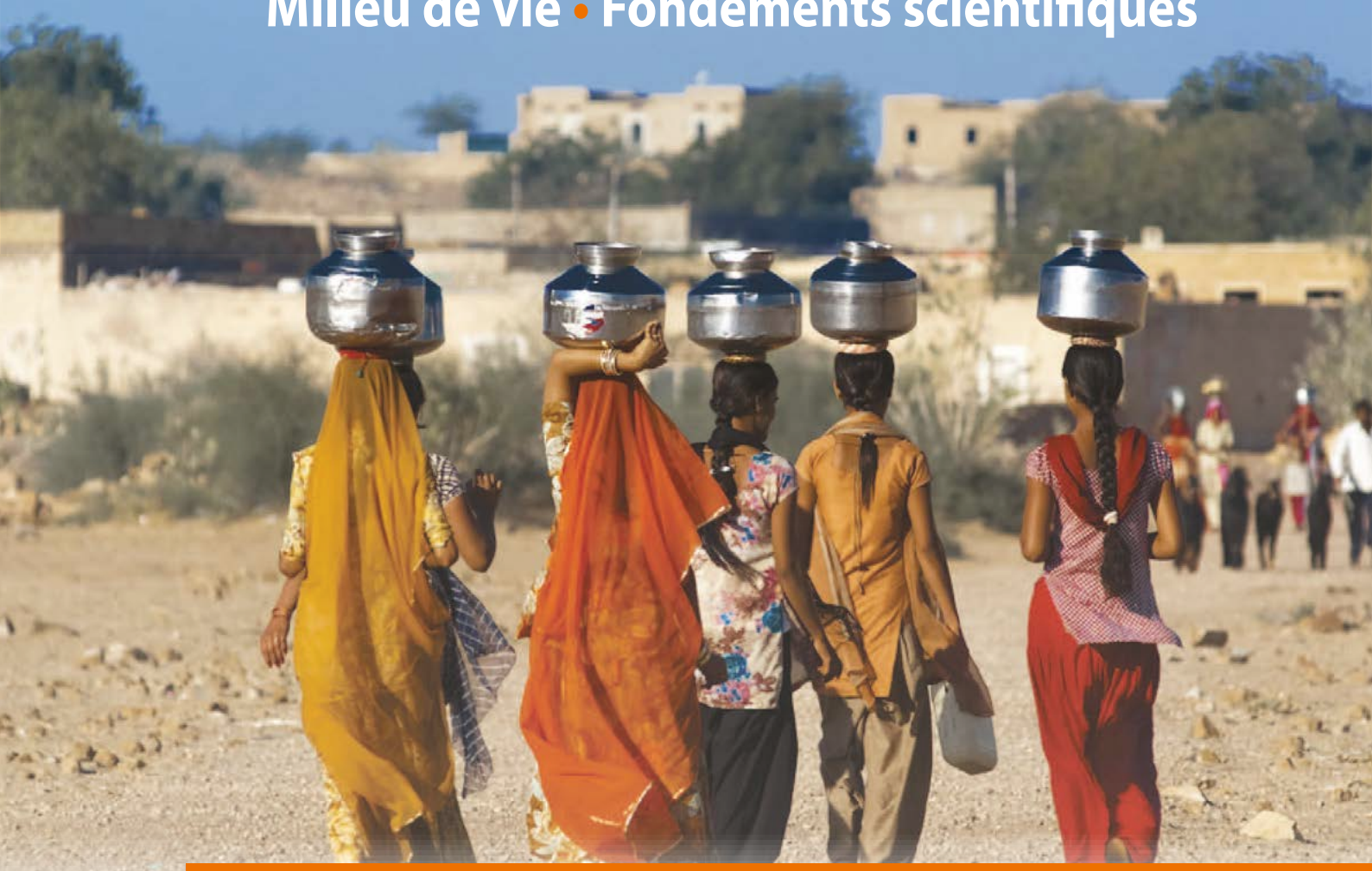
2018

YEARBOOK Santé et Environnement®

Pathologies • Contaminants
Milieu de vie • Fondements scientifiques



Près de 70 articles commentés issus de la littérature internationale

12 synthèses inédites rédigées par les meilleures équipes françaises

Environnement & Risques Santé ERS

John Libbey EUROTEXT

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge

www.jle.com

© 2018, 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 2018

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Denis Bard

École des Hautes études en santé publique

Département MeTiS

Rennes

Fréderic-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

ÉDITORIAL

2017, l'année de la mobilisation des scientifiques sur le sujet santé environnement

Le 13 novembre 2017, plus de 15 000 scientifiques de 184 pays publiaient dans la revue *BioScience* un « Avertissement des scientifiques du monde à l'humanité » [1] en raison du péril imminent pesant sur notre planète. Depuis 1992, date de leur premier cri d'alarme, le bilan dressé est sévère : à l'exception de la stabilisation de la couche d'ozone stratosphérique, aucun signe d'amélioration.

Si l'on prend l'exemple particulièrement préoccupant des émissions de gaz à effet de serre, elles continuent à croître du fait, notamment, de l'augmentation de l'utilisation des ressources fossiles, de la déforestation et de la production agricole, en particulier l'élevage des ruminants.

Dans la même logique, le 19 octobre 2017, la revue Britannique *The Lancet* publiait un rapport de 51 pages intitulé « Pollution et santé » assorti de nombreuses recommandations [2]. Le bilan dressé converge avec celui déjà publié par d'autres institutions : La pollution serait responsable de 9 millions de morts dans le monde, soit de 16 % des décès. Le coût annuel lié à la perte de « bien-être » est estimé à 4 600 milliards de dollars, ce qui représente près de 6 % de la richesse produite annuellement à l'échelle mondiale.

Quinze jours plus tard, le même journal publiait un dossier analogue sur le thème : « Changement climatique et santé » [3]. Le bilan sanitaire dressé dans ce premier rapport rappelle l'augmentation importante du nombre de personnes exposées aux vagues de chaleur entre 2000 et 2016 (125 millions de personnes supplémentaires), l'augmentation de 46 % des événements climatiques extrêmes depuis 2000 et l'augmentation de près de 10 % des cas de Dengue.

La publication des deux rapports dans *The Lancet* à 15 jours d'intervalle fait sens. En effet, comme cela a été rappelé lors de la COP21, les actions visant à atténuer le réchauffement climatique par la réduction des émissions de gaz à effet de serre auront un impact visible à court et moyen termes sur la santé des populations, par la diminution du niveau de nombreux polluants et l'adoption d'un mode de vie plus sain.

Retrouvez l'édition du **YearBook Santé Environnement**, où de nouvelles synthèses sont venues enrichir la collection. On peut citer par exemple le rôle de l'environnement dans l'épidémie d'obésité, les risques liés au radon dans les logements, les risques associés aux résidus de médicaments dans l'eau et les impacts potentiels des nouveaux éclairages comportant une fréquence bleue prédominante (LED).

Pierre-André Cabanes
Directeur scientifique du YearBook

1. Ripple WJ, Wolf C, Newsome TM, *et al*. World Scientists' Warning to Humanity: A Second Notice, BioScience, bix125, https://doi.org/10.1093/biosci/bix125
2. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, *et al*. The *Lancet* Commission on pollution and health. Published Online, October 19, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0
3. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, *et al*. The *Lancet* Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. Published Online, October 30, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32464-9
4. Zhang Y, Smith SJ, Bowden JH, *et al*. Co-benefits of global, domestic, and sectoral greenhouse gas mitigation for US air quality and human health in 2050. *Environ. Res. Lett.* 12 (2017) 114033

SOMMAIRE

1. PATHOLOGIES 1

Allergies 3
Cancers 5
Maladies cardio-vasculaires 49
Maladies de la civilisation 53
Maladies de la civilisation 61
Maladies neurologiques 69
Maladies métaboliques 71
Troubles de la reproduction et du développement 85

2. CONTAMINANTS 133

Perturbateurs endocriniens 135
Phytosanitaires 141
Rayonnements ionisants 145
Rayonnements non ionisants 149

3. MILIEU DE VIE 153

Bruit 155
Changements climatiques 157
Pollution atmosphérique 175
Qualité de l'air interieur 201
Qualité de l'eau 205
Urbanisme 217

4. FONDEMENTS SCIENTIFIQUES 237

Mécanismes d'action - Épigénétique et environnement 239
Méthodologie - Biosurveillance 245
Méthodologie - Épidémiologie 247
Méthodologie - Exposome 255
Méthodologie - Systèmes d'information géographique 267

1.
PATHOLOGIES

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET ASTHME INFANTILE : VASTE ÉTUDE QUÉBÉCOISE SUR LES CAS INCIDENTS

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

L'exposition résidentielle aux polluants atmosphériques augmente le risque de survenue d'un asthme dans cette cohorte québécoise de plus d'un million d'enfants. Les sources utilisées ont permis d'authentifier et de dater précisément les cas incidents d'asthme, et les auteurs ont considéré l'évolution de l'exposition au cours du suivi.

Si la relation entre l'exposition à la pollution atmosphérique et l'exacerbation d'un asthme existant est bien établie, le lien avec l'asthme *de novo* est moins clair. La question se pose notamment pour l'asthme infantile, devenu l'une des maladies chroniques les plus répandues au monde. La pollution de l'air pourrait être particulièrement asthmogène pour les jeunes enfants qui respirent souvent par la bouche, ont un débit de ventilation élevé, des voies respiratoires étroites, un système immunitaire immature, et passent une relativement grande partie de leur temps dehors. Des associations entre l'exposition à divers polluants durant la première année de vie et l'apparition ultérieure d'un asthme ont été mises en évidence dans plusieurs cohortes. Toutefois, des résultats négatifs ont également été publiés et des incertitudes demeurent. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'hétérogénéité de la littérature, dont des différences en termes de populations (sensibilité, exposition, etc.), de composition du mélange de polluants, et d'approche méthodologique. À ce titre, ce nouveau travail présente plusieurs atouts.

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE

Les auteurs ont utilisé le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) pour constituer une cohorte ouverte de tous les enfants nés dans cette province canadienne entre le 1er avril 1996 et le 31 mars 2011 (n = 1 183 865), dans laquelle les cas incidents d'asthme ont été identifiés (n = 162 752 à l'issue d'un suivi total de 7 752 083 personnes-années). Le SISMACQ résulte de la mise en commun des données de cinq fichiers médico-administratifs : celui des assurés sociaux (le numéro d'assurance maladie constituant un identifiant unique) et ceux des services médicaux, des services pharmaceutiques, des hospitalisations et des décès. Son utilisation a permis de dater les diagnostics d'asthme selon la définition retenue par les institutions sanitaires canadiennes : premier bulletin de sortie hospitalier mentionnant ce diagnostic, ou deuxième acte médical pour asthme (en médecine de ville ou à l'hôpital) dans un délai de deux ans maximum. Les informations extraites de ce registre centralisé peuvent être considérées comme plus fiables que les déclarations parentales ; néanmoins l'approche classique (questionnaire ou entretien) permet de recueillir des variables individuelles importantes à contrôler qui n'étaient pas accessibles ici, comme les antécédents familiaux d'asthme et l'exposition à la fumée de tabac.

Les auteurs ont considéré les niveaux (concentrations annuelles moyennes) de trois polluants : le dioxyde d'azote (NO_2), l'ozone (O_3), et les particules fines ($PM_{2,5}$). Pour les deux derniers, les données disponibles couvraient tout le territoire du Québec : elles provenaient de modélisations à plus fine échelle pour l'O_3 (grille : 1 × 1 km) que pour les $PM_{2,5}$ (pas de grille : 10 km), mais étaient limitées dans le temps pour l'ozone (saisons estivales des années 1999 à 2010 uniquement, ce qui a exclu de l'analyse 23 % de la population et a pu entraîner une surestimation des concentrations annuelles calculées à partir de valeurs estivales habituellement plus élevées qu'en hiver). Les données concernant le NO_2 étaient disponibles seulement pour l'île de Montréal (modélisations à haute résolution : grille de 5 × 5 km) et la période 1996-2006. Les auteurs ont créé une sous-cohorte adéquate de 319 356 enfants montréalais (suivi total : 1 651 294 personnes-années), qui se distinguait de la cohorte mère par une plus grande disparité du statut socio-économique, évalué au niveau de l'unité de recensement par un indice de défaveur matérielle et sociale combinant six indicateurs statistiques.

Les analyses ont été effectuées d'une part selon l'approche classiquement employée dans les études examinant l'effet de l'exposition au cours de la première année de vie (l'exposition étant donnée par les concentrations atmosphériques de polluants à l'adresse de naissance), d'autre part avec un modèle à paramètres pouvant varier dans le temps, prenant en compte l'évolution des concentrations durant le suivi

(jusqu'à la date de survenue d'un asthme ou d'un autre événement : départ du Québec, décès, anniversaire des 13 ans), ainsi que les éventuels déménagements. L'adresse était géolocalisée sur la base du code postal alphanumérique à six caractères disponible. En ville, ce code correspond généralement à un court segment de rue (moins de 50 habitants), mais il peut couvrir une vaste surface en zone rurale peu peuplée, ce qui rend le géocodage moins précis (les concentrations de polluants ont été assignées au niveau de la grille contenant le centroïde du code postal). Par ailleurs, en cas de déménagement, l'actualisation de l'adresse enregistrée dans le SISMACQ nécessite une démarche de l'assuré (sa mise à jour est toutefois automatiquement requise tous les quatre ans pour la réédition de la carte d'assurance maladie). Enfin, comme pour toutes les études fondées sur l'adresse résidentielle, l'absence de prise en compte de l'exposition dans les autres lieux fréquentés par l'enfant (école, notamment) a pu entraîner des erreurs de classement.

EFFETS DE LA POLLUTION

La plupart des cas d'asthme (60,16 %) avaient été diagnostiqués avant l'âge de six ans, avec un pic entre un et deux ans. L'incidence était plus élevée chez les garçons que chez les filles à tous les âges.

Après ajustement sur le sexe et l'indice de défaveur matérielle et sociale, l'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau des trois polluants est associée à une augmentation du risque d'asthme dans les deux modèles. Les hazard ratio (HR) les plus élevés sont observés pour les $PM_{2,5}$: HR pour une augmentation d'un IIQ de la concentration à l'adresse de naissance (soit 6,50 µg/m^3) égal à 1,31 (IC_{95} : 1,28-1,33), et HR pour une augmentation d'un IIQ de la concentration annuelle moyenne variable au cours du suivi (soit 6,53 µg/m^3) égal à 1,32 (1,31-1,33). Les estimations sont également légèrement plus élevées avec le modèle tenant compte de l'évolution de l'exposition dans le temps pour l'O_3 (HR = 1,13 [1,11-1,14], IIQ = 3,26 parties par milliard [ppb] versus HR = 1,11 [1,10-1,12], IIQ = 3,22 ppb avec le modèle classique), ainsi que pour le NO2 dans la sous-cohorte de Montréal (HR = 1,07 [1,05-1,09], IIQ = 5,27 ppb versus HR = 1,04 [1,02-1,05], IIQ = 5,45 ppb). Après ajustement supplémentaire sur l'année de naissance, les estimations sont similaires pour les $PM_{2,5}$ et l'O_3, mais l'effet du NO_2 à l'adresse de naissance disparaît.

Ces résultats, en accord avec ceux de la majorité des études de cohorte sur l'effet de l'exposition précoce, apparaissent robustes à plusieurs analyses de sensibilité, incluant la restriction de la population aux enfants n'ayant pas déménagé ou aux cas d'asthme diagnostiqués avant l'âge de cinq ans confirmés par les données ultérieures. Les associations sont similaires pour les deux sexes et la stratification selon le degré d'urbanisation montre un effet légèrement plus marqué de l'exposition aux polluants en zone rurale. Enfin, les résultats de la sous-cohorte de Montréal ne changent pas après ajustement supplémentaire sur l'exposition domestique à la fumée de tabac, estimée à partir de sources indirectes (enquête auprès des habitants réalisée en 2006 et méta-analyse de l'association avec l'asthme infantile).

Publication analysée : Tétreault LF[1], Doucet M, Gamache P, *et al*. Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: an administrative cohort study in Quebec. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1276-82.

doi: 10.1289/ehp.1509838

[1] **Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health University of Montreal, Canada.**

TOXICITÉ ÉPIGÉNÉTIQUE : UNE QUESTION DE SANTÉ PUBLIQUE ?

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

La mise en évidence de modifications épigénétiques induites par l'exposition à divers agents, associées à des altérations de la santé et potentiellement transmissibles aux générations suivantes, pose la question de l'inclusion, dans la toxicologie réglementaire, de tests de toxicité épigénétique.

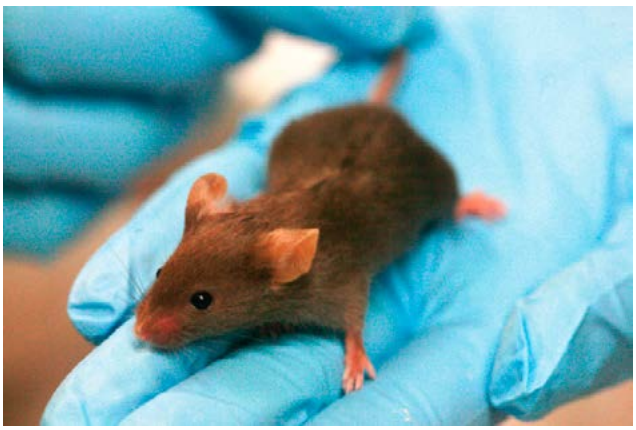
Il est bien établi que des facteurs environnementaux peuvent provoquer des lésions de l'ADN telles que des mutations susceptibles d'induire des cancers. En conséquence et dans un but de protection de la santé publique, des lignes directrices comme celles de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ont été élaborées pour tester la génotoxicité des produits chimiques.

Faut-il également se préoccuper de toxicité épigénétique ? Après une description des mécanismes épigénétiques qui régulent l'expression des gènes et expliquent la plasticité phénotypique, cet article signé par trois membres de l'Agence britannique de santé publique fait le point des connaissances relatives aux effets épigénétiques néfastes pour la santé induits par des agents et stresseurs environnementaux et en discute les implications pour la toxicologie réglementaire.

LITTÉRATURE EXISTANTE

Depuis l'observation d'une incidence accrue de diverses maladies, en particulier métaboliques, dans la descendance des femmes enceintes durant la famine hollandaise (fin de la seconde guerre mondiale) et le concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), la recherche en épigénétique est active. Les preuves d'effets « épigénotoxiques » sont toutefois encore très limitées.

Les auteurs ont identifié 76 études épidémiologiques dans lesquelles une exposition quelconque (substance chimique, pollution de l'air, rayonnement, alcool, tabac, régime alimentaire, etc.) à un stade quelconque du développement de l'individu (vie *in utero*, période néonatale, enfance, adolescence, âge adulte, vie entière, mais aussi pré-conception) a été reliée à des changements épigénétiques (niveau de méthylation de l'ADN principalement, microARN, modifications des histones ou de la machinerie épigénétique) et à un phénotype « adverse » (incluant issue défavorable de la grossesse, anomalie ou altération spécifique d'un organe, cancer et mortalité). Ces études peuvent être classées en trois groupes : celles qui rapportent une association entre une exposition, un changement global de l'épigénome (le profil épigénétique d'une cellule) et un phénotype adverse ; celles qui identifient un changement épigénétique spécifique ; et parmi elles, celles dont les résultats ont pu être



confirmés expérimentalement dans un système biologique approprié. Ce dernier groupe, qui est le plus intéressant pour déterminer le mécanisme d'action et la causalité de l'association, ne comporte que 10 études, dont sept ont directement validé leurs résultats par l'analyse du tissu cible (matériel plus pertinent que les cellules sanguines habituellement utilisées dans les études chez l'homme) ou la mise en évidence de la même marque épigénétique dans un modèle *in vivo*.

Des nombreuses études chez le rongeur (147 identifiées qui rapportent à la fois l'apparition d'un phénotype adverse et de changements épigénétiques suivant une exposition

environnementale), 40 sont jugées réellement informatives, dont 18 qui établissent un lien causal entre l'exposition et les effets épigénétiques et phénotypiques en montrant leur réversibilité après administration d'un traitement inhibiteur, ou leur absence dans une lignée dans laquelle l'expression du gène d'intérêt a été invalidée (modèle « *knock-out* ») ou inhibée (« *knock-down* »). L'exposition (à des produits comme le bisphénol A, le formaldéhyde, le cadmium, le méthylmercure, la 2,3,7,8-tétra-chloro-dibenzo-p-dioxine [TCDD], des carbamates, l'alcool, la caféine, la nicotine ou la fumée de cigarette) était généralement unique et à très forte dose, sans commune mesure avec l'exposition environnementale humaine. La voie d'administration peut également limiter la contribution de l'expérimentation animale à l'évaluation des risques pour la santé humaine. L'étude ayant révélé la possibilité d'effets toxiques transgénérationnels, publiée en 2005, dans laquelle la vinclozoline avait été injectée par voie intrapéritonéale à des rates gestantes, en fournit un exemple. Les anomalies de la spermatogenèse et l'hypofertilité de la progéniture mâle observées sur trois générations n'ont pas été reproduites dans des études d'administration orale, voie pertinente pour l'homme tenant compte de l'utilisation du produit comme fongicide dans les vignobles.

CONSIDÉRATIONS POUR L'AVENIR

Le corpus disponible se compose donc essentiellement de travaux expérimentaux de type exploratoire. Ces études fournissent néanmoins une base pour reconnaître l'existence d'effets « épigénotoxiques » de facteurs environnementaux. Par ailleurs, elles ont permis d'identifier des biomarqueurs d'exposition ainsi que des modèles animaux et types d'essais qui pourraient être développés à des fins réglementaires. Certaines lignes directrices existantes pourraient être adaptées afin d'inclure la recherche de perturbations épigénétiques.

Auparavant, il est nécessaire de déterminer si les effets « épigénotoxiques » de facteurs environnementaux constituent réellement un problème de santé publique. Étant donné le besoin de caractériser les effets retardés d'expositions précoces sur l'individu et/ou ses descendants, l'utilisation de modèles animaux est incontournable. Les études envisageables chez l'homme sont essentiellement restreintes à des observations dans des cohortes (de survivants ou de naissances) qui offrent des possibilités limitées de collecte d'échantillons biologiques à différentes périodes de la vie. Les expérimentations *ex vivo* ou *in vitro* sur du tissu ou des cellules embryonnaires humaines, encadrées par des règles éthiques, ne peuvent représenter qu'une petite partie des phénomènes survenant dans un organisme entier au cours du cycle complet de son existence.

Les futurs travaux doivent s'efforcer de répondre à plusieurs questions. Quel mécanisme relie une exposition particulière à un effet adverse spécifique ? Peut-il être observé chez l'homme ? (dans une situation compatible avec l'expérience humaine en termes de niveau, voie et fenêtre d'exposition, tenant compte des différences métaboliques entre les espèces). Existe-t-il des périodes du développement, des individus ou des populations particulièrement sensibles ? Les effets d'expositions multiples peuvent-ils être additifs, synergiques, antagonistes ? Enfin, et surtout, il convient de s'interroger sur la signification et le potentiel délétère d'une marque épigénétique. Le tri doit être fait entre celles qui prédisent une toxicité future (phénotype défavorable), celles qui témoignent d'une réponse adaptative à une modification de l'environnement (potentiellement réversibles), et celles qui peuvent conférer une protection contre le risque de développement de maladies (phénotype avantageux). Les deux questions fondamentales sont donc : quel est l'épigénome « normal » ? Et quelles sont les conséquences à court et long terme des modifications épigénétiques ?

Publication analysée : Marczylo EL[1], Jacobs MN, Gant TW. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns. ***Critical Reviews in Toxicology*****2016; 46: 676-700. doi: 10.1080/10408444.2016.1175417**

[1] Toxicology Department, CRCE, PHE, Chilton, Oxfordshire, Royaume-Uni.

UN MÉLANGE À FAIBLES DOSES D'AGENTS NON CANCÉROGÈNES « EN SOI » PEUT-IL INDUIRE UN CANCER ?

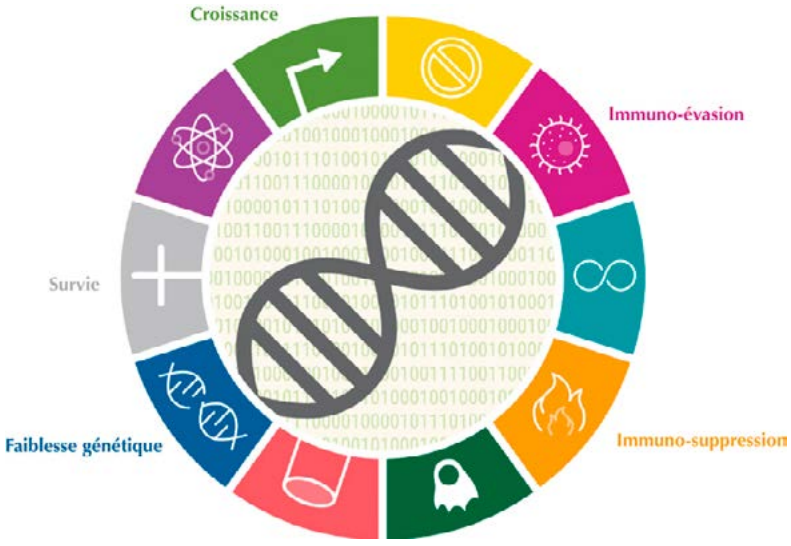
Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Cet article rapporte le travail d'un groupe pluridisciplinaire d'experts réuni à l'initiative du *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) en août 2015 pour examiner les tenants et les aboutissants d'une nouvelle hypothèse de cancérogenèse susceptible de modifier en profondeur la conception des risques de l'exposition aux produits chimiques.

Depuis des décennies, les efforts se concentrent sur l'identification de carcinogènes « complets », capables à eux seuls d'induire un cancer, or cet événement peut aussi résulter des effets cumulés d'agents non génotoxiques, chacun construisant une partie de la voie menant à la prolifération d'un clone de cellules transformées. Des mélanges de substances apparemment sûres individuellement, auxquelles nous sommes communément exposés à faibles doses, pourraient ainsi s'avérer cancérogènes.

