avant d'être réutilisées. Elles contiennent alors différents contaminants biologiques et chimiques à l'origine, notamment, de maladies infectieuses (virales, bactériennes et parasitaires), de pathologies cutanées et d'intoxications par des métaux lourds. Cette revue de la littérature dresse un état des lieux des connaissances.

TYPES D'ARTICLES ANALYSÉS

Les auteurs ont interrogé trois bases de données (*Web of Science, Science Direct et PubMed*) à la recherche d'articles de revues à comités de lecture, publiés en langue anglaise entre 1995 et 2013. Sur 126 articles sélectionnés, seules 23 études épidémiologiques étaient identifiées, dont 18 avaient utilisé des échantillons biologiques (le plus souvent des échantillons de selles seuls ou associés à des échantillons environnementaux) et quatre rapportaient les résultats d'examen cliniques dermatologiques. Les risques sanitaires avaient été estimés de manière indirecte dans 53 autres études ayant utilisé différentes méthodes (questionnaires de santé, évaluations quantitatives du risque microbien, comparaison de l'exposition alimentaire à une dose journalière admissible, etc.). Dans les 50 articles restants, le degré de contamina-

tion d'échantillons de produits agricoles était comparé aux recommandations établies, ce qui ne fournit que des indications quant au danger, le risque dépendant du niveau d'exposition du consommateur.



VOIES D'EXPOSITION ET CONTAMINANTS

La consommation de végétaux (légumes, fruits et céréales) était la principale voie d'exposition considérée (98 articles), d'autres usages des produits cultivés étant exceptionnellement envisagés (plantes médicinales, cultures fourragères avec un risque de contamination de la viande et du lait). Les auteurs relèvent un manque de connaissances relatives à l'exposition professionnelle, qui dépend fortement des pratiques et peut survenir par contact direct avec l'eau (arrosage, plantation, désherbage) ou par inhalation d'aérosols. De plus, les études ayant examiné les risques pour les agriculteurs sont focalisées sur les risques microbiologiques (diarrhées, parasites intestinaux, dermatoses) tandis que ceux liés à l'exposition à des contaminants chimiques sont négligés, à l'exception de quelques travaux sur les métaux lourds. Ceux-ci proviennent généralement de régions d'Asie confrontées à des problématiques liées à un développement industriel rapide, alors que les études réalisées en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est sont centrées sur les agents infectieux qui constituent la menace sanitaire prioritaire. Si le risque lié à la présence de contaminants chimiques organiques (provenant des produits d'hygiène et de soins

corporels, des médicaments, des matériaux plastiques, etc.) concerne principalement les pays développés où les eaux usées sont traitées et débarrassées des pathogènes et des polluants inorganiques avant d'être rejetées, ces contaminants devraient être considérés partout où l'évolution démographique, la tendance à une concentration des populations en zones urbaines et l'industrialisation s'accompagnent de changements dans l'origine et la nature des eaux usées.

La littérature disponible est insuffisante pour estimer l'impact de l'irrigation avec des eaux usées sur la famille des agriculteurs, notamment leurs enfants qui peuvent être appelés à les aider ou jouer sur des sols contaminés. Par ailleurs, les expositions ni alimentaires ni professionnelles, indirectes et accidentelles, restent à explorer. Une étude pakistanaise rapporte ainsi des cas de giardiose chez des joueurs de cricket fréquentant un terrain proche de terres irriguées à l'aide de gicleurs. En Suède et dans le nord de l'Irlande, l'utilisation d'eaux usées pour des cultures destinées à la production de biomasse énergétique a entraîné une contamination locale des eaux souterraines, des sources d'eau potable et des terrains agricoles avoisinants.

NÉCESSITÉ D'OUVRIRE LE CHAMP DES RECHERCHES

La moitié des articles passés en revue concerne sept pays : la Chine, l'Inde, le Mexique, le Pakistan, l'Espagne, le Vietnam et les États-Unis. La littérature est inexistante pour certains pays où les eaux usées sont abondamment utilisées (comme le Chili) et rare pour les régions souffrant de sécheresse (par exemple, seuls 14 articles intéressent la région Moyen-Orient et Afrique du Nord, dont six le Maroc). Le champ des recherches demande donc à être élargi en termes de zones étudiées, comme de types de contaminants, de voies et de circonstances d'exposition et de populations exposées.

L'utilisation d'eaux usées étant appelée à augmenter, une compréhension plus globale de ses implications sanitaires – à court mais aussi à long terme – est indispensable pour pouvoir établir des recommandations pertinentes, adaptées aux différents contextes socio-économiques, environnementaux et sanitaires. Les chercheurs devraient s'efforcer de

considérer la problématique liée à l'utilisation d'eaux usées en agriculture dans le cadre plus large des risques sanitaires environnementaux. Pour s'en tenir à la voie d'exposition la plus étudiée à ce jour – la consommation alimentaire –, il serait ainsi nécessaire de prendre en compte les autres sources de contamination des végétaux, comme la déposition atmosphérique qui participe à leur charge en métaux toxiques selon deux études en Inde et au Ghana. Par ailleurs, dans de nombreuses régions où les eaux usées sont utilisées, elles sont associées à d'autres vecteurs de risques microbiologiques pour les populations locales (manque de structures sanitaires et d'accès à une eau propre, cohabitation avec les animaux d'élevage, utilisation de leurs excréments pour fertiliser les sols, etc.) comme pour les consommateurs en aval (conditions d'hygiène entourant le transport, la vente et la conservation des produits).

COMMENTAIRES

L'exposition des populations aux eaux usées est un problème majeur en croissance en raison du développement de leur utilisation dans le monde. Les auteurs ont

réalisé une revue des études jugées les plus robustes relatant des problèmes sanitaires liés à l'utilisation des eaux usées en agriculture ou en irrigation des zones de

sports. L'article décrit bien les observations de contaminations microbiennes et parasitaires en populations générales et en particulier chez les travailleurs au contact de ces eaux, ainsi que chez les enfants qui sont plus vulnérables. Les contaminants chimiques ne sont pas oubliés mais les effets à moyen ou long terme sont, bien entendu, plus difficiles à associer aux pratiques que les infections. Les voies d'exposition directe et indirectes sont citées. L'article est intéressant dans son approche géographique même si, par évidence, elle ne peut être exhaustive car les principales données sont publiées pour une liste réduite de pays qui acceptent de communiquer ou qui disposent des moyens de mener des études épidémiologiques. Il aborde également les aspects très importants de l'influence de l'usage des eaux usées au regard des revenus agricoles et des changements urbains, ce qui peut également induire, directement ou non, des impacts sanitaires et sociaux. Cette synthèse permet aux auteurs d'insister sur le besoin majeur de mesurer tous les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des eaux usées en combinant des approches d'infectiologie, de toxicologie, d'épidé-

miologie, de sociologie, d'économie et de développement des territoires.

Si les pays économiquement développés peuvent se permettre de mener ces pratiques en assurant un traitement des eaux garantissant une relative protection des citoyens, il n'en est pas de même pour de nombreux pays qui combinent des difficultés économiques et une rareté en eau douce. Il s'agit donc bien entendu, au minimum de mieux informer et éduquer aux règles élémentaires d'hygiène et de protection, mais aussi de développer les études pour mieux faire prendre conscience aux autorités des risques imposés aux populations par ces pratiques.

Depuis l'antiquité les communautés humaines ont compris qu'il convenait d'éloigner les déchets au plus loin dans des zones jugées sans risques. De mon point de vue, tout professionnel de la santé est nécessairement interpellé sur l'évolution sanitaire d'une population qui « consomme » ses déchets. Les inquiétudes sont justifiées car le contexte de l'usage des eaux usées ne peut pas être rigoureusement sous contrôle.

Yves Lévi

Cet article traite d'une question importante concernant l'impact sanitaire lié à la réutilisation des eaux usées ; il se focalise sur l'irrigation réalisée à partir d'eaux usées qui sont faiblement traitées ou non traitées, ce qui est souvent le cas dans les pays en développement. La réutilisation des eaux usées est généralement appliquée dans les zones urbaines et péri-urbaines pour des raisons de quantité d'eau disponible et pour limiter son transport. L'exposition indirecte des populations dans ce contexte peut être significative, comme le souligne l'article à travers l'exemple de joueurs de cricket qui ont été exposés en jouant sur des terrains à proximité de zones irriguées par ces eaux. Un des freins majeurs dans le développement de cette pratique est le stockage des eaux pour optimiser leur utilisation à des périodes de pénurie d'eau ; ce stockage peut également générer des préoccupations sanitaires qui ne sont pas évaluées.

Dans la population générale et chez les agriculteurs, il est difficile d'étendre l'évaluation des risques sanitaires à des maladies autres que celles dues à des agents pathogènes, surtout lorsque celle-ci doit être faite à travers des études épidémiologiques, car le temps et le niveau d'exposition sont généralement faibles et les groupes témoins sont difficiles à identifier.

La réutilisation des eaux usées est une pratique appliquée dans des pays développés (Australie, États-Unis [surtout en Californie], Israël, ou certains pays européens comme l'Espagne et l'Italie), mais il existe un cadre réglementaire qui garantit un bon niveau de protection des usagers. Les quelques études citées dans cet article concernant ces pays sont généralement faites dans des conditions expérimentales contrôlées.

Claude Casellas

Publication analysée : Dickin SK, Schuster-Wallace CJ, Qadir M, Pizzacalla K. A review of health risks and pathways for exposure to wastewater use in agriculture. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 900-9.

doi: 10.1289/ehp.1509995

McMaster University, School of Geography and Earth Sciences, Hamilton, Canada.

URBANISME FAVORABLE À LA SANTÉ

Anne Roué-Le Gall, Nina Lemaire*

* Département santé environnement travail & génie sanitaire (DSET&GS), École des hautes études en santé publique (EHESP)

Thématique réinvestie en France depuis le début des années 2010, l'urbanisme favorable à la santé enthousiasme de nombreux acteurs mais les défis liés à sa mise en œuvre restent nombreux. Ni l'urbanisme, ni la santé ne sont des concepts aisés à définir. Le panel de leurs représentations est large et ils sont tous deux des champs multidisciplinaires complexes. L'urbanisme de planification, l'urbanisme opérationnel, l'aménagement du territoire, la promotion de la santé, la santé environnement, le système de santé, etc. sont autant de champs professionnels et académiques dans lesquels évolue, souvent de façon cloisonnée, une multitude d'acteurs. Agir pour un urbanisme favorable à la santé nécessite de rapprocher ces secteurs qui se sont éloignés au cours du temps.

Urbanisme et santé : un lien étroit et complexe

L'évolution des villes témoigne des liens étroits et complexes que l'urbanisme entretient avec la santé. Remède efficace contre les épidémies de peste et de choléra au XIX^e siècle puis contre la tuberculose au début du XX^e siècle, l'urbanisme d'hier a paradoxalement contribué à l'apparition de nombreux problèmes contemporains de santé. Le surpoids, l'asthme, l'isolement social, le stress, l'exposition aux agents délétères ou les inégalités de santé constituent aujourd'hui des enjeux majeurs de santé publique, fortement influencés par la qualité de nos environnements de vie, eux-mêmes dépendants des choix politiques d'aménagement et d'urbanisme portés par les municipalités.

La prise de conscience de l'influence des politiques publiques sur la santé et le bien-être des populations n'a cessé de croître ces dernières décennies notamment grâce à l'action du réseau des Villes-Santé de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), créé en 1987, pour concrétiser au niveau local la stratégie de la santé pour tous. C'est dans ce contexte que le concept d'Urbanisme favorable à la santé (UFS) a été initié, réactivant ainsi le lien entre urbanisme et santé. Relayés par le mouvement international des Villes-Santé, les travaux de l'OMS ont offert un cadre [1] qui a facilité le déploiement de la thématique à travers le monde. Ainsi, plusieurs pays et régions d'Europe se sont approprié le concept avec la volonté d'intégrer plus de santé dans leurs politiques d'aménagement. Cette démarche a été implicitement soutenue en 2010 par la déclaration d'Adélaïde¹ sur l'intégration de la santé dans toutes les politiques et très récemment par la déclaration de Shanghai² signée en novembre 2016 sur la promotion de la santé dans le Programme de développement durable à l'horizon 2030.

La communauté scientifique s'est elle aussi progressivement structurée à une échelle internationale et largement emparée du sujet. Ainsi, nous disposons aujourd'hui de plus en plus d'études qui apportent des éléments de preuve de l'impact de ces choix (déplacements urbains, espaces verts, formes urbaines, habitat, etc.) et qui les reconnaissent comme des déter-

1 <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44390>

2 <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/9gchp/shanghai-declaration/fr>

minants majeurs de la santé [2-4]. Ces choix, à l'échelle d'un territoire, sont autant de leviers à continuer à exploiter pour améliorer l'état de santé des populations qui y vivent, leur qualité de vie et réduire les inégalités de santé.

Urbanisme favorable à la santé : une thématique réinvestie en France depuis 2010

L'évolution des procédures réglementaires en matière d'évaluation environnementale (EE) des plans, projets et programmes issue du Grenelle de l'environnement³, la création des Agences régionales de santé (ARS)⁴, le déploiement de la démarche d'évaluation d'impact sur la santé (EIS) et l'attrait pour la mise en œuvre des approches intégrées constituent des points clés du regain d'intérêt pour la thématique.

Même si les évolutions des procédures d'EE initiées en 1976 ont nettement amélioré la prise en compte des enjeux sanitaires⁵, les pratiques existantes témoignent de la difficulté à appréhender la santé de façon globale et positive, comme l'ont pourtant définie l'OMS en 1946 et la charte d'Ottawa de 1986. Elle apparaît essentiellement sous l'angle de ses déterminants environnementaux (qualité des milieux physiques : air, eau, bruit, sol...) via une approche basée sur les risques, laissant de côté de nombreux déterminants de santé liés aux aspects sociaux, économiques et plus largement au cadre de vie.

Suite aux dernières évolutions réglementaires, de plus en plus de documents d'urbanisme et de projets d'aménagement sont soumis à une évaluation de leurs impacts sur l'environnement et la santé. Ainsi, les maîtres d'ouvrage, les Directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement et les ARS sont amenées à réfléchir sur des enjeux communs de santé, d'environnement et plus globalement de bien-être et de qualité de vie. Les ARS ne disposant pas de cadre méthodologique permettant de les guider dans l'élaboration de leurs avis sanitaires, le Ministère de la santé a soutenu, fin 2011, la création d'un groupe de travail multidisciplinaire et intersectoriel à l'échelle nationale pour travailler sur ce sujet. Cette initiative a permis de mobiliser les compétences de multiples professionnels et universitaires aboutissant, fin 2014, à la publication d'un guide national « Agir pour un urbanisme favorable à la santé : concepts et outils »⁶. Il partage les résultats d'une large réflexion sur les enjeux de santé dans le champ de l'urbanisme et identifie des pistes concrètes pour l'action [5-6]. Le guide, complété en 2016 par un supplément centré sur les Plans locaux d'urbanisme⁵, a notamment permis une appropriation de la thématique de l'UFS par les ARS et d'autres acteurs issus majoritairement du secteur de la santé publique.

Ces récentes évolutions réglementaires ont donc été une occasion, pour le secteur de la santé publique, de réinvestir le concept d'UFS, structuré par un cadre de référence (figure 1), et de développer de nouveaux cadres méthodologiques pour une meilleure prise en compte de la santé dans le champ de l'urbanisme.

De nombreuses autres actions menées récemment par des élus et des acteurs des champs de la santé publique et de l'urbanisme, méritent d'être relevées. Elles témoignent également de l'intérêt croissant du secteur de l'urbanisme pour la santé. Nous n'en citons ici que quelques-unes :

- des collectivités travaillent à la prise en compte de la santé dans leurs Plans locaux d'urbanisme de manière explicite (Grenoble, Rennes, etc.) ;
- l'urbanisme est pris en compte dans des documents de santé publique à diverses échelles : le plan national santé environnement 37 et ses déclinaisons en région (PRSE3), des plans locaux en santé environnement, comme celui adopté à Paris en décembre 2015⁸.

3 Loi n° 2010-788 dite « Grenelle II »

4 Création des ARS par la loi n°2009-879 « Hôpital, patient, santé et territoires ».

5 Plus particulièrement depuis la loi LAURE n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie qui instaure le volet sanitaire des études impacts.