NAISSANCE DU CONCEPT

La *low-dose mixture hypothesis of carcinogenesis* repose sur un événement fondateur : la publication dans la revue *Cell,* en 2000, de l'article de Douglas Hanahan et Robert Weinberg « *The hallmarks of cancer* ». Les deux auteurs y présentaient six signes distinctifs (capacités, compétences, traits) des cellules malignes : l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs (antiprolifératifs), la capacité à échapper à l'apoptose, à se multiplier indéfiniment, à induire une angiogenèse et à former des métastases. Deux autres signes distinctifs ont été ajoutés par la suite – la dérégulation du système énergétique cellulaire et la capacité à éviter une destruction par le système immunitaire – ainsi que deux processus soutenant fréquemment le développement d'un cancer : l'instabilité génétique et l'inflammation.



Découlant de cette nouvelle vision de la biologie du cancer, l'hypothèse qu'un cancer puisse être généré par l'action conjointe de plusieurs substances, qui chacune entraîne l'acquisition par les cellules d'un ou de plusieurs signe(s) distinctif(s) de malignité, a été discutée par un groupe de travail du projet Halifax constitué de 174 scientifiques provenant de 26 pays. Leur contribution a fait l'objet d'un numéro spécial de *Carcinogenesis* en 2015. Celle du groupe de travail du *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) (75 participants de diverses disciplines [cliniciens, biologistes, toxicologues, évaluateurs de risques, épidémiologistes, etc.] et appartenances [instances publiques, industrie, organisations non gouvernementales]) a été d'identifier les arguments en faveur de cette hypothèse ainsi que les informations manquantes, et d'établir des recommandations pour guider les recherches dans l'objectif d'éclairer les décideurs politiques.

AGENDA DE TRAVAIL

Tester l'hypothèse d'une carcinogenèse induite par l'action conjointe d'agents non cancérogènes « en soi » implique de modifier la démarche d'évaluation des risques cumulés, qui repose actuellement sur un regroupement des substances par mode d'action, tissu cible ou effet adverse commun. Il s'agit en effet d'évaluer, à l'opposé, le potentiel cancérogène de mélanges de substances agissant par des mécanismes différents, sur des voies de toxicité et des cibles différentes, pour produire des effets finalement complémentaires. Mais quels mélanges ?

Une meilleure compréhension du processus cancérogène dans le temps et dans l'espace faciliterait l'élaboration de mélanges potentiellement pro-cancérogènes à tester, en administration séquentielle ou simultanée. Une étape préliminaire serait de passer en revue les connaissances concernant les événements biologiques initiaux du cancer pour faire émerger les besoins de recherche fondamentale. Les signes distinctifs décrits par Hanahan et Weinberg sont en effet ceux de cellules déjà transformées ; ils ne renseignent pas sur ce qui se passe en amont ni sur la cinétique d'acquisition de ces signes de malignité ou leur importance respective. Pourquoi des amas tumoraux demeurent-ils quiescents tandis que certains cancers sont très agressifs ? Est-ce une question de tissu, d'interactions entre les cellules et leur environnement, d'hôte, ou une question de séquence d'induction des capacités distinctives, ou encore de combinaison « suffisante » de ces capacités pour permettre à la maladie de progresser ? Où sont les points de basculement entre la réversibilité potentielle et l'irréversibilité, l'état de latence et le déploiement de la tumeur ?

La sélection des substances du mélange peut s'appuyer sur un recoupement entre les signes distinctifs du cancer et les propriétés des agents cancérogènes telles qu'elles ont été énoncées par les participants à deux séminaires du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) en 2012. Sur la base des connaissances relatives aux agents du groupe 1, les experts ont conclu que les substances cancérogènes présentaient fréquemment une ou plusieurs caractéristiques parmi dix : l'électrophilie, la génotoxicité, la capacité à altérer les mécanismes de réparation de l'ADN ou à générer une instabilité génomique, l'aptitude à induire des altérations épigénétiques, un stress oxydant, une inflammation chronique, une immunosuppression, des perturbations de la signalisation intracellulaire, une immortalité, et enfin la capacité à modifier le cycle de vie de la cellule (alimentation, prolifération, apoptose) [1]. Toutefois, en vue de produire des résultats exploitables pour les évaluateurs de risques et les acteurs de la santé publique, le mélange ne doit pas être une « construction chimique » théoriquement satisfaisante. La sélection des substances doit au contraire suivre une approche réaliste, tenant compte de l'exposition environnementale banale. Le projet Halifax a déjà permis d'identifier plus de 80 contaminants environnementaux ubiquitaires dont les effets pourraient entraîner l'acquisition de signes distinctifs du cancer : cette liste de base pourrait être croisée avec des données d'expositions multiples fournies par des études de biosurveillance afin d'élaborer des mélanges à la fois pertinents pour la santé humaine et plausibles quant à leur effet pro-cancérogène.

L'épidémiologie clinique a une place dans l'effort de recherche nécessaire pour alimenter la *low-dose mixture hypothesis of carcinogenesis*. Les auteurs proposent en particulier des études conçues dans la perspective du long terme, qui examineraient les liens entre l'évolution dans le temps de l'incidence de cancers particuliers et celle des mélanges chimiques auxquels les populations sont exposées.

COMMENTAIRE

En général, en l'absence d'interaction entre deux substances, la toxicité d'un mélange est considérée comme égale à la somme des effets toxiques de chacune de ces substances. Cependant, on peut imaginer « dans la vraie vie » que les effets peuvent être amplifiés (synergies, potentialisation) ou plus faibles que cette additivité artificielle (antagonisme). Ces modulations de toxicité sont liées à des effets toxico-cinétiques ou toxico-dynamiques. Ces considérations générales introduisent dans le débat des multi-nuisances l'influence des expositions relatives des deux substances : simultanées, décalées, etc. Celles-ci peuvent en effet jouer sur les aspects cinétiques qui viennent d'être évoqués. Alors qu'en est-il quand on subit l'influence de non pas deux mais plus de deux polluants ?! (Surtout quand on sait que les mono-nuisances sont encore insuffisamment documentées).

Il n'empêche qu'il est rare qu'il n'y ait qu'une exposition à un seul polluant dans le cadre environnemental… Il s'agit donc bien de tenir compte, dans une forme d'injonction paradoxale à la fois de la réalité et de la complexité du problème (connaissances imparfaites des effets, cinétiques d'expositions non connues, faibles doses, etc.), de recommandations. Celles-ci sont donc par essence fragiles, mais cela permet d'avancer dans l'exploration d'un vrai sujet de santé environnementale.

C'est dans ce contexte qu'a été mis en place un groupe d'experts (75) par le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) aux États-Unis en réduisant (un peu) la complexité de l'expertise à la présence dans les polluants de substances cancérigènes. L'objectif était le suivant :

- exploration et identification des informations nécessaires pour définir un cadre de recherches sur ce thème ;
- identification des méthodes de validation scientifiques *via* la recherche des hypothèses ;
- exploitation des informations pertinentes pour définir un cadre de prévention des risques à destination des pouvoirs publics.

Les conclusions de l'expertise confirment l'existence de voies d'approches scientifiques des multi-nuisances. De surcroît, les experts reviennent (à juste titre) sur le problème de l'application de résultats issus d'études sur l'animal à l'homme, insistent sur une approche réellement scientifique de la thématique : approche locale, cellulaire ou subcellulaire, modélisation, etc.

Si une partie conséquente du débat scientifique associé à cette expertise sort de mes « cordes », n'étant pas toxicologue, les arguments introduits ci-dessus posent de manière évidente la question du temps, des moyens et des forces en présence pour arriver à des conclusions capables d'éclairer de manière robuste les décideurs publics. L'opérationnalisation des propositions (qui ne rentrait pas dans le champ de l'expertise) reste un point délicat (mais essentiel) à traiter ; autrement, quelle que soit la qualité du rapport, sa destinée risque d'être proche du classement vertical…

Jean-Claude André

Publication analysée : Miller M[1], Goodson W, Manjili M, Kleinstreuer N, Bisson W, Lowe L. Low-dose mixture hypothesis of carcinogenesis workshop: scientific underpinnings and research recommendations. *Environ Health Perspect* Epub 2016 Aug 12.

doi: 10.1289/EHP411

[1] National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, États-Unis.

LEUCÉMIE INFANTILE ET PROXIMITÉ D'UNE LIGNE À HAUTE TENSION EN CALIFORNIE

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

L'hypothèse d'une augmentation du risque de leucémie chez les enfants résidant à proximité d'une ligne à haute tension n'est pas soutenue par les résultats de cette vaste étude cas-témoins à l'échelle de la Californie, fondée sur les données de registres et une méthode perfectionnée de calcul de la distance à la ligne la plus proche.

Investiguant la relation entre les cancers de l'enfant et la proximité résidentielle d'une ligne aérienne de transport d'électricité à haute tension (LHT) dans la population britannique, l'étude de Draper *et al.* publiée en 2005 [1] rapportait un excès de cas de leucémie dans les 200 mètres autour d'une LHT 275-400 kV (risque relatif [RR] par rapport à une distance ≥ 600 m = 1,69 [IC_{95} = 1,13-2,53]), mais également dans la bande des 200 à 599 m (RR = 1,23 [1,02-1,49]) où la contribution d'une LHT au champ magnétique (CM) est négligeable. Suivant une méthodologie similaire, l'étude française Geocap publiée en 2013 [2] montrait une élévation non significative du risque de leucémie aiguë (odds ratio [OR] = 1,7 [0,9-3,6]) à proximité immédiate (jusqu'à 50 m) d'une LHT. Une étude danoise parue en 2014 [3, 4] échouait à répliquer les résultats obtenus par Draper et al. (OR = 0,76 [0,40-1,45] à moins de 200 m d'une LHT et 0,92 [0,67-1,25] entre 200 et 599 m). Ce fut également le cas en étendant la période d'observation sur le territoire britannique [4, 5], le RR de leucémie à moins de 200 m d'une ligne (par rapport à une distance > 1 000 m) étant égal à 1,12 (0,90-1,38). Analysant la tendance temporelle, cette actualisation de l'étude de Draper et al. montrait par ailleurs que l'excès de risque observé à moins de 200 m d'une LHT sur la base des données collectées entre 1962 et 1969 (RR = 4,50 [0,97-20,83]) s'affaiblissait dans la décennie suivante (RR = 2,46 [1,29-4,69]) pour disparaître ensuite (RR = 0,71 [0,49-1,03] sur la période la plus récente 2000-2008), sans raison évidente.



NOUVELLE ÉTUDE EN CALIFORNIE

La présente analyse porte sur 5 788 cas de leucémie et 3 308 cas de cancers du système nerveux central (SNC) diagnostiqués entre 1988 et 2008 chez des enfants de moins de 16 ans nés en Californie et qui y résidaient au moment du diagnostic. Cette population, obtenue par le croisement du registre des cancers et de celui des naissances dans cet État, incluait 22 cas de leucémie chez des enfants dont l'adresse de naissance se situait dans les 50 m autour d'une LHT ≥ 200 kV, alors que la catégorie d'exposition la plus élevée (présence d'une LHT dans les 50 m) ne comportait que cinq cas dans l'étude britannique initiale, six dans sa mise à jour, et neuf dans l'étude française (aucun dans l'étude danoise). Chaque cas était apparié (sexe et date de naissance ± 6 mois) à un sujet témoin sélectionné par randomisation dans le registre des naissances.

Le calcul de la distance à la LHT la plus proche a été effectué sans connaissance du statut de cas ou de témoin. Trois méthodes de précision croissante ont été appliquées. Les bases de données (systèmes d'informations géographiques) des compagnies de transport d'électricité ont d'abord été utilisées pour identifier la présence d'une ligne d'un niveau de tension supérieur à 100 kV jusqu'à 2 000 m autour de l'adresse à la naissance (géocodée) et mesurer la distance entre la résidence et la ligne. Lorsque celle-ci paraissait être dans les 200 m, les images aériennes de *Google Earth* ont servi à affiner la mesure. Pour les résidences ainsi localisées à moins de 200 m d'une LHT 500 kV, de 150 m d'une LHT 200-345 kV ou de 80 m d'une ligne d'un niveau de tension inférieur (100-200 kV), une visite sur place a été réalisée. Cette dernière étape n'a été appliquée qu'aux cas de leucémies et à leurs témoins, étant donné les ressources nécessaires et l'absence d'association attendue avec les cancers du SNC.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Pour l'analyse principale, les auteurs ont considéré un niveau de tension ≥ 200 kV, ainsi que huit catégories de distances conformément à l'étude de Draper *et al.* (0 à 50 m, 50 à 100 m, puis intervalles de 100 m jusqu'à la distance de référence de 600 m et plus). Seuls les sujets dont les adresses avaient pu être précisément géocodées (au niveau du segment de rue ou de la parcelle) ont été inclus (4 319 cas de leucémie et 4 245 témoins, 2 138 cas de cancers du SNC et 2 114 témoins). Les variables contrôlées étaient l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique et un indicateur du statut socio-économique fondé sur des données individuelles (niveau d'étude des parents et mode de paiement des frais hospitaliers) ou, à défaut, un indicateur composite au niveau du secteur de recensement.

Cette analyse ne montre pas de relation entre la distance à la ligne et le risque de leucémie ou de cancer du SNC. Un faible excès de cas de leucémie, non significatif, est identifié dans la bande 0-50 m (OR = 1,4 [IC_{95} : 0,7-2,7]), les estimations pour les autres distances n'évoquant pas de tendance dose-réponse (deux OR sont supérieurs à 1, pour la catégorie 300-400 m [OR = 1,1 ; IC_{95} = 0,8-1,6] et pour la catégorie 500-600 m [OR = 1,2 ; IC_{95} = 0,8-1,7]). Un résultat statistiquement significatif isolé est rapporté pour les cancers du SNC, à une distance de 200 à 300 m d'une LHT (OR = 1,8 [1,1-3]). L'extension de la distance pour reculer la référence à plus de 2 000 m aboutit à un autre résultat significatif sporadique pour la leucémie dans la bande 600-1 000 m. L'excès de risque de leucémie dans la catégorie d'exposition la plus élevée (présence d'une ligne dans les 50 m) est annulé (OR = 1 [0,7-1,5]) quand le seuil de tension considéré est abaissé (≥ 100 kV) et atténué (OR = 1,3 [0,6-2,7]) quand tous les sujets sont inclus, quel que soit le degré de précision du géocodage. D'autres analyses de sensibilité (dont exclusion des cas de trisomie 21 et restriction aux adresses ayant fait l'objet d'une visite sur place) confirment la robustesse des résultats.

Trois analyses en sous-groupes avec le même niveau de tension (≥ 200 kV) et la même distance de référence (≥ 600 m) que pour l'analyse principale ont été réalisées. Celle restreinte aux seules leucémies lymphoblatiques (3 512 cas, 3 475 témoins) aboutit à un résultat proche de celui de l'analyse principale : OR = 1,3 (0,6-2,7) dans la catégorie d'exposition la plus élevée et absence de tendance dose-réponse. Dans l'analyse stratifiée selon l'âge au moment du diagnostic de leucémie (moins de 5 ans ou 5 ans et plus), les OR pour la distance la plus faible sont respectivement égaux à 1,7 (0,8-3,7) et 0,8 (0,2-2,9). Les auteurs soulignent l'absence d'augmentation significative du risque dans la sous-population diagnostiquée avant 5 ans, qui est à la fois la plus nombreuse (18 cas et 10 témoins), le pic d'incidence de la leucémie aiguë lymphoblastique se situant entre 2 et 5 ans, et celle dans laquelle le classement en référence à l'adresse de naissance

est le plus fiable, la mobilité géographique augmentant avec l'âge. La troisième analyse, selon la décennie de naissance, aboutit à un OR (toujours dans la bande 0-50 m) plus élevé dans le groupe des enfants nés entre 1996 et 2006 (OR = 1,9, estimation assortie d'un large intervalle de confiance [0,6-5,4]) que dans celui des enfants nés entre 1986 et 1995 (1,2 [0,5-2,7]), ce qui va à l'encontre de l'observation concernant le Royaume-Uni.

Publication analysée : Crespi C[1], Vergara X, Hooper C, *et al*. Childhood leukemia and distance from power lines in California: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2016; 115: 122-8.

doi: 10.1038/bjc.2016.142

[1] Department of Biostatistics, University of California Los Angeles Fielding School of Public Health, Los Angeles, États-Unis.

ANALYSE D'ARTICLE

LIGNES À HAUTE TENSION ET LEUCÉMIES DE L'ENFANT AU ROYAUME-UNI : ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Revenant sur les résultats obtenus au Royaume-Uni, les auteurs de cet article présentent plusieurs analyses complémentaires effectuées en vue d'éclairer, notamment, la disparition de l'excès de risque de leucémie infantile à proximité des lignes à haute tension observé au cours de la période 1962-1989.

Le programme britannique d'investigation épidémiologique du lien entre les cancers de l'enfant et les lignes de transport d'électricité à haute tension (LHT) a donné lieu à cinq publications entre 2005 et 2015. Cet ensemble suggère l'existence d'un facteur qui peut, dans certaines circonstances, conduire à une augmentation du taux de leucémie infantile à proximité des LHT.

Après avoir dressé un portrait de ce facteur, qui reste à identifier, les auteurs de cet article présentent les résultats d'analyses complémentaires à celles ayant fait l'objet de leur publication de 2014[1, 2], dans la même population (53 506 cas de cancers, dont 16 630 cas de leucémies, diagnostiqués entre 1962 et 2008 chez des enfants de moins de 15 ans, témoins appariés sur le sexe, ainsi que sur la date et le district de naissance).

CINQ CARACTÉRISTIQUES

Pour être en adéquation avec les résultats des travaux britanniques, le facteur causal recherché doit être propre aux leucémies (une relation avec les autres types de cancers étant écartée) et aux lignes aériennes. L'absence d'influence des lignes souterraines rapportée dans la dernière publication du groupe [3, 4], associée à l'excès de risque de leucémie jusqu'à une distance de 600 mètres d'une ligne aérienne rapporté dans la première [5], mettent hors de cause le champ magnétique généré par le transport d'électricité, ou, au minimum, écartent l'hypothèse qu'il contribue significativement à augmenter le risque de leucémie.

Selon les auteurs, « *quelque chose d'autre* », associé à la proximité d'une LHT, aurait donc un effet s'étendant sur plusieurs centaines de mètres autour des lignes. L'extension aux LHT 132 kV de la base de données (initialement limitée aux LHT 275-400 kV) suggère que cet effet opère aussi à ce niveau de tension plus faible, bien qu'il soit plus limité et s'étende moins loin. L'effet serait donc plus marqué pour des niveaux de tension élevés. Enfin, il aurait diminué depuis les années 1960 pour disparaître à partir des années 1990.

Ce déclin dans le temps a été mis en évidence en étendant la période d'observation jusqu'en 2008, et rapporté dans la publication de 2014 (l'analyse stratifiée par décennie aboutissait à un risque relatif [RR] de leucémie [adresse de naissance à moins de 200 m d'une ligne *versus* ≥ 1 000 m] égal à 4,50 [IC_{95} : 0,97-20,83] à partir des données de la période 1962-1969, à 2,46 [1,29-4,69] pour la période 1970-1980, puis RR = 1,54 [0,92-2,58] pour la décennie 1980-1989, 0,99 [0,66-1,49] pour la période 1990-2000 et enfin 0,71 [0,49-1,03]). La plupart des lignes ayant été établies au cours des années 1950 et 1960, ce déclin peut signifier un effet transitoire, durant une à quelques décennies, lié à la nouveauté de la ligne. L'autre hypothèse est qu'un facteur étiologique quelconque, présent par le passé, n'existe plus de nos jours. Les implications opposées de ces deux interprétations pour la santé publique – dans le premier cas la construction d'une nouvelle LHT pourrait être préoccupante, dans le second il n'y aurait plus rien à craindre – justifiaient la réalisation de nouvelles analyses.

INVESTIGATION DE LA TENDANCE TEMPORELLE

Les auteurs ont effectué deux analyses stratifiées, par année de diagnostic d'une part, et selon l'ancienneté de la construction de la ligne d'autre part, en considérant pour ces deux variables des intervalles de 10 années. Les résultats de ces deux analyses, comparables en tout point par ailleurs, montrent que la variable « année de diagnostic » explique mieux la diminution de l'effet de la proximité d'une LHT dans le temps que la variable « ancienneté de la ligne ». Des analyses multivariées confirment le poids nettement plus important de l'année du diagnostic dans la tendance observée. Les auteurs en concluent, avec prudence, tenant compte en particulier de la corrélation étroite entre les deux variables testées (coefficient de Spearman = 0,70), que la construction d'une nouvelle ligne de nos jours ne devrait pas produire un excès de risque de leucémie équivalent à ce qui fut rapporté par le passé.

L'objectif de ces nouvelles analyses était d'identifier l'interprétation dominante parmi deux possibles devant les résultats obtenus dans la base de données britannique, et pas de faire émerger une hypothèse mécanistique pouvant expliquer ces résultats. Les auteurs retiennent toutefois la piste de la mobilité résidentielle comme la plus plausible. Le déclin du risque de leucémie après une augmentation initiale suivant la construction d'une nouvelle infrastructure concorde avec l'hypothèse infectieuse liée à un brassage de population de Kinlen. Une investigation du groupe britannique a échoué à identifier un rôle de la mobilité résidentielle à proximité des lignes, mais cette mobilité est difficile à appréhender et à mesurer dans toutes ses dimensions socio-économiques et démographiques.

AUTRES ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

L'article présente également trois analyses de sous-groupes à la recherche de l'influence de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic, du type de leucémie et de la région. Leurs résultats suggèrent que l'élévation du risque observée par le passé a été plus importante dans la tranche d'âge 10-14 ans et pour les leucémies myéloïdes, qui ne représentaient que 26 % des cas. Cette forme de leucémie survenant plus tardivement que la leucémie aiguë lymphoblastique, les résultats des deux analyses ne sont pas indépendants.

Aucune tendance claire n'émerge de l'analyse selon la région de naissance, sinon une faible indication que l'excès de risque aurait pu être plus fort dans les zones les plus urbanisées.

COMMENTAIRE

Ces deux nouvelles publications, menées sur des effectifs conséquents (la leucémie de l'enfant est une maladie rare), ne montrent pas de relation entre l'exposition au champ magnétique d'extrêmement basse fréquence des lignes à haute tension et le risque de leucémie de l'enfant. Depuis la 1ère publication de Wertheimer en 1979, pas moins de 40 études épidémiologiques ont été publiées sur ce sujet, venant aussi bien d'Europe, que des Amériques (du Nord et du Sud) et du Japon. Il sera difficile, voire impossible, de faire mieux en terme de puissance.

Il est intéressant de voir que Bunch émet l'hypothèse de la mobilité résidentielle pour expliquer les associations positives retrouvées dans les premières études. Elle rejoint la thèse de Kinlen qui expliquait la survenue de leucémies autour de l'usine de retraitement de Sellafield par l'hypothèse du brassage de populations et d'un mécanisme infectieux.

Si le sujet méritait de faire des recherches approfondies après la publication de 1979, ce qui a été largement réalisé de par le monde, on peut se poser la question de la poursuite de ces investigations, d'autant que les très nombreuses études expérimentales aussi bien animales que cellulaires n'ont pas permis d'apporter des éléments mécanistiques.

Il reste encore à progresser sur les mécanismes en cause dans les leucémies de l'enfant, mais le champ magnétique 50 Hz ne semble pas être un facteur causal.

Pierre-André Cabanes

Publication analysée : Bunch KJ[1], Swanson J, Vincent TJ, Murphy MFG. Epidemiological study of power lines and childhood cancer in the UK: further analyses. *J Radiol Prot* 2016; 36: 437-55.

doi: 10.1088/0952-4746/36/3/437

[1] National Perinatal Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Royaume-Uni.

EXPOSITION AUX ÉMISSIONS DE MOTEURS DIESEL OU À ESSENCE SUR LE LIEU DE TRAVAIL ET CANCER COLORECTAL

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Contribuant à combler le manque de connaissances sur le sujet, cette étude de type cas-témoins suggère une relation entre une exposition importante aux émissions de moteurs Diesel et le risque de cancer du rectum, qui mérite plus amples travaux.

Les gaz d'échappement des moteurs thermiques forment un mélange chimique complexe incluant du monoxyde de carbone, des oxydes d'azote, des composés organiques volatils comme le benzène et le formaldéhyde, des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des nitroarènes. L'importance respective des différents gaz, ainsi que la distribution granulométrique des particules émises et leur composition, varient sensiblement selon le carburant et le procédé de combustion, ce qui peut expliquer que les émissions des moteurs Diesel et à essence présentent des profils de toxicité différents.

Elles ont été respectivement classés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 2A (agents probablement cancérogènes pour l'homme) en 1988, et dans le groupe 2B (agents peut-être cancérogènes) en 1989. Après une réévaluation en 2012, les émissions des moteurs Diesel ont rejoint le groupe 1 des agents cancérogènes avérés sur la base de preuves suffisantes d'un risque accru de cancer du poumon, tandis que celles des moteurs à essence sont restées dans le groupe 2B.

La poursuite des investigations concernant la cancérogénicité de ces émissions ubiquitaires est demandée par le CIRC. Dans ce cadre, une étude cas-témoins a été réalisée au Canada, afin d'examiner le lien entre l'exposition professionnelle aux gaz d'échappement et le risque de cancer colorectal, localisation qui contribue de manière importante au fardeau de cette maladie. Seuls deux travaux antérieurs, dans la population masculine de Montréal, suggèrent une telle association. Le premier, publié en 1988, explorant les relations entre plusieurs types de produits de combustion et de cancers, rapportait des associations entre une exposition importante à long terme aux émissions des moteurs Diesel et le risque de cancer du côlon (odds ratio [OR] = 1,7 [IC_{90} : 1,2-2,5]), ainsi qu'entre une exposition de même niveau aux émissions de moteurs à essence et le cancer rectal (OR = 1,6 [1,1-2,3]). Toutefois le nombre de cas était faible (côlon : n = 364 ; rectum : n = 190) et les informations relatives à des facteurs de risque du cancer colorectal (indice de masse corporelle [IMC], alimentation, activité physique) manquaient. Une seconde étude, plus précise, publiée en 2001, confirmait l'association entre une exposition substantielle aux émissions des moteurs Diesel et le cancer du côlon (n = 497 cas) : l'odds ratio était égal à 1,6 (IC_{95} : 1-2,5) quand le groupe témoin incluait des sujets présentant un cancer hors sphères digestive et respiratoire, et égal à 2,1 (1,1-3,7) avec un groupe de référence restreint aux sujets indemnes de cancers.

NOUVELLE ANALYSE DANS UNE POPULATION PLUS VASTE

Cette analyse s'appuie sur des données du réseau de surveillance national des cancers collectées entre 1994 et 1997, incluant des informations détaillées sur les facteurs de risque hygiénodiététiques et l'histoire professionnelle des sujets (pour tout travail exercé pendant au moins 12 mois : intitulé du poste, principale tâche, type d'industrie, localisation, période d'emploi). Les auteurs ont limité leur population aux 1 771 cas de cancer colorectal (dont 931 cancers du côlon et 840 cancers du rectum ; 1 360 témoins appariés sur l'âge) diagnostiqués chez des hommes de plus de 40 ans, étant donné l'importance des prédispositions génétiques dans la survenue d'un tel cancer à un âge plus jeune et la sous-représentation des femmes dans les professions exposant aux émissions des moteurs durant la période d'intérêt (années 1960 à 1990).

Sur la base des descriptions de postes, une équipe de chimistes et d'hygiénistes industriels a estimé, pour chaque sujet, sans connaître son statut de cas ou de témoin, la proba-

bilité (nulle, possible, probable ou certaine) de son exposition aux émissions diesel et essence, ainsi qu'aux amines aromatiques et à l'amiante, expositions prises en compte dans les analyses statistiques avec d'autres covariables (âge au moment du diagnostic, province de résidence, répondant [sujet ou tiers], IMC, fluctuation pondérale, indice d'activité physique, consommation d'alcool, de tabac et de produits carnés). Afin de limiter les erreurs de classement, les sujets « possiblement » exposés ont été regroupés avec les sujets non exposés. L'exposition probable ou certaine aux émissions de moteurs Diesel à un moment quelconque de la carrière professionnelle concernait 638 cas (36 % de cette population) et 491 témoins (36,1 %), et l'exposition aux émissions de moteurs à essence 814 cas (46 %) et 577 témoins (57,6 %).

L'exposition a été par ailleurs évaluée en termes de niveau (faible [mais dépassant l'exposition de la population générale], moyen ou élevé), de fréquence (en pourcentage du temps de travail, de moins de 5 % pour la première catégorie à plus de 30 % pour la troisième), et de durée (jusqu'à 10 années ou plus).

RÉSULTATS

L'exposition quelle qu'elle soit (« ever exposure ») n'est pas associée à un excès de risque de cancer colorectal (OR respectifs égaux à 0,88 [IC_{95} : 0,74-1,06] pour les émissions diesel et 1,1 [0,93-1,31] pour les émissions essence). Les résultats sont similaires quand les cancers du côlon et du rectum sont considérés séparément. En revanche, un effet d'une exposition importante aux émissions diesel est mis en évidence, plus particulièrement sur le cancer rectal. Les OR pour un niveau de concentration de gaz et particules diesel élevé (versus un niveau de fond) sont ainsi égaux à 1,65 (0,98-2,80) pour le cancer colorectal, à 1,35 (0,72-2,54) pour le cancer du côlon et à 1,98 (1,09-3,60) pour celui du rectum, seul résultat statistiquement significatif à partir de 29 cas et 25 témoins exposés. Les estimations correspondantes pour une durée d'exposition à un niveau élevé de plus de 10 ans sont : 1,90 (0,85-4,23) ; 1,34 (0,51-3,55) et 2,33 (0,94-5,78). Aucune influence de l'exposition aux émissions des moteurs à essence n'est observée.

Ces résultats combinés à l'absence de tendance « dose-réponse » suggèrent que les émissions diesel pourraient augmenter le risque de cancer rectal dans certaines situations exposant de manière prolongée à des concentrations élevées, comme le travail dans une mine souterraine où s'activent divers engins de chantier.

Publication analysée : Kachuri L[1], Villeneuve PJ, Parent ME, Johnson KC, the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group and Harris SA. Workplace exposure to diesel and gasoline engine exhausts and the risk of colorectal cancer in Canadian men. *Environ Health* **2016; 15: 4.doi: 10.1186/s12940-016-0088-1**

[1] Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Canada.

SUBSTANCES TOXIQUES DANS L'AIR AMBIANT ET TUMEURS CÉRÉBRALES DE L'ENFANT : ÉTUDE CALIFORNIENNE

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Selon cette étude dans une population d'enfants de moins de six ans, le risque de tumeurs cérébrales pourrait être augmenté par l'exposition *in utero* et durant la première année de vie à diverses toxiques du mélange de polluants atmosphériques.

Chez l'enfant, les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes et la première cause de décès par cancer. L'astrocytome (gliome) est la plus commune, avec deux pics d'incidence autour de cinq et 13 ans. Le médulloblastome (tumeur embryonnaire) et les autres tumeurs neuroectodermiques primitives (TNEP) dominent au cours des trois premières années de vie, puis leur incidence décline lentement jusqu'à l'âge de cinq ans et rapidement ensuite. Certaines anomalies génétiques augmentent le risque de ces cancers souvent rapidement évolutifs, mais elles expliquent moins de 5 % des cas. En dehors d'une forte exposition aux rayonnements ionisants, aucun facteur de risque environnemental n'a été identifié.

Le mélange de polluants atmosphériques urbain, essentiellement formé par les émissions automobiles et industrielles, contient certaines substances toxiques classées dans les groupes 1, 2A ou 2B par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ). La relation entre l'exposition à ces cancérogènes avérés ou suspectés et les tumeurs cérébrales de l'enfant est méconnue. Les quelques études ayant examiné l'impact de la pollution liée au trafic sur le risque de cancer pédiatrique de tout type suggèrent un lien avec la leucémie uniquement.

Cette étude cas-témoins en Californie est la première à avoir investigué la relation entre l'exposition pré- et postnatale aux toxiques atmosphériques et le risque de tumeurs cérébrales spécifiques. Elle fait suite à trois précédentes publications de la même équipe de recherche, qui rapportaient des résultats concernant le neuroblastome, le rétinoblastome et la leucémie infantile[1]. Cette nouvelle analyse s'appuie également sur les données du registre des cancers de Californie et celles de l'Agence chargée de surveiller la qualité de l'air dans cet État (*California Air Resources Board* [CARB], département de l'*Environmental Protection Agency*).

POPULATION INCLUSE ET POLLUANTS EXAMINÉS

Les auteurs ont sélectionné 106 cas d'astrocytomes, 43 cas de TNEP et 34 cas de médulloblastome diagnostiqués entre 1990 et 2007 chez des enfants de moins de six ans, ainsi que 30 569 enfants dans la population témoin de celle de tous les cas de cancers pédiatriques enregistrés sur cette période (20 témoins par cas appariés selon l'année de naissance). Cette sélection a été opérée sur la base de l'adresse mentionnée sur le certificat de naissance, qui devait être localisée à moins de 5 miles (environ 8 km) d'une des 31 stations du CARB mesurant la concentration de toxiques dans l'air ambiant depuis 1990 (mesure réalisée tous les 12 jours à partir d'un échantillonnage durant 24 heures). Le certificat de naissance devait également mentionner l'âge gestationnel, qui a servi à dater le début de la grossesse.

Après avoir établi une première liste de 42 substances d'intérêt sur la base de la classification du Circ, les auteurs en ont conservé 26 pour lesquelles les données étaient suffisantes : au moins une détermination pour chaque mois de grossesse et pour 20 cas des trois types de tumeur cérébrale. L'exposition moyenne a été calculée pour chaque trimestre de la grossesse, pour sa durée entière et pour la première année de vie de l'enfant. L'effet d'une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de la concentration de chaque toxique au cours de ces différentes périodes a été estimé avec des modèles de régression ajustés sur l'année de naissance de l'enfant, l'origine ethnique de la mère, son pays de naissance (États-Unis ou autre), son âge et son niveau d'études. D'autres covariables examinées avaient une influence mineure et n'ont pas été retenues (assurance santé, niveau socio-éco-

nomique du quartier, urbanisation, parité, sexe de l'enfant et prématurité).

RÉSULTATS

Le risque de TNEP apparaît associé à l'exposition pré- et postnatale aux solvants aromatiques (benzène, toluène, éthylbenzène et orthoxylène regroupés sous l'appellation BTEX et 1,3-butadiène), ainsi qu'à deux solvants chlorés (perchloroéthylène et trichloroéthylène), à l'acétaldéhyde et au sélénium. L'estimation la plus forte concerne l'exposition au 1,3-butadiène durant la première année de vie (*odds ratio* [OR] = 3,15 [IC_{95} = 1,57-6,32]), et la plus faible l'exposition prénatale au trichloroéthylène (OR = 1,19 [1,07-1,32]). L'analyse par trimestre de grossesse montre que les associations avec le benzène, l'éthylbenzène, l'orthoxylène, le butadiène et le sélénium sont plus marquées pour les deux premiers trimestres. Une analyse factorielle en composantes principales indique que toutes ces substances contribuent à la charge d'un même facteur, leur corrélation qui peut refléter des sources d'émission communes, ne permettant pas de savoir si l'effet observé est dû à une ou plusieurs substance(s) particulière(s) au sein du mélange. Une association avec l'exposition postnatale à l'ortho-dichlorobenzène (principalement généré par la production de pesticides agricoles) est par ailleurs mise en évidence (OR = 3,27 [1,17-9,14]), mais elle apparaît isolée au sein d'un deuxième facteur regroupant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP : benzo[k]fluoranthène, benzo[b]fluoranthène, indéno[1,2,3-cd]pyrène, benzo[a]pyrène, dibenzo[a,h]anthracène, benzo[g,h,i]pérylène), le chloroforme, l'ortho- et le para-dichlorobenzène, ainsi que le formaldéhyde.

Le risque de médulloblastome est associé à l'exposition prénatale à tous les HAP, l'OR le plus élevé (1,94 [1,20-3,14]) concernant le benzopérylène. L'augmentation du risque de TNEP liée à l'exposition postnatale aux HAP est de même ordre de grandeur que pour la période prénatale, mais elle reste en deçà du seuil de signification statistique (pour les HAP totaux, l'OR est ainsi égal à 1,48 [0,85-2,57] versus 1,44 [1,15-1,80] pour la période prénatale).

Enfin, l'exposition postnatale à plusieurs HAP augmente légèrement le risque d'astrocytome (OR compris entre 1,05 et 1,20), mais les associations ne sont pas significatives, comme pour le plomb (OR = 1,40 [0,97-2,03]) et l'ortho-dichlorobenzène (OR = 1,42 [0,64-3,16]). Ce cancer pouvant être diagnostiqué tardivement au cours de l'enfance et de l'adolescence, l'arrêt de la période d'observation à l'âge de six ans a pu limiter la puissance de l'étude. D'une manière générale, la recherche épidémiologique dans le champ des tumeurs cérébrales de l'enfant est compliquée par la rareté des cas de chaque type tumoral.

Publication analysée : von Ehrenstein O[1], Heck J, Park A, Cockburn M, Escobedo L, Ritz B. *In utero* and early-life exposure to ambient air toxics and childhood brain tumours: a population-based case-control study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1093-9.

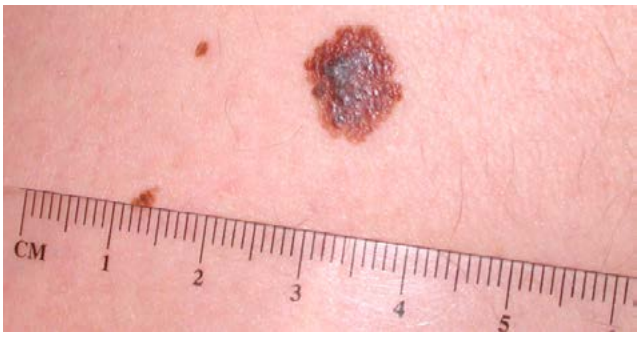
doi: 10.1289/ehp.1408582

[1] Department of Community Health Sciences, Fielding School of Public Health, University of California, Los Angeles, États-Unis.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PESTICIDES ET MÉLANOME CUTANÉ

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Étoffant une littérature encore rare, cette étude cas-témoins renforce l'hypothèse d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le développement d'un mélanome cutané. Elle met également en évidence un effet synergique de la co-exposition aux pesticides et au rayonnement ultraviolet chez les sujets travaillant à l'extérieur.



L'incidence du mélanome cutané a graduellement crû au cours des dernières décennies dans la population d'origine européenne. Étant donné l'agressivité de ce cancer et le mauvais pronostic des formes métastatiques, la surveillance des sujets à risque, qui permet la détection des mélanomes à un stade précoce et leur exérèse chirurgicale complète, est la meilleure stratégie pour réduire la mortalité. Les facteurs de risque individuels connus sont un phototype clair, un nombre élevé de naevi, des antécédents familiaux de cancers cutanés et des épisodes de coups de soleil dans l'enfance. Le facteur de risque environnemental majeur, établi de longue date, est le rayonnement ultraviolet (UV). Les données épidémiologiques indiquent toutefois que la relation entre l'exposition au soleil et le risque de mélanome n'est pas linéaire, et suggèrent un rôle d'autres facteurs environnementaux comme l'exposition aux pesticides chez les travailleurs agricoles.

L'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le mélanome cutané demande à être examinée en contrôlant tous les facteurs de confusion possibles, ce qui n'a pas été fait précédemment. Cette nouvelle étude cas-témoins présente par ailleurs l'intérêt d'avoir estimé l'effet de l'exposition conjointe aux pesticides et au rayonnement solaire.

POPULATION INCLUSE

L'analyse porte sur 399 cas de mélanomes de tous types (dont superficiel extensif : 72,4 %, nodulaire : 13,5 %, *in situ* et lentigo : 6,5 %) recrutés dans quatre services dermatologiques hospitaliers, l'un à Rome, Italie, (304 cas inclus entre 2001 et 2003) et les trois autres dans la ville de Porto Alegre, au Brésil (95 cas inclus entre 2007 et 2013). La population témoin (un témoin par cas apparié sur le sexe et l'âge) a été recrutée simultanément dans les mêmes centres hospitaliers (305 témoins italiens et 96 brésiliens) parmi les patients de diverses spécialités médicales ou chirugicales, avec des diagnostics variés. Le taux de participation a été élevé, 96 % des cas et 94 % des témoins pressentis ayant donné leur accord.

Les participants ont été examinés et interrogés par des dermatologues utilisant un questionnaire structuré. L'examen clinique comportait la détermination du phototype cutané, le comptage des naevi, ainsi que la recherche de marqueurs d'exposition solaire (lésions mélanocytaires bénignes, lentigines, kératose actinique, élastose). Les données de l'anamnèse incluaient le niveau d'études, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les antécédents personnels d'épisodes de coups de soleil importants (érythème, douleur, cloques durant plus de 24 heures) dans l'enfance et à l'âge adulte, l'usage de bancs ou lampes solaires, et l'exposition au soleil liée à l'activité professionnelle.

L'exposition professionnelle aux pesticides, qui concernait 47 participants (35 cas et 12 témoins), a été évaluée en termes de fréquence et de durée d'utilisation, ainsi que de classe de pesticide utilisée (insecticide, herbicide, fongicide). Les noms commerciaux ont été recueillis.

RISQUE ASSOCIÉ À L'EXPOSITION AUX PESTICIDES

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le centre de recrutement et cinq variables identifiées comme des déterminants significatifs du risque dans un modèle multivarié (niveau d'études, phototype, nombre de naevi, coups de soleil dans l'enfance et antécédents familiaux), l'exposition aux pesticides (toute intensité et toute classe confondue) augmente le risque de mélanome : *odds ratio* (OR) = 2,58 (IC_{95} : 1,18-5,65).

Les analyses plus poussées montrent un effet de la durée d'utilisation (OR pour une exposition ≥ 10 ans versus l'absence d'exposition = 7,40 [1,91-28,7]) et du nombre de pesticides (OR pour au moins deux classes = 4,04 [1,2-13,6]). Ces estimations reposent toutefois sur de très petits effectifs (21 cas [trois témoins] exposés pendant au moins 10 ans et 19 cas [quatre témoins] exposés à au moins deux classes). Une association est retrouvée avec les herbicides (OR = 3,08 [1,06-8,97]) principalement représentés par le glyphosate, ainsi qu'avec les fongicides (majoritairement des carbamates : OR = 3,88 [1,17-12,9]), mais pas avec les insecticides (OR = 2,24 [0,88-5,7]).

ANALYSE STRATIFIÉE SELON L'EXPOSITION AU SOLEIL

L'interrogatoire a permis de classer 137 participants (78 cas de mélanome et 59 témoins) dans le groupe exposé au soleil par une activité professionnelle strictement extérieure, les données de l'examen dermatologique corroborant les déclarations. Les sujets travaillant tantôt à l'extérieur, tantôt à l'intérieur (54 cas et 67 témoins) ont été classés avec ceux travaillant uniquement à l'intérieur pour constituer le groupe des sujets non professionnellement exposés au soleil (*n* = 660).

Dans ce groupe, l'exposition aux pesticides n'augmente pas significativement le risque de mélanome (OR = 1,32 [0,4-4,38]). En revanche, l'effet de l'exposition aux pesticides est marqué chez les sujets professionnellement exposés au rayonnement solaire : OR = 4,68 (1,29-17).

De plus amples études sont requises pour confirmer l'effet modificateur de l'exposition au soleil sur l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de mélanome. La chaleur induisant une augmentation du flux sanguin superficiel et de la sudation pourrait favoriser l'absorption cutanée des pesticides. L'application de produits de protection solaire pourrait également l'accroître, comme le suggèrent certaines données toxicologiques (dans cette étude, toutefois, l'ajustement supplémentaire sur l'usage de ces produits, ainsi que le port d'un T-shirt ou d'un chapeau ne modifie pas les estimations).

En attendant les résultats de futures investigations, les auteurs estiment que les politiques de santé publique devraient prendre en compte la possibilité d'un risque accru de mélanome chez les travailleurs exposés aux pesticides, d'autant plus qu'ils sont co-exposés au soleil.

Publication analysée : Fortes C[1], Mastroeni S, Segatto M, *et al*. Occupational exposure to pesticides with occupational sun exposure increases the risk for cutaneous melanoma. *J Occup Environ Med* 2016; 58: 370-5.

doi: 10.1097/JOM.0000000000000665

[1] Epidemiology Unit, Istituto dermopatico dell'Immacolata, IDI-IRCCS-FLMM, Rome, Italie.

EXPOSITION AU CADMIUM ET CANCER DU POUMON : MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

L'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du poumon n'est toujours pas claire à l'issue de ce travail de méta-analyse incluant les publications les plus récentes, dont des études de cohortes bénéficiant d'un suivi prolongé. En l'état actuel, la littérature ne permet ni de confirmer ni d'exclure la possibilité que l'exposition au cadmium augmente le risque de cancer du poumon, tant pour la population générale que pour les sujets professionnellement exposés.



L'utilisation industrielle massive du cadmium (en métallurgie, pour la production d'accumulateurs, d'engrais phosphatés, etc.) et son émission notamment au cours de la combustion des carburants fossiles et de l'incinération des déchets, ont fait de ce métal lourd un polluant ubiquitaire de l'environnement. L'inhalation de fumées et poussières est considérée comme la principale voie de contamination en milieu professionnel, tandis que le tabagisme et la consommation d'aliments contaminés sont les sources d'exposition majoritaires pour la population générale.

Le cadmium a été classé dans le groupe 1 des agents cancérogènes certains pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) en 1993, principalement sur la base d'une étude américaine montrant un excès de risque de cancer bronchopulmonaire chez des ouvriers de fonderies. Les résultats des études en milieu professionnel sont toutefois discordants, et la responsabilité de l'exposition environnementale, à des niveaux plus faibles, dans le cancer du poumon en population générale, demeure incertaine.

Deux revues systématiques de la littérature épidémiologique ont été publiées, l'une en 2003, relative aux cancers du poumon et de la prostate, l'autre en 2007 concernant plus largement les éléments traces métalliques et les cancers du poumon, du sein, du tube digestif, de la prostate et de la vessie. Elles suggèrent tout au plus la possibilité d'une association entre l'exposition au cadmium et le cancer du poumon.

Toutes les études incluses dans ces deux publications sauf une, ont été mises à jour depuis, ce qui appelait une actualisation des connaissances. Cette nouvelle revue de la littérature publiée jusqu'en avril 2015 a été effectuée dans l'objectif de fournir une estimation quantitative du risque de cancer du poumon associé à l'exposition au cadmium, pour la population générale comme celle professionnellement exposée.

ÉTUDES CONSIDÉRÉES

Onze études observationnelles présentant les critères requis ont été extraites d'une recherche dans PubMed, limitée aux articles en langue anglaise, effectuée indépendamment par deux *reviewers*. Cette sélection comportait trois études de cohortes prospectives en population générale (deux états-uniennes, une japonaise) réunissant une population totale de 22 551 sujets des deux sexes, suivis en moyenne pendant 15 ans, avec 354 cas de décès par cancer du poumon. L'exposition au cadmium avait été estimée par la mesure des concentrations urinaires, qui avaient été réparties par tertiles

ou quartiles pour des analyses catégorielles après ajustement minimal sur l'âge et le tabagisme dans toutes les études. Les autres covariables prises en compte étaient l'indice de masse corporelle (deux études), le sexe (une étude), le niveau d'éducation et l'origine ethnique (une étude).

La littérature à propos des sujets professionnellement exposés incluait cinq études dans des cohortes de travailleurs masculins uniquement (quatre britanniques et une suédoise), rassemblant 4 205 participants et 180 cas de décès par cancer du poumon. L'exposition individuelle au cadmium avait été rétrospectivement évaluée (sur une période cumulée de 31 ans en moyenne) à partir de l'historique des postes occupés et de mesures dans l'air ambiant, en utilisant des matrices emploi-exposition. Les co-expositions étaient rarement prises en compte (tabagisme dans une étude, exposition à l'arsenic dans une autre). Le risque de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle passée au cadmium était également rapporté dans trois études cas-témoins (en France et au Canada [populations masculines] et dans sept pays d'Europe [population mixte]) qui réunissaient au total 4 740 cas incidents de cancers du poumon et 6 268 témoins. Les analyses avaient tenu compte de diverses co-expositions professionnelles possibles : amiante dans les trois études, silice et nickel en supplément dans deux études, dont l'une avait également ajusté sur l'exposition au benzo[a] pyrène et au plomb, et l'autre sur l'exposition au chrome, à l'arsenic, aux poussières de bois et aux fumées de soudage.

MÉTA-ANALYSES

Les méta-analyses ont été réalisées avec des modèles à effets aléatoires. Celle des études en population générale aboutit à un risque relatif (RR) combiné (catégorie d'exposition la plus élevée *versus* la plus faible) suggérant une association positive entre l'exposition au cadmium et la mortalité par cancer du poumon : RR = 1,42 (IC_{95} : 0,91-2,23). L'hétérogénéité est très importante (*I2* = 88,9 %), mais l'exclusion des études chacune à son tour n'affecte pas le résultat. Par ailleurs, le test d'Egger n'indique pas de biais de publication.

Concernant l'exposition professionnelle, le résultat de la méta-analyse des cinq études de cohortes rétrospectives est un RR (comparant également le groupe le plus exposé au moins exposé) égal à 0,68 (IC95 : 0,33-1,41). Une relation dose-réponse n'est pas observée (RR par augmentation d'un mg/m^3-année du niveau d'exposition égal à 0,99 [0,78-1,26]). L'hétérogénéité n'est pas significative (analyse catégorielle : *I2* = 15,8 % ; analyse linéaire : *I2* = 22,8 %), l'analyse de sensibilité (exclusion des études une par une) indique que les résultats sont robustes, et le test d'Egger est négatif. Enfin, la méta-analyse des études cas-témoins donne un *odds ratio* (OR) égal à 1,61 (IC_{95} : 0,94-2,75) par comparaison du niveau d'exposition le plus élevé au plus faible, et égal à 1,21 (1,01-1,46) par comparaison exposés versus non exposés (ever/never), ce qui constitue le seul résultat statistiquement significatif de ce travail. L'hétérogénéité n'est pas significative (respectivement : *I2* = 46,5 % et 0 %) et le test d'Egger ne montre pas d'asymétrie évoquant un biais de publication.

Si l'ensemble ne fournit pas de preuve solide d'un effet de l'exposition au cadmium sur le risque de cancer du poumon, la possibilité que l'exposition augmente le risque ne peut pas être exclue, ni pour la population générale, ni pour les sujets professionnellement exposés, au regard des résultats obtenus, des faiblesses des études incluses, et des limites de leurs méta-analyses.

Publication analysée : Chen C[1], Xun P, Nishijo M, He K. Cadmium exposure and risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among general and occupational populations. *J Exp Sci Environ Epidemiol* **2016; 26: 437-44.**

doi: 10.1038/jes.2016.6

[1] Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Bloomington Indiana University, Bloomington, États-Unis.

POIDS DES CANCERS D'ORIGINE INFECTIEUSE : ESTIMATION MONDIALE POUR L'ANNÉE 2012

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Cette nouvelle estimation du poids des cancers d'origine infectieuse dans le monde est plus précise et détaillée que la précédente, datant de 2008. Retrouvant une forte inégalité entre les pays les moins et les plus développés, les auteurs appellent à rendre accessibles, partout, les moyens prophylactiques et thérapeutiques disponibles contre les agents infectieux oncogènes.