6 Outre une version imprimée, la version numérique est en ligne en libre accès. <http://www.ehesp.fr/2014/09/16/nouveau-guide-agir-pour-un-urbanisme-favorable-a-la-sante-concepts-outils/>

7 http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf

8 <http://www.paris.fr/services-et-infos-pratiques/environnement-et-espaces-verts/agir-pour-l-environnement/sante-environnementale-2082>

Figure 1. Cadre de référence d'un urbanisme favorable à la santé.



- le nombre de démarches d'EIS sur des projets d'aménagement croît de manière exponentielle. On en recense aujourd'hui plus d'une vingtaine en France, dans divers contextes (Angers, Bressuire, Bruges, La Rochelle, Lille, Nantes, Plaine-Commune, Strasbourg, Villeurbanne, etc.) ;
- des démarches d'accompagnement de projets d'aménagement « urbanisme favorable à la santé » se mettent en œuvre (projets de rénovation urbaine à Miramas et à Pierrefitte-sur-Seine) ;
- la prise en compte de la santé est intégrée de manière progressive dans les modèles urbanistiques et les bonnes pratiques, par exemple dans le Label Ecoquartier en 2016⁹ ;
- le renforcement de partenariats intersectoriels (Réseau Bretagne urbanisme et santé¹⁰, Protocole de collaboration entre l'Agence nationale pour la rénovation urbaine et l'ARS Ile-de-France 2017-2019, etc.) ;
- de nombreuses publications adressées à un large public voient le jour¹¹ ;
- les occasions d'échanges intersectoriels et multidisciplinaires entre universitaires et professionnels se multiplient aux échelles nationale et régionale (colloque annuel de la SFSE « Paysage, urbanisme et santé¹² » en 2014 ; journée natio-

9 Rapport coordonné par Alain Jund, Label Ecoquartier : une nouvelle étape vers l'avenir durable de nos territoires, 2016. http://www.logement.gouv.fr/IMG/pdf/label_ecoquartier_rapport_jund.pdf

10 <http://rbus-eis.org/>

11 INPES, « Urbanisme et aménagements favorables à la santé », Revue La Santé en action, n°434, décembre 2015 (<http://inpes.santepubliquefrance.fr/SLH/pdf/sante-action-434.pdf>)

IAU IDF, « Territoires, incubateurs de santé ? », Les Cahiers de l'IAU, n°170-171, septembre 2014 (http://www.iau-idf.fr/fileadmin/NewEtudes/Etude_1101/C_170-171_web.pdf)

A'urba et ARS Aquitaine, « Guide PLU et santé environnementale », 2015 (<http://www.aurba.org/Etudes/Themes/Environnement/Guide-PLU-et-sante-environnementale>, Revue de la métropole bordelaise, CaMBo #10 : La ville est-elle bonne pour la santé ? novembre 2016 - 80 pages (<http://www.aurba.org/cambo/cambo10/>))

12 *Environnement, Risques et Santé*, vol 14, n°4 juillet-août 2015, John Libbey Eurotext.

nale Elus, santé publique & territoires « Santé environnementale : le pouvoir des villes » en 2015 ; journée d'étude de l'École nationale des travaux publics de l'État et l'Institut national de la recherche scientifique canadien « Territoires en santé/santé des territoires » en 2016 ; etc.) ;

- de nouvelles formations initiales et continues se développent sur le sujet (Diplôme d'établissement « Santé publique et aménagement du territoire » de l'EHESP ; Diplôme propre aux écoles d'architecture « Architecture et santé » de l'ENSA Montpellier, etc.).

Des défis pour la mise en œuvre mais des dynamiques actuelles propices au changement

Malgré ces initiatives encourageantes, certains défis demeurent pour les professionnels et la communauté scientifique. En effet, en raison de la complexité des liens entre les multiples dimensions de la santé, l'environnement et l'urbanisme, la difficulté de la mesure des expositions à des facteurs de risque et de protection, l'existence de multiples outils de quantification/qualification des impacts, le tout couplé à l'existence d'un système d'organisation très sectorisé, la déclinaison des connaissances scientifiques en action de terrain reste encore un véritable défi à relever. Il s'agit notamment d'améliorer le transfert de connaissances et de réussir à développer, malgré les nombreuses incertitudes, des outils d'aide à la décision permettant la mise en œuvre d'actions concrètes et ciblées pour réduire les inégalités de santé. Pour la communauté scientifique, cette nouvelle thématique s'inscrit dans le champ de l'analyse des systèmes complexes et nécessite d'être réinvestie via une approche globale et intégrée des enjeux urbains, sanitaires et environnementaux [7].

Les nombreuses initiatives qui prennent corps ces dernières années témoignent, malgré les nombreuses résistances et la difficulté de sortir d'une zone de confort, que les conditions du changement sont bien là.

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

Références

1. Barton H, Tsourou C. *Healthy Urban Planning: A WHO Guide to Planning for People*. London & New York : WHO Regional office for Europe by Spon Press, 2000 ; 184 p.
2. Barton H, Thompson S, Burgess S, Marcus G. *The Routledge Handbook of Planning for Health and Well-Being*. London & New York: Routledge Taylor & Francis Group, 2015 ; 618 p.
3. WHO, Urban Planning, Environment and Health, *From Evidence to Policy Action*. Copenhague : WHO Regional office for Europe, 2010 ; 119 p.
4. Vlahov D, et al. Urban as a Determinant of Health. *J Urban Health* 2007 ; 84(1) : 16-26.
5. Roué Le Gall A, Le Gall J, Potelon J-L, Cuzin Y. *Guide Agir pour un urbanisme favorable à la santé: concepts et outils*. Paris & Rennes : École des hautes études en santé publique & Direction générale de la santé, 2014 ; 191 p.
6. Roué Le Gall A, Lemaire N, Jabot J. Lessons learned from co-constructing a guide on healthy urban planning and on integrating health issues into Environmental Impact Assessments conducted on French urban development projects. *Impact Assess Proj Apprais*, in press.
7. Chapman R, Howden-Chapman P, Capon A. Understanding the systemic nature of cities to improve health and climate change mitigation. *Environment International* 2016 ; 94 : 380-7.

ESPACES VERTS ET SANTÉ MENTALE DANS UNE POPULATION ÂGÉE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Cette étude est parmi les premières à défricher un nouveau champ de connaissances : le rôle d'un environnement « vert » sur la santé mentale des personnes âgées. Elle suggère des bénéfices potentiellement importants et incite à poursuivre les recherches.

This is one of the first studies to explore a new field of knowledge: the impact of a "green" environment on the mental health of older people. It suggests potentially important benefits and calls for further research.

Si la littérature récente indique, globalement, un effet bénéfique de l'exposition à un environnement « vert » sur la santé mentale, les données manquent dans la population âgée, dont le niveau d'activité physique et le temps passé à l'extérieur peuvent être restreints. Une étude britannique chez des sujets âgés de 65 ans et plus a rapporté une association entre l'agrément perçu du quartier (incluant la présence d'arbres et de plantes) et le niveau de satisfaction générale quant à sa vie, mais l'échantillon était limité ($n = 271$) et l'exposition à la végétation était auto-évaluée. Deux autres travaux (en Grande-Bretagne et en Australie) ont montré une



relation inverse entre le niveau de détresse psychologique et la richesse de l'environnement en espaces verts, mesurée à partir d'images fournies par des satellites ou de bases de données géographiques. L'apport de cette nouvelle étude tient à son ampleur, à la caractérisation des deux troubles psychologiques investigués – la dépression et l'anxiété – et au contrôle de covariables individuelles et communautaires.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Les auteurs ont utilisé des données de la cohorte *Cognitive Function and Ageing Study* (CFAS) mise en place entre 1991 et 1994 au Royaume-Uni (six centres participants, plus de 13 000 sujets recrutés) dans l'objectif d'étudier le déclin cognitif et physique lié à l'âge. La population sélectionnée pour cette analyse était celle des 2 424 membres qui avaient été inclus en 1991 par quatre centres anglais (Cambridgeshire, Newcastle upon Tyne, Nottingham et Oxford) et qui avaient participé à l'examen de suivi organisé 10 ans après (en 2001). Les quatre centres offraient un bon contraste régional et avaient travaillé selon une méthodologie identique, contrairement au centre de Liverpool qui a été écarté, ainsi que celui du pays de Galles qui ne pouvait pas fournir toutes les informations permettant d'établir l'indice de défaveur sociale. Cet indice a été construit à partir de données couvrant sept domaines (revenu, emploi,

santé, éducation, accès aux services, environnement résidentiel et criminalité), recueillies en 2001 et 2002 à l'échelle d'une petite unité territoriale utilisée à des fins statistiques, regroupant en moyenne 1 500 habitants.

L'exposition résidentielle à l'environnement naturel a été mesurée à la même échelle, sur la base du code postal des participants et des données 2001 d'utilisation des sols. Les critères étaient le pourcentage d'espaces verts (définis comme une zone couverte d'herbe) et celui des jardins privés (terrains adjacents à une habitation). La population a été répartie en quatre catégories d'exposition correspondant aux quartiles de la distribution.

Dix ans après leur inclusion, les sujets étaient âgés de 74 à 101 ans (médiane : 81 ans). Cette population était caracté-

risée par une prédominance de femmes (60 %), de personnes ayant un faible niveau d'études (60,1 %) et d'anciens travailleurs manuels (53,8 %). L'état de santé mentale a été évalué par un entretien psychiatrique standardisé (*Geriatric Mental State Examination*) et son algorithme informatisé associé permettant de diagnostiquer une dépression ou une anxiété (*Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy* [AGECAT]). Un score AGECAAT de 3 ou 4 (sur un total de 5) signalait la présence d'une dépression ou d'une anxiété cliniques, tandis qu'un score de 1 ou 2 correspondait à un état subdépressif ou subanxieux. La prévalence de la dépression clinique était de 9,2 % et celle de l'état subdépressif était de 18,3 %. Seuls 46 sujets présentaient une anxiété clinique, et celle-ci était associée à une dépression chez 27 d'entre eux et à un état subdépressif chez les 19 autres. La prévalence d'un état subanxieux était en revanche élevée, qu'il

soit isolé (15,6 %) ou associé à un état dépressif (5,8 %) ou subdépressif (8,7 %). Une seule catégorie a été définie pour l'anxiété, regroupant tous les sujets présentant des symptômes anxieux (score AGECAAT compris entre 1 et 5 : 32 % de la population).

La prévalence de ces deux troubles était plus élevée chez les femmes (surtout la dépression : 11,5 % *versus* 5,8 % chez les hommes), ainsi que chez les personnes avec un faible niveau d'études et les anciens travailleurs manuels. Par ailleurs, un excès de risque de souffrir de dépression ou d'anxiété était observé chez les sujets ayant au moins deux pathologies chroniques (parmi : hypertension artérielle, diabète, séquelles d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, hypotension orthostatique, déficience auditive ou visuelle).

COMMENTAIRES

L'étude de Wu *et al.* est un bon travail d'épidémiologie : elle établit une liaison statistique quantitative entre un facteur de risque et un type d'impact sur la santé, en fondant son objectivité sur l'effacement des effets de contexte. Elle présente des forces et limites qui sont développées par les auteurs dans la discussion, que nous ne commenterons pas et qui débouchent classiquement sur de nouvelles perspectives de recherche. Il est pourtant légitime de se poser quelques questions plus fondamentales sur la pertinence de la démarche méthodologique utilisée pour traiter la question posée, dans la mesure où les auteurs s'aventurent sur les implications de leurs résultats en santé publique et en pratique clinique.

Il s'agit d'établir quantitativement la relation positive déjà connue entre environnement naturel (EN) et bien-être mental dans une population âgée (74 ans et plus) considérée plus sensible que celle des jeunes adultes. L'épidémiologiste adapte la question à son schéma de pensée : dans sa population d'étude, il utilise l'indicateur environnemental disponible, la densité de verdure dans l'espace de vie (surfaces enherbées et jardins privatifs autour de la maison), comme indicateur d'exposition, et la prévalence des désordres mentaux communs (anxiété, dépression) comme effets de santé mesurables de cette exposition. Puis il démontre une liaison statistique négative, en prenant la précaution de préciser qu'elle n'est pas causale. Mais quel peut être l'intérêt explicatif de l'indicateur environnemental utilisé ? Il existe une multitude d'espaces de natures très différentes en zone

urbaine, rurale, péri-urbaine et littorale, qui peuvent être semblables sur le plan des usages et de l'impact psychologique. L'ethno-écologie nous apprend que les besoins de nature sont d'abord des attentes d'interaction sociale et de santé mentale, qu'ils sont exprimés aussi bien dans les territoires urbains que ruraux, et qu'ils ne sont pas liés uniquement au degré de verdissement de l'espace mais davantage aux formes d'occupation de l'espace, aux modes d'habitat, de déplacement, etc. [1]. Il est donc possible que le résultat de l'analyse supplémentaire montrant un impact positif de la présence d'espaces verts sur la santé mentale des populations âgées plus fort en milieu urbain que toutes zones confondues soit un artefact.

Comme le rappellent les auteurs eux-mêmes, les relations entre EN et santé sont souvent indirectes et c'est la combinaison de plusieurs déterminants qui influe sur l'état de santé général et la qualité de vie des populations. Des modèles globaux de causalité entre EN et santé ont été proposés [2,3] : ils visualisent les multiples liens de causalité possibles. Et ils sont de ce fait utilisables pour l'action de santé publique car ils explicitent comment, en agissant sur quelques caractéristiques des EN (accessibilité, esthétique, aménagements, modes de gestion, etc.) qui vont influencer aussi bien le type d'usage que la fréquence d'utilisation de cet espace, c'est-à-dire l'exposition des populations riveraines, on peut modifier de nombreux déterminants de santé, qu'ils soient environnementaux, sociaux ou économiques. Les mêmes types de modèles peuvent aussi

servir à comprendre ce qui peut influencer la capacité d'un EN à fournir des services écosystémiques, et contribuer ainsi à construire des territoires durables pour tous les habitants. La construction de ces modèles nécessite un travail de recherche interdisciplinaire rassemblant divers spécialistes de la santé publique (pas seulement des épidémiologistes), écologues, psychologues, sociologues, économistes, paysagistes et urbanistes, et d'associer dans la réflexion chercheurs, décideurs et praticiens de terrain.

Jean Lesne

1. Manusset S. Les espaces verts : un nouvel outil des politiques de santé publique ? *Environ Risque Sante* 2015 ; 14 : 313-20. doi : 10.1684/ers.2015.0795
2. Lachowycz K., Jones PA. Towards a better understanding of the relationship between greenspace and health. Development of a theoretical framework. *Landscape Urban Plan* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.landurbplan.2012.10.012>
3. Milvoy A., Roué-Le Gall A. Aménager des espaces de jeux favorables à la santé. *La Santé en Action* 2015 ;434 : 38-9.

INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT NATUREL

Le risque d'anxiété apparaît diminué dans le dernier quartile d'exposition à un environnement naturel comparativement au premier (*odds ratio* [OR] = 0,62 [IC95 : 0,46-0,83]) après ajustement sur les covariables individuelles (âge, sexe, comorbidités, niveau d'études et classe sociale sur la base de l'emploi le plus longtemps occupé permettant de classer le sujet en travailleur manuel ou non-manuel). Des associations négatives sont également mises en évidence avec l'état subdépressif (OR = 0,66 [0,46-0,95]) ainsi qu'avec l'état mixte anxiodépressif (OR = 0,55 [0,35-0,84]), tandis que la diminution du risque de dépression clinique n'apparaît pas significative (OR = 0,72 [0,45-1,16]). Pour l'anxiété et l'état anxiodépressif, une tendance dose-réponse significative ($p < 0,01$) est mise en évidence.

L'ajustement supplémentaire sur l'indice de défaveur social du quartier ne modifie pas radicalement ces résultats. Il atténue légèrement la force de l'association avec l'anxiété (OR dans le dernier quartile = 0,67 [0,48-0,92]) et a un impact plus important sur les associations avec l'état anxiodépressif (OR = 0,66 [0,41-1,07]) et surtout la dépression subclinique (OR = 0,84 [0,57-1,23]).

Qu'un environnement « vert » contribue à la santé mentale, et ainsi à la qualité de vie des personnes âgées, pourrait avoir d'importantes implications de santé publique. Le schéma transversal de l'étude ne permet toutefois pas d'affirmer un lien de causalité. De plus, un biais de sélection est possible, la population incluse étant celle des « survivants » de la CFAS qui a participé au suivi à 10 ans. Enfin, l'information n'était pas disponible pour permettre d'explorer l'influence de déterminants tels que le type et la qualité de la végétation, l'accessibilité des espaces verts et l'usage qui en était fait.