Onze agents infectieux sont classés dans le groupe 1 (cancérogènes pour l'homme) du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) auquel appartiennent les auteurs de cet article. Dix ont été considérés pour cette estimation de leur contribution au fardeau des cancers : *Helicobacter pylori* (responsable de cancers gastriques), les virus de l'hépatite B (VHB : cancer du foie) et de l'hépatite C (VHC : cancer du foie et lymphome non hodgkinien [LNH]), les papillomavirus (HPV : plusieurs types à haut risque oncogène impliqués dans le cancer du col de l'utérus et d'autres localisations anogénitales et orales), le virus d'Epstein-Barr (EBV : lymphome hodgkinien et carcinome nasopharyngé), l'herpèsvirus type 8 (HHV-8 : sarcome de Kaposi), le virus T-lymphotropique type 1 (HTLV-1 : leucémie/lymphome à cellule T de l'adulte), et les parasites *Schistosoma haematobium* (cancer de la vessie), *Clonorchis sinensis* et *Opisthorchis viverrini* (cancer des voies biliaires). Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été écarté de l'analyse par impossibilité d'estimer précisément sa contribution indépendamment d'autres agents (l'infection par le VIH augmente le risque de cancer uniquement parce qu'elle favorise la co-infection par d'autres oncogènes et la cancérogenèse).



licobacter pylori.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les auteurs ont utilisé la base de données en ligne du Circ, GLOBOCAN 2012 (qui fournit des données d'incidence, de prévalence et de mortalité pour 27 types de cancers et 184 pays), ainsi que des estimations de la fraction attribuable aux agents infectieux pour chaque cancer. Ces estimations, qui allaient de 100 % (sarcome de Kaposi, leucémie/lymphome à cellule T de l'adulte et cancer du col de l'utérus) à moins de 5 % (cancers de la bouche, du pharynx, de la vessie et LNH) étaient fondées sur les données épidémiologiques des 20 dernières années (études de cohortes, cas-témoins, méta-analyses, revues systématiques et rapports). La consultation de cette littérature récente a permis de ré-estimer et d'affiner les fractions attribuables utilisées pour le précédent rapport « *Global burden of cancers attributable to infections* » de 2008. En particulier, l'avancée des connaissances a permis de distinguer la responsabilité du VHB et celle du VHC dans le cancer du foie, de mieux estimer la part des cancers gastriques dus à *H.pylori* (par l'utilisation de tests immunologiques type *Western blot*, plus sensibles que la méthode ELISA), et d'attribuer une faible proportion des cancers de la cavité orale et du larynx aux papillomavirus (dont le génome viral peut être détecté par *polymerase chain reaction* [PCR]).

Les autres progrès notables par rapport à la publication de 2008 incluent l'estimation du poids des cancers d'origine infectieuse pour chaque pays individuellement, par région géographique (Afrique subsaharienne, Afrique du Nord et Moyen-Orient, Asie centrale, Asie de l'Est, Amérique latine, Amérique du Nord, Europe et Océanie sur la base du regroupement de l'Organisation des Nations unies [ONU]), ainsi que par niveau de développement, conformément à l'indice de développement humain (IDH) du Programme de l'ONU (indice composite tenant compte du produit intérieur brut [PIB] par habitant, de l'espérance de vie à la naissance et du niveau d'éducation).

Les limites de ce travail sont inhérentes à la rareté ou au manque de qualité des données sanitaires (prévalence des infections, registres des cancers) pour de nombreuses populations, ainsi qu'à la difficulté de caractériser l'incertitude entourant l'estimation de la fraction attribuable pour certaines paires infection-cancer. Par exemple, l'infection par le VHC a été estimée responsable de 3,6 % des lymphomes non hodgkiniens dans leur ensemble, mais l'association peut varier selon le sous-type de lymphome.

PRINCIPAUX ENSEIGNEMENTS

Sur 14 millions de nouveaux cas de cancer en 2012 dans le monde, 2,2 millions (15,4 %) peuvent être attribués à des infections par les dix agents oncogènes considérés, dont cinq ont un poids écrasant : *H. pylori* (770 000 cas de cancers), les papillomavirus (640 000), le VHB (420 000), le VHC (170 000) et l'EBV (120 000). Selon la base de données GLOBOCAN 2012, 64 % de ces cancers d'origine infectieuse surviennent chez des sujets de moins de 70 ans (limite d'âge définissant les décès prématurés dus à des maladies non transmissibles selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). Les sujets jeunes (< 50 ans) représentent une proportion particulièrement élevée des cas de cancers liés aux papillomavirus (42,2 % des cas), à l'EBV (58,8 %) et à l'HHV-8 (72,7 %).

La fraction des cancers attribuable à une infection varie largement d'une région à l'autre, de 4 % (Amérique du Nord) à 31,3 % (Afrique subsaharienne). L'analyse par pays indique qu'elle dépasse 40 % dans quelques nations d'Afrique (et même 50 % au Malawi et au Mozambique), ainsi qu'en Mongolie. L'analyse selon le niveau de développement montre que la fraction attribuable aux infections passe de 25,3 % des cancers dans les pays les moins avancés à 7,6 % dans les pays très développés. Les pays les moins riches (IDH faible ou intermédiaire) concentrent deux tiers des cas incidents de cancers d'origine infectieuse pour l'année 2012 (1 400 000 cas). Par ailleurs, le poids respectif de certains agents infectieux varie selon le niveau de développement. Ainsi, les cancers dus à l'HHV-8 ne représentent globalement qu'une faible fraction (2 %) des cancers d'origine infectieuse, mais cette fraction s'élève à 14 % dans les pays les moins développés. Alors que le virus de l'hépatite B a un poids plus important que celui de l'hépatite C dans les pays à IDH faible ou intermédiaire, les deux virus contribuent pareillement au cancer du foie dans les pays à IDH élevé et le VHC prédomine dans les pays les plus riches.

Dans le précédent rapport, la proportion des cancers attribuables à des infections avait été estimée à 16,1 % au niveau mondial, avec un gradient allant de 3,3 % des cancers en Australie à 32,7 % en Afrique subsaharienne. Cette actualisation montre que la situation a peu évolué. Le poids des cancers causés par des infections reste important, comme la marge de manœuvre pour le réduire. Certes, le développement socio-économique est associé à une diminution

des cancers d'origine infectieuse pour la plupart des agents considérés. Mais pour alléger sans délai le fardeau des pays pauvres, il est nécessaire que leurs populations bénéficient des mêmes interventions (programmes de vaccination, de dépistage et de traitement précoce) que celles mises en place dans les pays les plus favorisés.

COMMENTAIRE

Cette actualisation remarquable des connaissances sur les infections carcinogènes dans le monde entier a été faite pour l'année 2012 sur 11 agents infectieux (virus en écartant le VIH, bactéries, parasites) qui sont une cause importante de cancers (sarcome de Kaposi, leucémie/lymphome à cellule T de l'adulte, cancer du col de l'utérus, cancer du foie, lymphome non hodgkinien, lymphome hodgkinien, carcinome nasopharyngé, cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires, cancer de la vessie, etc.) avec une part attribuable variable selon l'agent infectieux. Elle montre que la part attribuable est particulièrement importante dans les régions de la planète à faible indice de développement humain.

Il est commun de reconnaître que la transition épidémiologique vécue par ces régions du monde, dont la population est majoritaire sur la planète, se caractérise par une double peine : le maintien de grandes endémies infectieuses, et notamment du péril fécal, et le développement des maladies chroniques dites « de civilisation » (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies neuro-dégénératives, diabètes, obésité, etc.). La plus grande prévalence des infections carcinogènes (et la contribution non mesurée du VIH qui favorise la co-infection par d'autres oncogènes) est un complément logique à ce fardeau.

Les experts de la santé planétaire ne s'accordent pas sur les remèdes possibles à cette situation dramatique. Nombreux sont encore les partisans de programmes de santé publique par grande pathologie dominante, sur le modèle colonial, faisant la part belle aux campagnes de vaccination, dépistage et traitement précoce ciblées sur une sélection discutable de pathologies, qui présentent l'inconvénient notable de mobiliser le plus gros, sinon l'ensemble des faibles ressources publiques des pays pauvres, et cela au bénéfice de l'industrie du soin des pays riches, pour une efficacité partielle. Encore trop peu insistent sur l'efficacité globale de la prévention primaire portée par le développement économique et social ainsi que l'éducation. Les auteurs de cette étude prétendent que « *pour plusieurs des infections carcinogènes qu'ils ont évaluées, à l'exception des infections sexuellement transmissibles à HPV, le développement économique est associé à la réduction de la transmission ou de la progression du cancer* », mais que « *cependant, le développement socio-économique n'est pas suffisant à lui seul pour réduire le fardeau des cancers d'origine infectieuse, et que des interventions à l'échelle de la population similaires à celles mises en œuvre dans certains pays à très haut indice de développement humain, doivent être priorisées et rendues rentables dans le reste du monde* ». Oui… si l'on s'intéresse aux infections carcinogènes … comme dans une étude de marché.

Jean Lesne

Publication analysée : Plummer M[1], de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. ***Lancet Glob Health*** **2016; 4: e609-16.**

doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7

[1] International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.

ANALYSE DE LA MORTALITÉ PAR MÉSOTHÉLIOME AUX ÉTATS-UNIS : QUELLE CONTRIBUTION DE L'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE À L'AMIANTE ?

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

L'analyse des décès dûs à des mésothéliomes au cours de la période récente (1999 à 2010) aux États-Unis indique un déclin des cas liés à une exposition professionnelle à l'amiante, tandis que ceux liés à une exposition environnementale à des fibres asbestiformes émergent. En combinant deux indicateurs – le sexe-ratio et la proportion des sujets jeunes – à une échelle spatiale suffisamment fine, les zones géographiquement limitées où l'exposition environnementale nécessite d'être explorée peuvent être identifiées.



Le mésothéliome malin, qui affecte principalement la plèvre (85 à 90 % des cas), est un cancer rare et très agressif relié à une exposition passée à des fibres minérales, dont six – cinq de la famille des amphiboles (trémolite, actinolite, crocidolite, anthophyllite et amosite) et une serpentine (chrysotile) – ont été utilisées pour diverses applications industrielles au cours du XX^{e} siècle, reconnues cancérogènes, et réglementées sous l'appellation « amiante ». Aux États-Unis, les premières mesures de protection des travailleurs ont été appliquées au début des années 1970 et la plupart des produits contenant de l'amiante ont été interdits de commercialisation en 1989. La consommation d'amiante, qui avait fortement crû après la seconde guerre mondiale, a décliné au rythme d'1,73 kg/habitant/an entre 1970 et 1985. Tenant compte de cette chute de l'exposition et d'un temps de latence médian de 30 ans, plusieurs auteurs prédisaient que le nombre de cas de mésothéliomes diagnostiqués chaque année commencerait à diminuer à la fin des années 1990, jusqu'à une possible disparition de ce cancer. Or, un rapport national publié en 2013 indique une incidence stable du mésothéliome, avec environ 3 200 nouveaux cas par an entre 2003 et 2008.

HYPOTHÈSE DE L'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

Les auteurs de cet article postulent que les cas actuels sont en partie dûs à une exposition environnementale à l'amiante, dont les effets ont été longtemps masqués par ceux de l'exposition professionnelle. L'amiante provenant d'exploitations aujourd'hui fermées (sites miniers, établissements fabriquant ou utilisant des produits amiantés), de chantiers navals ou de matériaux de construction toujours en place, n'est pas seule en cause. D'autres fibres minérales présentant les caractéristiques morphologiques d'une fibre asbestiforme, et théoriquement les mêmes dangers que l'amiante réglementée (antigorite, érionite, fluoro-édénite, winchite, etc.), émanent naturellement de formations géologiques présentes en différents lieux de la planète. Libérées par l'érosion des roches et déposées au sol, ces poussières peuvent être mises en suspension par des phénomènes naturels ou des activités humaines. Elles peuvent aussi s'échapper des roches exploitées par l'industrie extractive lors de certaines opérations (broyage, concassage, etc.) ou par l'usure des constructions et revêtements routiers pour lesquels ces roches sont utilisées. De telles situations à l'origine d'une exposition environnementale préoccupante pour les populations locales ont été identifiées en Nouvelle-Calédonie, Turquie, Italie, ainsi que dans trois États des États-Unis.

Étant donné le caractère localisé des sources environnementales de fibres asbestiformes et les petits agrégats de cas

de mésothéliomes qui leur sont associés, seule une analyse à une échelle spatiale suffisamment fine permet de les détecter. Deux indicateurs mettent sur la piste d'une exposition environnementale : le sexe et l'âge des cas. Dans les pays industrialisés où les cohortes de travailleurs exposés à l'amiante étaient majoritairement masculines, les cas de mésothéliomes concernent quatre à huit fois plus souvent des hommes que des femmes et l'âge médian au diagnostic est typiquement compris entre 70 et 74 ans. Par contraste, dans les zones où l'exposition environnementale (qui touche indifféremment les individus des deux sexes dès leur plus jeune âge) est incriminée, le sexe-ratio est équilibré et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 60 ans. Sur ces bases, les auteurs ont analysé les données de mortalité du CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) selon le sexe et l'âge pour la période 1999 à 2010 (l'année 1999 marquant l'entrée d'un code spécifique au mésothéliome au sein de la classification internationale des maladies). Ces données ont été examinées à l'échelle nationale (à la recherche de tendances indiquant une contribution croissante des cas dûs à une exposition environnementale), puis à celles des États et enfin des comtés (lorsqu'ils rassemblaient au moins 10 certificats de décès mentionnant le mésothéliome en première ou seconde cause), à la recherche de zones géographiques devant faire l'objet d'investigations épidémiologiques, géologiques et environnementales plus poussées.

PRINCIPALES OBSERVATIONS

Au plan national, le nombre de décès annuel a augmenté sur la période considérée (de 2 486 en 1999 à 2 748 en 2010), l'écart persistant avec les données d'incidence (alors que la survie moyenne est inférieure à un an) pouvant témoigner du fait que les mésothéliomes restent sous-rapportés sur les certificats de décès. Le taux de mortalité standardisé sur l'âge diminue chez les hommes et reste stable chez les femmes, ce qui s'accompagne d'une diminution du sexe-ratio hommes/femmes, qui passe de 4,07 à 3,61. Un important effet « cohorte de naissance » est mis en évidence, la génération des années 1920 payant le plus lourd tribut indépendamment de l'âge et de l'année du décès. Ainsi, la principale tranche d'âge de décès (70 à 79 ans) représente 40 % de la mortalité en 1999 et 2000 (sujets nés entre 1920 et 1929) et 34,5 % en 2009 et 2010 (sujets nés entre 1930 et 1939). Le pourcentage des sujets de la génération 1930 décédés à un âge compris entre 60 et 69 ans en 1999/2000 (représentant 22,9 % de tous les décès) équivaut à celui des sujets de la génération 1940 décédés dans la même tranche d'âge en 2009/2010 (23 %). Puis une diminution progressive de la contribution des plus jeunes cohortes est observée. Cette tendance, reliée à l'amélioration de la protection des travailleurs ainsi qu'à l'allongement de l'âge à la première embauche, suggère une prochaine diminution de la proportion des cas de mésothéliomes liés à une exposition professionnelle.

Le ratio de mortalité standardisé (SMR) sur l'âge excède 1,75 dans cinq États (Alaska, Delaware, Maine, Washington et Wyoming) où l'amiante a été massivement utilisée pour la construction navale. L'analyse selon le sexe place les mêmes États en tête pour l'excès de risque de mortalité chez les hommes, deux d'entre eux se distinguant par une surmortalité touchant également la population féminine (SMR égal à 2,224 [IC_{95} : 1,294-1,834] dans le Maine où le sexe-ratio H/F est de 3,56, et égal à 1,961 [1,032-1,418] dans l'état de Washington, avec un sexe-ratio à 3,83). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'exposition professionnelle des femmes, mais plus sûrement par leur exposition para-professionnelle liée à la vie commune avec un conjoint rapportant au foyer des vêtements de travail contaminés. Le sexe-ratio H/F, compris entre 2,4:1 (dans le Vermont) et 9:1 (dans le Dakota du Sud) n'apparaît pas clairement corrélé à la proportion des décès de sujets jeunes (moins de 55 ans), qui va de 1,57 % (Delaware) à 11,09 % (Louisiane). L'examen à une échelle spatiale plus fine révèle des contrastes qui n'étaient pas visibles au niveau de l'État. Ainsi, dans sept des 10 comtés où l'excès de mortalité chez les hommes est le plus important et où aucun cas de décès féminin par mésothéliome n'est rapporté, tous les décès sont survenus après 55 ans, ce qui s'accorde avec la prédominance, sinon l'exclusivité, de l'exposition professionnelle. À l'opposé, dans sept des 10 comtés où le sexe-ratio H/F est le plus bas (inférieur à 1,5:1), la proportion des décès de sujets jeunes excède 9 % et atteint jusqu'à 35,71 %, ce qui oriente fortement vers une exposition environnementale. Tous les comtés où plus de 20 % des décès sont survenus chez des sujets jeunes sont également caractérisés par un sexe-ratio H/F peu élevé, sauf deux où il dépasse 4:1, suggérant la coexistence des deux types d'exposition à l'amiante.

Publication analysée : Baumann F[1], Carbone M. Environmental risk of mesothelioma in the United States: An emerging concern – epidemiological issues. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016; 19: 231-49.

doi: 10.1080/10937404.2016.1195322

[1] ERIM, University of New Caledonia, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

EXPOSITION À L'AMIANTE ET CANCER COLORECTAL : DONNÉES DU PROGRAMME DE SUIVI POST-PROFESSIONNEL FRANÇAIS ARDCO

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

Cette analyse de l'incidence du cancer colorectal dans une population masculine professionnellement exposée à l'amiante par le passé fournit des arguments supplémentaires pour considérer l'amiante comme un facteur de risque de cancer du côlon, dans le contexte d'une association toujours controversée.

Lors de la réévaluation, en 2012, de la cancérogénicité de l'amiante, le groupe d'experts du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a estimé disposer d'indications suffisantes pour ajouter deux localisations – l'ovaire et le larynx – au poumon et aux séreuses (plèvre, péritoine), tandis que les preuves d'un lien entre l'exposition à l'amiante et le cancer colorectal n'étaient pas aussi convaincantes. Quatre études épidémiologiques ont été publiées postérieurement, dont deux rapportant une association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer colorectal, et les deux autres négatives, ce qui reflète l'incohérence de la littérature dans son ensemble. Les études fondées sur des données de mortalité y sont plus nombreuses que les études d'incidence comme cette nouvelle investigation au sein de la cohorte française ARDCo (*Asbestos-Related Diseases Cohort*), qui se distingue par des analyses séparées pour les cancers du côlon et du rectum, et par l'effort de prise en compte de facteurs de risque habituellement négligés.



PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

La cohorte, qui inclut des participants des régions Normandie, Aquitaine et Rhône-Alpes, a été constituée entre 2003 et 2005 dans le cadre de la mise en place d'un programme de surveillance des sujets (retraités ou sans emploi à l'entrée) ayant été professionnellement exposés à l'amiante (divers secteurs industriels et de la construction). L'exposition a été évaluée par des hygiénistes industriels à partir de l'historique professionnel complet restitué par les participants. Un indice d'exposition cumulée (IEC) a été établi tenant compte de l'intensité de l'exposition pour chaque poste exposé occupé au cours de la carrière (quatre niveaux) et de la durée d'exposition. Les auteurs ont également considéré le temps écoulé depuis la première exposition. Chacun des deux critères a été traité comme une variable continue et catégorielle (quatre groupes, celui de référence rassemblant les sujets dans le premier quartile pour l'IEC et ceux dont le premier contact avec l'amiante datait de moins de 20 ans pour le temps écoulé depuis la première exposition).

Les analyses ont été réalisées, d'une part, dans la totalité de la population masculine de la cohorte (*n* = 14 515), avec ajustement sur le tabagisme (information recueillie à l'entrée), d'autre part, dans la sous-population ayant participé à une enquête proposée en 2011 (*n* = 3 579). Les informations collectées à cette occasion ont permis d'effectuer des ajustements supplémentaires sur la consommation de viande rouge et d'alcool, ainsi que sur l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique et les antécédents familiaux de polypose adénomateuse et de cancer colorectal. La sous-population présentait des caractéristiques similaires à celle de la population mère en termes d'exposition cumulée, de durée d'exposition (en moyenne 31,8 ans *versus* 30,9 ans dans la population totale), de temps écoulé depuis la première exposition (moyennes identiques de 53,4 ans) et de durée du suivi (10,2 ans).

À la date de clôture du suivi (30 avril 2014), 181 cas de cancer du côlon et 62 cas de cancer du rectum (dont respectivement 41 et 17 cas dans la sous-population) avaient été identifiés sur la base des prises en charge pour affection de longue durée accordées par les caisses d'assurance maladie.

RÉSULTATS

Dans la population totale, le risque de cancer du côlon est associé à l'exposition cumulée à l'amiante en tant que variable continue (*hazard ratio* [HR] égal à 1,14 [IC_{95} : 1,04-1,26] pour l'augmentation d'une unité de l'IEC log-transformé), alors que les résultats de l'analyse catégorielle ne sont pas statistiquement significatifs : HR = 1,17 (0,74-1,85) dans le deuxième quartile d'exposition cumulée, puis 1,55 (0,99-2,42) et 1,54 (0,97-2,45). Le risque est par ailleurs augmenté quand la première exposition date de 20 à 40 ans (HR = 4,67 [1,92-11,46] versus < 20 ans), puis l'association disparaît (HR = 1,02 [0,45-2,31] pour une antériorité de 40 à 59 ans, groupe réunissant 78 % des cas) et s'inverse finalement (HR = 0,26 [0,10-0,70] à partir de 60 ans). L'antériorité de l'exposition apparaissant corrélée à l'exposition cumulée, les auteurs ont effectué une analyse stratifiée qui montre un effet de l'exposition cumulée lorsque moins de 40 ans se sont écoulés depuis le premier contact avec l'amiante (HR par unité d'IEC = 1,57 [1,25-1,98] versus 1,05 [0,95-1,16] pour une première exposition plus ancienne).

Le cancer du rectum est associé, comme celui du côlon, à un délai depuis la première exposition compris entre 20 et 40 ans (HR = 4,57 [1,14-18,27]), mais une relation avec l'IEC n'est pas retrouvée. Ces résultats nécessitent d'être interprétés avec prudence étant donné le petit nombre de cas.

Cette limite s'applique aux analyses effectuées dans la sous-population avec contrôle des facteurs de risque du cancer colorectal. Elles retrouvent une association positive entre l'exposition cumulée à l'amiante et le risque de cancer du côlon uniquement dans le sous-groupe des sujets dont la première exposition remonte à moins de 40 ans (HR = 1,94 [1,23-3,07] sur la base de 264 observations et 5 cas versus HR = 0,95 pour un début d'exposition plus ancien).

L'allure inattendue de la relation entre le temps écoulé depuis la première exposition et l'incidence du cancer du côlon reste à confirmer et à expliquer. Une analyse de la mortalité par cancer dans une population de travailleurs de l'amiante textile en Italie avait précédemment rapporté une moindre surmortalité par cancer du poumon et mésothéliome quand la première exposition remontait à au moins 35 ans par rapport à un temps de latence de 25 à 35 ans.

Publication analysée : Paris C[1], Thaon I, Hérin F, *et al*. Occupational asbestos exposure and incidence of colon and rectal cancers in French men: The Asbestos-Related Diseases Cohort (ARDCo-Nut). *Environ Health Perspect* 2017; 125:409-15.

doi: 10.1289/EHP153

[1] EA7298 INGRES (Interactions gènes-risques environnementaux et effets sur la santé), Faculté de médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

EFFETS DE L'EXPOSITION AU RADON ET AUX UV SUR LA MORTALITÉ PAR CANCER CUTANÉ EN SUISSE

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

Ce travail d'ampleur nationale suggère qu'en Suisse, l'exposition résidentielle au radon est un facteur de risque de mélanome, au même titre que l'exposition au rayonnement ultraviolet (UV). De futures études fondées sur des données d'incidence plutôt que de mortalité sont nécessaires pour mieux examiner le rôle de l'exposition au radon dans la survenue de cancers cutanés, y compris les formes rarement létales.

La Suisse occupe le troisième rang pour l'incidence du mélanome malin (20,3 cas pour 100 000 habitants en 2012) derrière l'Australie et la Nouvelle-Zélande (environ 35 cas pour 100 000). Ce taux d'incidence bien plus élevé que ceux de pays frontaliers (11,4 cas pour 100 000 en Allemagne et 10,2 en France) peut, en partie, s'expliquer par l'intensité du rayonnement ultraviolet (UV) dans les régions en altitude et par l'aisance matérielle de la population qui rend facilement accessibles les activités sportives et de loisirs en plein air, les vacances dans des pays ensoleillés et les séances de bronzage artificiel à visée esthétique.

Avec l'exposition aux UV, un second facteur de risque est à considérer : l'exposition au radon émanant des roches granitiques et métamorphiques présentes sur une vaste portion du territoire. Les rayonnements alpha émis par le radon et ses produits de désintégration constituent un sérieux problème



de santé publique en Suisse, près de 10 % des cancers du poumon leur étant attribués. Si une relation de causalité avec les cancers cutanés n'est pas établie, elle est plausible au vu des doses non négligeables délivrées à la peau exposée à l'aérosol de particules (25 mSv/an pour une concentration en radon de 200 Bq/m3 selon une estimation qui chiffre à 35,8 mSv/an la dose au poumon).

Les travaux épidémiologiques sur la relation entre l'exposition environnementale au radon et le cancer de la peau sont rares. En Europe, une étude écologique dans le sud-est de l'Angleterre a montré une augmentation du risque de carcinome épidermoïde dans les zones où la radioactivité d'origine terrestre est ≥ 230 Bq/m^3 (risque relatif par rapport à une valeur < 40 Bq/m^3 = 1,76 [IC$_{95}$: 1,46-2,11]), l'incidence du carcinome basocellulaire et celle du mélanome malin n'étant pas affectées. Une association entre l'exposition résidentielle à long terme et le carcinome basocellulaire (augmentation de 14 % de l'incidence par incrément de 100 Bq/m^3 [IC$_{95}$: 1,03-1,27]) a par ailleurs été rapportée dans une étude danoise qui ne montre pas de lien avec le carcinome épidermoïde ni avec le mélanome.

La Suisse se distingue de ces deux pays par un contraste d'exposition au radon plus marqué, du fait de la diversité des sols et formations géologiques. De même, la variation de l'altitude entraîne un fort contraste d'exposition au rayonnement UV naturel. L'impact de ces deux agents cancérogènes sur la mortalité par cancer cutané a été examiné au plan national.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les auteurs ont utilisé les données de la Cohorte nationale suisse (CNS), qui relie les informations issues des recensements décennaux de la population aux actes de naissances, décès et entrées ou sorties du territoire. La population éligible comprenait tous les résidents âgés d'au moins 20 ans lors du recensement de l'année 2000. En ont été exclus les sujets sans adresse fixe ou avec situation socio-économique imprécise, ramenant la population finale à 5 249 462 individus, qui ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2008 (censure à la date d'émigration ou de décès dû à une autre cause que celle étudiée le cas échéant). Sur un nombre total de 2 989 certificats de décès mentionnant un cancer cutané (en cause principale, maladie concomitante, initiale ou consécutive), 1 900 indiquaient le mélanome comme première cause du décès, survenu à un âge moyen de 64,8 ans (± 14,5). Ces cas ont été retenus pour l'analyse principale. Des analyses secondaires ont été réalisées, considérant la totalité des certificats de décès, ceux mentionnant à quelque titre que ce soit un mélanome (n = 2 157) ou un autre type de cancer, moins létal (n = 838).

L'exposition résidentielle au radon a été estimée par un modèle prédictif national (prenant en compte la nature du terrain, le degré d'urbanisation, l'année de construction du bâtiment, le type de logement et l'étage), développé sur la base de 44 631 mesures effectuées entre 1994 et 2004. L'exposition résidentielle aux UV (dose de rayonnement pondéré par l'efficacité érythémale en Watt/m^2) a été modélisée à partir des indices de rayonnement UV solaire donnés par Météo Suisse et d'un système d'information géographique (avec un pas de grille de 25 x 25 m pour l'altitude). Les deux expositions se distribuaient de manière assez différente et n'étaient pas corrélées au niveau individuel. Les valeurs moyennes étaient 8,5 W/m^2 pour l'exposition aux UV (minimale : 7,1 ; maximale : 13,6) et 91,8 Bq/m^3 pour le radon (5,2 à 472, 31 % de la population étant exposée à plus de 100 Bq/m^3).

Les analyses statistiques ont été réalisées indépendamment pour chaque agent, avec des modèles mutuellement ajustés. Les autres covariables contrôlées étaient le statut marital, le niveau d'études, la position socio-économique (à l'échelle du quartier), la langue maternelle et l'exposition aux UV liée à une activité professionnelle à l'extérieur (variable binaire obtenue par application d'une matrice emploi-exposition).

INFLUENCE ÉQUIVALENTE DES DEUX AGENTS

Les résultats sont exprimés sous forme de *hazard ratio* (HR) pour une augmentation d'1 W/m^2 du niveau d'exposition aux UV et de 100 Bq/m^3 de la concentration en radon. Les effets estimés sur la mortalité par mélanome à l'âge de 60 ans sont significatifs pour les deux agents : HR égal à 1,11 (1,01-1,23) pour les UV et à 1,16 (1,04-1,29) pour le radon. À titre de comparaison, les auteurs ont estimé l'effet d'une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de l'exposition (0,7 W/m^2 et 47,8 Bq/m^3) : les résultats indiquent une influence équivalente de l'exposition aux UV (HR = 1,08 [1,01-1,15]) et au radon (HR = 1,07 [1,02-1,13]).

La stratification selon l'exposition professionnelle aux UV montre que l'impact de l'exposition résidentielle à ces rayonnements est plus important dans le groupe professionnellement exposé, ne représentant que 4,6 % des sujets : HR = 1,94 (1,17-3,23) *versus* 1,09 (0,99-1,21) pour la population travaillant à l'intérieur, seule sensible à l'exposition résidentielle au radon (HR = 1,17 [1,05-1,31] *versus* 0,95 pour la population travaillant à l'extérieur). La stratification selon l'âge et le sexe montre que l'effet du radon sur la mortalité liée au mélanome diminue avec l'âge (HR = 1,41 [1,09-1,80] à 30 ans et 1,05 [0,94-1,18] à 75 ans), une tendance légèrement plus marquée chez les hommes que chez les femmes, compatible avec la notion d'une diminution progressive de la sensibilité aux rayonnements ionisants.

L'effet du radon dans les analyses secondaires est comparable à celui mis en évidence dans l'analyse principale.

L'interprétation de ces résultats nécessite de tenir compte des limites de l'étude, en particulier des erreurs de classement quant à l'exposition. Les auteurs postulent que la seule prise en compte de l'exposition résidentielle a plus affecté l'analyse de l'effet des UV (probablement sous-estimé par la négligence des facteurs comportementaux) que celle de l'effet du radon. La référence à l'adresse au moment du recensement rend l'estimation de l'exposition à long terme incertaine. Une analyse de sensibilité restreinte à la population stable (même adresse lors des recensements de 1990 et 2000) retrouve l'effet de l'exposition au radon sur la mortalité par mélanome à l'âge de 60 ans (HR pour une augmentation de 100 Bq/m^3 = 1,20 [1,05-1,38]), ce qui engage à poursuivre les explorations.

Publication analysée : Vienneau D[1], de Hoogh K, Hauri D, et al. Effects of radon and UV exposure on skin cancer mortality in Switzerland. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 067009.

doi: 10.1289/EHP825

[1] Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, Bâle, Suisse.

BRUIT DE FOND RADIOACTIF ET LEUCÉMIE DE L'ENFANT SUR DEUX DÉCENNIES D'OBSERVATION EN FRANCE

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

L'hypothèse d'un lien entre l'exposition résidentielle à la radioactivité de fond d'origine naturelle et le risque de leucémie infantile n'est pas soutenue par cette étude de grande ampleur en France métropolitaine.

L'exposition aux rayonnements ionisants (RI) est un facteur de risque de leucémie aiguë de l'enfant, comme l'a montré le suivi des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (*Life Span Study* [LSS]), ainsi que des études dans des populations d'enfants traités par radiothérapie ou exposés *in utero*. Sur la base de la LSS, le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des RI (UNSCEAR) a développé des modèles permettant de calculer l'excès de risque associé à différentes situations d'exposition (aiguë ou chronique, externe ou interne). Leur application à l'évaluation, pour la France, des effets du « bruit de fond » radioactif – associant une exposition externe au rayonnement gamma cosmique et tellurique à une exposition interne par inhalation de radon et ingestion de radionucléides – indique qu'il pourrait être responsable d'une fraction non négligeable des cas de leucémie infantile. L'estimation obtenue avec le modèle d'excès de risque absolu (4 %) est cependant très inférieure à celle dérivant du modèle d'excès de risque relatif (20 %) et les deux sont assorties de larges intervalles de confiance à 95 % (respectivement 0-11 % et 0-68 %). Cette incertitude illustre les limites de la modélisation pour une population d'enfants exposée de manière chronique à de faibles doses de RI d'origine naturelle et souligne le besoin d'études épidémiologiques.

VASTE INVESTIGATION FRANÇAISE

Cette analyse porte sur les 9 056 cas de leucémie aiguë diagnostiqués entre le 1er janvier 1990 et le 31 décembre 2009 chez des enfants de moins de 15 ans vivant en France métropolitaine. Ces cas, inscrits au registre national des cancers de l'enfant, incluaient 7 434 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 1 465 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). Les taux d'incidence annuels ont été utilisés avec les données du recensement de la population fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) pour calculer les ratios standardisés d'incidence (nombre de cas observés sur attendus) par sexe et année d'âge dans les 36 326 communes.

Une partie de la population considérée – 2 763 cas (dont 2 283 LAL et 418 LAM) diagnostiqués entre 2002 et 2007 – avait été incluse dans l'étude Geocap (Géolocalisation des cancers pédiatriques), avec un groupe témoin de 30 000 enfants constituant un échantillon représentatif des résidents français de moins de 15 ans en termes d'âge, de nombre d'enfants par foyer et de caractéristiques socio-économiques et démographiques des communes. Les données de cette étude ont été utilisées, d'une part, pour des analyses complémentaires visant à tester l'effet potentiellement confondant de quatre variables (revenu médian des habitants de la commune, proportions d'ouvriers, de bacheliers et de chômeurs), d'autre part, pour des analyses de sensibilité avec exclusion des résidents voisins d'une ligne électrique à haute tension ou d'une centrale nucléaire, et ajustement sur la proximité d'une route majeure.

L'exposition aux RI d'origine naturelle a été estimée par modélisation à l'échelle de la commune de résidence au moment du diagnostic (valeur au centre de la commune pour le radon, moyenne du territoire communal pour le rayonnement gamma). Les modèles ont été élaborés à partir de données de mesures et géologiques de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN). Les éléments utilisés pour le radon étaient les données d'une campagne nationale de mesure de l'activité volumique dans l'air intérieur (10 843 mesures entre 1982 et 2003) et la cartographie du potentiel radon géogénique des communes françaises. Pour le rayonnement gamma tellurique, la modélisation s'appuyait notamment sur les données de 97 595 mesures de surveillance effectuées dans 17 404 cabinets dentaires et vétérinaires, ainsi que

sur la cartographie du contenu en uranium des roches. La valeur du rayonnement d'origine cosmique a été calculée en fonction de l'altitude, selon la formule de l'UNSCEAR, et additionnée au rayonnement tellurique pour déterminer l'exposition totale au rayonnement gamma.

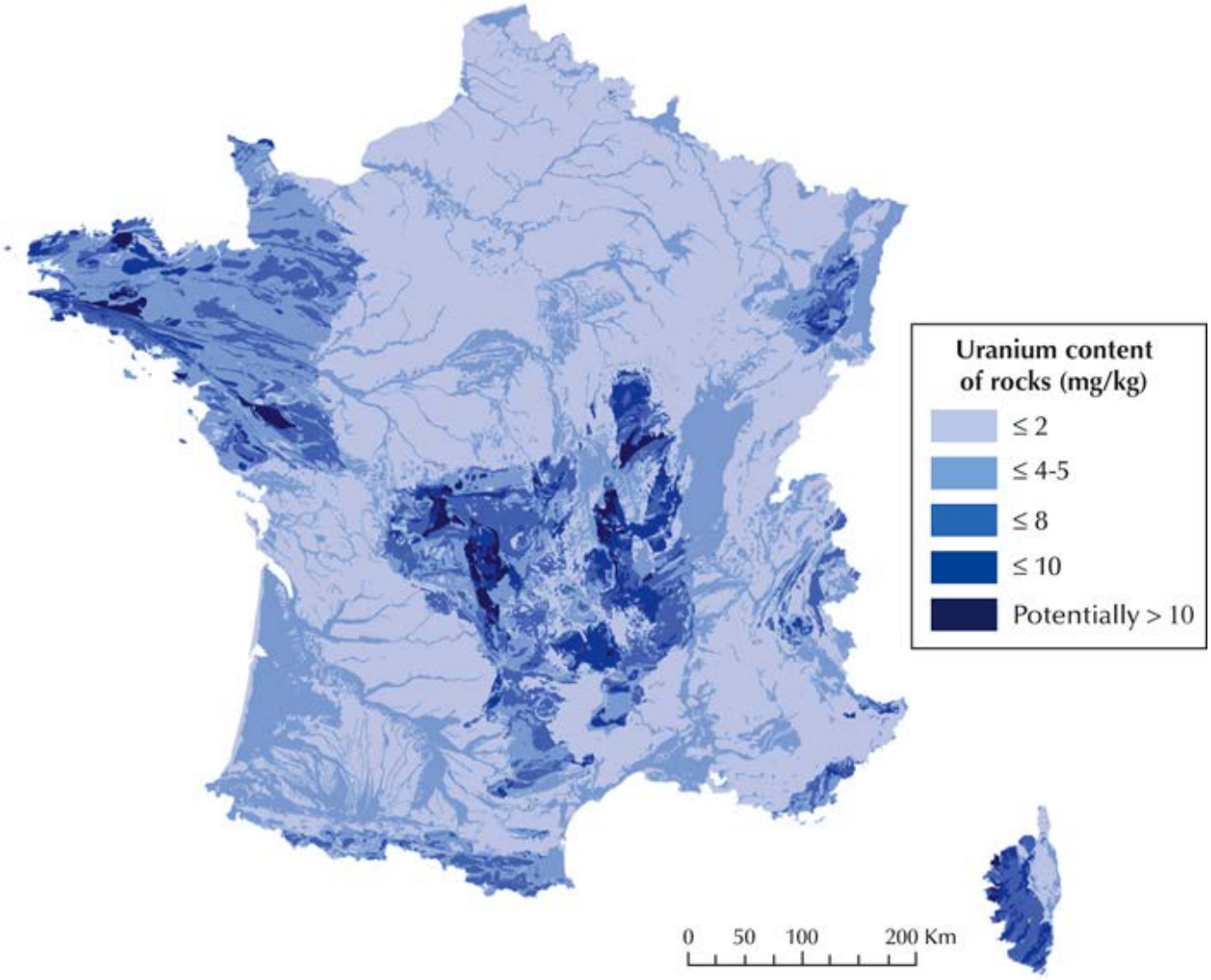
ABSENCE D'EFFET APPARENT DE LA RADIOACTIVITÉ NATURELLE

Plusieurs métriques ont été utilisées pour examiner la relation entre l'exposition (au radon, au rayonnement gamma ou au cumul des deux) et l'incidence des leucémies : l'exposition moyenne annuelle à l'âge du diagnostic, l'exposition cumulée depuis la naissance (postulant la stabilité résidentielle de la naissance au diagnostic), et la dose cumulée à la moelle osseuse (estimée en utilisant des facteurs de conversion spécifiques pour la période intra-utérine, la première année de vie et les années d'enfance successives). Différentes analyses ont été réalisées : pour l'ensemble des leucémies, pour les LAL et les LAM séparément, par âge et par groupes d'âges de cinq ans. Aucune ne montre un excès de risque de leucémie associé à l'exposition : les ratios standardisés d'incidence sont tous proches de l'unité et aucune tendance dose-réponse n'émerge. Les analyses secondaires dans la population de Geocap n'indiquent pas d'influence des facteurs socio-démographiques et environnementaux considérés.

Deux études d'ampleur nationale, l'une britannique et l'autre suisse [1], ont récemment rapporté une association entre l'exposition résidentielle au rayonnement gamma d'origine naturelle et le risque de leucémie de l'enfant. L'excès de risque par mSv de dose cumulée était de 9 % (IC_{95} : 2 à 17 %) dans la première (9 058 cas sur la période 1980-2006) et de 4 % (IC_{95} : 0 à 8 %) dans la seconde (530 cas entre 1990 et 2008). La différence d'exposition (en termes de fourchette des valeurs et de valeur moyenne) entre la France et ces deux pays semble trop faible pour expliquer des résultats divergents. Le point de référence utilisé pour estimer l'exposition cumulée pourrait en revanche s'avérer discriminant : commune de résidence au moment du diagnostic dans cette étude, adresse à l'inclusion (lors du recensement de la population) dans l'étude suisse, et adresse à la naissance, qui pourrait être plus pertinente, dans l'étude britannique. La prise en compte de l'histoire résidentielle dans sa totalité, ou au moins de ses deux extrêmes (adresse à la naissance et à la fin du suivi), permettrait d'améliorer l'évaluation du risque de leucémie associé à l'exposition à la radioactivité naturelle.

Publication analysée : Demoury C[1], Marquant F, Ielsch G, *et al*. Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 714-20. doi: 10.1289/EHP296

[1] INSERM, Université Paris-Descartes, Université Sorbonne-Paris-Cité, CRESS-EPICEA, Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent, Paris, France.



Distribution des teneurs en uranium en mg/kg de roche dans les principales unités géologiques de la France métropolitaine (source : CNRS).

NIVEAU DE RADON DANS L'AIR INTÉRIEUR ET INCIDENCE DU CANCER DU POUMON ET D'HÉMATOPATHIES MALIGNES EN CORÉE

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

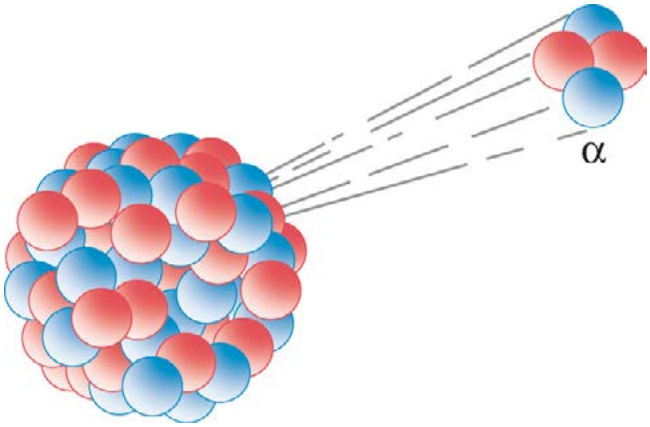
Cette étude de type écologique en République de Corée retrouve un effet des concentrations en radon de l'air intérieur sur l'incidence du cancer du poumon et met en évidence une corrélation avec le lymphome non hodgkinien, dans la population féminine uniquement, qui nécessite d'être confirmée et explorée plus précisément. Aucune relation avec la leucémie n'est observée.

Avec une exposition moyenne estimée à 1,65 mSv/an, le radon contribue pour environ 36 % à l'exposition totale de la population sud-coréenne aux rayonnements ionisants (RI). Bien que la mesure de son activité volumique dans l'air intérieur ait débuté en 1989, peu d'études d'impact sanitaire ont été menées jusqu'à présent, d'où l'intérêt de cette analyse de corrélation géographique avec trois types de cancers (poumon, leucémie, lymphome non hodgkinien [LNH]) à l'échelle de la région administrative.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Les auteurs ont inclus le cancer du poumon, pour lequel l'exposition au radon est un facteur de risque établi, dans l'objectif de comparer l'ampleur de l'effet en Corée à ce qui a été rapporté dans d'autres pays. L'hypothèse d'un impact de l'exposition au radon sur le risque de leucémie s'appuie sur la dose de rayonnement alpha potentiellement délivrée au tissu hématopoïétique, mais l'association souvent observée dans les études de type écologique est généralement absente dans les études de cohortes ou cas-témoins. L'exposition aux RI et *a fortiori* au radon n'est pas un facteur de risque connu de LNH, les raisons de l'augmentation récente et importante de son incidence au plan mondial (et en particulier en Corée où 95,4 % des lymphomes diagnostiqués en 2005 et 2006 étaient de type non hodgkinien) restant à identifier.

Le registre national du cancer a fourni, pour chacune des 234 régions administratives, les taux d'incidence des trois pathologies, codées conformément à la classification internationale des maladies (CIM-10), par sexe et groupe d'âge de cinq ans, pour la période 1999 à 2008. Les données relatives à la structure de la population dans chaque région, permettant d'établir des ratios standardisés d'incidence, ont été obtenues auprès du système d'informations statistiques national (données de l'année 2009). Deux autres variables populationnelles ont été prises en compte en tant que facteurs de confusion potentiels : la proportion de fumeurs des deux sexes (sur la base d'une enquête nationale de santé réalisée en 2009) et



un indice de déprivation socio-économique construit à partir de cinq informations issues du recensement de l'année 2005.

L'Institut coréen de sûreté nucléaire a fourni les données des quatre campagnes de mesure de l'activité volumique du radon menées entre 1989 et 2009, totalisant 5 553 points d'échantillonnage répartis sur le territoire national (logements de zones urbaines et rurales, écoles et autres établissements publics). Ces données ont été traitées (interpolation spatiale par krigeage) et agrégées par région. La concentration en radon allait de 24 à 231 Bq/m^3 avec une valeur médiane égale à 57 Bq/m^3. Sa relation avec l'incidence des cancers a été examinée par modélisation hiérarchique bayésienne. Les résultats sont exprimés sous forme de risque relatif (RR) pour une augmentation de 10 Bq/m^3 de la concentration en radon.

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Deux associations sont mises en évidence, la première avec le cancer du poumon, d'ampleur équivalente dans les deux sexes, mais statistiquement significative dans la population masculine uniquement (RR = 1,01 [IC_{95} : 1-1,02] versus 1,01 [0,99-1,02] chez les femmes), la seconde avec le LNH dans la population féminine (RR = 1,04 [1,02-1,07]), principalement due à l'augmentation du risque dans le groupe des enfants et jeunes de moins de 20 ans (RR = 1,07 [1,01-1,13]). L'incidence de la leucémie n'apparaît pas liée à l'exposition au radon, ni dans la population totale ni dans la population pédiatrique de l'un et l'autre sexe.

Le résultat concernant le cancer du poumon est cohérent avec ceux d'autres études. Le fait que l'effet du radon soit significatif uniquement chez les hommes peut en partie s'expliquer par une prévalence du tabagisme beaucoup plus élevée (50,4 % de fumeurs en moyenne, de 31,9 à 62,4 % selon les régions) que chez les femmes (6 % en moyenne), considérant l'effet synergique des deux agents cancérogènes. La corrélation géographique entre le niveau du radon dans l'air intérieur et le risque de LNH, observée uniquement dans la population féminine, particulièrement chez les enfants et adolescentes, est en revanche inattendue. Cette relation doit être recherchée dans des études de type analytique, l'approche écologique ne permettant pas d'examiner la causalité.

Une analyse récente dans la cohorte prospective états-unienne CPS II (Cancer Prevention Study II) [1] a montré une augmentation du risque d'hémopathies malignes du tissu lymphoïde en lien avec l'exposition résidentielle au radon chez les femmes seulement. L'effet estimé était compatible avec le résultat de cette étude, et les hypothèses avancées pour expliquer l'influence du sexe pourraient également s'appliquer à la population coréenne (présence au domicile plus importante des femmes et exposition professionnelle à des facteurs cancérogènes plus importante des hommes, réduisant la contribution relative du radon domestique).

COMMENTAIRE

Ces trois articles [1-3] s'intéressent aux effets d'expositions à des rayonnements qui concernent l'ensemble de la population : le radon et les UV. L'impact de ces expositions sur la santé publique peut dès lors être important, et appeler à des politiques solides de prévention.

Les études de Demoury *et al.* et Vienneau *et al.* sont d'une qualité remarquable, c'est de la fort belle épidémiologie : la méthodologie mise en œuvre est sophistiquée et pertinente, les facteurs de confusion connus et possibles sont pris en compte en grand détail, des analyses de sensibilité permettent de tester l'influence de variables à distribution spécifique. Ces études représentent un très gros effort pour s'assurer que la puissance statistique est au rendez-vous. Elles bénéficient aussi de la relative simplicité, par comparaison avec des expositions à d'autres agents nocifs, de l'estimation des doses reçues. Les résultats sont cohérents avec les données déjà produites, en particulier une sensibilité aux effets des rayonnements ionisants décroissante avec l'âge atteint, retrouvée dans l'étude de Vienneau *et al.*

L'étude de Demoury *et al.* a pour résultat principal de quantifier l'effet sur les leucémies de l'enfant de l'exposition au radon et aux rayonnement gamma du bruit de fond, d'origine cosmique et tellurique. Cet effet est au pire très limité mais il serait à ce stade tout à fait prématuré de conclure à un seuil de dose pour le risque de leucémie radio-induite !

L'étude de Ha *et al.* est moins convaincante, en particulier en raison d'une estimation imprécise des doses reçues. Elle a cependant le mérite d'explorer le rôle possible du radon dans l'étiologie du lymphome non hodgkinien, alors que la croissance de l'incidence de ce cancer reste largement inexpliquée.

Il apparaît (Vienneau *et al.*) que le radon, cancérogène broncho-pulmonaire établi depuis le milieu des années 1990, semble aussi être un cancérogène cutané à effet indépendant des UV, avec un excès de risque loin d'être négligeable (de l'ordre de 10-15%) pour la mortalité par mélanome malin.

Ces études renforcent la nécessité de législation ou de réglementation pour contrôler le radon dans les habitations en France. De telles dispositions n'existent toujours pas, alors que c'est le cas dans la plupart des pays développés, par exemple en Suisse depuis 1994…

Denis Bard

1. Vienneau D, de Hoogh K, Hauri D, *et al*. Effects of radon and UV exposure on skin cancer mortality in Switzerland. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 067009.

2. Demoury C, Marquant F, Ielsch G, *et al*. Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 714-20.

3. Ha M, Hwang S, Kang S, Park N, Chang B, Kim Y. Geographical correlations between indoor radon concentration and risks of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia during 1999-2008 in Korea. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 344.

Publication analysée : Ha M, Hwang S[1], Kang S, Park N, Chang B, Kim Y. Geographical correlations between indoor radon concentration and risks of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia during 1999-2008 in Korea. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 344.

doi: 10.3390/ijerph14040344

[1] Department of Preventive Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Corée.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU BRUIT : REVUE ET MÉTA-ANALYSE D'ÉTUDES PROSPECTIVES

Analyse dirrigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Cette analyse d'études prospectives récentes renforce les preuves d'un effet délétère de l'exposition professionnelle au bruit sur le système cardiovasculaire, mais la littérature doit encore s'enrichir en travaux de bonne qualité pour produire des estimations plus fiables.



Les études épidémiologiques ayant examiné l'effet de l'exposition professionnelle au bruit sur la pression artérielle (PA) ont fait l'objet de deux méta-analyses, l'une publiée en 2002 (qui rassemblait 14 études issues d'une revue de la littérature sur la période allant de 1970 à 1999), l'autre en 2010 (15 études, période 1950-2008). La première rapporte une augmentation du risque d'hypertension artérielle (HTA) avec l'augmentation du niveau sonore (risque relatif [RR] par incrément de 5 dB(A) égal à 1,14 [IC_{95} : 1,01-1,29]) et la seconde montre une relation entre l'intensité de l'exposition et les valeurs de la PA (systolique : PAS, diastolique : PAD), qui sont significativement plus élevées dans le groupe le plus exposé (en moyenne 134,1/83,7 mm Hg) qu'aux niveaux d'exposition intermédiaire (128/81,5 mm Hg) et faible (126,8/80,1 mm Hg).

La plupart des études publiées jusqu'en 2000 étaient de type transversal et comportaient des faiblesses méthodologiques (manque de standardisation des mesures de la PA, médiocre qualité du groupe de référence, contrôle insuffisant des facteurs de confusion potentiels, etc.). Les auteurs de cette nouvelle méta-analyse ont choisi de n'inclure que

des études prospectives publiées postérieurement. Ce travail présente également l'intérêt d'être étendu à d'autres indicateurs de l'état de santé cardiovasculaire que la PA, pour lesquels la relation avec l'exposition au bruit est moins bien documentée.

Cinq bases de données ont été consultées, permettant d'identifier 12 articles (publiés entre 2002 et 2013) présentant les critères de qualité méthodologique requis, sur la base de la liste du National Institute of Occupational Health pour les études observationnelles.

EXPOSITION AU BRUIT ET PRESSION ARTÉRIELLE

La sélection ne comportait qu'une étude rapportant les effets de l'exposition au bruit sur la PA considérée comme une variable continue. Réalisée dans une population de travailleurs coréens du secteur de la métallurgie ($n = 530$), avec une bonne évaluation de l'exposition et un suivi allant jusqu'à 10 ans, elle montre une relation dose-réponse entre le niveau du bruit et les chiffres de la PA.

Quatre études avaient examiné le risque d'HTA, répondant à un diagnostic médical (PAS ≥ 140 mm Hg ou PAD ≥ 90 mm Hg) ou définie par la prise d'un traitement antihypertenseur. Trois étaient des études de cohortes industrielles dans des populations masculines, la plus importante (canadienne) ayant inclus 10 872 travailleurs dans des scieries, et la plus petite (taïwanaise) 578 employés dans la construction aéronautique. La quatrième étude, en population générale danoise, avait inclus près de 220 000 individus des deux sexes.