Publication analysée : Wu YT1, Prina M, Jones A, Matthews F, Brayne C. Older people, the natural environment and common mental disorders : cross-sectional results from the Cognitive function and Ageing Study. *BMJ Open* 2015; 5 : e007936.

doi : 10.1136/bmjopen-2015-007936

Department of Public Health and Primary Care, Institute of Public Health, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Cambridge, Royaume-Uni.

RÉDUIRE LES INÉGALITÉS DE SANTÉ : LE RÔLE DES ESPACES VERTS URBAINS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Focalisé sur les inégalités sociales de santé aux États-Unis, cet article synthétise la littérature traitant de l'influence des espaces verts urbains sur l'obésité, les maladies cardiovasculaires, la vulnérabilité à la chaleur et la santé mentale. L'objectif est d'éclairer le rôle potentiel des espaces verts dans la lutte contre les inégalités de santé et d'identifier des axes de recherche pour les futurs travaux.

This article, focusing on health disparities in the US, summarizes the literature on the influence of urban green spaces on obesity, cardiovascular diseases, heat vulnerability, and psychological health. It aims to clarify the potential role of green spaces in combatting health disparities and identify future avenues of research.

Sous l'angle des services écosystémiques rendus par les espaces verts urbains au sens large, incluant les parcs, bois, jardins et autres zones couvertes d'herbes ou de plantes.

Les services écosystémiques peuvent être classés en quatre catégories : des services de soutien aux conditions favorables à la vie (cycle des nutriments, formation des sols, production primaire, etc.), d'approvisionnement (en aliments, eau, combustibles, molécules médicamenteuses, etc.), de régulation (du climat, des maladies, de la qualité de l'air, de l'eau, etc.) et culturels (récréation, éducation, esthétique du paysage, spiritualité, etc.). Les services appartenant à ces deux dernières catégories revêtent une importance toute particu-

lière pour la santé et le bien-être de la population urbaine. Ils sont inégalement fournis aux individus en fonction, notamment, de caractéristiques socio-économiques telles que l'origine ethnique et le niveau de revenus. Cette disparité dans la répartition des services écosystémiques contribue aux inégalités de santé, et la promotion de la « justice environnementale » est l'un des leviers d'action pour les réduire.

Quatre problématiques ayant donné lieu à d'assez nombreuses publications décrivant la situation aux États-Unis ont été retenues pour illustrer ce discours : l'obésité, les maladies cardiovasculaires, la vulnérabilité à la chaleur et le mal-être psychologique.

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les études concernant l'obésité indiquent que sa prévalence est 3,7 fois plus élevée chez les jeunes de quartiers défavorisés ayant un mode de vie sédentaire (19,8 %) que chez les jeunes actifs physiquement vivant dans des quartiers plus aisés (6,7 %). Dans la population générale, deux groupes particulièrement affectés par l'obésité sont considérés prioritaires pour des interventions de santé publique : les personnes ayant fait le moins d'études et celles appartenant à certaines minorités ethniques. Augmenter le niveau d'activité physique est une mesure clé, et les études montrent qu'elle est favorisée par la proximité de parcs et un environnement favorable à la marche (« *walkable neighborhood* »).

Toutefois, si ces éléments sont incitatifs, ils ne sont pas forcément suffisants pour engager des personnes inactives à explorer leur environnement extérieur. L'activité de plein air

nécessite d'être encouragée par une offre de programmes de sorties et d'organisation d'événements sportifs. Par ailleurs, des éléments dissuasifs sont à prendre en compte, comme l'insécurité ou la proximité de sources de pollution ou d'autres nuisances urbaines. L'intérêt des espaces verts dans la lutte contre l'obésité doit donc être considéré dans un contexte social et local élargi. L'accès à une alimentation saine, dont les études suggèrent la corrélation à l'accès aux espaces verts, est également un élément important. Des mesures favorisant l'activité physique peuvent aussi avoir un impact sur les maladies cardiovasculaires, dont la répartition déséquilibrée représente un enjeu majeur aux États-Unis. En 2009, le taux de mortalité prématuré par maladie cardiovasculaire était ainsi 1,5 fois plus élevé chez les Noirs que chez les Blancs. Plusieurs travaux sur l'hypertension artérielle, le stress ou les accidents vasculaires cérébraux, suggèrent indirecte-

ment que les services écosystémiques devraient être pris en compte dans les discussions sur les moyens d'améliorer la santé cardiovasculaire.

Outre les épreuves de la vie qui peuvent toucher n'importe quelle catégorie sociodémographique, certaines sources de stress spécifiques aux populations défavorisées (chômage et discrimination par exemple) contribuent à une faible qualité de vie perçue, à la survenue d'une dépression, et au passage éventuel à l'acte suicidaire. Les taux de suicide les plus élevés sont ainsi observés chez les personnes les moins diplômées et, parmi les adolescents et les jeunes adultes, chez les Noirs non-Hispaniques ainsi que dans la minorité ethnique autochtone (Amérindiens et indigènes d'Alaska). La littérature indique que la présence d'espaces verts atténue le stress émotionnel, en permettant un contact ressourçant avec la nature, des contacts sociaux qui soutiennent les capacités à faire face aux difficultés, et en favorisant des sentiments

d'appartenance à une communauté et d'attachement à un quartier plaisant. Le service écosystémique culturel dépend toutefois de critères qualitatifs. Ainsi, à Kansas City, ce sont les quartiers les plus pauvres qui disposent de la plus grande surface d'espaces verts, mais ceux-ci sont de mauvaise qualité et dépourvus en aires de jeux.

La vulnérabilité à la chaleur est le dernier exemple d'un problème qui touche préférentiellement les groupes de populations les plus défavorisés pour diverses raisons incluant leur concentration dans des quartiers très peuplés disposant de peu d'espaces naturels susceptibles d'atténuer l'effet îlot de chaleur urbain. Contrairement aux services écosystémiques d'ordre culturel, ce service de régulation thermique n'exige pas un contact direct avec les espaces verts, dont le potentiel multidimensionnel pour la santé et le bien-être des populations pauvres et des minorités ethniques n'a pas encore été totalement exploré.

RECOMMANDATIONS POUR LA SUITE DES RECHERCHES

Les auteurs mettent en garde contre un enthousiasme excessif qui détournerait l'attention de facteurs d'inégalités de santé majeurs comme l'accès aux services de soins, l'éducation ou le poids des expositions environnementales. Ils rappellent par ailleurs que les risques potentiels des espaces verts (pollens, insectes, dommages en cas de tempêtes, etc.) doivent être considérés au même rang que leurs bénéfiques. Les enjeux méthodologiques pour des études sur les effets sanitaires des espaces verts incluent la mesure de l'exposition sans présumer d'une interaction positive entre la population et la nature, la quantification des effets, l'établissement d'une relation causale à l'échelle d'une population (et pas simplement d'une association) et la compréhension du mécanisme en jeu. Une collaboration transdisciplinaire dans les champs de la santé publique et de l'écologie urbaine est souhaitée.

Les auteurs regrettent la quasi-absence (une seule étude) de travaux en zone rurale, alors qu'une pauvreté persistante existe dans certains comtés à population majoritairement

non-Blanche. Dans l'objectif de produire des connaissances nuancées sur la relation entre l'exposition à l'environnement naturel et les inégalités de santé, cette relation devrait être examinée partout où le problème se pose et dans des types d'environnement variés.

Publication analysée : Jennings V, Johnson Gaither C. **Approaching environmental health disparities and green spaces: an ecosystem service perspective.** *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 1952-68.

doi : 10.3390/ijerph120201952

USDA Forest Service, Southern Research Station, Integrating Human and Natural Systems, Athens, États-Unis.

ARBRES EN VILLE ET SANTÉ : ÉTUDE TRANSVERSALE À TORONTO

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

Les résultats de cette étude transversale dans la ville de Toronto suggèrent que l'état de santé perçue par les habitants et leur condition cardio-métabolique sont liés au nombre d'arbres plantés le long des rues de leur quartier. L'étude fournit un aperçu concret de l'intérêt que pourraient représenter ces arbres.

The results of this cross-sectional study in Toronto suggest that the residents' perceived health and cardio-metabolic conditions are related to the number of trees lining the roads in their neighborhood. The study provides valuable insight into the possible benefits of these street trees.

Au-delà d'une démonstration d'un rôle bénéfique de la végétation urbaine, il apparaît nécessaire de savoir quel type de plantation le plus favorable à la santé pourrait venir enrichir l'environnement bâti. Les auteurs de cette étude ont choisi de s'intéresser aux arbres qui bordent les rues pour plusieurs raisons. Les arbres représentent les végétaux les plus grands et remarquables qui participent à l'agrément du paysage.



Ceux qui bordent les routes et les rues représentent un bien public accessible au plus grand nombre de personnes, qui peuvent y être facilement exposées au cours de leurs déplacements ou par simple contact visuel à travers une fenêtre. Enfin, par leur situation, ces arbres sont en première ligne pour atténuer la pollution liée au trafic.

MATÉRIEL UTILISÉ

L'étude a été conduite à Toronto et les auteurs ont utilisé les données de 31 109 participants à l'*Ontario Health Study* (investigation en cours des facteurs de risque de maladies telles que cancers, diabète, maladies cardiovasculaires, asthme et maladie d'Alzheimer dans la population adulte). Outre le niveau de santé perçue, auto-évalué sur une échelle de 1 à 5 (valeur moyenne dans la population étudiée : 3,66), les données sanitaires provenant de questionnaires auto-administrés ont servi à construire trois indices : de santé cardio-métabolique (à partir des variables hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète, maladie cardiaque, antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral et indice de masse corporelle), de troubles mentaux (cumulant dépression, anxiété, addiction), et d'autres pathologies (cancer, migraine, asthme, arthrose).

La ville de Toronto est divisée administrativement en 3 202 aires de diffusion (*dissemination area*) d'1,7 km² et 690 résidents en moyenne. L'importance de la couverture végétale offerte par les arbres dans chaque aire a été déterminée à partir de deux bases de données municipales, l'une répertoriant les plus de 530 000 individus de diverses espèces plantés sur des terrains du domaine public le long des rues (qui font l'objet d'une surveillance et de mesures de leurs diamètres), l'autre étant une cartographie de la canopée à partir d'images satellitaires (résolution : 0,6 m). La densité de la couverture par les arbres « de rues » (rapport entre la surface de la couronne des arbres et la surface de la zone) allait de 0,02 % à 20,5 % (moyenne : 4,57 %), et la densité de la couverture par d'autres arbres (situés dans des parcs publics et des jardins privés essentiellement) allait de 0 à 75,4 % (moyenne : 23,5 %).

ANALYSES ET RÉSULTATS

Deux méthodes statistiques ont été appliquées : la régression multiple et l'analyse canonique des corrélations. La première a permis de déterminer l'influence, sur trois critères sanitaires (état de santé perçue, indice de condition cardio-métabolique et indice de troubles mentaux), de la densité de la couverture végétale par les arbres des deux catégories, ainsi que l'influence de six autres variables : l'âge, le sexe, le niveau d'études, le niveau de revenus du foyer, le revenu médian des habitants de la zone, et le nombre de fruits et légumes quotidiennement consommé. L'indice de pathologies « autres », hétérogène, a été utilisé dans la seconde analyse qui visait à explorer les relations entre les critères sanitaires et les variables démographiques, socio-économiques, et de densité des arbres.

Les résultats de la régression multiple indiquent que la densité de la couverture par les arbres de rues retentit sur la santé perçue et l'état cardio-métabolique. Une augmentation de 4 % de la densité (400 cm² de couronne par m², correspondant à l'ajout d'une dizaine d'arbres de taille moyenne seulement dans l'aire de diffusion) est associée à une augmentation d'environ 0,04 point du niveau de santé perçue (ou une augmentation d'1 % sur l'échelle de 1 à 5). L'effet est d'ampleur équivalente à celui que produirait une augmentation des revenus annuels du foyer de 10 200 dollars (le revenu moyen dans la population étudiée était de 90 806 \$) ou un déménagement pour un quartier où le revenu médian est supérieur de 10 200 \$. L'amélioration du niveau de santé perçue équivaut, autrement, à un « rajeunissement » de sept ans.

L'influence sur l'état de santé cardio-métabolique est également significative. Une augmentation de 408 cm²/m² de la densité (correspondant à environ 11 arbres de plus dans l'aire) apparaît avoir un effet équivalent à ceux d'une augmentation des revenus annuels de 20 200 \$ ou d'un « rajeunissement » d'1,4 an. La densité de la couverture végétale procurée par les autres arbres n'apparaît pas être un facteur prédictif significatif du niveau de santé perçue ni de l'état cardio-métabolique.

Les huit variables prédictives considérées n'expliquaient toutefois que 9 % de la variance de l'état de santé perçue et 19 % de celle de la condition cardio-métabolique. La part de la variance de l'indice de troubles mentaux attribuable à ces variables était trop faible (1,1 %) pour une analyse pertinente.

L'analyse des corrélations montre que l'âge est le principal déterminant de la santé physique (condition cardio-métabolique et pathologies autres). Elle appuie les résultats précé-

dents en montrant que l'état de santé perçue, comme l'état de santé cardio-métabolique, sont positivement corrélés aux niveaux de revenus et d'études, à la consommation de fruits et légumes et à la densité des arbres de rues.

Dans leur ensemble, ces résultats soutiennent donc l'hypothèse d'un effet particulièrement bénéfique des arbres plantés au bord des rues. Le caractère transversal de l'étude ne permet cependant pas de l'affirmer, et les raisons pour lesquelles ces arbres seraient plus « efficaces » pour la santé de la population que ceux des jardins publics ou privés demandent à être examinées. Les auteurs précisent que leur étude n'indique pas que les arbres des parcs ne sont pas bénéfiques, mais suggère plutôt que le budget alloué par une commune à la plantation et à la maintenance d'arbres pourrait être préférentiellement utilisé pour des arbres de rues dans un objectif de santé publique. La population de l'étude était un échantillon d'adultes (âge moyen : 43,8 ans), et les arbres des parcs publics pourraient être plus bénéfiques aux enfants qui y passent plus de temps.

Deux faiblesses méthodologiques sont à considérer pour de futurs travaux : les données sanitaires utilisées étaient déclaratives, et seul le revenu médian caractérisait le quartier, alors que d'autres facteurs sont importants pour la santé (niveau de pollution, de sécurité, etc.). En revanche, les Canadiens étant couverts par un système d'assurance maladie qui garantit un accès équitable aux soins, l'impact de variables socio-économiques comme le taux de chômage a été réduit.

Publication analysée : Kardan O, Gozdyra P, Misic B, Moola F, Palmer L, Paus T, Berman M. Neighborhood greenspace and health in a large urban center. *Sci Rep* 5, 11610.

doi : 10.1038/srep11610

Department of Psychology, The University of Chicago, Chicago, États-Unis.

VERS DES VILLES PLUS SAINES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

A partir d'un état des lieux des connaissances, l'auteur de cet article propose des pistes de réflexion et d'actions pour atteindre l'objectif d'un environnement urbain globalement plus favorable à la santé. L'enjeu est important, comme le travail restant à effectuer. Une collaboration pluridisciplinaire est nécessaire, ainsi que le rapprochement de la science et du politique.

After reviewing the literature, the author of this article suggests possible approaches and actions to achieve an urban environment that is more beneficial to health overall. The issue is wide reaching, and much work remains to be done. A multisectorial approach is needed, with a strong link between science and policies.



Plus de deux tiers de la population européenne vit déjà en zone urbaine et le nombre de citadins ne cesse d'augmenter partout dans le monde. Cette expansion va de pair avec le

développement d'un certain nombre de problèmes propres à la ville, qui a aussi été, de tout temps, un lieu moteur d'innovation et créateur de richesses pour les sociétés humaines.

Les villes sont des systèmes complexes qui entretiennent avec la santé des rapports complexes. Elles exposent de manière très variable à des facteurs délétères comme la pollution atmosphérique, le bruit et les îlots de chaleur, ainsi qu'à des facteurs associés à des effets sanitaires tantôt bénéfiques tantôt néfastes, comme les espaces verts et le rayonnement ultraviolet. Pour un même niveau d'exposition environnementale, les comportements individuels, les préférences culturelles, le temps passé à l'extérieur, des considérations économiques, etc., peuvent entraîner de larges variations de l'exposition personnelle.