Malgré leur bonne qualité générale, ces études présentaient le défaut commun d'avoir rétrospectivement assigné aux sujets inclus un niveau d'exposition au bruit fondé sur une matrice emploi-exposition (une étude) ou des données de mesure objectives (sonomètre ou dosimètre personnel) mais actuelles (trois études). Toutes montraient une association positive entre l'exposition à un niveau sonore dépassant 85 dB(A) et le risque d'HTA (cette association n'était statistiquement significative que chez les femmes dans l'étude en population générale). Leur méta-analyse avec un modèle à effets aléatoires (l'hétérogénéité étant importante [$I2$ = 88,9 %]) aboutit à un *hazard ratio* (HR) égal à 1,68 (IC_{95} : 1,10-2,57). L'estimation est robuste au biais de publication : selon la méthode « fail-safe n », le nombre d'études négatives manquantes (number of missing studies – NMS) nécessaires pour que l'effet du bruit sur le risque d'HTA ne soit plus significatif est de 50.

Dans un correctif à leur publication [1], les auteurs présentent de nouveaux résultats, plus modestes (HR = 1,37 [1,01–1,87] ; $I2$= 74,4 % ; NMS = 20) après exclusion d'une étude finlandaise jugée *a posteriori* inéligible pour la méta-analyse. Ce travail rapportait l'effet de l'exposition pendant huit ans à trois contraintes professionnelles isolées ou associées (bruit défini comme un niveau sonore continuellement ≥ 80 dB(A) et/ou bruits impulsionnels, travail posté, charge physique) sur l'augmentation de la PAS, dans l'objectif final d'examiner l'impact de cette augmentation sur le risque de coronaropathie.

ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Cinq études avaient examiné les effets de l'exposition au bruit sur la mortalité de cause cardiovasculaire, par infarctus du myocarde (IDM : trois études) ou accident vasculaire cérébral (AVC : deux études). Une seule (cohorte canadienne de 27 464 ouvriers dans l'industrie du bois) s'appuyait sur des mesures objectives de l'exposition au bruit (dosimètres individuels). Une matrice emploi-exposition avait été utilisée dans une vaste étude en population générale et les données étaient auto-déclaratives dans les trois autres. Leur méta-analyse indique un faible excès de mortalité dû à l'exposition professionnelle au bruit : HR = 1,12 (1,02-1,24), un biais de publication ne pouvant être exclu (NMS = 6).

Trois études rapportaient des résultats sur la morbidité cardio- et cérébrovasculaire, dont deux analyses dans des sous-populations masculines de la *Helsinki Heart Study* employés dans divers secteurs industriels. Les sujets avaient été classés sur la base d'une matrice emploi-exposition et les cas de cardiopathie ischémique avaient été identifiés à partir de registres nationaux. L'étude la plus longue (6 005 sujets suivis pendant 18 ans) montre que l'excès de cardiopathie ischémique associé à l'exposition au bruit (plus de 80 dBA et bruits impulsionnels) persiste après le départ en retraite. Dans la troisième étude, australienne, ayant inclus des sujets des deux sexes, l'exposition professionnelle

au bruit et les événements sanitaires (angine de poitrine, AVC) étaient auto-rapportés. La méta-analyse de ces études indique un effet significatif de l'exposition au bruit (HR = 1,34 [1,15-1,56] ; $I2$ = 0 % ; NMS = 10).

Outre la faiblesse fréquente de l'évaluation de l'exposition, les auteurs relèvent un contrôle souvent incomplet des facteurs de risque cardiovasculaire connus, qui peuvent être associés à l'exposition au bruit, et appellent à réaliser de nouvelles études longitudinales de qualité afin de réduire l'incertitude.

Publication analysée : Skogstad M[1], Johannessen HA, Tynes T, Mehlum IS, Nordby KC, Lie A. Systematic review of the cardiovascular effects of occupational noise. *Occup Med* 2016; 66: 10-6.

doi: 10.1093/occmed/kqv148.

[1] Department of Occupational Medicine and Epidemiology, National Institute of Occupational Health, Oslo, Norvège.

HYPERSENSIBILITÉ ÉLECTROMAGNÉTIQUE

Anne Perrin

Consultant « Risques, science et société ». Expert rayonnements non ionisants et santé (RNI) ; Vice-présidente de la section RNI de la Société française de radioprotection (SFRP)

En 2004, l'OMS a classé l'hypersensibilité électromagnétique dans la famille des Intolérances environnementales idiopathiques (IEI), c'est-à-dire sans explication ni cause connue [1]. Si les symptômes génèrent une souffrance qui peut conduire à un grave handicap, notamment du fait des conduites d'évitement et à l'isolement social qui en résulte, à ce jour aucun lien de causalité n'a été établi entre l'exposition aux champs électromagnétiques ambiants et les troubles ressentis [2,3].

Contexte

L'hypersensibilité électromagnétique (EHS) se manifeste par un ensemble de symptômes de nature et d'intensité variables d'un individu à l'autre, et rapporté aux champs électromagnétiques (CEM) ambiants. Ils relèvent principalement des radiofréquences utilisées dans les technologies de communication sans fil récentes (Wi-Fi, téléphonie mobile, etc.), dites hautes fréquences, et des équipements émettant dans d'autres gammes de fréquences, notamment les champs électriques et magnétiques basses fréquences liées à la production, au transport et à l'utilisation de l'électricité, mesurables à proximité des lignes à haute tension, câbles et tout appareil électrique ; c'est aussi le cas des compteurs communicants Linky.

Les symptômes ressentis sont sans rapport avec les effets connus de ces rayonnements, qui surviennent au-delà des niveaux d'exposition autorisés (échauffement à haute fréquence, stimulation des tissus excitables et courants induits à basse fréquence).

Les symptômes attribués aux ondes électromagnétiques sont de même nature que ceux attribués aux éoliennes, aux produits chimiques, au bruit, à l'air ambiant (syndrome des bâtiments malsains), aux implants et amalgames dentaires, à la maladie de Lyme dite chronique, au syndrome de la guerre du Golfe, etc. Ils se rapprochent souvent des manifestations de la fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique [4]. Le cumul de plusieurs IEI est fréquent ; une étude menée en Suède montre par exemple que 58 % des personnes souffrant d'hypersensibilité électromagnétique (EHS) rapportent également un autre type d'IEI, et 27 % en rapportent au moins deux en plus de l'intolérance attribuée aux CEM (IEI-CEM) [5].

Quelques particularités cliniques doivent être mises en exergue :

- les symptômes sont subjectifs (maux de tête, fatigue, etc.) et l'examen des sujets ne permet pas de retrouver de signe physiologique ou biologique objectif permettant d'établir un diagnostic ;

- quand le bilan médical initial ne met pas en évidence de dysfonctionnement, l'évolution ne fait apparaître aucune pathologie méconnue, après quelques mois voire années. En revanche, il arrive qu'une pathologie connue soit diagnostiquée tardivement et explique l'origine des troubles ;
- il est possible d'induire l'apparition de symptômes similaires chez des personnes sans *a priori* sur les effets des ondes en leur faisant croire qu'elles sont exposées, surtout si l'on a pris soin, au préalable, de leur dresser un tableau effrayant des effets des ondes [6, 8]. Cet effet est commun avec d'autres types d'intolérances environnementales, liées à la pollution chimique par exemple (MCS) [9], et permet un processus de « contagion ».

Notons à l'inverse que des informations rassurantes peuvent réduire l'apparition de symptômes chez des personnes qui en éprouvent lorsque qu'elles sont exposées à la source incriminée [10]. L'analyse du profil psychologique des sujets volontaires montre une plus forte tendance à la somatisation chez ceux qui attribuent des symptômes aux ondes électromagnétiques, ainsi qu'une plus grande attention vis-à-vis des facteurs environnementaux et une tendance accrue à l'anxiété.

Que dit la recherche ?

Des recherches sur les IEI sont conduites au niveau international depuis les années 1980. Elles visent à en connaître la prévalence et la population concernée, à rechercher des spécificités ou la présence de marqueurs diagnostics, et à comprendre les processus cognitifs associés. Le test de référence est l'étude de provocation destinée à tester la sensibilité de volontaires et leurs réactions lors d'expositions en conditions contrôlées. D'autres travaux s'intéressent aux modalités de prise en charge au plan thérapeutique et aux dimensions sociologiques de la question.

Sans faire une analyse exhaustive de la littérature, nous allons balayer un ensemble de travaux produits durant l'année 2017, en lien avec l'hypersensibilité électromagnétique, et qui ont contribué à apporter des éclairages nouveaux.

Études de provocation

Les études de provocation conduites en laboratoire n'ont pas permis d'apporter de preuve d'un lien de causalité entre les symptômes et la présence d'ondes électromagnétiques.

Dans l'optique de tester la sensibilité des personnes au plus près des conditions de vie réelles, un système portatif a été mis au point afin de réaliser des tests de provocation en double aveugle au domicile de personnes EHS, dans des conditions d'exposition personnalisées (durée, intensité, basses fréquences ou radiofréquences type téléphonie mobile, Wi-Fi, DECT) [11]. En plus du test de sensibilité, s'ajoutait une autre dimension visant à apprécier si les sujets pouvaient reconsidérer leur conviction en cas d'échec à détecter la présence du champ. En 2017 [12], 42 volontaires EHS ont été inclus, majoritairement des femmes (âge moyen 55 ans). Dans un premier temps, les signaux et conditions choisis par la personne ont été testés en exposition non cachée (ON et OFF) ; 2 sujets ne réagissant pas à l'exposition n'ont pas été inclus dans l'étude. À l'issue de 10 tests en double aveugle, aucun des participants ne s'est avéré capable de distinguer si le champ était présent ou pas. En revanche, juste après les tests une partie d'entre eux qui ressentaient moins de symptômes en sont venus à douter de leur hypersensibilité (ce qui avait déjà été observé dans d'autres études de provocations [13-14]). Toutefois, ces doutes se sont dissipés dans les mois qui ont suivi.

Une étude similaire, où l'émetteur permettait une exposition à radiofréquences de type téléphonie ou Wi-Fi a fourni des résultats comparables : la sévérité des symptômes ressentis restait inchangée que l'appareil soit en marche ou pas [15].

Point de vue des médecins généralistes et des professionnels de santé en milieu du travail

Slottje *et al.* ont centré leur travail sur des professionnels de santé aux Pays-Bas [16]. Le questionnaire était soumis à 478 hygiénistes, 1 665 médecins du travail et 8 462 médecins généralistes. Environ un tiers d'entre eux est consulté par des patients qui attribuent des symptômes à l'exposition aux CEM. Dans la majorité des cas, il en résulte des absences fréquentes ou prolongées, notamment pour les cas rapportés par les médecins du travail. L'existence d'une relation causale entre une exposition aux CEM et les plaintes étaient considérée comme plausible par 18 à 37 % des professionnels interrogés, les conduisant à donner des conseils de réduction de l'exposition, y compris des recommandations pour changer de lieu de travail, d'emploi ou de lieu de résidence.

La majorité des répondants ayant déclaré manquer d'information sur le sujet (72 %), les auteurs préconisent des campagnes d'information ciblées pour les aider à aborder le sujet avec une approche fondée sur la preuve. Ces résultats sont cohérents avec ceux des études publiées antérieurement auprès des médecins généralistes en Suisse [17], en Allemagne [18], en Autriche [19] et en France [20].

Notons au passage qu'en France, cette enquête montrait qu'un tiers d'entre eux estimait que des personnes étaient capables de détecter de faibles niveaux de CEM, un tiers pensait le contraire et le tiers restant n'avait pas d'opinion [20].

L'hypersensibilité électromagnétique en France : ni exception, ni paradoxe français

Andrianome *et al.* [21] ont réalisé une enquête à l'aide d'un questionnaire adressé à des volontaires recrutés, en France, par Internet, bouche à oreille ou par l'intermédiaire d'associations et collectifs concernés. Sur 82 personnes, 52 ont répondu, parmi lesquels 30 membres d'associations regroupant des personnes EHS. Les femmes représentaient 79 % du panel ; 92 % des participants avaient un niveau d'éducation élevé (diplôme d'études secondaires ou supérieur). Des allergies alimentaires et diverses indispositions ont été rapportées, liées à d'autres facteurs environnementaux : fumée de cigarette (37 %), gaz d'échappement (35 %), air étouffant (37 %), décharges électrostatiques (35 %), odeurs de la rue (31 %), température basse (29 %) et parfums (29 %).

Sur 77 symptômes répertoriés dans l'étude, les troubles jugés les plus intenses sont, par ordre décroissant : fatigue et épuisement, troubles du sommeil, maux de tête et acouphènes, stress, difficulté de concentration, sensibilité au bruit, anxiété, douleurs auriculaires et picotements au niveau des mains, la migraine étant le plus fréquemment cité. La symptomatologie est la même pour les hommes et les femmes. En revanche, les auteurs notent une différence significative entre les répondants issus d'associations et ceux qui n'en font pas partie qui manifestent moins de symptômes.

Concernant les sources incriminées ou suspectées, les systèmes de communications sans fil arrivent en tête sans que la moitié des répondants ne soit en mesure de citer une source particulière parmi les 22 propositions du questionnaire. Des appareils ont été cités en plus (convecteurs, véhicules à moteurs, systèmes de surveillance, câbles électriques, etc.) parmi lesquels certains appareils qui n'émettent pas d'ondes. Les participants disent ressentir des symptômes, soit dès qu'ils sont exposés ou en quelques minutes, voire plusieurs heures après, et ceux-ci mettent quelques heures à plusieurs jours à se dissiper. La majorité d'entre eux a consulté un médecin généraliste ou un spécialiste sans trouver satisfaction. Les approches en psychologie comportementale et cognitive préconisées rencontrent peu de succès auprès des personnes EHS qui adoptent plutôt une attitude d'évitement des sources d'exposition ou de réduction des niveaux expositions et font appel à des médecines alternatives.

Physiologie, métabolisme et recherche de biomarqueurs

En 2017, le travail d'Andrianome *et al.* [22] montre, parmi un ensemble de paramètres biologiques mesurés, un taux d'alpha-amylase salivaire (sAA) significativement plus élevé, ainsi qu'un lien entre la durée de l'hypersensibilité (depuis sa découverte par le patient) et les niveaux de néoptérine (marqueur d'inflammation) et de sAA. Il pourrait s'agir d'une activation de système médullosurrénalien sympathique, mais aucune variation n'a été observée pour les paramètres du système immunitaire, de l'activité sympathique et du rythme circadien.

Un second travail de cette équipe porte sur l'étude des variations du système nerveux autonome [23]. Globalement, l'exposition à la radiofréquence n'a pas eu d'effet sur les paramètres étudiés (paramètres du système cardiovasculaire, conductance cutanée, réponse électrodermale générée par des signaux auditifs). La seule différence significative observée est une plus forte réactivité aux stimuli auditifs chez les sujets EHS par rapport aux témoins.

Cette équipe, dirigée par B. Selmaoui, avait également conduit une étude comparative sur la qualité du sommeil (évaluation subjective par questionnaire) et la concentration de mélatonine dans la salive et son principal métabolite 6-sulfatoxymélatonine dans l'urine [24]. Les résultats ont montré une moins bonne qualité de sommeil chez les sujets EHS, mais aucune différence significative entre les groupes pour les métabolites analysés.

Vers une approche intégrée de la problématique de l'hypersensibilité électromagnétique

Perception du risque et représentations mentales

Dans la littérature sur les syndromes médicalement inexpliqués, notons deux articles d'une même équipe, publiés en 2017 [25-27], sur l'attention portée aux sensations du corps, dont une revue indiquant qu'il s'agirait plutôt d'une amplification de la perception des menaces pour l'intégrité du corps que la seule amplification des événements corporels perçus ou réels, processus favorisant en corollaire l'attribution de troubles inexpliqués à des facteurs environnementaux et le développement d'inquiétudes pour la santé contemporaines (*modern health worries*).

Parmi les productions 2017, la thèse de doctorat en sociologie de M. Dieudonné s'intéresse aux représentations mentales des individus s'estimant hypersensibles à l'environnement (chimique ou électromagnétique) [28]. Un premier volet analyse les controverses autour des hypersensibilités environnementales et constate leur faible niveau de reconnaissance, due notamment aux difficultés rencontrées pour les objectiver. Dans le second volet sont présentés les résultats d'une enquête qualitative afin d'étudier le vécu, le parcours et le fonctionnement cognitif des personnes concernées [29, 30]. Selon l'auteur, leur conviction d'être hypersensible apparait à l'issue d'un processus décliné en 7 étapes, où des symptômes invalidants et inexpliqués, existant parfois de longue date, prennent soudain sens grâce à une émission de radio, un article de presse ou une conversation avec des proches relatant des effets néfastes des ondes. S'ensuivent des périodes de doute, puis de renforcement de la conviction que les ondes sont bien la cause des maux, recouvrant un véritable processus d'apprentissage. L'effet nocebo est susceptible de jouer un rôle amplificateur mais non déclencheur. Dans le troisième volet, ces résultats sont analysés dans une perspective sociocognitive afin d'expliquer l'apparition et le maintien de la conviction d'être hypersensible. Le diagnostic d'EHS présente des avantages variés, liés notamment à la maîtrise et à la prévisibilité des symptômes, qui en compensent partiellement les coûts (contraintes quotidiennes, solitude, coût financier…). Il postule ensuite l'existence d'un

phénomène d'engagement, rendant difficile de renoncer à ce diagnostic lorsque ses plus graves inconvénients se révèlent, ou même face à une amélioration objective de l'état de santé. Les personnes hypersensibles ne sont pas « irrationnelles », même si leur conviction présente une dimension aliénante. La question reste ouverte de savoir si leur situation s'améliorerait en cessant de se considérer hypersensibles. En conclusion, l'auteur suggère de rapprocher l'EHS d'autres syndromes médicalement inexpliqués, comme la fibromyalgie qui font l'objet de dynamiques sociales identiques, orientées vers la reconnaissance de souffrances insaisissables pour la médecine (par l'intermédiaire des catégories qui les désignent). Le caractère épidémique de la propagation de l'EHS est également analysé.

Psychologie scientifique et symptômes médicalement inexpliqués

Enfin, il semble intéressant de signaler deux analyses, fondées sur une importante revue de littérature, produites par quatre spécialistes en psychologie scientifique belges, anglais et allemand. L'une porte sur les possibilités d'une approche nouvelle des syndromes médicalement inexpliqués, l'autre s'intéresse plus particulièrement aux IEI [31, 32].

Dans la première [31], les auteurs réfléchissent à un nouveau modèle de perception des symptômes pouvant transcender la distinction entre « expliqués » et « non expliqués » partant du fait que la relation entre l'expérience de symptômes physiques et les indicateurs physiologiques objectifs d'un dysfonctionnement est variable selon les individus et le contexte. Le diagnostic médical repose sur le principe que des symptômes physiques réels ont des causes physiologiques, permettant de remonter à des problèmes dont la résolution vise à réduire ou faire disparaître les symptômes. Cependant, cette approche échoue dans le cas des symptômes médicalement inexpliqués pour lesquels aucun dysfonctionnement n'est trouvé. Ils rappellent que des symptômes médicalement inexpliqués par une maladie organique sont ressentis par une large majorité de la population et représentent une proportion importante des motifs de consultations auprès des médecins généralistes, ainsi qu'un budget considérable en matière de dépenses de santé.

D'après les auteurs, la division des systèmes médicaux occidentaux en disciplines de santé « physique » ou « mentale » sont sans doute à l'origine de la plupart des controverses autour des symptômes médicalement inexpliqués. Le rôle des facteurs psychologiques dans la perception des symptômes a été clairement documenté. Les facteurs tels que les croyances, les attributions, les états émotionnels et l'attention modulent la relation entre le dysfonctionnement physiologique et les rapports de symptômes, mais remettent rarement en question l'hypothèse de base du modèle de la maladie. D'après les données analysées, la prise de conscience des symptômes passe par un processus de tests d'hypothèses automatiques et inconscients qui prend appui sur les prédictions issues d'expériences passées et ceci est variable selon les individus (présent, historique…), leur intéroception (capacité à percevoir des variations internes au corps) et selon le contexte.

En intégrant de nombreuses données issues des recherches et des théories scientifiques, ce travail de synthèse sur la perception et la façon dont des symptômes en viennent à être perçus ouvre des perspectives sur des outils de diagnostic et des pistes pour prendre en charge les symptômes médicalement inexpliqués, notamment par des approches comportementales et cognitives. Se dessine aussi un vaste champ de recherche scientifique sur la perception, les facteurs qui y contribuent et ceux qui l'influencent, et sur ce qui permet de discerner les sensations liées à un disfonctionnement physiologique du « bruit de fond ».

Dans la seconde publication [32], les auteurs passent en revue les connaissances sur les IEI attribuées aux substances chimiques (MCS), aux CEM et aux sources d'infrasons et de vibration sonore, typiquement les éoliennes. Landgrebbe *et al*. [33] montrent en IRM fonctionnelle qu'une exposition simulée à un champ électromagnétique entraine une activité accrue dans les mêmes zones cérébrales que la stimulation nociceptive réelle chez des sujets EHS, effet également observé chez des sujets MCS avec une exposition également simulée. Des effets métaboliques cérébraux peuvent donc être générés par la signification et le caractère déplaisant des stimuli, même en leur absence. Suivant leur approche, les auteurs conceptualisent la perception des symptômes en tant que processus actif qui dépend fortement des expériences antérieures, des attentes et du contexte. Des comportements de contrôle, tels que des consultations médicales fréquentes et des comportements d'évitement qui renforcent la conviction d'une attribution causale sont déconseillés. En revanche, les auteurs suggèrent de développer des stratégies de prise en charge où le patient est actif et bénéficie d'une

information lui permettant de s'impliquer. Par exemple, comme la perception causale est fortement influencée par ses propres actions, la provocation volontaire des symptômes en l'absence de déclencheurs environnementaux peut infirmer le fait qu'ils provoquent les symptômes. Inversement, l'exposition à des déclencheurs, en modulant les réactions par des techniques de respiration, peut également fournir des preuves utiles pour modifier les attributions causales *a priori*, et réduire les sensations négatives qui s'y rapportent.

Conclusion

L'hypersensibilité électromagnétique est une des composantes des intolérances environnementales idiopathiques, qui elles, s'insèrent dans le cadre des syndromes médicalement inexpliqués. Ces manifestations existent depuis très longtemps en prenant des formes et des appellations diverses selon les époques ; elles ne sont donc pas inconnues du corps médical, même si leur prise en charge est difficile. Toutefois, un effort particulier demeure nécessaire pour informer et former les médecins sur les IEI, notamment l'EHS.

L'évolution sociétale en est aussi un facteur important, liée tant aux modes de vie qu'à la multiplication d'alertes médiatiques et de *fake news* conduisant à une dramatisation et une attention exagérée pour certains risques, qu'ils soient avérés ou hypothétiques. Ceci parait coïncider avec une hypervigilance vis-à-vis des sensations corporelles. Il est possible que les préoccupations concernant la situation économique, sociale et politique visibles dans les sondages [34] confortent un sentiment d'insécurité. Autant d'éléments propices aux inquiétudes vis-à-vis de l'environnement et au développement d'un mal-être diffus centré sur la santé. Dans ce contexte, la définition de la santé comme « *un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* » telle qu'énoncée en préambule de la Constitution de l'OMS est particulièrement d'actualité [35].

Aborder l'ensemble des syndromes se rattachant aux IEI en vue d'une compréhension et d'une approche plus globale est une modalité prometteuse. Ceci favorise des regards croisés sur les données obtenues dans les différents domaines de recherche et pourrait permettre de prendre la mesure de l'ampleur du phénomène à l'échelle de la population ainsi que ses répercussions et les mesures à prendre, en termes de santé publique.

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

Références

1. Organisation mondiale de la santé. Champs électromagnétiques et santé publique : hypersensibilité électromagnétique. *Aide-mémoire 296* 2005 http ://www.who.int/peh-emf/publications/facts/fs296/fr/index.html
2. Röösli M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health : a systematic review. *Environ Res* 2008 ; 107 : 277-87.
3. Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly 'electromagnetic hypersensitivity'): An updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics* 2010 ; 31 : 1-11.
4. Bailer J, Witthöft M, Paul C, Bayerl C, Rist F. Evidence for overlap between idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychosomatic Medicine* 2005 ; 67 : 921-9.
5. Palmquist E, Claeson A.S, Neely G, Stenberg B, Nordin S. Overlap in prevalence between various types of environmental intolerance. *Int J Hyg Environ Health* 2014 ; 217 : 427-34.
6. Szemerszky R, Köteles F, Lihi R, Bárdos G. Polluted places or polluted minds? An experimental sham-exposure study on background psychological factors of symptom formation in Idiophatic Environmental Intolerance attributed to electromagnetic fields. *Int J Hyg Environ Health* 2010 ; 213 : 387-94.

7. Witthöft M, Rubin GJ. Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *J Psychosom Res* 2013 ; 74 : 206-12.
8. Bräscher AK, Raymaekers K, Van den Bergh O, Witthöft M. Are media reports able to cause somatic symptoms attributed to WiFi radiation? An experimental test of the negative expectation hypothesis. *Environ Res* 2017 ; 156 : 265-71.
9. Winters W, Devriese S, Van Diest I, Nemery B, Veulemans H, Eelen P, Van de Woestijne K, Van den Bergh O. Media warnings about environmental pollution facilitate the acquisition of symptoms in response to chemical substances. *Psychosom Med* 2003 ; 65 ; 332-8.
10. Crichton F, Petrie KJ. Accentuate the positive : Counteracting psychogenic responses to media health messages in the age of the Internet. *J Psychosom Res* 2015 ; 79 : 185-9.
11. Huss A, Murbach M, van Moorselaar I, Kuster N, van Strien R, Kromhout H, Vermeulen R, Slottje P. Novel exposure units for at-home personalized testing of electromagnetic sensibility. *Bioelectromagnetics* 2016 ; 37 :62-8.
12. Van Moorselaar I, Slottje P, Heller P *et al.* Effects of personalised exposure on self-rated electromagnetic hypersensitivity and sensibility - A double-blind randomised controlled trial. *Environ Int* 2017 ; 99 : 255-262.
13. Mueller C.H, Krueger H, Schierz C. Project NEMESIS : perception of a 50 Hz electric and magnetic field at low intensities (laboratory experiment). *Bioelectromagnetics* 2002 : 23 ; 26-36.
14. Nieto-Hernandez R, Rubin GJ, Cleare AJ, Weinman JA, Wessely S. Can evidence change belief? : reported mobile phone sensitivity following individual feedback of an inability to discriminate active from sham signals. *J Psychosom Res* 2008 ; 65 : 453-60.
15. Verrender A, Loughran SP, Anderson V, Hillert L, Rubin GJ, Oftedal G, Croft RJ. IEI-EMF provocation case studies : A novel approach to testing sensitive individuals. *Bioelectromagnetics* 2018 ; 39 : 132-43.
16. Slottje P, van Moorselaar I, van Strien R, Vermeulen R, Kromhout H, Huss A. Electromagnetic hypersensitivity (EHS) in occupational and primary health care : A nation-wide survey among general practitioners, occupational physicians and hygienists in the Netherlands. *Int J Hyg Environ Health* 2017 ; 220 : 395-400.
17. Huss A, Roosli M. Consultations in primary care for symptoms attributed to electromagnetic fields - a survey among general practitioners. *BMC Public Health* 2006 ; 6 : 265-75.
18. Kowall B, Breckenkamp J, Heyer K, Berg-Beckhoff G. German wide cross sectional survey on health impacts of electromagnetic fields in the view of general practitioners. *Int J Public Health* 2010 ; 55 : 507-12.
19. Leitgeb N, Schrottner J, Bohm M. Does "electromagnetic pollution" cause illness? An inquiry among Austrian general practitioners. *Wien Med Wochenschr* 2005 ; 155 : 237-41.
20. Lambrozo J, Souques M, Bourg F, Guillaume X, Perrin A. [French general practitioners and electromagnetic fields]. *Presse Med* 2013 ; 42 : e133-43.
21. Andrianome S, De Sèze R, Braun A, Selmaoui B. Descriptive self-reporting survey of people with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) : similarities and comparisons with previous studies. *J Pub Health* 2017.
22. Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, Selmaoui B. Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients. *Int J Radiat Biol* 2017 ; 93 : 841-8.
23. Andrianome S, Gobert J, Hugueville L, Stéphan-Blanchard E, Telliez F, Selmaoui B. An assessment of the autonomic nervous system in the electrohypersensitive population : a heart rate variability and skin conductance study. *J Appl Physiol* 2017 ; 123 : 1055-62.
24. Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, Selmaoui B. Disturbed sleep in individuals with Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) : Melatonin assessment as a biological marker. *Bioelectromagnetics* 2016 ; 37 : 175-182.

25. Tihanyi BT, Köteles F. Physiological and psychological correlates of attention-related body sensations (tingling and warmth). *Physiol Int* 2017 ; 104 : 235-46.
26. Tihanyi BT, Ferentzi E, Köteles F. Characteristics of attention-related body sensations. Temporal stability and associations with measures of body focus, affect, sustained attention, and heart rate variability. *Somatosens Mot Res* 2017 ; 34 : 179-84.
27. Köteles F, Witthöft M. Somatosensory amplification - An old construct from a new perspective. *J Psychosom Res* 2017 ; 101 : 1-9.
28. Dieudonné M. Une société pathogène ? Les hypersensibilités environnementales au prisme de la sociologie cognitive, Thèse, Université Lumière Lyon 2, École Doctorale n°483 Sciences Sociales, soutenue le 5 déc. 2017.
29. Dieudonné M. Does electromagnetic hypersensitivity originate from nocebo responses? Indications from a qualitative study. *Bioelectromagnetics* 2016 ; 37 : 14-24.
30. Dieudonné M. L'instrumentation profane sur l'usage d'instruments de mesure des champs électro-magnétiques par les personnes électro-hypersensibles. *Revue d'anthropologie des connaissances* 2016 ; 10 : 404-31.
31. Van den Bergh O, Witthöft M, Petersen S, Brown RJ. Symptoms and the body : Taking the inferential leap. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 ; 74(Pt A) : 185-203.
32. Van den Bergh O, Brown RJ, Petersen S, Witthöft M. Idiopathic environmental intolerance : A comprehensive model. *Clin Psychol Sci* 2017 ; 5 : 551-67.
33. Landgrebe M, Frick U, Hauser S, Langguth B, Rosner R, Hajak G, Eichhammer P. Cognitive and neurobiological alterations in electromagnetic hypersensitive patients : Results of a case-control study. *Psychological Medicine* 2008 ; 38 : 1781-91.
34. http ://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN_Barometre_2017.pdf
35. http ://www.who.int/about/mission/fr/

ÉLECTRO-HYPERSENSIBILITÉ : ENQUÊTE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES, DES MÉDECINS DU TRAVAIL ET DES HYGIÉNISTES DES PAYS-BAS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Des chercheurs hollandais et suisses ont réalisé, entre octobre 2013 et janvier 2014, aux Pays-Bas, une enquête sur les personnes électro-hypersensibles auprès des professionnels de santé susceptibles d'être consultés en première ligne dans le cadre des soins et de la prévention.

Cette enquête reprend les principes d'enquêtes de même nature déjà réalisées en Autriche (Leitgeb [2005]), en Suisse (Huss et Röösli [*BMC Public Health* 2006]) et en France (Lambrozo et Souques [*Press Med* 2013]) sur les médecins généralistes et les champs électromagnétiques (CEM). Cette nouvelle enquête élargit le champ des personnes interrogées à deux autres groupes de professionnels de santé, dans le cadre du travail : les médecins du travail et les préventeurs des risques professionnels. Les auteurs justifient cet élargissement par le fait que les personnes électro-hypersensibles (EHS) peuvent se sentir exposées aux CEM ou éprouver leurs symptômes durant leur travail et donc se tourner en premier lieu vers les services de prévention et de santé au travail.

ÉCHANTILLON INTERROGÉ

Des questionnaires ont été envoyés à tous les préventeurs des risques professionnels (478 personnes) et tous les médecins du travail (1 665 personnes) officiellement enregistrés. Ces questionnaires ont également été envoyés aux 8 462 médecins généralistes inscrits sur les listes téléphoniques nationales.

Au-delà des caractéristiques individuelles des professionnels (âge, sexe, etc.), ont été recueillis :

- les opinions des participants sur les liens entre plaintes de santé et exposition aux CEM ;
- leurs éventuels troubles personnels attribués aux CEM ;
- leurs expériences professionnelles sur le sujet (nombre de patients, leur avis de professionnel sur le lien causal, le type de symptômes évoqués par les patients, les sources incriminées et la plausibilité qu'ils accordaient à l'association, le type de traitement ou de conseil qu'ils avaient préconisé).

Les médecins du travail et les médecins généralistes devaient préciser s'ils pratiquaient également d'autres types de médecine (homéopathie, acupuncture, etc.).

Des comparaisons ont été effectuées entre les trois groupes de professionnels.

RÉSULTATS

Les taux de réponse varient de 29 % pour les médecins généralistes à 37 % pour les préventeurs des risques professionnels.

Les répondants sont plutôt des hommes (57-64 %), entre 48 et 50 ans avec une expérience professionnelle de 17 à 21 ans. Seulement 3 % des médecins (généralistes ou du travail) ont une formation en médecine alternative. Enfin, 2 à 4 % des trois groupes de professionnels ont eu eux-mêmes des troubles de santé qu'ils ont relié aux CEM.

Une grande majorité des répondants se sentent insuffisamment informés sur les CEM et la santé : 72 % des médecins généralistes, 60 % des préventeurs des risques professionnels et 53 % des médecins du travail.

Les préventeurs des risques professionnels sont légèrement moins enclins à considérer les troubles de santé attribués aux CEM comme des symptômes psychosomatiques et donc plus enclins à penser que les CEM peuvent conduire à des problèmes de santé ou aggraver les problèmes existants.



Comparativement aux médecins, notamment les médecins généralistes, cette différence d'opinion est significative.

Dans chacun des trois groupes, plus d'un tiers des répondants rapportent avoir été consultés ou interrogés au moins une fois par des personnes EHS attribuant leurs troubles aux CEM. Cependant le nombre de cas est plus limité chez les préventeurs alors que 9 % des médecins généralistes ou du travail rapportent plus de dix cas. Néanmoins, le nombre médian de cas est similaire dans les trois groupes (deux cas). Seule une minorité de professionnels a envisagé un lien entre CEM et troubles rapportés par les EHS : 5,4 % des médecins généralistes, 10 % des préventeurs des risques professionnels et 13 % des médecins du travail.

Au cours des 12 derniers mois, les préventeurs des risques professionnels rapportent 62 cas, les médecins du travail 217 et les médecins généralistes 758.

Une part importante de ces professionnels considère qu'une relation causale entre une exposition aux CEM et les plaintes de santé dans les 12 mois précédents est plausible jusqu'à un certain degré : 37 % chez les préventeurs, 22 % chez les médecins du travail et 18 % chez les médecins généralistes (à noter que ces chiffres ne sont présentés dans aucun tableau ; la figure 1 de l'article montre bien des résultats dans ce sens mais les chiffres ne correspondent pas et ils sont encore plus forts). Les auteurs précisent que cette hypothèse est d'autant moins plausible que les professionnels se sentent bien informés sur le sujet CEM et santé.

Les symptômes décrits par les EHS et les sources incriminées sont comparables entre les trois groupes et similaires aux autres enquêtes :

- plaintes : maux de tête, fatigue, malaise, difficultés de concentration. À noter : au lieu des troubles du sommeil évoqués auprès des médecins (généralistes ou du travail), les EHS évoquent la perception des champs magnétiques auprès des préventeurs des risques professionnels ;
- sources incriminées : Wifi, station de base téléphonique, ordinateur, lignes électriques haute tension.

La manière d'approcher le problème par les différents professionnels diffère un peu : les préventeurs et les médecins du travail conseillent principalement de réduire l'exposition (42 % et 25 % respectivement) et donnent de l'information sur les CEM et la santé (36 % et 22 % respectivement). Les médecins généralistes orientent plutôt vers d'autres causes pour expliquer les problèmes de santé ou vers une meilleure acceptation des symptômes (« faire avec »).

Au global, cette nouvelle enquête confirme les éléments recueillis dans les enquêtes similaires conduites en France, en Suisse et en Autriche, notamment le manque d'information de ces professionnels de santé sur les CEM et la santé.

Au regard du manque de preuve scientifique de l'électrohypersensibilité et du niveau d'exposition qui pourrait provoquer les plaintes de santé rapportées, et face au sentiment des professionnels d'être mal informés sur les CEM et la santé, les auteurs proposent des campagnes d'informations ciblées qui permettraient d'assister ces derniers dans la prise en charge des sujets qui attribuent leurs symptômes aux CEM.

COMMENTAIRE

Cet article montre que de nombreux Hollandais, comme leurs semblables Suisses, Autrichiens ou Français, consultent pour des maux qu'ils pensent liés à une hypersensibilité personnelle aux champs électromagnétiques. Et malgré l'abondance des travaux qui démontrent le contraire, une solide minorité de professionnels de santé (médecins généralistes et ici médecins et hygiénistes du travail) jugent plausible cette relation. La majorité de ceux « qui y croient » s'estime d'ailleurs mal informés sur le sujet. Les auteurs de l'article recommandent donc des actions de formation. Pourquoi pas, mais le problème est-il réellement un manque d'information ? Un minimum de recherche effectuée avec un peu de bon sens et d'esprit critique suffit à se faire une idée du sujet. On pourrait s'attendre à ce que des professionnels qui ont à prendre en charge les plaintes et les souffrances de leurs patients se donnent la peine de s'informer. Par ailleurs, parmi les différents groupes étudiés, les plus nombreux à juger la relation plausible sont les praticiens formés aux « méthodes alternatives » et les hygiénistes du travail. Il n'est pas interdit de penser que les premiers ont une relation à la rationalité scientifique différente de celle de leurs confrères, et que les seconds sont victimes du fait bien connu que lorsqu'on sait se servir d'un marteau, tous les problèmes ressemblent à des clous. La question est donc moins le manque d'information que la sensibilité d'une partie minoritaire mais importante des professionnels de santé aux discours irrationnels, sensibilité qui les empêche d'accorder leur confiance aux résultats scientifiques les plus solides.

On sait hélas aujourd'hui qu'il est possible de combattre la vérité avec des « faits alternatifs », y compris dans des domaines autres que scientifiques.

Georges Salines

Publication analysée : Slottje O[1], van Moorselaar I, van Strien R, Vermeulen R, Kromhout H, Huss A. Electromagnetic hypersensitivity (EHS) in occupational and primary health care : a nation-wide survey among general practitioners, occupational physicians and hygienists in the Netherlands. *Int J Hyg Environ Health* 2017 ; 220 : 395-400.

doi: 10.1016/j.ijheh.2016.11.013.

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

IMPLICATION DES STRUCTURES CÉRÉBRALES SOUS-CORTICALES LORS D'UNE STIMULATION OLFACTIVE CHEZ DES SUJETS « HYPERSENSIBLES » AUX PRODUITS CHIMIQUES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

S'intéressant au syndrome de sensibilité aux produits chimiques (*multiple chemical sensitivity* – MCS), des chercheurs italiens ont tenté d'évaluer les changements métaboliques sous-corticaux liés à une stimulation olfactive chez des sujets sains et des sujets MCS, en utilisant une technique nouvellement validée.

En Occident, la prévalence des symptômes de sensibilité auto déclarée aux produits chimiques varie de 9 à 33% alors que les médecins rapportent une prévalence de la sensibilité chimique multiple (MCS) diagnostiquée beaucoup plus faible, de l'ordre de 0,5% à 6,3%.

Les personnes MCS réagissent habituellement à une large gamme de produits comme le pétrole, les parfums, les pesticides, et se plaignent de symptômes variés (maux de tête, fatigue, problèmes respiratoires, vertiges, nausées, troubles de l'odorat). L'étiologie du syndrome MCS reste sujette à de nombreux débats et diverses hypothèses ont été suggérées : une inflammation neurogène ou une rupture biochimique, une hyper-réactivité pathologique de neurones des zones olfactive et limbique du cerveau ou encore du système nerveux central (SNC), les réponses altérées du SNC étant supposées être parallèles à l'anxiété accrue, à l'évitement, au stress d'anticipation vis-à-vis d'une exposition à des produits chimiques. Cependant, les divergences entre les résultats d'études peuvent tout autant refléter des comportements intempestifs, qu'un engagement sensoriel spécifique de différentes régions du cerveau ou encore des écarts méthodologiques. De plus, il pourrait être utile de démêler les possibles interférences impliquant des voies olfactives neurales particulières avant d'atteindre le niveau cortical.

MÉTHODE

Ont été inclus dans l'étude les patients MCS admis au centre régional pour le diagnostic, la prévention, et le traitement de MCS à l'université Tor Vergataà Rome.

Les critères de « diagnostic » étaient : des symptômes nez-gorge-oreilles présents depuis au moins six mois ; des symptômes apparaissant en réponse à une exposition à au moins deux parmi 11 produits chimiques volatils ; une co-occurrence d'au moins un symptôme venant du SNC avec un symptôme d'un autre d'organe ; des symptômes provoquant un changement du mode de vie ; des symptômes apparaissant à l'exposition et diminuant ou cessant à la disparition de l'exposition ; des symptômes déclenchés à des niveaux d'exposition qui n'engendrent aucun symptôme chez les autres individus.

Les sujets témoins, sains (*healthy controls* – HC) étaient appariés sur l'âge et le sexe.

Étaient exclus du groupe MCS et du groupe HC les sujets ayant les pathologies suivantes : diabète, cancers, infection par le VIH, troubles neurologiques ou psychiatriques, chirurgie ou traumatisme ou radiation au cerveau, troubles qui pourraient développer un dysfonctionnement olfactif, etc.

Tous les sujets ont été soumis à une stimulation olfactive neutre (NC : masque facial contenant un aérosol avec 5 ml de chlorure de sodium) et à une stimulation olfactive pure (OC : solution de 1,5 ml de vanilline avec 5 ml de chlorure de sodium), les deux stimulations étant administrées de manière aléatoire avec un décalage d'un mois.

Dans les deux groupes, la performance olfactive (seuil d'odeur, discrimination d'odeur, identification d'odeur) a été évaluée au moment de l'inclusion dans l'étude. De plus, les sujets ont rempli un questionnaire pour évaluer les troubles olfactifs, l'intensité subjective et le désagrément subjectif de la perception olfactive, ainsi que le degré d'anxiété général.

L'activité du cerveau après stimulation olfactive a été examinée par PET scan.

Les différences de réponses ont été analysées par région sous-corticale.

RÉSULTATS

Parmi les 31 patients MCS initialement recrutés, seuls 26 ont finalement été inclus dans l'étude (20 femmes et six hommes - âge moyen : 46,7 ans). Le groupe témoin (HC) était constitué de 11 personnes (6 femmes et cinq hommes – âge moyen : 45,7 ans).

Un métabolisme diminué a été observé aussi bien chez les MCS que chez les HC dans le putamen bilatéral (ganglions de la base du cortex) et l'hippocampe après stimulation olfactive (OC) en comparaison à la stimulation neutre (NC). Inversement, le métabolisme était augmenté dans l'amygdale, le noyau caudé et le cortex olfactif après stimulation olfactive par rapport à la stimulation neutre, et ce, dans les deux groupes MCS et HC.

De plus, en comparaison des témoins, les sujets MCS avaient un métabolisme significativement plus élevé dans le cortex olfactif pendant la stimulation neutre.

L'article ne fait en revanche aucun commentaire sur les éventuels écarts de métabolisme entre témoins HC et sujets MCS pendant une réelle stimulation olfactive, et notamment ne mentionne pas si l'écart de métabolisme entre les deux groupes est diminué, conservé ou augmenté.

Si l'on rassemble les différentes données en un tableau (ci-dessous), on constate que les valeurs présentées, qui ne sont pas très explicites (notamment en termes d'unités), apparaissent globalement du même ordre de grandeur entre sujets MCS et sujets sains.

	Stimulation neutre		Stimulation olfactive	
	Sujets MCS	Sujets témoins	Sujets MCS	Sujets témoins
Amygdale gauche	0,77 ± 0,03	0,79 ± 0,05	0,87 ± 0,06	0,86 ± 0,05
Amygdale droite	0,76 ± 0,04	0,77 ± 0,05	0,87 ± 0,03	0,86 ± 0,05
Noyau caudé gauche	0,78 ± 0,06	0,81 ± 0,05	1,13 ± 0,07	1,14 ± 0,04
Noyau caudé droit	0,78 ± 0,05	0,80 ± 0,04	1,12 ± 0,05	1,13 ± 0,04
Cortex olfactif gauche	0,78 ± 0,04	0,76 ± 0,06	1,11 ± 0,05	1,11 ± 0,05
Cortex olfactif droit	0,77 ± 0,04	0,74 ± 0,06	1,10 ± 0,06	1,11 ± 0,05
Pallidum gauche	0,87 ± 0,03	0,87 ± 0,03	1,12 ± 0,04	1,14 ± 0,02
Pallidum droit	0,86 ± 0,04	0,86 ± 0,04	1,11 ± 0,05	1,13 ± 0,05
Putamen gauche	0,89 ± 0,04	0,90 ± 0,06	0,77 ± 0,05	0,79 ± 0,06
Putamen droit	0,88 ± 0,05	0,89 ± 0,06	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,06
Hippocampe gauche	0,93 ± 0,03	0,94 ± 0,05	0,75 ± 0,06	0,76 ± 0,05
Hippocampe droit	0,92 ± 0,04	0,94 ± 0,05	0,74 ± 0,04	0,75 ± 0,05

Les auteurs de l'article indiquent cependant, comme signalé plus haut, que le métabolisme serait significativement plus élevé dans le cortex bilatéral olfactif chez les sujets MCS que chez les sujets sains durant la stimulation neutre (voir les chiffres en gras). Durant la stimulation olfactive, aucun commentaire n'a été fait pour comparer les métabolismes des deux groupes MCS et témoins. Bien que nous ne disposions pas de tests appropriés, les chiffres présentés apparaissent très similaires sans différence significative.

Ces éléments auraient mérité d'être commentés.

Les questionnaires indiquent des scores significativement plus élevés chez les MCS en termes de troubles olfactifs, de seuils d'odorat, d'intensité subjective de perception et d'anxiété générale. Inversement, sur le désagrément subjectif de la perception d'odeurs les scores sont significativement plus élevés chez les témoins.

L'article fait également état de corrélations diverses entre le désagrément subjectif de la perception d'odeurs et l'activation de zones particulières du cerveau, différentes entre sujets MCS et témoins, pendant la stimulation olfactive :

corrélation positive entre désagrément subjectif de la perception d'odeurs et l'activation du putamen chez les sujets MCS ;

corrélation négative entre désagrément subjectif de la perception d'odeurs et l'activation bilatérale de l'amygdale et de l'hippocampe chez les sujets témoins.

Publication analysée : Alessandrini M[1], Micarelli A, Chiaravalloti A, *et al*. Involvement of sub-cortical brain structures during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity. *Brain Topogr* 2016; 29: 243-52.doi: 10.1007/s10548-015-0453-3

[1] Department of Clinical Sciences and Translational Medicine, Tor Vergta university, Rome, Italie.

MALADIE DE PARKINSON ET EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Plusieurs types d'expositions environnementales ont été associées à la maladie de Parkinson, mais les études épidémiologiques sont rarement cohérentes et les données disponibles concernent souvent des classes de produits ou des familles chimiques. Quelles substances spécifiques peuvent être raisonnablement incriminées ou innocentées au vu des données humaines et de laboratoire ? Quelles sont celles pour lesquelles il est nécessaire de continuer les recherches ?

La maladie de Parkinson, qui affecte des millions d'individus dans le monde, répond à un processus neurodégénératif plus étendu qu'on ne l'a décrit initialement. Il touche d'autres cellules que le petit contingent de neurones dopaminergiques du *locus niger*, ce qui engendre divers symptômes non-moteurs témoignant de l'atteinte des voies sérotoninergiques, adrénergiques et cholinergiques (troubles cognitifs, du sommeil, de l'odorat et du goût, dépression et dysautonomie neurovégétative affectant les systèmes digestif et urinaire notamment). Son étiologie demeure mystérieuse. L'hypothèse d'un agent infectieux, conventionnel ou non (de type prion), qui atteindrait le système nerveux central *via* le nerf olfactif et/ou le système nerveux entérique par voie orale, a été récemment formulée (hypothèse de Braak), mais cet agent pathogène reste à identifier. L'alternative est un scénario « coup double » (*dual-hit hypothesis*) d'interaction entre une prédisposition génétique et un facteur environnemental déclenchant un stress oxydant et une neuro-inflammation chronique avec dysfonction cellulaire multiple (mitochondriale, lysosomiale, protéique, etc.).

La description, dans les années 1980, de cas de parkinsonisme aigu chez des consommateurs d'un opioïde de synthèse a lancé la recherche sur les effets d'expositions aux produits chimiques. La substance responsable a été identifiée (méthylphényltétrahydropyridine [MPTP], accidentellement produit au cours de la fabrication de la drogue) et les premiers modèles animaux de la maladie de Parkinson ont été développés. Toutefois, contrairement au Parkinson idiopathique, le syndrome parkinsonien induit par le MPTP, qui détruit sélectivement les neurones dopaminergiques, se limite aux signes cardinaux de la maladie (bradykinésie, rigidité, tremblement de repos). Le suivi des cas a montré que la symptomatologie n'était pas évolutive et les analyses post-mortem du tissu cérébral n'ont pas retrouvé l'accumulation caractéristique d'alpha-synucléine (corps de Lewy).

Où en sont les connaissances après trente ans de recherche d'un agent environnemental étiologique ? À partir d'une revue de la littérature publiée jusqu'en avril 2016, focalisée sur les études cas-témoins ayant inclus au moins 50 cas exposés à une substance spécifique, cet article décrit le niveau de preuve actuel pour des pesticides, des métaux et les polychlorobiphényles (PCB).

FORTES ET FAIBLES PRÉSOMPTIONS

Même si toutes les études ne sont pas concordantes, la littérature épidémiologique indique assez fortement que l'exposition à la roténone, au paraquat et à certains pesticides organochlorés (en particulier la dieldrine et l'hexachlorocyclohexane [HCH]) augmente le risque de maladie de Parkinson.

Ces associations sont soutenues par les résultats d'études expérimentales dans des modèles animaux et/ou par les données d'études mécanistiques. Ainsi, bien qu'il s'agisse d'un pesticide « naturel » d'origine végétale, la roténone (principalement utilisée comme insecticide) entraîne une dysfonction mitochondriale (par inhibition du complexe I) à l'origine d'une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques centraux, et probablement aussi d'autres populations neuronales. L'herbicide paraquat, qui présente une analogie structurale avec le métabolite actif MPTP, est un inducteur de stress oxydant, comme la dieldrine qui altère également la fonction mitochondriale, mais de façon moins puissante que la roténone.

À l'opposé, les auteurs de cet article estiment que les preuves d'une association avec la maladie de Parkinson sont très faibles pour les deux métaux examinés : le fer et le manganèse. Les données chez l'homme sont rares et controversées pour le premier. En particulier, le doute persiste sur la signification (cause ou conséquence de la dégénérescence neuronale) des quantités élevées de fer mises en évidence dans le *locus niger* de sujets parkinsoniens. Quant aux syndromes parkinsoniens induits par une exposition importante au manganèse (ouvriers en métallurgie, dans la fabrication de batteries, patients sous nutrition parentérale à long terme, consommateurs de drogues synthétiques), il semblent clairement distincts de la maladie de Parkinson idiopathique.

BESOINS DE CONNAISSANCES

La littérature concernant les PCB est peu concluante et mériterait d'être étoffée. Bien que ces produits aient été bannis depuis plusieurs décennies, leur persistance dans l'environnement et leur bioaccumulation dans les tissus gras continuent de menacer la santé de certaines populations, en particulier dans les régions où la consommation de viande de mammifères marins est importante.