Sur quoi faut-il agir pour rendre les villes plus saines, et à quel niveau ?

LIMITES DES CONNAISSANCES ACTUELLES

La littérature épidémiologique récente rassemblée pour cet article répond essentiellement à une approche « mono-exposition », les études reliant un type d'exposition environnementale spécifique à un effet sanitaire donné. Les facteurs de confusion importants sont généralement contrôlés, et la participation de covariables environnementales (par exemple le bruit, la température ou les espaces verts) à l'effet observé (dans l'exemple, de la pollution atmosphérique), ou leurs rôles modificateurs de l'association, sont parfois évalués.

Les informations ainsi obtenues sont indicatives du type de mesure à mettre en œuvre en termes d'aménagement urbain ou de politique des transports (la littérature indique que les interventions au niveau communautaire sont plus

coût-efficaces que les interventions au niveau individuel), mais elles n'embrassent pas la complexité des relations entre la ville et la santé. De nombreux facteurs interagissent, qui peuvent être reliés par des boucles de rétroaction, de sorte qu'un processus de planification urbaine peut être pavé de difficultés ou donner des résultats inattendus. Les décideurs politiques n'ont pas seulement besoin de plus de données sur les facteurs environnementaux et personnels qui affectent la santé, ils ont aussi besoin de mieux comprendre les liens qui les unissent.

En prenant le problème sous un autre angle, il serait utile d'identifier les facteurs qui confèrent un aspect « santé » intéressant à un projet de conception ou de rénovation urbaine.

L'occupation mixte des sols est, par exemple, censée rendre une ville plus « vivable » en réduisant les distances entre le domicile, le lieu de travail et les différentes ressources du tissu urbain. Mais à quoi rapporter ses co-bénéfices sanitaires ? À

l'amélioration des conditions de logement ? À un accès plus facile à certaines infrastructures ? À une réduction des expositions environnementales ? À la modification de comportements individuels ?

MOYENS DE FOURNIR DE NOUVEAUX ÉCLAIRAGES

L'article cite plusieurs concepts, méthodes et outils qui pourraient être utilisés pour produire des connaissances scientifiques plus exploitables par les décideurs politiques. S'éloignant radicalement de l'étude des effets sanitaires de chaque facteur pris isolément, le concept d'exposome est particulièrement intéressant, en ce sens qu'il recouvre toutes les expositions auquel un individu est soumis au cours de sa vie, ainsi que leurs interactions. Sa nature dynamique représente un défi pour sa caractérisation, à laquelle s'attellent des projets européens (comme HELIX, EXPOsOMICS et HEALS) appuyés sur de nouvelles technologies incluant les systèmes d'information géographique, les capteurs, la télédétection et les « omiques » (transcriptomique, protéomique, métabolomique).

Les capteurs miniaturisés, les systèmes de géolocalisation et des applications développées pour les smartphones, offrent l'opportunité de mieux estimer les expositions individuelles. La combinaison d'informations relatives au lieu où se trouve la personne et à son niveau d'activité physique permet d'estimer la dose de polluants atmosphériques inhalée, qui est un meilleur indicateur que l'exposition environnementale. Une étude réalisée à Barcelone, utilisant des données de modélisation des niveaux de dioxyde d'azote (NO₂), montre ainsi que le temps passé en transport entre la maison et le lieu de travail (6 % du budget-temps-activité) contribue à 24 % de la dose quotidienne de NO₂ inhalée.

Le développement d'initiatives de « science citoyenne » ou « d'observatoires citoyens » engageant des communautés de plus en plus nombreuses dans des activités de collecte et de transmission de données, représente également un moyen

de faire progresser les connaissances dans une ambiance de participation active à la vie de la cité, qui favorise la prise de conscience et les changements personnels.

Pour repérer les leviers d'action possibles à différents niveaux, les acteurs politiques peuvent s'appuyer sur un cadre conceptuel existant, qui constitue une base nécessitant d'être complétée par les résultats de futurs travaux de recherche. Ce cadre, qui répond à l'acronyme DPSEEA pour « *Driving force, Pressures, State, Exposures, Effects, Actions* », place les différents facteurs (par exemple la croissance démographique et économique et la politique de développement urbain et des transports au rang des « *driving force* ») sur une chaîne logique de cause à conséquence jusqu'aux effets sanitaires néfastes pour la population.

La mortalité prématurée et les années de vie en bonne santé perdues en raison de maladies chroniques (affections respiratoires, cardiovasculaires, diabète de type 2, cancers, maladies neurodégénératives) sont un fardeau pour les sociétés des pays les plus avancés (sur lesquels cet article est focalisé du fait de l'origine de la littérature consultée, son discours étant généralisable). Les facteurs de risque environnementaux de ces maladies sont accessibles à des mesures préventives ou correctives. L'objectif d'une ville de demain plus verte, sociale, active et saine nécessite une mobilisation multisectorielle pour une action globale. Le rapprochement entre les scientifiques et les politiques est indispensable, mais aussi entre les différents services et départements en charge de la conception et de la gestion d'une ville (architecture, urbanisme, paysagisme, mobilité et transports, parcs et espaces verts, etc.) qui ne travaillent parfois pas suffisamment ensemble.

COMMENTAIRES

Les relations entre l'environnement et la santé dépassent largement les liens simples entre des facteurs de risque et des maladies. Nos villes constituent des systèmes particulièrement complexes où l'environnement physique, chimique, biologique et social interagit avec la santé des citoyens en les soumettant à des stress multiples, mais en leur offrant aussi des protections et des opportunités inédites. Chaque projet, chaque opération

d'urbanisme peut modifier ces équilibres en améliorant ou en dégradant la santé, et parfois en faisant les deux à la fois selon les sous-groupes de population (ce qui peut conduire à une réduction ou à une aggravation des inégalités) ou selon les différents types d'effets considérés (le développement de l'usage de la bicyclette par exemple peut réduire l'obésité et les maladies qui lui sont liées et augmenter l'incidence des traumatismes).

Dès lors, l'utilité pour les décideurs et pour les citoyens de pouvoir anticiper ces conséquences pour retenir les compromis les plus favorables devient évidente. La ville de Paris, à travers son plan santé environnement, entend développer des démarches d'évaluation des impacts sur la santé de projets aussi divers que la tenue des Jeux olympiques, l'aménagement des places et

des portes, la piétonisation des voies sur Berges. Les concepts, les modèles, les technologies (exposome, DPSEEA, capteurs individuels, applications smart-phones) présentés dans cet article sont des outils utiles, mais sans doute encore insuffisants pour apprivoiser totalement cette complexité.

Georges Salines

Publication analysée : Nieuwehuijsen M. Urban and transport planning, environmental exposures and health-new concepts, methods and tools to improve health in cities. *Environ Health* 2016; 15(Suppl 1): 38.

doi: 10.1186/s12940-016-0108-1

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

BÉNÉFICES DES MODES DE DÉPLACEMENT ACTIFS *VERSUS* RISQUES DE L'EXPOSITION À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

Montrant que la réduction du risque de mortalité toutes causes liée aux déplacements à pied ou à vélo excède pratiquement toujours l'augmentation du risque due à une plus forte inhalation de particules fines, cet exercice de modélisation justifie la promotion des modes de déplacement actifs en zone urbaine. Seule la pratique du vélo peut s'avérer dangereuse dans un petit nombre de villes parmi les plus polluées du monde.

This modelling study shows that the reduced risk of all-cause mortality linked to walking or cycling almost always outweighs the higher risk from increased inhalation of fine particulates and justifies promoting active travel modes in urban areas. Cycling might however be dangerous in a small number of the world's most polluted cities.

Quelques évaluations d'impact sur la santé ont précédemment montré que les bienfaits de l'activité physique occasionnée par des déplacements à pied ou à vélo surpassaient de loin les effets sanitaires négatifs d'une augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique. Ces études concernent généralement des villes de pays très développés dans lesquelles les niveaux de pollution de fond sont relativement bas, ce qui laisse entière la question de la balance bénéfico-risque des modes de déplacement actifs dans des environnements fortement pollués. Reste-t-elle positive quel que soit le niveau de pollution ou faut-il déconseiller la marche et le vélo à partir d'un certain seuil ?

APPROCHE DU PROBLÈME

La littérature indique que la mortalité augmente continuellement avec la pollution atmosphérique, alors que la réduction du risque de mortalité liée à la pratique d'une activité physique, initialement marquée, s'estompe avec l'augmentation de son intensité. L'allure différente des relations dose-réponse – linéaire pour la pollution et curvilinéaire pour l'activité physique – suggère que la combinaison des effets de la pollution et de l'activité physique détermine deux seuils. Au premier (« point de basculement »), le bénéfice maximal de l'activité est atteint : le risque relatif (RR) de mortalité est au plus bas possible tenant compte de la pollution. Augmenter la dose d'activité physique entraîne l'inversion de la pente de la courbe qui remonte jusqu'au point où les effets néfastes de la pollution annulent les bénéfices de l'activité (RR égal à 1).



Passé ce « point de rupture », l'augmentation de l'activité est délétère.

Les auteurs de cet article ont recherché ces deux points par modélisation informatique à travers une large gamme de niveaux de concentration de $PM_{2.5}$ (de 5 à 200 $\mu g/m^3$) et de temps d'activité physique (de 0 à 16 h par jour de marche ou de vélo). Les particules fines représentent l'indicateur de pollution atmosphérique urbaine habituellement choisi pour les évaluations d'impact sur la santé. La fonction dose-

réponse utilisée était une augmentation de 7 % du risque de mortalité toute cause par incrément de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en référence à la publication de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2014). Pour l'activité physique, les auteurs ont travaillé avec une fonction « médiane » entre les extrêmes linéaire et courbe qui ont pu être rapportés dans la littérature, et effectué des analyses de sensibilité avec ces extrêmes. La valeur de l'équivalent métabolique (MET pour *Metabolic equivalent of task*) utilisée pour convertir le temps passé en déplacement en niveau d'intensité d'activité physique était de 4 pour la marche et de 6,8 pour le vélo. L'exposition aux

$\text{PM}_{2,5}$ durant l'activité a été estimée sur la base de la littérature existante, en multipliant respectivement par 1,1 (marche) et 2 (vélo) le niveau de concentration de fond des $\text{PM}_{2,5}$. Le scénario contrefactuel était un temps de repos à la maison. Un autre scénario dans lequel le temps passé à vélo remplaçait un temps de transport motorisé a été considéré pour une analyse de sensibilité. La conversion de l'exposition en dose inhalée a été effectuée avec des débits de ventilation de 0,27 (sommeil), 0,61 (repos), 1,37 (marche) et 2,55 (vélo). Le temps de sommeil était de 8 h dans tous les scénarios et le temps de repos était de 16 h moins le temps de déplacement actif.

BALANCE BÉNÉFICE-RISQUE GÉNÉRALEMENT POSITIVE

Pour une demi-heure de vélo par jour, le point de basculement est atteint à une concentration de $\text{PM}_{2,5}$ égale à $95 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Selon la base de l'OMS, qui rassemble les données de 1 622 villes, la concentration annuelle moyenne des $\text{PM}_{2,5}$ est supérieure à cette valeur dans moins de 1 % des villes. Le point de rupture est identifié à $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Pour une demi-heure de marche quotidienne, les deux seuils ne sont pas observés dans la fourchette des valeurs de $\text{PM}_{2,5}$ considérée (jusqu'à $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Dans une ville où le niveau de fond est égal à $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$, correspondant à la valeur moyenne dans la base de l'OMS, il faudrait marcher pendant 16 h ou pédaler pendant 7 h pour atteindre le point de basculement. Dans le groupe des villes les plus polluées (fourchette de concentration des $\text{PM}_{2,5}$ allant de 44 à $153 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [à Delhi]), le point de basculement se situe entre 30 à 120 minutes par jour pour le vélo et 90 minutes à 6h15 min pour la marche. À Delhi, un déplacement en vélo de plus de 45 minutes augmente le risque de mortalité toutes causes.

Dans l'hypothèse où le temps à vélo remplace un temps de transport motorisé (au lieu d'un temps de repos à la maison), la balance bénéfice-risque est toujours positive, quelle que soit la durée du déplacement, jusqu'à un niveau de fond de $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (une valeur supérieure concerne moins de 2 % des villes). Avec une relation dose-réponse linéaire entre l'activité physique et la mortalité, les effets négatifs de l'inhalation de particules fines dépassent les effets positifs de la pratique du vélo à partir d'une concentration de $\text{PM}_{2,5}$ égale à $170 \mu\text{g}/\text{m}^3$. À l'opposé, quand une fonction très curvilinéaire est utilisée, le point de rupture se situe à $130 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une heure de vélo (contre $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ avec la fonction dose-réponse « médiane »).

Ces modélisations indiquent que, dans la très grande majorité des situations, les effets négatifs de la pollution de l'air

n'annulent pas les effets positifs d'un mode de déplacement actif. Les études épidémiologiques, qui mettent en évidence des effets protecteurs de l'activité physique même dans des environnements très pollués, soutiennent ces résultats. Dans une ville où la concentration annuelle moyenne des $\text{PM}_{2,5}$ serait de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, la co-influence des deux facteurs sur le risque de mortalité toutes causes se traduirait par un bénéfice net jusqu'à 10h30 min de marche par jour ou 1h15 min de vélo. Cette durée n'est dépassée que par une minorité de personnes comme des coursiers à vélo ou des conducteurs de vélotaxis.

Les auteurs soulignent que leurs simulations tiennent compte uniquement des conséquences sanitaires à long terme d'un exercice régulier et d'une exposition chronique aux $\text{PM}_{2,5}$. Les impacts d'épisodes de pollution au cours desquels les concentrations de $\text{PM}_{2,5}$ peuvent largement excéder le niveau de fond n'ont pas été considérés. Une autre limite de ce travail est l'absence d'évaluation des impacts sur la morbidité. Le choix du critère sanitaire s'est porté sur la mortalité toutes causes en raison du niveau de preuve élevé de son association avec l'exposition chronique aux $\text{PM}_{2,5}$ comme avec la pratique régulière d'une activité physique.

Publication analysée : Tainio M, de Nazelle A, Götschi T, *et al.* Can air pollution negate the health benefits of cycling and walking ? *Prev Med*, 2016 ; 87: 233-6.

doi: 10.1016/j.ypmed.2016.02.002

UKCRC Centre for Diet and Activity Research, MRC Epidemiology Unit, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Institute of Metabolic Science, Cambridge, Royaume-Uni.

FUKUSHIMA : IMPACT DE L'ÉVACUATION SUR L'ÉTAT DE SANTÉ DES POPULATIONS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 6 – Novembre-Décembre 2016

Comparant les données de bilans cliniques et biologiques réalisés chez des habitants de la préfecture de Fukushima avant et après la catastrophe, deux études tentent de cerner l'effet à long terme de l'évacuation sur l'état de santé des populations victimes.

Two studies comparing data from clinical and laboratory assessments of inhabitants of Fukushima prefecture before and after the disaster attempt to identify the long-term effect of evacuation on the victims' health.

Plusieurs études réalisées dans les suites de catastrophes majeures ayant détruit des logements, comme le séisme de Kôbé au Japon (1995) et l'ouragan Katrina aux États-Unis (2005), ont rapporté une dégradation de l'état de santé des populations déplacées et, en particulier, une aggravation des maladies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle (HTA). Mais jusqu'à présent, les périodes d'observation ont été relativement courtes, durant généralement moins d'un an, de sorte que seuls les impacts sanitaires à court terme ont pu être évalués.

Après la catastrophe en chaîne du 11 mars 2011 (séisme, tsunami et accident nucléaire), plus de 80 000 habitants de la préfecture de Fukushima ont été forcés de quitter leur habi-

tation pour se reloger à proximité ou à distance, certaines personnes ayant déménagé à plusieurs reprises. Le suivi à un an montre une altération de l'état de santé de ces évacués, notamment une augmentation de la prévalence des troubles métaboliques et facteurs de risque cardiovasculaire, tels que dyslipidémie, HTA, diabète et obésité. La disponibilité de données provenant de bilans proposés par le système de santé public japonais à la partie de la population non couverte par le régime de sécurité sociale des salariés, a permis de réaliser deux analyses de l'impact sanitaire à long terme de l'évacuation, dans deux zones différentes.



PRÉSENTATION DES ÉTUDES

La première étude* a inclus une population d'habitants des villes voisines de Minamisoma et de Soma, situées au nord de la centrale nucléaire de Fukushima Daiichi, à des distances respectives de 10-40 km et 35-50 km. Environ un quart de la population de Minamisoma (17 000 personnes) résidant à moins de 20 km de la centrale a été évacuée en urgence le 12 mars, puis de nouvelles consignes d'évacuation ont été données le 22 avril pour une autre partie de la ville, ainsi que de celle de Soma. Dans ces localités, le système de santé publique, qui est administré par les municipalités, propose chaque année un bilan de santé gratuit aux sujets âgés de 40 à 74 ans, en majorité des travailleurs indépendants, agriculteurs et pêcheurs. Les critères sanitaires auxquels les auteurs se sont intéressés sont le diabète (défini par une hémoglobine glyquée [HbA1c] $\geq 6,5\%$ ou la prise d'un traitement anti-diabétique), l'hyperlipidémie (LDL-cholestérol ≥ 140 mg/dL

ou traitement hypolipidémiant) et l'HTA (pression artérielle systolique [PAS] ≥ 140 mmHg, diastolique [PAD] ≥ 90 mmHg, ou traitement antihypertenseur).

Tous les habitants du village de Kawauchi, qui fait l'objet de la seconde étude** et est situé à 20 km à l'ouest de la centrale nucléaire, ont été relogés dans des communes proches immédiatement après l'accident, puis autorisés à retourner chez eux en avril 2012. Dans ce village, tous les non-salariés de plus de 40 ans (incluant des travailleurs indépendants et leurs familles, ainsi que des retraités) peuvent bénéficier d'un examen de santé annuel. En plus du diabète, de l'HTA et de la dyslipidémie (définie ici par un LDL-c ≥ 140 mg/dL et/ou un HDL-c < 40 mg/dL, un taux de triglycérides ≥ 150 mg/dL, ou un traitement hypolipidémiant), les auteurs ont considéré la surcharge pondérale (indice de masse corporelle [IMC]

$\geq 25 \text{ kg/m}^2$), le syndrome métabolique (au moins trois valeurs anormales parmi cinq mesures : tour de taille, triglycérides, HDL-c, PAS/PAD, glycémie), l'hyperuricémie (taux d'acide urique $> 7 \text{ mg/dL}$) et la maladie rénale chronique (définie par un taux de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Les populations incluses dans ces deux analyses n'étant pas représentatives de la population générale, leurs résultats peuvent difficilement être extrapolés. Ils fournissent néanmoins des informations importantes pour améliorer la prise en charge des populations victimes de catastrophes majeures et déplacées.

ÉTUDE À MINAMISOMA ET SOMA

L'étude s'appuie sur les données de 6 406 participants à des bilans de santé réalisés entre 2011 et 2014 (période post-catastrophe), qui avaient auparavant participé à des bilans en période pré-catastrophe (années 2008 à 2010). Sur la base des adresses en mars 2011 et de la carte des zones couvertes par des ordres d'évacuation, les auteurs ont identifié 960 évacués dans cette population. D'autres habitants de Minamisoma et Soma, hors zones d'évacuation obligatoire, ont également quitté leurs habitations. Considérant l'évolution de la démographie à Minamisoma depuis l'accident, les auteurs ont estimé que ces évacués volontaires étaient probablement retournés chez eux assez rapidement et ont constitué un groupe de 5 446 non-évacués ou temporairement évacués.

Dans les deux groupes, la comparaison des données de base (2008-2010) et des données post-accident montre une augmentation de la prévalence du diabète, ainsi que de l'hyperlipidémie. Les risques relatifs (RR) ajustés sur l'âge varient selon l'année considérée. Pour 2013, qui a réuni le plus grand nombre de participants aux bilans de santé (657 évacués et 2 055 non-évacués ou temporairement évacués), le RR de diabète est égal à 1,55 (IC₉₅ : 1,15-2,09) dans le groupe des évacués et à 1,33 (1,17-1,52) dans l'autre groupe. Les RR d'hyperlipidémie sont respectivement égaux à 1,30 (1,18-1,43) et 1,12 (1,07-1,17). L'analyse ne montre pas de variation significative de la prévalence de l'HTA.

L'effet propre de l'évacuation a été recherché par des analyses de régression effectuées avec des modèles construits séparément pour le diabète, l'HTA et l'hyperlipidémie, chacun étant ajusté sur un jeu de covariables pertinent pour l'affection considérée, établi à partir d'analyses univariées testant l'effet de différents facteurs de confusion potentiels (sexe, antécédents médicaux, facteurs liés mode de vie, IMC, etc.). Seul le risque d'hyperlipidémie apparaît significativement augmenté dans le groupe des évacués par rapport au groupe des non ou temporairement évacués : RR = 1,18 (1,06-1,32). Ce résultat pourrait refléter un niveau de préoccupation moins élevé pour l'hyperlipidémie que pour le diabète, qui serait mieux dépisté, suivi et contrôlé dans l'environnement de vie des évacués, caractérisé par des facteurs (changements alimentaires, diminution de l'activité physique, difficultés d'accès aux soins, etc.) qui peuvent favoriser les deux affections.

Des informations sur les conditions d'hébergement des évacués auraient pu permettre de pousser l'exploration. Selon les données officielles de la ville de Minamisoma, 30 % des évacués ont été hébergés chez des proches, 34 % ont vécu dans des logements temporaires et 36 % ont obtenu leur propre nouveau logement. Les auteurs suggèrent d'étudier à l'avenir l'impact de ces trois types d'expériences, qui créent des différences socio-économiques, sur la survenue et la prise en charge des affections chroniques.

ÉVOLUTION DE LA SANTÉ DES HABITANTS DE KAWAUCHI

Après avoir exclu l'année 2011, les auteurs ont comparé la prévalence (taux ajustés sur l'âge et le sexe) des sept problèmes de santé considérés en périodes pré-catastrophe (années 2008 à 2010) et post-catastrophe (2012 et 2013) dans la population des villageois de Kawauchi participant aux bilans de santé du système public (environ un quart de la population, le plus fort taux de participation [25,9 % : 779 habitants sur 3 004] ayant été enregistré en 2010, et le plus faible [20,6 % : 576/2 794] en 2013).

Une tendance à l'augmentation est observée pour toutes les affections, en dehors de l'HTA, de la surcharge pondérale, et

de l'hyperuricémie. La prévalence du syndrome métabolique, initialement de 17 %, monte à 24,2 % en 2012 et à 25,2 % en 2013. Celle du diabète est passée de 11,3 % à 14,7 % (données 2012) et 17 % (2013). Les taux de prévalence respectifs sont de 43,2 %, 53,9 % et 56,7 % pour la dyslipidémie, et de 16,1 %, 21,7 % et 26,7 % pour la maladie rénale chronique. Après une augmentation constatée en 2012 (39,7 % *versus* 35,3 % en période pré-catastrophe), la prévalence de la surcharge pondérale diminue en 2013 (36,9 %). L'évolution de l'hyperuricémie est similaire : 5,2 % initialement, 10 % en 2012 et 8,4 % en 2013. Une diminution inexpliquée de la prévalence de

l'HTA est notée : 65,7 % avant la catastrophe, puis 61,8 % en 2012 et 63,7 % en 2013.

Ce résultat mis à part, l'ensemble indique une dégradation durable de l'état de santé des habitants de Kawauchi, qui ont pourtant fait partie des premiers réfugiés à pouvoir rentrer chez eux. Le rôle du stress combiné de la catastrophe, de l'évacuation et du retour est à considérer dans cette évolution. Outre la perception d'une menace persistante due à la proximité de la centrale de Daiichi, les villageois ont fait face à des difficultés sociales et économiques, dues en particulier au faible taux de retour des membres les plus jeunes et actifs de la communauté, à l'impossibilité temporaire de cultiver les terres, et au non-remplacement de commerces et autres services qui avaient été fermés. Pour mieux comprendre les répercussions sanitaires à long terme de catastrophes ayant entraîné des déplacements de populations, l'importance de ces facteurs, qui ont été à l'origine de pertes de ressources, de séparations familiales et de changements de modes de vie, devrait être évaluée.

Nomura S, Blangiardo M, Tsubokura M, Ozaki A, Morita T, Hodgson S. Postnuclear disaster evacuation and chronic health in adults in Fukushima, Japan: a long-term retrospective analysis. *BMJ Open* 2016; 6:e010080.

doi: 10.1136/bmjopen-2015-010080

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni.

Publication analysée : Ebner DK, Ohsawa M, Igari K, Harada KH, Koizumi A. Lifestyle-related diseases following the evacuation after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident : a retrospective study of Kawauchi Village with long-term follow-up. *BMJ Open* 2016; 6:e011641.

doi: 10.1136/bmjopen-2016-011641

Department of Health and Environmental Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japon.

4.

MÉTHODOLOGIE

EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$ ET HOSPITALISATIONS POUR MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES DANS LA COHORTE MEDICARE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 4 – Juillet-Août 2016

Cette étude est la première à rapporter une relation entre l'exposition à long terme aux particules fines $PM_{2,5}$ et le risque d'une première hospitalisation pour démence, maladie d'Alzheimer ou maladie de Parkinson. Ces résultats préliminaires, potentiellement très impliquants pour la santé publique, demandent à être confirmés par de futurs travaux.

This is the first study to report a relation between long-term exposure to $PM_{2,5}$ fine particulates and the risk of a first hospitalization for dementia, or Alzheimer or Parkinson diseases. These preliminary results may have important implications for public health and need to be confirmed by further studies.



Après avoir été reliée à la mortalité, ainsi qu'aux événements cardio- et cérébrovasculaires et au cancer du poumon, l'exposition chronique aux $PM_{2,5}$ fait désormais l'objet d'études dans le champ des maladies neurodégénératives. Si la littérature épidémiologique est encore peu fournie, des données toxicologiques montrant des effets neuro-inflammatoires et pro-oxydants de la pollution atmosphérique appuient l'hypothèse de son rôle dans le développement de pathologies telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

C'est plus précisément l'effet de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur la progression de ces maladies qui a été examiné dans cette vaste étude étatsunienne. Les événements sanitaires retenus étaient la première admission à l'hôpital pour démence,

maladie d'Alzheimer ou maladie de Parkinson, signant une aggravation dans leur cours évolutif. La population incluse était celle des bénéficiaires du système d'assurance-santé Medicare (destiné aux personnes de plus de 65 ans) résidant dans 50 villes de 12 États du nord-est. Cette cohorte ouverte de plus de 9,8 millions d'assurés était caractérisée par un âge moyen de 75,6 ans, une proportion de femmes de 57,3 % et une proportion de sujets Blancs de 80,4 %. Elle a été suivie de 1999 à 2010, période pendant laquelle 203 463 admissions pour démence, 266 725 pour maladie d'Alzheimer et 119 425 pour maladie de Parkinson ont été enregistrées, ces pathologies, codées selon la Classification internationale des maladies (CIM-9), figurant comme motif principal ou secondaire de l'hospitalisation.

APPROCHE STATISTIQUE

Les auteurs ont employé une méthode qu'ils avaient précédemment utilisée pour étudier la relation entre les fluctuations annuelles des concentrations de $PM_{2,5}$ et celles de la mortalité à partir des données de nombreuses villes, qui permet d'éliminer l'influence potentiellement confondante de facteurs et tendances à long terme variables d'une ville à l'autre.

Dans un premier temps, les relations entre la concentration moyenne annuelle des $PM_{2,5}$ (calculée à partir des données de surveillance de la qualité de l'air de l'Agence de protection de l'environnement) et chacun des trois événements considérés ont été estimées indépendamment pour chaque ville. Les modèles étaient ajustés sur l'année calendaire, ainsi que

sur des covariables sanitaires individuelles (hospitalisations pour insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bronchopneumopathie chronique obstructive, diabète, et, pour tous ces motifs nombre de jours en unité de soins intensifs pris comme indicateur de gravité). En l'absence d'informations socio-économiques à l'échelon individuel, les codes postaux indiqués sur les fichiers Medicare ont été utilisés

pour ajuster les analyses sur le revenu médian du quartier de résidence. Par ailleurs, les modèles étaient stratifiés par âge (intervalles d'un an), sexe, origine ethnique et année de suivi. Dans un second temps, une méta-analyse des estimations propres à chaque ville a été réalisée à l'aide d'un modèle à effets aléatoires.

ESTIMATION DE L'EFFET DE L'EXPOSITION AUX PM_{2,5}

Les résultats sont exprimés en *hazard ratio* (HR) pour une augmentation d'1 µg/m³ de la concentration annuelle des PM_{2,5}, qui était en moyenne de 12 µg/m³ (écart-type : 1,6 µg/m³, intervalle interquartile : 3,8 µg/m³).

Des associations significatives sont mises en évidence pour les trois critères sanitaires : HR égal à 1,08 (IC₉₅ : 1,05-1,11) pour la démence, à 1,15 (IC₉₅ : 1,11-1,19) pour la maladie d'Alzheimer, et à 1,08 (IC₉₅ : 1,04-1,12) pour la maladie de Parkinson. L'effet de l'exposition aux PM_{2,5} ne dépend pas du sexe, la plus grande différence (non significative) observée entre les hommes et les femmes portant sur les admissions pour maladie d'Alzheimer : HR égal à 1,16 (1,12-1,21) dans la population masculine et à 1,14 (IC₉₅ : 1,10-1,18) dans la population féminine.

Lorsque la concentration de PM_{2,5} est traitée comme une variable catégorielle (répartition par quartiles), sa relation avec les trois événements apparaît linéaire, les *hazard ratio* augmentant graduellement du premier au dernier quartile. Par ailleurs, en choisissant un incrément de 5 µg/m³ à la place d'1 µg/m³, l'effet de l'augmentation de la concentration des PM_{2,5} se renforce : HR égal à 1,46 (1,29-1,66) pour la démence, à 2 (1,70-2,35) pour la maladie d'Alzheimer, et à 1,44 (1,22-1,70) pour la maladie de Parkinson.

Les informations relatives aux antécédents d'hospitalisation avant l'inscription à Medicare n'étant pas disponibles, certains sujets avaient pu être précédemment hospitalisés pour l'un des trois motifs considérés. Afin de recentrer la population sur les cas incidents, les auteurs ont répété leurs analyses en excluant les admissions ayant eu lieu au cours des deux premières années du suivi. Les résultats sont robustes à cette analyse de sensibilité : le *hazard ratio* d'admission pour démence pour une augmentation d'1 µg/m³ de la concentration des PM_{2,5} est égal à 1,07 (1,04-1,11) et les estimations correspondantes pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont 1,15 (1,10-1,19) et 1,07 (1,03-1,11).

La vérification de ces résultats est nécessaire étant donné leurs retentissements potentiels et les limites de cette première investigation. Les auteurs relèvent notamment la possibilité d'erreurs ou d'imprécisions quant aux motifs d'admission et l'indisponibilité de données individuelles qui nécessiteraient d'être prises en compte (en particulier le tabagisme, le mode de vie, la mobilité et le temps passé à l'extérieur).

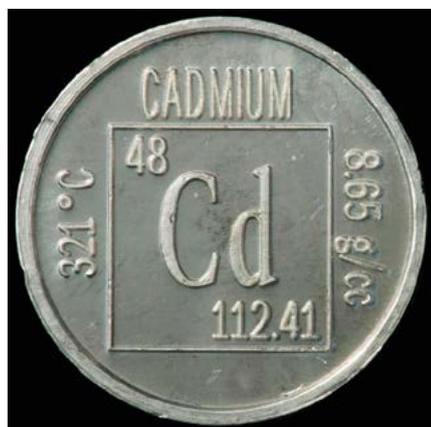
Publication analysée : Kioumourtzoglou MA, Schwartz J, Weiskopf M *et al.* Long-term PM_{2,5} exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 23-9.

doi: 10.1289/ehp.1408973

Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis.

TAUX SANGUINS DE CADMIUM ET ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES DANS UNE COHORTE SUÉDOISE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016



Réalisée dans une population présentant des taux sanguins de cadmium typiques de ce qui est observé en Europe et aux Etats-Unis, cette étude renforce les preuves d'un effet néfaste de l'exposition à ce toxique pour la santé cardiovasculaire. Ses résultats incitent à poursuivre les efforts de lutte contre le tabagisme et soutiennent l'intérêt de toute mesure visant à limiter les rejets industriels de cadmium dans l'environnement et la contamination des aliments.

This study of people with blood cadmium levels typical of those observed in Europe and the USA confirms the evidence that exposure to the metal is harmful to cardiovascular health. Its findings

underline the need for continued efforts against tobacco smoking and for measures to limit food contamination and industrial release of cadmium into the environment.

Plusieurs études épidémiologiques antérieures à celle-ci indiquent que l'exposition au cadmium est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, ce qui s'accorde avec les preuves expérimentales de ses effets pro-athérogènes. Le lien entre l'exposition environnementale et la mortalité de cause cardiovasculaire a été décrit dans cinq cohortes, dont la plus vaste réunissait près de 9 000 participants à la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES

1999-2004), qui ont été suivis pendant cinq ans en moyenne [1]. En revanche, l'impact sur la morbidité n'a été examiné de manière prospective que dans la population amérindienne de la *Strong Heart Study*, soumise à une exposition relativement forte du fait des sites d'exploitation minière présents sur son territoire et des activités artisanales pratiquées dans la communauté.

PREMIÈRE ÉTUDE LONGITUDINALE EN EUROPE

Cette étude a été réalisée dans une sous-population de la *Malmö Diet and Cancer Study*, qui explore la relation entre l'alimentation et le cancer chez des habitants de Malmö, en Suède. Entre 1991 et 1994, un échantillon aléatoire d'environ la moitié des participants nés entre 1926 et 1945 a été constitué pour un volet « cardiovasculaire » de l'étude. Des 6 103 sujets sélectionnés, 4 819 (âge moyen 57 ans, 59 % de femmes) ont fourni toutes les données nécessaires à la présente investigation, en particulier leur exposition au tabac, qui représente une source importante de cadmium. La consommation a pu être quantifiée en nombre de paquets-années pour la quasi-totalité des fumeurs (1 208 sur 1 276) et la moitié des ex-fumeurs (815 sur 1 628), le reste des sujets ($n = 1 915$) n'ayant jamais fumé. Par ailleurs, des données relatives à l'exposition passive au tabac (au travail ou au domicile) étaient disponibles pour 3 967 participants.

L'exposition au cadmium a été estimée sur la base du taux sanguin, calculé à partir de la concentration érythrocytaire (la fraction plasmatique du cadmium étant négligeable) et de l'hématocrite. Comme la concentration urinaire (qui n'était pas disponible pour cette étude), le cadmium sanguin représente un biomarqueur de la charge de l'organisme, mais il est plus sensible à des fluctuations de l'exposition (dues par exemple à une modification des habitudes alimentaires ou à un sevrage tabagique), ce qui constitue une limite de l'étude. Le cadmium urinaire, plus stable, présente néanmoins l'inconvénient d'une variabilité interindividuelle en fonction de la physiologie rénale.

Le suivi s'est arrêté au 31 décembre 2010 (soit une durée de 17 à 20 ans) et seules 30 personnes ont été perdues de vue (émigration). Tous les cas, fatals ou non, de syndromes

coronariens aigus (SCA) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été considérés, ainsi que les interventions de reperfusion myocardique (pontages coronariens et angioplasties percutanées) et les décès de cause cardiovasculaire. Les sources étaient trois registres nationaux pour les motifs d'hospitalisation, les causes de décès et les coronarographies/angioplasties, et un registre régional pour les AVC. Seuls les cas incidents ont été retenus (406 SCA et 527 événements cardiaques majeurs en incluant les gestes de reperfusion, 346 AVC dont 281 ischémiques, et 257 décès de cause cardio-

vasculaire) pour les analyses en fonction du taux sanguin de cadmium réparti par quartile. Comme attendu, l'influence du tabagisme était forte, 62 % des non-fumeurs ayant un taux sanguin de cadmium dans le premier quartile (0,02-0,17 µg/L ; médiane 0,13 µg/L), tandis que 81 % des fumeurs actuels se situaient dans le dernier (0,5-5,1 µg/L ; médiane 0,99 µg/L) qui comptait également une plus forte proportion de sujets ayant de faibles niveaux d'études et d'activité physique que les trois premiers quartiles.

IMPACT SUR L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

L'analyse principale a été effectuée avec un modèle ajusté sur le sexe, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le tour de taille, les niveaux d'études et d'activité physique, ainsi que sur trois variables biologiques identifiées comme des facteurs de confusion potentiels : les triglycérides sanguins, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la *C-reactive protein* (CRP).

L'association entre le cadmium sanguin et les événements cardiovasculaires se traduit par un quasi-doublement du risque dans le dernier quartile comparativement au premier : les *hazard ratio* (HR) sont ainsi de 1,8 (IC₉₅ = 1,2-2,7) pour les SCA et de 1,9 pour les trois autres critères sanitaires considérés : événements cardiaques majeurs (IC₉₅ = 1,3-2,7), AVC (IC₉₅ = 1,3-2,9) et décès de cause cardiovasculaire (IC₉₅ = 1,1-3,2). Des excès de risque (HR supérieurs à 1) sont également observés dans les deuxième et troisième quartiles, sauf pour les AVC, et l'excès est statistiquement significatif dans le troisième quartile pour les événements cardiaques majeurs (HR = 1,5 [1,1-2]).

Les associations tendent à se renforcer pour les SCA (HR = 1,9 [1,2-2,9]) et les AVC (HR = 2,1 [1,3-3,2]) après un ajustement supplémentaire sur différents facteurs de risque cardiovasculaires (statut ménopausique, traitement hormonal de substitution, pression artérielle diastolique, traitement anti-hypertenseur, taux de LDL- et de HDL-cholestérol, traitement hypolipémiant, diabète).

Des résultats similaires à ceux de l'analyse principale sont obtenus quand la population est stratifiée selon l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'études, le tour de taille, le traitement anti-hypertenseur ou le diabète. Les associations sont robustes à différentes analyses de sensibilité, dont deux ont été réalisées pour prendre en compte les limites liées au biomarqueur (l'hématocrite pouvant être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire, les analyses ont été répétées en utilisant le cadmium érythrocytaire à la place du cadmium sanguin, et alternativement en incluant

l'hématocrite dans les modèles avec cadmium sanguin ou érythrocytaire). Le tabagisme étant le principal facteur de confusion, deux analyses de sensibilité ont par ailleurs été effectuées, l'une dans la sous-population des sujets pour lesquels la consommation avait pu être quantifiée, et l'autre dans celle des participants dont l'exposition passive était connue. Leurs résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale. Enfin, les associations mises en évidence dans la population totale sont retrouvées chez les non-fumeurs, les estimations (produites à partir d'un très petit nombre de cas, seuls 72 non-fumeurs ayant un taux de cadmium sanguin dans le dernier quartile) étant un HR égal à 2,2 pour les AVC (IC₉₅ = 1-4,8) ainsi que les événements cardiaques majeurs (IC₉₅ = 1-4,6), à 2,3 (IC₉₅ = 1-5,1) pour les SCA, et à 2,6 (IC₉₅ = 1-6,9) pour la mortalité cardiovasculaire.

Publication analysée : Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, *et al.* Blood cadmium levels and incident cardiovascular events during follow-up in a population-based cohort of Swedish adults: The Malmö Diet and Cancer study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 594-600.

doi: 10.1289/ehp.1509735

Occupational and Environmental Medicine, Sahlgrenska University Hospital and University of Gothenburg, Göteborg, Suède.

[1] *Environ Risque Sante*. 2013;12:208-209. 3

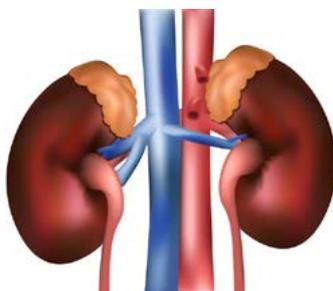
CADMIUM ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

L'exposition au cadmium entraîne un syndrome tubulaire rénal. Selon les auteurs de cette revue exhaustive de la littérature, il ne doit pas être systématiquement considéré comme le signe d'une maladie rénale évolutive qui conduira à la défaillance de l'organe.

Cadmium exposure leads to renal tubular damage. According to the authors of this systematic literature review, it should not always be considered a symptom of progressive kidney disease that will necessarily result in kidney failure.

Parmi les organes cibles du cadmium, le rein (où se distribue la moitié de la charge de l'organisme) est probablement le plus sensible au toxique, qui affecte principalement la fonction tubulaire. Les effets rénaux du cadmium ont été identifiés après le début de son utilisation industrielle, au cours de la première moitié du XX^e siècle, chez des travailleurs fortement exposés par voie respiratoire. Ils ont également été décrits dans la population générale à partir des premiers cas historiques d'intoxication par le cadmium dans la préfecture de Toyoma, au Japon. La maladie « Itai-Itai » (associant une néphropathie tubulaire, une ostéomalacie, une anémie et d'autres manifestations pathologiques) était due à la pollution d'une rivière, dont l'eau était notamment utilisée pour l'irrigation du riz, par les rejets d'une exploitation minière qui a fonctionné à plein régime entre 1910 et 1945 pour satisfaire la demande de l'industrie d'armement.



Si la néphrotoxicité du cadmium est abondamment documentée, la question de sa signification clinique n'est pas tranchée. L'exposition au cadmium entraîne-t-elle une maladie rénale chronique (MRC) évolutive, pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale ? Alors que des nanostructures (*quantum dots* – boîtes quantiques) à base de cadmium sont développées pour des applications industrielles, diagnostiques et thérapeutiques, certains auteurs soutiennent que les effets rénaux d'une exposition environnementale, même de faible niveau, sont préoccupants pour la santé publique.

Une revue systématique de la littérature publiée entre 1947 et 2014 a été organisée pour évaluer les preuves épidémiologiques d'un lien entre l'exposition au cadmium et la MRC.

SÉLECTION DES ARTICLES

Trois bases de données ont été interrogées, aucune restriction de langage n'a été appliquée, 933 articles ont été initialement extraits et 81, publiés dans des revues à comité de lecture, ont été finalement retenus pour être analysés, par deux auteurs qui ont travaillé de manière indépendante et résolu ensemble leurs éventuelles divergences. Les 81 articles éligibles au regard des six critères d'inclusion prédéfinis avaient été publiés entre 1950 et 2013. Ils concernaient 34 populations distinctes (dont 20 populations de travailleurs totalisant 2 712 sujets exposés et 14 groupes en population générale incluant 329 sujets exposés), qui avaient fait l'objet d'un suivi comportant au moins deux déterminations (mesure ou estimation) du débit de filtration glomérulaire

(DFG) et/ou deux mesures de l'albuminurie ou de la protéinurie totale, conformément aux recommandations internationales (les études reposant uniquement sur des marqueurs de la fonction tubulaire ont été écartées). Les auteurs ont considéré l'intervalle de temps entre deux déterminations, ainsi que la méthode utilisée pour estimer le DFG.

Examiner l'effet de l'exposition au cadmium sur la fonction rénale devait être l'un des principaux, sinon l'unique, objectif de l'étude, et l'exposition devait avoir été individuellement estimée au moins une fois (mesure biologique, échantillonnage personnel, mesure dans l'eau ou les aliments consommés). En pratique, toutes les études sélectionnées rapportaient les résultats de mesures biologiques : concen-

tration urinaire et/ou sanguine du cadmium, sauf deux études qui avaient mesuré, l'une le cadmium érythrocytaire, et l'autre sa concentration dans le cortex rénal. Les auteurs ont recherché différentes informations complémentaires, comme le moment et la durée de l'exposition, son changement dans le temps, le type de composé du cadmium auquel les sujets avaient été exposés, le port d'un équipement de protection individuel ou la présence d'autres substances néphrotoxiques dans l'ambiance de travail.

Les preuves d'un lien entre l'exposition et la MRC reposaient, soit sur des rapports de cas de MRC nécessitant un traitement

en raison d'une complication (par exemple : anémie, hyperparathyroïdie ou hypertension artérielle [HTA]) ou d'un DFG trop faible (correspondant à un stade 3 [IRC modérée : DFG compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m²] à 5 [IRC terminale : DFG < 15 ml/min/1,73 m²] de la maladie), soit sur le constat d'un déclin de la fonction rénale dans le temps plus rapide que le déclin naturel lié à l'âge. La progression de la maladie rénale, d'un stade 1 à 2 (DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²) caractérisé par une protéinurie généralement asymptomatique, à un stade plus avancé, a été jugée avec un recul (durée de suivi) d'au moins cinq ans.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les auteurs tirent deux conclusions majeures de leur revue de la littérature. La première est l'impossibilité d'établir des relations dose-réponse entre les concentrations de cadmium mesurées dans les échantillons biologiques et le DFG ou la protéinurie. Les études ne sont pas suffisamment comparables (en termes d'approche méthodologique et de méthode analytique notamment) pour permettre leur méta-analyse. L'hétérogénéité est élevée et la qualité est souvent médiocre. Les cinq études présentant le risque de biais le plus faible sont classées dans la catégorie 3 sur une échelle de 1 (risque minimum) à 5. La seconde conclusion est la faiblesse des arguments indiquant que le cadmium est la cause d'une MRC évolutive.

Les études en milieu professionnel, qui incluaient parfois des travailleurs relativement âgés et lourdement exposés pour les plus anciennes, ne montrent pas constamment une progression de la tubulopathie rénale induite par le cadmium, qui serait peut-être plus à considérer comme un marqueur d'exposition que comme la première étape d'une cascade d'événements conduisant à l'IRC terminale. Les résultats de ces études, conduites par différents groupes, selon différentes approches et dans différentes populations (principalement au Japon, en Suède et au Royaume-Uni), sont extrêmement variables. Dans les études britanniques, une surmortalité liée à l'emphysème (considéré comme consécutif à une très forte exposition au cadmium) est clairement mise en évidence, alors que ce n'est pas le cas pour la mortalité d'origine rénale. Mais l'hypothèse d'un lien entre l'exposition et le développement d'une MRC a été prise en considération très tôt, ce qui a amené à surveiller les travailleurs et à écarter des postes les plus exposés ceux qui présentaient une protéinurie (laquelle survient pour des niveaux d'exposition bien plus faibles que l'emphysème). D'autres raisons peuvent expliquer qu'une surmortalité rénale n'ait pas été constatée. Les sources de

biais sont variées et nombreuses dans ces études observationnelles (par exemple absence de prise en compte des co-morbidités telles que l'HTA et le diabète), et les résultats peuvent être biaisés dans les deux sens. Ni l'examen des études en population professionnelle, ni celui des études en population générale, ne permettent de faire émerger un biais fort commun qui expliquerait qu'un effet du cadmium sur le DFG ne soit pas constamment retrouvé.

La problématique actuelle est celle de l'exposition environnementale à faible dose. Des études transversales récentes soutiennent son association à la MRC. Les résultats de cette revue de la littérature (qui excluait ces études sans suivi) sont divergents. De nouveaux travaux épidémiologiques, même à large échelle, ne pourront pas éclairer la problématique tant que demeureront des questions fondamentales sur la nature, la toxicité réelle et la signification pronostique du syndrome tubulaire induit par le cadmium. Par ailleurs, il est indispensable de clarifier le rôle de facteurs statistiques et physiologiques dans la génération d'associations significatives entre l'exposition et le critère sanitaire étudié.

Publication analysée : Byber K, Lison D, Verougstraete V, Dressel H, Hotz P. Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 2016; 46: 191-240.

doi: 10.3109/10408444.2015.1076375

Division of Occupational and Environmental Medicine,
University of Zurich and University Hospital Zurich, Suisse.

TOXICITÉ DE L'ARSENIC : ORIENTATIONS DE RECHERCHE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 5 – Septembre-Octobre 2016

L'état des lieux des connaissances concernant les effets sanitaires de l'arsenic laisse apparaître d'importants besoins d'informations relatifs à l'exposition, notamment par voie alimentaire. L'autre grand axe de recherche à développer est celui des facteurs qui déterminent la sensibilité individuelle au toxique.

Current knowledge about the health effects of arsenic highlights the need for information about exposure, particularly through diet. Further research on factors that determine individual sensitivity to this toxic metal would also be useful.

L'exposition à l'arsenic est un problème de santé publique mondial qui concerne des centaines de millions de personnes. Pratiquement tous les organes peuvent être affectés, l'exposition chronique étant à l'origine de lésions cutanées comme de neuropathies, diabètes, maladies pulmonaires ou cancers. La présence ubiquitaire d'arsenic dans l'environnement et les preuves grandissantes d'une toxicité survenant pour des niveaux d'exposition moins élevés qu'on ne le croyait appellent à accroître les efforts de prévention et d'atténuation des effets sanitaires de l'exposition.

Dans cet objectif, des experts en remédiation, en expologie et en sciences biomédicales ont participé à un séminaire suivi d'une série de webinaires, organisés de mars à juin 2014 par le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) dans le cadre du Programme de recherche Superfund (aux États-Unis, les sites « Superfund » sont des zones contaminées par des déchets dangereux identifiées comme prioritaires à traiter en raison de risques significatifs pour la santé humaine et/ou l'environnement). Ces réunions ont



permis de faire émerger d'importantes questions restant en suspens malgré une recherche scientifique active (plus de 1 000 articles dont le titre contient le mot « arsenic » sont publiés chaque année).

MIEUX CARACTÉRISER L'EXPOSITION

Si une grande quantité de travaux sur l'eau de boisson est disponible, les autres sources d'exposition à l'arsenic (aliments, sol, poussières et air) ont été peu explorées. Par ailleurs, les connaissances sont bonnes pour certaines espèces arsenicales et quasiment inexistantes pour d'autres composés, surtout organiques (arsénoprotéines, arsénolipides et arsénosucres), qui sont considérés moins toxiques que les formes inorganiques d'arsenic, de même que les espèces trivalentes (As^{III} , incluant les arsénites et les métabolites mono- [MMA^{III}] et diméthylés [DMA^{III}]) sont considérées plus toxiques à faible dose que les espèces pentavalentes (As^V : arsénates et méta-

bolites MMA^V et DMA^V). Étant donné le nombre de composés restant à caractériser et la complexité des conversions entre espèces arsenicales, il est toutefois hasardeux d'établir des généralités à ce stade des connaissances. De plus, le potentiel de toxicité n'est pas le seul élément différenciant : la biodisponibilité, ainsi que le comportement, le transport et le devenir dans l'environnement, peuvent considérablement varier d'un composé arsenical à l'autre.

Les besoins de recherche concernent en premier lieu l'arsenic contenu dans les aliments, notamment dans le poisson et les

produits de la mer où la concentration d'arsenic (présent sous forme d'arsénobétaïne et d'autres composés organiques mal connus) peut être jusqu'à cent fois plus élevée que dans le riz (qui contient principalement de l'arsenic inorganique). Sur la base d'études réalisées aux États-Unis, la contribution de l'alimentation à l'apport total en arsenic inorganique est estimée entre 54 et 85 % quand la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson est inférieure à 10 µg/L. Caractériser l'exposition alimentaire est toutefois difficile. La méthode la plus fiable (mais complexe à mettre en œuvre et coûteuse) consiste à mesurer directement l'arsenic dans les aliments consommés, les participants à l'étude fournissant un « double » de toutes leurs prises alimentaires. L'apport en arsenic peut être autrement estimé à partir de bases de données de consommation alimentaire et de contenu en contaminants des aliments, mais l'estimation est alors imprécise. Les concentrations d'arsenic dans un produit donné varient en effet en fonction de son origine et des étapes de transformation et de préparation. De

plus, c'est généralement la concentration d'arsenic total, sans spéciation, qui a été déterminée dans l'échantillon analysé.

L'exposition liée à la présence d'arsenic dans la poussière, le sol et l'air devrait être mieux quantifiée et caractérisée à proximité d'anciens sites miniers et industriels, en particulier métallurgiques. Des recherches sont nécessaires pour comprendre la migration de l'arsenic présent dans le sol et les sédiments vers les eaux souterraines et les produits agricoles, ainsi que pour déterminer la contribution respective des caractéristiques du sol et de l'eau d'irrigation à la contamination des récoltes, et en particulier du riz. Aux difficultés liées à la présence d'arsenic sous diverses formes et états de valence dans différents milieux environnementaux complexes, s'ajoute le fait que l'arsenic peut co-exister avec d'autres contaminants comme le cadmium, le plomb et les fluorures, susceptibles d'influencer sa biodisponibilité et sa toxicité.

EXPLORER LA SENSIBILITÉ À L'ARSENIC

Les travaux épidémiologiques disponibles indiquent clairement que certains individus sont plus sensibles que d'autres à l'arsenic et incitent à explorer les facteurs génétiques et environnementaux qui pourraient jouer des rôles importants dans la réponse individuelle à l'exposition, à côté de l'âge et de la fenêtre d'exposition.

La recherche de facteurs génétiques de risque ou protecteurs, qui ouvre sur l'identification de voies mécanistiques et de molécules d'intérêt, nécessite des études à l'échelle de populations. Un récent travail dans la cordillère des Andes a ainsi mis en évidence la fréquence particulière d'un variant génétique d'AS3MT (codant une méthyltransférase qui métabolise l'As^{III}) dans une région d'Argentine où le taux d'arsenic dans l'eau est naturellement élevé, ce qui suggère un mécanisme adaptatif, le variant protecteur étant moins répandu dans les populations péruviennes et colombiennes voisines moins exposées. La recherche de modifications épigénétiques induites par l'exposition à l'arsenic est également émergente, avec, notamment, une étude à Mexico qui rapporte des associations entre l'exposition *in utero* et des modifications du niveau de méthylation de plusieurs gènes dans le sang du cordon. Ces modifications épigénétiques pourraient constituer des marqueurs d'exposition utiles à côté de la concentration d'arsenic dans les matrices biologiques (urine, sang, ongles et cheveux), qui reflète de façon plus ou moins fiable l'exposition interne. L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme et la toxicité de l'arsenic, et à l'inverse l'influence

de l'exposition sur le microbiote, sont également des sujets d'études prometteurs.

Au rang des facteurs environnementaux, des besoins de recherche sont identifiés pour examiner le rôle (qui semble pouvoir être protecteur ou aggravant) de facteurs nutritionnels dans la toxicité de l'arsenic, sur la base de quelques études récentes. Des associations entre les niveaux plasmatiques de sélénium et de folates et les biomarqueurs urinaires (concentration ou degré de méthylation des métabolites) ont ainsi été rapportées au Bangladesh. Les données disponibles suggèrent que le statut nutritionnel devrait être considéré dans les études épidémiologiques et laissent imaginer la faisabilité d'interventions nutritionnelles pour réduire l'impact sanitaire de l'exposition à l'arsenic.

Publication analysée : Carlin D, Naujokas M, Bradham K, *et al.* Arsenic and environmental health: state of the science and future research opportunities. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 890-9.

doi: 10.1289/ehp.1510209

Superfund Research Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Caroline du Nord, États-Unis.

TRANSMISSIBILITÉ DES EFFETS ÉPIGÉNÉTIQUES DE L'EXPOSITION AU PLOMB

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Vol 15 n° 2 – Mars-Avril 2016

En montrant que le profil de méthylation de l'ADN d'un nouveau-né dépend de la plombémie de sa mère lorsqu'elle est née, cette étude prouve indirectement que les modifications épigénétiques induites par l'exposition au plomb peuvent se transmettre sur deux générations

By demonstrating that the DNA methylation profile of newborns depends on their mothers' neonatal blood lead levels, this study provides indirect proof that epigenetic changes caused by lead exposure can be passed on through two generations.

Les études chez l'animal ont montré que des modifications épigénétiques (telles qu'une méthylation ou une déméthylation de régions de l'ADN) résultant d'une exposition *in utero* pouvaient être transmises à la descendance. Cette étude est la première à démontrer la possibilité de ce phénomène sur

deux générations chez l'homme. L'hypothèse testée est la suivante : l'exposition au plomb de la mère (génération « F1 ») qui porte un enfant (génération « F2 ») a un impact sur les enfants qu'il concevra à son tour (génération « F3 ») du fait de l'exposition des cellules germinales fœtales de l'individu F2.

PLAN DE L'ÉTUDE

Les auteurs ont utilisé le matériel d'une cohorte de 35 paires mères-enfants qui avaient été recrutées dans une clinique de Détroit en 2012 pour participer à une première étude sur les effets de l'exposition au plomb. Les mères étaient toutes nées dans le Michigan après 1984 et leurs enfants étaient âgés de 2 à 5 ans au moment du recrutement. Les niveaux de concentration du plomb ont été déterminés dans les échantillons de sang néonatal (gouttes de sang séché) de la mère et de l'enfant. La plombémie dans le sang néonatal de la mère (représentant ici l'individu F2) a été considérée comme reflétant l'exposition au plomb de la grand-mère (individu F1) lorsqu'elle était enceinte. L'influence de cette exposition sur le profil de méthylation de l'ADN de l'enfant (individu F3) a été examinée en comparant le niveau de méthylation de plus de 450 000 petits segments d'ADN entre enfants nés de

mères dont la plombémie néonatale était supérieure à 5 µg/dL (grand-mère fortement exposée) et enfants nés de mères avec une plombémie néonatale inférieure à 5 µg/dL (grand-mère faiblement exposée). Ces segments, appelés îlots CpG, sont caractérisés par leur richesse en dinucléotides cytosine-phosphate-guanine (CpG), les cytosines pouvant être méthylées (5-méthylcytosine) ou pas. Ils sont principalement situés au niveau des régions promotrices des gènes et leur degré de méthylation influence l'expression génique. L'analyse génomique à haut débit (*Infinium Human Methylation 450K array* [HM450K]) a été réalisée en contrôlant les covariables maternelles âge gestationnel, tabagisme pendant la grossesse et âge à la naissance de son enfant, ainsi que le sexe de l'enfant.

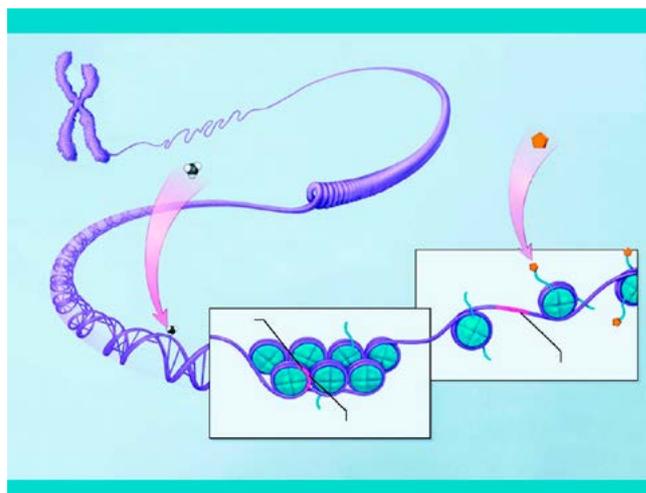
RÉSULTATS

L'analyse HM450K identifie 564 îlots CpG, regroupés en 183 *clusters*, dont le degré de méthylation diffère significativement entre petits-enfants de grand-mères très et peu exposées. L'exposition est plus souvent associée à une hyperméthylation (151 *clusters*) qu'à une hypométhylation (32 *clusters*), et dans la majorité des cas (65 % des *clusters*) les différences de méthylation dépassent 5 %.

L'exposition est associée en particulier à une augmentation d'environ 14 % de la méthylation de l'ADN dans le site d'initiation de la transcription de NDRG4. Cette hyperméthylation est susceptible de diminuer l'expression de ce gène, or, chez la souris, l'hypo-expression de NDRG4 a été associée à la diminution du niveau d'un facteur neurotrophique (*Brain Derived Neurotrophic Factor* [BDNF]), entraînant une altéra-

tion des capacités d'apprentissage spatial et de mémorisation. L'hypométhylation (de l'ordre de - 24 %) du promoteur de NINJ2 (*Nerve Injury Induced Protein 2*), impliqué dans la croissance neuronale, est une autre modification potentiellement biologiquement pertinente. Les gènes NDRG4 et NINJ2 constituent ainsi deux biomarqueurs « candidats » pour des études à venir sur les effets transgénérationnels de l'exposition au plomb.

Les auteurs ont réalisé une seconde analyse utilisant le sang de l'enfant âgé de 2 à 5 ans pour tester l'hypothèse d'une réversibilité des changements épigénétiques induits par l'exposition aiguë des cellules germinales fœtales maternelles, en l'absence d'exposition postnatale chronique. Le niveau élevé de la plombémie néonatale de la mère (> 5 µg/dL) détermine des différences de méthylation mineures de l'ADN de l'enfant (qui portent sur 37 îlots CpG formant 14 *clusters* seulement), ce qui suggère qu'un profil de méthylation « anormal » de



l'ADN à la naissance peut se « normaliser » (rejoindre celui d'enfants nés de mères avec une plombémie néonatale inférieure à 5 µg/dL) au fur et à mesure des divisions cellulaires au cours des premières années de vie.

COMMENTAIRES

Le fait que l'hérédité soit portée par les chromosomes, avec pour unité fondamentale le gène, est admis depuis les travaux de Morgan dans les années 1930, et l'étude même de la transmission des caractères acquis a été un sujet presque tabou pour les biologistes pendant presque tout le XXe siècle.

Ce n'est qu'au début des années 2000 que des cas bien documentés ont suggéré que l'hérédité génétique, portée par les chromosomes, pouvait être modulée par des expositions toxiques, des comportements, ou des expériences des parents des parents. Ce serait, entre autres, un mécanisme pour expliquer des effets dits « tératogènes » liés à une exposition paternelle avant la conception, sujet controversé depuis longtemps.

Ce champ est appelé épigénétique, et le concept d'hérédité transgénérationnelle décrit la capacité de certains facteurs d'induire un phénotype ou une maladie, pas seulement chez un individu, mais aussi chez ses enfants et les générations ultérieures. Les informations épigénétiques sont des « indications » pour la cellule. À partir d'elles, la machinerie cellulaire « peut » allumer ou éteindre tel ou tel type de gène selon tel ou tel tissu : activation des gènes nécessaires au fonctionnement du muscle dans le muscle, désactivation dans le foie. Ces marques sont des sortes d'étiquettes indiquant aux cellules d'exécuter telle ou telle tâche en fonction

du tissu dans lequel elles se trouvent, mais également en fonction de l'âge de l'individu ou encore en réponse à des influences extérieures. Dans les cellules germinales, les marques épigénétiques aident à déterminer la séquence des événements du développement embryonnaire et par conséquent, jouent un rôle primordial dans la construction d'un nouvel individu.

L'épigénétique semble expliquer divers phénomènes transgénérationnels observés. Ainsi, une famine subie par un individu pourrait induire aux générations suivantes un métabolisme et/ou des comportements menant à l'obésité. De même, le stress pourrait induire des modifications transmissibles à la descendance. Ces facteurs de risque ne sont pas mutagènes, et donc n'induisent pas ni ne promeuvent des mutations génétiques ou altérations de séquences d'ADN. Au contraire, ils ont la capacité d'affecter l'épigénome. Ce sont ces « épimutations » qui, si elles affectent les cellules de la lignée germinale (spermatozoïdes ou ovules), sont transmises. Le présent travail teste l'hypothèse que l'exposition *in utero* d'un fœtus au plomb par l'intermédiaire de sa mère pourrait avoir des effets indésirables sur les enfants de ce fœtus, donc sur les petits-enfants de la femme exposée pendant sa grossesse. Cette étude, qu'on peut classer dans le champ de l'épidémiologie moléculaire, utilise des technologies récentes d'étude

de profils de méthylation de l'ADN, corrélés à des niveaux de plombémie, et vient confirmer l'existence d'une transmission épigénétique de marqueurs d'exposition à des toxiques tels que le plomb.

Les propriétés uniques de l'épigénome, qu'il s'agisse de sa mise en œuvre au cours de fenêtres critiques telles que la vie intra-utérine, de son héritabilité, ou de la réversibilité possible de ses effets, ouvrent des

perspectives pour la prévention des maladies. Les professionnels de santé pourraient en concevoir des outils sans précédent pour prédire, détecter et prévenir très tôt certaines maladies, et briser des chaînes de transmission intergénérationnelles, avec des avancées remarquables tant en termes de santé, de qualité de vie, qu'en termes économiques.

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : Sen A, Heredia N, Senut MC, *et al.* Multigenerational epigenetic inheritance in humans : DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Sci Rep* 2015; 5: 14466.

doi : 10.1038/srep14466

Institute of Environmental Health Sciences, Wayne State University, Detroit, États-Unis.

DOSES-RÉPONSES NON MONOTONES : UN ENJEU POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES

Francelyne Marano*

* Université Paris-Diderot

Dans l'évaluation du danger des xénobiotiques¹, la relation dose-réponse² linéaire avec ou sans seuil a longtemps été considérée comme universelle et a servi de fondement au développement de la toxicologie réglementaire depuis près de 60 ans. Cependant, si les valeurs toxicologiques de référence (VTR) de nombreux produits chimiques peuvent être calculées à partir de telles courbes, ces dernières années des recherches montrent que certaines molécules, dont les perturbateurs endocriniens (PE), se caractérisent par une relation dose-réponse non monotone beaucoup plus difficile à modéliser et souvent objet de controverses. Des publications récentes proposent une stratégie pour prendre en compte ces nouvelles données dans l'évaluation de risque.

Contexte

Le concept de la relation dose-effet a été à la base de la toxicologie jusqu'à maintenant et est à l'origine des notions de seuil de toxicité dans les réglementations des produits chimiques. Il a permis l'élaboration d'une large base de données et des valeurs toxicologiques de référence (VTR) nécessaires à l'établissement des réglementations et des normes sanitaires [1]. Cependant, il a été récemment remis en cause par des observations sur des toxiques environnementaux où la relation entre dose et toxicité n'est pas simple, ou monotone, et où les effets toxiques chroniques peuvent se manifester à des doses faibles. Ils ne sont pas alors prévisibles par les études toxicologiques réglementaires classiques qui se font d'ordinaire à forte dose pour détecter une toxicité aiguë ou subaiguë et supposent une relation dose-effet linéaire avec ou sans seuil. Ces nouvelles données remettent en question les tests toxicologiques et les évaluations de risque réglementaires qui visent à vérifier l'innocuité d'un composé chimique, d'un médicament, d'un pesticide, d'un produit industriel.

La recherche d'une nouvelle approche prenant en compte les faibles doses a été proposée dans des publications récentes et est particulièrement cruciale pour l'évaluation des risques de la perturbation endocrinienne.

Comment définir une faible dose

D'après les experts du National Toxicology Program aux États-Unis une faible dose devrait répondre aux critères suivants:

- 1 Un xénobiotique est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle.
- 2 Il s'agit de la relation entre la dose d'une substance toxique et le risque d'apparition d'un effet indésirable.

- se trouver dans le champ habituel des expositions humaines, dans la gamme des concentrations pouvant être mesurées dans le sang de la population générale en excluant les expositions professionnelles.
- être située dans une gamme de concentrations inférieure à celles utilisées généralement en toxicologie sous la dose la plus faible testée dans le cadre des études réglementaires permettant de définir la LOAEL (dose la plus faible testée provoquant des effets adverses observés).

Dans une revue analysant plus de 800 publications, il apparaît clairement que les effets des faibles doses sont bien souvent associés aux relations dose-réponse non monotones [2]. Ce sont les études sur les PE et tout spécialement sur le bisphénol A qui ont le plus contribué à faire progresser une réflexion générale sur les faibles doses et leur signification en termes de prévention et d'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement. Cependant, il faut constater que la toxicologie réglementaire a du mal à détecter de tels effets car elle utilise des critères toxicologiques (*endpoint*) généralement non adaptés à leur détection.

Les PE peuvent agir sur le système endocrine à des doses comparables à la gamme d'efficacité des hormones avec lesquelles ils entrent en compétition : 10-900 pg/mL pour l'oestradiol, 300-10 000 pg/mL pour la testostérone et 8-27 pg/mL pour la thyroxine (hormone thyroïdienne T4) [3]. Une raison pour laquelle les hormones peuvent agir à de si faibles concentrations est leur forte affinité pour les récepteurs spécifiques auxquels elles se lient et on observe souvent une relation non linéaire entre la concentration hormonale et la réponse biologique. C'est ce qu'on constate également dans les réponses aux perturbateurs endocriniens.

Dans une « position de consensus » (*consensus statement*) faisant suite à un séminaire international sur les PE (*expert meeting*, German Federal Institute for Risk Assessment, 11-12 avril 2016), 17 éminents spécialistes du domaine des PE ont proposé une liste de critères et de méthodes pour l'identification des PE afin de permettre leur meilleure prise en compte dans les réglementations [4]. Ils admettent que les courbes dose-réponse non monotones souvent induites par les PE sont difficiles à analyser dans le cadre de l'évaluation de risque et que c'est un des points de débat important dans la controverse actuelle sur les PE. Ils considèrent cependant que ce ne doit pas être un point de blocage de cette évaluation.

Comment expliquer et analyser les courbes dose-réponse non-monotones ?

L'approche toxicologique classique vise à mettre en évidence une relation proportionnelle entre les doses et les effets. Les relations dose-réponse monotones sont faciles à modéliser et sont à la base de la détermination de variables quantitatives qui permettent de caractériser la toxicité de l'agent étudié sur un paramètre biologique. On détermine ainsi chez l'animal la DL50 (dose létale 50), l'IC50 (concentration inhibitrice 50), la LOAEL (*Low observable adverse effect level*), la NOAEL (*No observable adverse effect level*), concentrations indicatives de la toxicité qui permettent de déduire pour l'Homme une valeur toxicologique de référence et un classement du produit en fonction de sa toxicité.

L'étude des mécanismes d'action des PE permet de comprendre que la relation entre l'effet toxique et la dose n'est pas toujours monotone : un effet de type PE peut s'observer à des doses faibles et disparaître à forte dose pour laisser place à des effets toxiques non spécifiques. Or, dans les études réglementaires, les tests toxicologiques sont souvent réalisés à des concentrations élevées non réalistes des expositions réelles et risquent de masquer ces relations non monotones qu'il faut savoir actuellement rechercher.

Lagarde *et al.* [5]) à partir de l'analyse de 82 articles sélectionnés pour leur pertinence et la qualité des protocoles utilisés, décrivent les différentes situations qui conduisent à des relations dose-effet non monotones. Elles peuvent être très différentes, par exemple l'existence d'une pluralité de cibles cellulaires d'affinité variable pour la molécule étudiée (Fig. 1). Dans d'autres cas, il peut y avoir saturation des cibles biologiques par le xénobiotique et, en retour, une inhibition de son effet par rétrocontrôle (Fig. 2). Les xénobiotiques impliqués dans ces études sont essentiellement des PE : BPA, PCB, phtalates, alkylphénols, octylphénols, pesticides organochlorés, éthylestradiol, pregnénolone. Les effets observés portent pour la plupart sur les appareils reproducteurs mâle et femelle mais également sur la glande mammaire, le système cardiovasculaire, le foie, le système immunitaire avec des réponses non monotones *in vivo* et *in vitro* [5].

Les relations dose-réponse non monotones se caractérisent par des pentes variables dans la gamme de concentrations testées. Certaines peuvent se présenter sous la forme d'une courbe en U, les réponses maximales pouvant alors se trouver dans la gamme des doses les plus faibles et les plus fortes mais pas dans la gamme intermédiaire. D'autres sont en cloche ou en U inversé, les effets maximaux se trouvant alors dans la gamme des concentrations intermédiaires. Ces relations ne permettent pas d'établir de manière classique les valeurs de NOAEL et interdisent de fait le calcul d'une VTR. Ceci nécessite donc de nouvelles approches d'évaluation de la toxicité et des risques, différentes de celles qui sont actuellement en vigueur. Pour l'étude de ces réponses non monotones, il est important de choisir une gamme de concentrations suffisamment large. Les « lignes directrices » (*guidelines*) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) préconisent généralement trois doses à tester, il faudrait donc y introduire l'obligation d'un test en dessous de la NOAEL, adapté par exemple à la recherche d'un effet PE. L'importance des fenêtres d'exposition³ est également à prendre en compte en utilisant des tests permettant d'observer d'éventuels effets sur l'embryon ainsi que des effets trans-générationnels. Une stratégie a été développée pour calculer l'IC50 à partir de courbes non monotones par l'utilisation d'une approche mathématique non paramétrique [6]. Cette approche, qui permet de modéliser les courbes non monotones, doit pouvoir s'appliquer, selon les auteurs, à la pharmacologie comme à la toxicologie.

L'hormésis est une relation dose-réponse dans laquelle les effets à faibles doses sont inverses de ceux observés à forte dose. De sorte que les courbes hormétiques sont généralement biphasiques au lieu d'être monotones. Elles peuvent être des courbes en J ou en U renversés. Dans la réponse hormétique, des étapes d'adaptation au stress puis de toxicité selon la dose se traduisent, en fonction du critère biologique mesuré, par ces courbes biphasiques caractéristiques (Fig. 3). De nombreuses observations laissent penser que cette phase adaptative rend la cellule ou l'organisme capable de supporter des doses plus fortes dans des expositions ultérieures. Une publication récente [7] montre que les radiations ionisantes peuvent induire à faible dose une réponse adaptative permettant de résister à des doses plus fortes et qu'elles renforcent le système immunitaire, ce qui pourrait être utilisé en radiothérapie anticancéreuse.

L'article de Lagarde *et al.* [5], commenté dans ERS (septembre-octobre 2015), propose pour la première fois un arbre décisionnel pour la prise en compte des données de publications faisant état de relation dose-réponse non monotones :

- étape 1 : analyse de la qualité des données expérimentales par l'utilisation des critères de Klimist *et al.* [9] qui permet un classement des études en 3 catégories, catégorie 1 (utilisables sans restriction) catégorie 2 (utilisables avec restriction) catégorie 3 (à rejeter) ;
- étape 2 : nombre de doses testées en incluant le contrôle (entre 4 et 8 doses) ;
- étape 3 : qualité des données permettant une étude statistique ;
- étape 4 : critères de dose-réponse non monotone ;
- étape 5 : plausibilité biologique incluant la prise en compte des mécanismes d'action.

Les auteurs considèrent que l'application de cet arbre décisionnel devrait permettre d'intégrer des données généralement non prises en compte dans l'évaluation classique du risque, dont les doses-réponses non monotones. Ils soutiennent également une proposition d'un groupe d'experts [10] d'inclure dans les *guidelines* OCDE un nombre de doses testées plus important accompagné d'une possible réduction du nombre d'animaux par groupe dans les tests normalisés. Cette approche, si elle était acceptée par les instances réglementaires internationales, devrait permettre une meilleure appréciation d'effets biologiques qui peuvent apparaître hors du champ habituel des évaluations toxicologiques.

Conclusion

Bien que les effets des faibles doses et des réponses biologiques non monotones qui y sont souvent associées aient été longtemps débattus, un consensus de plus en plus large conduit actuellement à vouloir les prendre en considération dans

³ Période pendant laquelle une exposition est plus susceptible de conduire à un effet sanitaire

les études réglementaires. Les très nombreuses publications qui en font état, après l'analyse critique de leur pertinence, ont conduit certains toxicologues et analyseurs de risque à souhaiter les intégrer dans leurs démarches. Il est certain qu'elles questionnent le concept de la relation dose-effet et la possibilité de déterminer des courbes dose-réponse avec ou sans seuil qui fournissent les bases de la démarche toxicologique depuis 50 ans. La découverte de la perturbation endocrinienne associée à de nombreux produits chimiques qui avaient été préalablement évalués selon les critères classiques impose de se poser la question d'un élargissement des procédures d'évaluation de la toxicité des nouvelles molécules avant leur mise sur le marché et de la réévaluation de certaines molécules anciennes suspectées d'être des PE. Une approche consisterait à élargir la gamme des concentrations testées vers les faibles doses dans les protocoles réglementaires d'évaluation toxicologique et de réviser les lignes directrices de l'OCDE. Il conviendrait également de prendre en compte qu'un effet biologique considéré comme mineur chez l'adulte peut se révéler sévère à des périodes spécifiques de la vie en particulier périnatale. Il est donc urgent, qu'au regard des connaissances produites ces dix dernières années, les stratégies d'évaluation toxicologique évoluent en considérant de manière spécifique les composés pour lesquels la relation entre la dose et l'effet n'est pas linéaire.

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

Références

1. Rapport de l'ANSES. Guide l'élaboration de VTR. Rapport d'expertise collective 2010 mise à jour septembre 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VTR2012SA0275Ra.pdf>
2. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes T.B, Heindel JJ, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev* 2012 ; 33 : 378-455.
3. Jones KA (1996). Summation of basic endocrine data. In: Gass GH, Kaplan HM, editors. , eds. *Handbook of endocrinology*. 2nd ed New York: CRC Press, 1-42.
4. Solecki R, Kortenkamp A, Bergmann A, Chahoud I et al. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals : a consensus statement. *Arch Toxicol* 2017; 91 : 1001-6.
5. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health*, 2015 ; 14 : 13.
6. Zhang H, Holden-Wiltse J, Wang J, Liang H (2013) A strategy to model nonmonotonic dose-response curve and estimate IC50. *PLoS One* 2013 ; 8(8) : e69301.
7. Cui J, Yang G, Pan Z, Zhao Y, et al. Hormetic Response to low-dose radiation: Focus on the Immune System and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2) pii: E280.
8. Hoffmann GR. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis. *Dose Response* 2009 ; 7 : 1-519.
9. Klimisch HJ, Andreae M, Tilmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997 ; 25 : 1-5.
10. Beausoleil C, Ormsby J, Gies A, Heindel JJ et al. Dose effects and non monotonic dose-response of endocrine active chemicals: science to practice workshop: workshop summary. *Chemosphere* 2013 ; 93 : 847-56.

Figure 1. Mécanisme de réponses non monotones en fonction de la pluralité des récepteurs cellulaires et de leur affinité pour le xénobiotique testé (xe). À faible dose, xe se lie aux récepteurs A et induit une réponse. À forte dose, il se lie également aux récepteurs B qui provoquent un effet inverse. Ceci implique que xe est une affinité supérieure pour le récepteurs A que B. D'après [5].

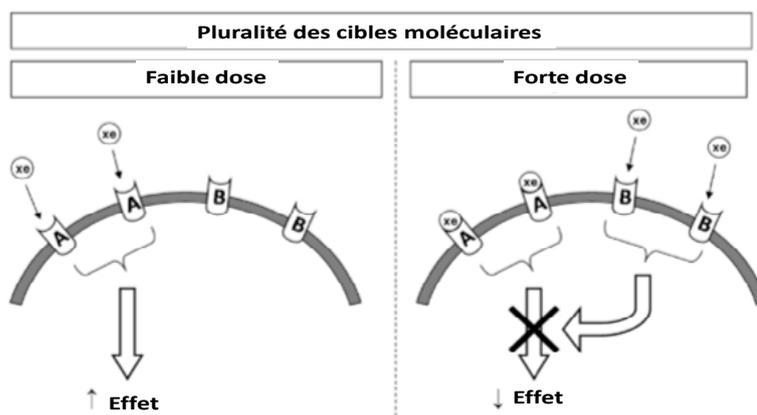


Figure 2. Mécanismes de réponses non monotones induits par la « désensibilisation des récepteurs ». À faibles doses, le xénobiotique (xe) se lie aux récepteurs et induit une réponse. À forte dose, tous les récepteurs sont liés ce qui peut conduire à un mécanisme d'inhibition par blocage de la synthèse du récepteur. D'après [5].

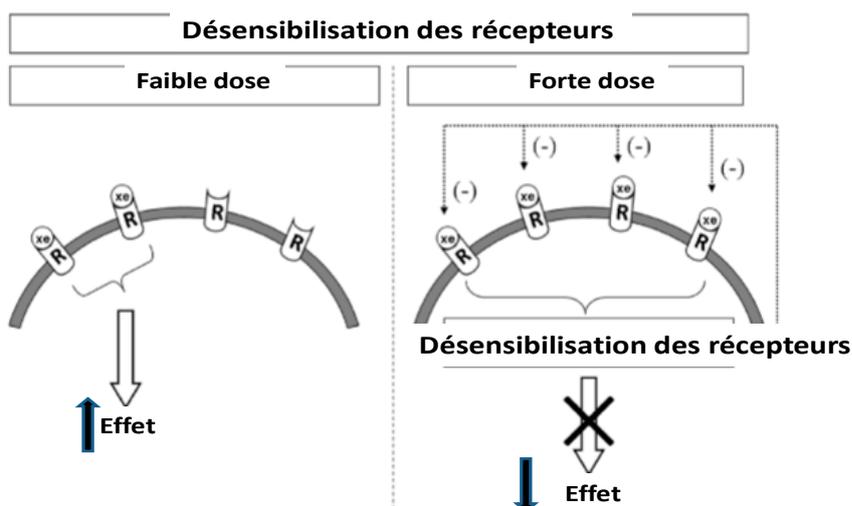


Figure 3. Modèles de trois types de courbes dose-réponse. A. Dose réponse à seuil. La NOAEL (concentration pour laquelle on n'observe pas d'effet adverse du produit sur la réponse biologique testée) peut être calculée. B. Dose réponse sans seuil, il n'y a pas de NOAEL calculable. C. Dose réponse hormétique. Le point ZEP (Zero Equivalent Point) détermine la dose à laquelle s'inverse la réponse biologique. D'après [8].