Les auteurs relèvent également la pauvreté des recherches relatives aux pyréthrinoïdes, alors que cette nouvelle classe d'insecticides est actuellement très employée, y compris pour des usages domestiques. Quelques travaux expérimentaux suggèrent leur toxicité indirecte sur les neurones dopaminergiques, mais derrière l'allégation que les pesticides en général sont associés à la maladie de Parkinson, les données humaines concernant spécifiquement les pyréthrinoïdes sont très limitées. Les études manquent aussi pour les composés organophosphorés, développés en substitution aux organochlorés retirés du marché, et connus pour leurs effets neurotoxiques aigus. Quelques-unes indiquent que le risque de maladie de Parkinson lié à l'exposition chronique aux organophosphorés est accru chez les porteurs d'un variant génétique de la paraoxonase 1 (enzyme de détoxication sérique), montrant l'intérêt de mieux explorer les interactions gènes-environnement, en particulier pour les pesticides. Par ailleurs, tenant compte de l'évolution des connaissances sur la maladie, les investigateurs devraient s'efforcer d'élargir la palette des effets examinés à la neurotransmission non-dopaminergique et aux symptômes parkinsoniens non-moteurs.

L'évaluation de l'exposition aux pesticides reste la difficulté majeure pour les études épidémiologiques. Les auteurs notent à ce titre l'émergence d'une nouvelle approche consistant à estimer l'exposition ambiante aux pesticides à partir de données fournies par des systèmes d'informations géographiques ou des satellites de télédétection. Le développement de ce type de méthode, ainsi que de la biosurveillance, et une meilleure traçabilité de l'utilisation des produits chimiques, permettraient de disposer de données d'exposition plus objectives que les éléments déclaratifs recueillis par questionnaires ou entretiens.

COMMENTAIRE

L'étude épidémiologique de l'association entre maladie de Parkinson et expositions environnementales pose au chercheur un double défi méthodologique, celui général de la mesure de l'exposition, et celui spécifique de l'évaluation des effets de la maladie et de la définition du cas.

Les développements rapides de la recherche clinique en neurosciences sur cette pathologie évolutive, encore incurable, qui mobilise simultanément de nombreuses disciplines (neurologie, neurochirurgie, neuroimagerie, psychiatrie, neurophysiologie, médecine physique et de réadaptation), laissent espérer des progrès dans la compréhension de son mécanisme et de son étiologie, et plus immédiatement des traitements symptomatiques plus précoces et efficaces. Il est aussi raisonnable d'envisager pour un futur proche des progrès dans le diagnostic précoce de cette maladie neurodégénérative et dans la définition plus précise et plus complète de son syndrome.

Jean Lesne

Publication analysée : Nandipati S[1], Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 881. doi: 10.3390/ijerph13090881

[1] Department of Neurosciences Movement Disorders Center, University of California, San Diego, États-Unis.

OBÉSITÉ ET FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Sylvaine Ronga-Pezeret

Service des Études médicales d'EDF
DASES Centre de santé de la Ville de Paris, Paris

L'obésité : un défi mondial de santé publique

L'humanité est confrontée à une vague d'obésité stimulant la recherche, même si les causes principales sont parfaitement identifiées. Endiguer cette épidémie demande des actions politiques courageuses dans de nombreux secteurs.

La définition de l'obésité est hybride. Elle se réfère à la « normalité » de la répartition et de la quantité de masse grasse corporelle, difficile à appréhender. La définition s'appuie donc sur un indicateur simple : l'indice de masse corporelle (IMC), rapport du poids corporel sur la taille exprimé en kg/m^2. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe dans la catégorie « obèse » les personnes dont l'IMC est supérieur à 30. L'IMC est indépendant de l'âge et du sexe chez l'adulte. Son évolution temporelle par sexe est connue chez les enfants, ce qui permet à l'OMS de classer comme obèses les enfants dont l'IMC est supérieur à deux écarts-types au-dessus de la médiane.

Cette définition comporte un second volet : cette « dysmorphie » du tissu adipeux doit entraîner des pathologies ou constituer un facteur de risque démontré de maladie, ce qui est le cas à l'échelle d'une population, puisque le seuil de 30 a été fixé sur les constats épidémiologiques. À l'échelon individuel, c'est au médecin de déterminer si l'IMC correspond bien à une masse grasse néfaste pour la santé.

Le praticien peut repérer les pathologies entraînées par l'obésité telles que ses conséquences psychosociales, des troubles musculosquelettiques, un syndrome d'apnée du sommeil, et il connait les effets thérapeutiques d'une alimentation équilibrée et de l'activité physique. L'épidémiologie a prouvé que l'obésité est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (MCV), de diabète non insulinodépendant et de cancer. Il est aussi démontré que l'obésité dans l'enfance entraîne un risque accru d'obésité, de décès prématuré et d'handicap à l'âge adulte. Ces enfants obèses avec une répartition androïde de la masse grasse sont aussi sujets à des troubles respiratoires, de l'hypertension artérielle, une résistance à l'insuline, une dégradation prématurée de leurs artères et des difficultés psychologiques.

D'où les alarmes réitérées de l'OMS qui s'est saisie de l'analyse publiée dans le *Lancet* en décembre 2017. À partir de 2 416 études portant sur 128,9 millions d'enfants, adolescents et adultes, cette étude décrit les tendances mondiales de l'obésité de 1975 à 2016. Les résultats sont effarants. En 40 ans, la prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial, 11 % des hommes et 15 % des femmes sont obèses. Le taux mondial d'obésité chez l'enfant et l'adolescent est passé de moins de 1 % en 1975 à 6 % chez les filles et presque 8 % chez les garçons en 2016. Les disparités régionales en taux et tendances sont spectaculaires. Cette épidémie d'obésité épargne l'Europe orientale et présente une stagnation récente dans les pays développés de langue anglaise ; en revanche, elle atteint des taux records dans certaines régions, plus de 30 % chez les filles à Nauru, une petite île du Pacifique, une augmentation de l'IMC de 1 kg/m^2 par décennie en Amérique centrale. Certes, la prévalence de l'insuffisance pondérale diminue, mais de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire sont désormais confrontés à une « double charge » de morbidité. Ils continuent à faire face aux maladies infectieuses et à la dénutrition et ils constatent une augmentation particulièrement rapide des taux d'obésité notamment en milieu urbain. Cette double face de la malnutrition est identifiée à l'échelon de pays, de communautés voire même de familles [1,2].

Face à de telles évolutions, les questions sont multiples

Quels liens entre obésité et dénutrition ? Quelle part accorder à la génétique ? Qu'est-ce qu'un environnement « obésogène » ? Quels en sont les déterminants principaux ? Quels sont les facteurs protecteurs ?

La conférence d'Helsinki a défini en 1994 la santé environnementale et donc ce qu'il faut entendre par environnement , il s'agit des « *aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement et qui concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures* ». Nous retiendrons cette définition large de l'environnement particulièrement appropriée à la thématique.

Quelle part de l'inné dans l'obésité ?

Les études familiales chez les jumeaux et les enfants adoptés ont révélé une composante héréditaire à l'obésité, elle reste, cependant, modérée. L'obésité peut aussi être l'un des signes de maladies génétiques rares, comme le syndrome de Prader-Willy qui est dû à un défaut d'expression de gènes du chromosome 15. Pour l'obésité dite commune, les études de type GWAS (Genome Wide Association Studies) ont identifié plus de 300 polymorphismes mononucléotidiques[1] associés à une masse grasse corporelle anormale. Cette susceptibilité génétique, en favorisant la dérégulation des prises alimentaires pourrait expliquer les différences d'IMC au sein de populations soumises à un même environnement [3].

Quels sont les facteurs environnementaux et comment agissent-ils ?

L'environnement pourrait modifier le mode d'expression des gènes via des mécanismes épigénétiques. Ainsi, les preuves s'accumulent aussi bien en épidémiologie qu'en toxicologie pour mettre en relation le statut nutritionnel périnatal de la mère et le risque futur d'obésité et de diabète de l'enfant, et ce, depuis les constats transgénérationnels qui ont suivi la famine de 1944 aux Pays-Bas. Les études de type EWAS (Epigenome Wide Association Studies) contribuent à l'explication épigénétique de ces phénomènes sans pour le moment être capable de bien distinguer causes et conséquences [4].

Les modèles animaux, bien que précieux, ne peuvent rendre compte à eux seuls de la complexité de l'alimentation humaine. S'alimenter est un acte éminemment culturel, socialement déterminé et sous influence du psychisme. La place de la symbolique alimentaire dans les comportements, apports de la sociologie et de la psychologie est insuffisamment intégrée dans les recherches sur l'obésité selon E. Bertin [5] alors que le marketing et la publicité via les écrans sont experts pour manipuler l'hédonisme et les représentations liées à l'alimentation. Quand la multiplication des écrans, l'urbanisation et la motorisation des déplacements réduisent l'activité physique, altèrent les traditions culinaires et que s'y ajoute le manque d'attractivité et d'accessibilité d'une alimentation saine, la santé en pâtit, l'évolution de IMC constituant l'un des indicateurs de cette détérioration. De plus, ces modes de vie « obésogènes » sont dépendants du statut socioéconomique. La dernière étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques réalisée, à partir des enquêtes périnatales de 1995 à 2016 en France métropolitaine, le confirme : « *le statut pondéral des enfants et adolescent est marqué par un gradient social* » [6]. La remarquable synthèse d'E. Herrscher sur les apports de la préhistoire et de l'archéologie, montre comment les paramètres alimentaires et sanitaires ont toujours été intimement liés aux déterminants socioculturels [7].

1 Dans deux génomes humains tirés au hasard, 99,9 % de la séquence d'ADN est identique. Les 0,1 % restants contiennent des variations de séquence dont le type le plus commun est le SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases. Ces variations sont associées à de la diversité entre populations ou individus, une différence de sensibilité à des maladies et la réponse individuelle aux médicaments. http ://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/polymorphisme/snp.html

Parallèlement de nombreux aliments disponibles sont supplémentés dans un but de conservation, d'amélioration organoleptique, voire de santé. Ils contiennent aussi des mélanges non intentionnels issus de multiples sources : environnement, procédés de préparation, traitements vétérinaires et phytosanitaires, contenants. Or, certaines de ces substances se sont révélées obésogènes sur des modèles animaux à doses élevées. Le mode d'action de type perturbation endocrinienne est particulièrement mis en cause ainsi que les périodes de vulnérabilité de la vie intra utéro et de l'enfance. Les effets de mélanges à faibles doses sont également l'objet d'études. Les mécanismes toxicologiques à l'origine de ces propriétés obésogènes ne peuvent toutefois être attribués à un seul mode d'action, fût-il complexe et multiple, surtout que l'homéostasie du poids reste un sujet en cours d'exploration [8].

Les produits bruts issus le plus souvent d'une agriculture productiviste sont aussi de plus en plus transformés. L'influence de la préparation industrielle des glucides est connue depuis longtemps, certains riz précuits et la purée instantanée se comportant comme des sucres dits rapides (index glycémiques élevés) contrairement aux produits bruts moins remaniés. Des études récentes ont montré que le mode d'émulsion des graisses a une influence sur la cinétique d'absorption des lipides, voire sur des phénomènes inflammatoires observés chez certains obèses et son interaction avec le microbiote intestinal. Notons qu'un impact pro- ou anti-inflammatoire de stabilisateurs d'émulsion (agents tensioactifs) utilisés en formulation alimentaire a également été mis en évidence chez la souris [9].

Le microbiote intestinal est aussi l'objet de l'attention des chercheurs depuis que des expérimentations de transfert de flore de souris obèses à des souris non obèses ont causé une inflation de leur masse grasse. Les facteurs qui l'influencent, comme le régime alimentaire, sont de mieux en mieux connus, ainsi que ses fonctions métaboliques. Ce nouveau continent cellulaire, dont on découvre la richesse grâce à la biologie moléculaire, se constitue dès la naissance et évolue au cours de l'enfance. Une synthèse récente de la revue *Prescrire* a fait le point sur le lien entre prises d'antibiotiques dans l'enfance et obésité à l'âge adulte ; rien de prouvé à ce stade mais l'hypothèse causale « microbiote » est plausible en dépit d'études divergentes chez l'homme [10]. Rappelons que de nombreux médicaments, et ce parmi les plus utilisés, ont des effets sur la masse grasse indépendamment de toute action antibiotique.

Les fruits en revanche sont de remarquables antiobésogènes. Pourtant, ils recèlent des teneurs élevées en sucres simples, connus pour favoriser l'obésité quand ils sont ajoutés à des aliments ; de plus, ils contiennent des traces de traitements phytosanitaires. Cette action bénéfique passe-t-elle par les modes de vie liés ? L'équilibre nutritionnel engendré ? Leurs teneurs en fibres ? En micronutriments ? Le microbiote ? La réponse pourrait ressembler à une intrication de cercles vertueux.

Qu'en conclure ?

Ces questionnements et recherches, potentiellement utiles en termes de prévention et de prise en charge de l'obésité, ne doivent pas occulter les faits. L'OMS est catégorique : les causes de cette épidémie d'obésité sont d'une part « la consommation d'aliments très caloriques riches en lipides », d'autre part le « manque d'activité physique en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante ». L'OMS fustige « une absence de politiques dans certains secteurs, comme la santé, l'agriculture, les transports, l'urbanisme, l'environnement, la transformation des aliments, la distribution, le marketing et l'éducation ». Elle demande de favoriser les comportements sains, à savoir :

- limiter l'apport énergétique provenant de la consommation des lipides totaux et de sucres ;
- consommer davantage de fruits et légumes, de légumineuses, de céréales complètes et de fruits à coque ;
- avoir une activité physique régulière.

Et bien sûr de lutter contre les autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et de cancer, tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, une consommation excessive de sel, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète.

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

Références

1. Site de l'Organisation mondiale de la santé. Rubrique « Thème de santé ». Obésité. http ://www.who.int/topics/obesity/fr/
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) correspondance to Pr Ezzati M. Worldwide trends in body-mass index, underweight, and obesity from 1975 to 2016 : a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017 ; 390 ; 2627-42.
3. Goodarzi MO. Genetics of obesity : what genetic association studies have taught about the biology of obesity and its complications? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 ; 6 : 223-36.
4. Van Dijk SJ, tellam RL, Morison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Lin Epigenetics* 2015 ; 7 :66.
5. Bertin E, Ostermann G. Comportement alimentaire et obésité : place de la symbolique alimentaire *Cahiers de nutrition et de diététique* 2017 ; 52 : 122-8.
6. Moisy M. Poids à la naissance et origine sociale : qui sont les enfants les plus exposés au surpoids et à l'obésité, Études et résultats, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2017 ; 1045.
7. Herrscher E. Déterminants socio-culturels collectifs et individuels à l'épreuve du temps : impact sur l'alimentation et la santé. *Cahiers de nutrition et de diététique* 2017 ; 52 : 312-9.
8. Muscogiuri G, Barrea L, laudisio D, Savastano S, Colao A. Obesogenic endocrine disruptors and obesity : myths and truths. *Arch Toxicol* 2017 ; 91 : 3469-75.
9. Michalski MC, Vors C, Lecomte M, Laugerette F. Impacts métaboliques et inflammatoires des matières grasses émulsionnées. *Cahiers de nutrition et de diététique* 2017 ; 52 : 244-56.
10. Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction. Antibiotiques dans la petite enfance : un facteur d'obésité ? *Prescrire* 2017 ; 410 : 912-4.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET OBÉSITÉ : OÙ EN EST-ON ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Deux articles consacrés aux perturbateurs endocriniens « obésogènes » retracent leur histoire récente et font le point des connaissances, dégageant l'essentiel d'une littérature expérimentale nouvelle mais déjà riche. S'accordant sur les lacunes dans la compréhension du lien entre l'exposition à ces xénobiotiques et l'épidémie d'obésité, les auteurs conviennent également que ce lien est suffisamment plausible pour engager à l'action.

Le tournant du XXIe siècle a été marqué par l'émergence puis l'essor rapide du concept de « perturbation endocrinienne », enraciné dans la biologie de la faune et la sphère reproductive (fertilité, phénotype sexuel, comportement reproducteur), popularisé par sa mise en cause dans le déclin de la qualité du sperme chez l'homme, puis étendu à d'autres sphères gouvernées par l'action hormonale. Simultanément, le tissu adipeux passait de compartiment de stockage passif à tissu sécrétoire avec l'identification de la première adipokine (la leptine, appelée « hormone de la satiété »), pour devenir un organe endocrine à part entière avec les découvertes successives montrant notamment son rôle dans la sensibilité à l'insuline et l'état d'inflammation de l'organisme. L'hypothèse d'une contribution de l'environnement chimique à l'inquiétante augmentation de la prévalence de l'obésité était ainsi soutenue par la notion que le tissu adipeux pouvait être la cible de molécules capables d'interférer avec l'activité hormonale, et pas seulement un site de stockage préférentiel pour des perturbateurs endocriniens (PE) lipophiles. Un sous-groupe de PE « obésogènes » (diabétogènes/perturbateurs métaboliques) a alors été distingué, répondant, sur la base des données d'études



expérimentales, à la définition de xénobiotiques capables de promouvoir l'adiposité par une action sur l'adipogenèse (altération de la programmation cellulaire favorisant le recrutement et la différenciation de cellules souches mésenchymateuses en adipocytes), et/ou sur la balance énergétique (altération de l'homéostasie du tissu adipeux le rendant dysfonctionnel) et le contrôle neuroendocrinien de l'appétit/satiété.

IRRUPTION DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Une troisième évolution conceptuelle majeure occupe une place importante dans ce tableau : l'épigénétique qui fait le lien entre les expositions environnementales et l'activité des gènes et peut expliquer la discordance phénotypique (concernant notamment l'obésité et les maladies métaboliques associées) entre jumeaux monozygotes soumis à des influences environnementales différentes. Des processus transcriptionnels (activation de certains gènes et répression d'autres) expliqueraient ainsi l'orientation préférentielle des cellules mésenchymateuses vers la lignée adipocytaire plutôt qu'osseuse ou cartilagineuse. L'épigénétique fournit également la clé de compréhension des effets transgénérationnels des PE. La recherche à ce sujet indique le caractère héritable de la méthylation de l'ADN, qui échapperait à la reprogrammation épigénétique des cellules germinales, contrairement à d'autres modifications de la machinerie transcriptionnelle comme l'acétylation ou la phosphorylation des histones.

Outre la capacité à induire des modifications épigénétiques stables et transmissibles, la fenêtre d'exposition détermine les conséquences potentielles de l'exposition à un obésogène. Des études chez la souris indiquent ainsi qu'une exposition *in utero* induit une hyperplasie permanente du tissu adipeux. Un régime gras appliqué à ces souris devenues adultes n'entraîne plus qu'une hypertrophie des cellules adipeuses

pré-existantes, sauf pour le tissu adipeux périgonadique qui conserve la capacité de s'étendre par hyperplasie. Chez l'homme, la petite enfance et la puberté sont également des périodes critiques pour l'acquisition de la masse grasse. Si, à ce moment là, l'exposition à un obésogène entraînait une augmentation définitive du nombre d'adipocytes, alors, pour le reste de la vie, les effets du régime amaigrissant le plus sévère ou de l'activité physique la plus intense se limiteraient à diminuer leur taille. D'un point de vue évolutionniste, il est peu probable qu'un adipocyte « vidé » entre automatiquement en apoptose ; ces cellules appellent au contraire à être remplies en diminuant leur sécrétion de leptine.

PREUVES MÉCANISTIQUES

Les mécanismes potentiels sous-tendant les effets obésogènes d'un xénobiotique apparaissent à la fois nombreux en termes de voies de signalisation et de cibles cellulaires et très variables d'une substance à l'autre, comme le montre la revue des études plus ou moins étoffées concernant le diéthylstilbestrol, le bisphénol A (BPA), les phytoestrogènes d'origine naturelle, les phtalates, les pesticides organochlorés et organophosphorés, les polychlorobiphényles, les composés perfluorés et les polluants atmosphériques.

À ce jour, les seuls composés dont le mécanisme d'action moléculaire a pu être clairement délimité sont les organoétains dont le tributylétain (TBT) utilisé à partir des années 1960 comme biocide dans les peintures antifouling (destinées à empêcher le dépôt d'organismes aquatiques sur la coque des navires) et aujourd'hui interdit. Le TBT possède une affinité pour le récepteur nucléaire PPARγ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), considéré comme un acteur majeur du développement et du métabolisme adipocytaire, ainsi que pour RXR (*retinoid X receptor*) dont l'activité expliquerait jusqu'à 26 % de la variation de l'adiposité chez l'enfant. Ces deux facteurs de transcription liés et co-activés par le TBT forment un hétérodimère qui promeut la différenciation adipocytaire et le stockage lipidique. Pour d'autres PE comme le BPA, l'effet adipogène résulterait d'une multiplicité d'actions sur les voies de signalisation des estrogènes (les adipocytes exprimant des récepteurs aux estrogènes), ainsi que sur les médiateurs inflammatoires et PPARγ notamment.

COMPOSER AVEC L'INCERTITUDE

À la complexité des mécanismes d'action possibles s'ajoutent celles des courbes dose-réponse non monotones et de la co-exposition à un mélange de substances. Pour environ 800 d'entre elles retrouvées dans des produits d'utilisation courante, des effets perturbateurs endocriniens ont été mis en évidence à la fois sur la faune sauvage et chez l'homme. Une relation causale entre l'exposition à une substance donnée et un effet sanitaire spécifique pourrait ne jamais être établie avec suffisamment de certitude chez l'homme.

Les effets obésogènes des PE doivent être considérés comme l'un des éléments d'un scénario mêlant la génétique, l'épigénétique et des facteurs environnementaux incluant l'alimentation, les habitudes de vie, la pollution de l'air et le microbiote intestinal. Scénario qui se déroule sur une vie entière. Les effets d'une exposition précoce à des obésogènes sont ainsi susceptibles de varier considérablement selon l'exposition chronique auquel l'individu sera soumis, qui dépend notamment du stockage des PE lipophiles dans sa masse grasse.

Étant donné le coût sanitaire et économique de l'obésité et des maladies associées, ces deux articles de revue appellent à la mobilisation du milieu scientifique pour accroître la somme des connaissances. Les auteurs du premier s'arrêtent à l'intérêt d'un meilleur contrôle des PE, tandis que ceux du second plaident pour l'application du principe de précaution sans attendre le seuil qui déclencherait des décisions d'interdiction ou de restriction de substances particulières. Ils engagent en particulier les médecins à fournir aux femmes enceintes ou désireuses de l'être des conseils concernant leur alimentation (préférer les fruits, légumes et céréales « bio ») et leurs soins corporels (éviter l'utilisation de cosmétiques et produits d'hygiène contenant des phtalates ou des parabènes).

Publication analysée : Nappi F[1], Barrea L, Di Somma C, *et al*. Endocrine aspects of environmental "obesogen" pollutants. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13.pii:E765.doi: 10.3390/ijerph13080765

[1] I.O.S. & COLEMAN Srl, Naples, Italie.

Publication analysée : Janesick A[2], Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 559-65. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.182

[2] Department of Developmental and Cell Biology, University of California, Irvine, États-Unis.

IMPACT DE L'AMAIGRISSEMENT SUR LES CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Mobilisant les polluants organiques persistants stockés dans le tissu adipeux, l'amaigrissement entraîne une élévation de leurs concentrations plasmatiques. En quelle proportion ? Pour combien de temps ? Et quelles peuvent en être les conséquences sanitaires ? Tirant des ébauches de réponses de la littérature existante, les auteurs de cet article soulignent d'importants besoins de connaissance, concernant en particulier les femmes qui perdent du poids avant une grossesse.

Résistants aux processus de dégradation naturels, les polluants organiques persistants (POP) tendent à s'accumuler dans l'environnement et dans les organismes vivants, le degré de contamination augmentant avec le niveau de l'espèce dans la chaîne alimentaire. La plupart des POP étant lipophiles et stockés dans les organes et tissus riches en lipides, ils sont remis en circulation quand la masse grasse fond.

Appuyé sur une revue de la littérature, cet article discute de l'importance du phénomène de relargage des POP induit par l'amaigrissement, à l'heure où une population croissante de sujets obèses nécessite une prise en charge.

PUBLICATIONS CONSULTÉES

Après une recherche dans les bases de données Medline, Embase, PubMed et Web of Science (articles en anglais publiés jusqu'au 7 avril 2016), les auteurs ont sélectionné 17 études provenant d'Europe (Belgique, Finlande, France, République tchèque, Suède) et d'Amérique du Nord, incluant une population totale de 2 061 sujets. Le sexe des participants n'était pas précisé dans deux petites études, la population restante (n = 1 988) comportant 60 % de femmes.

Quatorze études documentaient l'évolution des concentrations plasmatiques de diverses substances (familles des organochlorés [OC], des polychlorobiphényles [PCB], des polybromodiphényléthers [PBDE] et des composés perfluorés [PFC]) chez des sujets en surpoids variables et diversement traités (restriction calorique, activité physique, chirurgie bariatrique, fenfluramine). Le suivi était relativement bref (trois à six mois) dans six d'entre elles et d'au moins un an dans les huit autres. L'amaigrissement était mesuré en kilos de poids corporel perdus dans dix études, les quatre autres présentant des résultats sous forme de pourcentage de poids perdu ou de diminution de l'indice de masse corporelle. Enfin, trois études de type rétrospectif fournissaient des données de biosurveillance chez des sujets rapportant une perte de poids autodéclarée.

Ces publications indiquent que l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques de tous les groupes chimiques, à l'exception des PFC, ce qui peut s'expliquer par leur caractère à la fois hydrophobe et lipophobe qui leur confère une affinité pour les protéines plasmatiques et hépatiques, alors que les POP lipophiles sont stockés dans le tissu adipeux. Toutefois, une seule étude avait mesuré ces substances avant et un an après une intervention de chirurgie bariatrique, chez 105 patients souffrant d'obésité morbide, qui avaient perdu en moyenne 31,7 kg.

ESTIMATION QUANTITATIVE

Cinq des dix études ayant mesuré la perte de poids en kilos, incluant au moins 16 participants et qui présentaient toutes les données nécessaires, ont pu être conservées pour établir la relation entre la diminution du poids et l'augmentation des concentrations sériques de 17 POP (neuf congénères PCB et huit OC). Les données combinées indiquent que les concen-

trations augmentent proportionnellement au poids perdu, de 2 à 4 % par kilo selon les polluants.

Les auteurs recommandent de considérer que cette estimation est fondée sur un échantillon de population limité (les cinq études incluaient au total 270 participants avec une plage de perte de poids moyenne de 4,4 à 22 kg) et peu diversifié (quatre études étaient canadiennes). Par ailleurs, les concentrations de POP étaient ajustées sur celles des lipides plasmatiques dans trois études seulement, et une seule spécifiait que les échantillons sanguins avaient été prélevés chez des sujets à jeun.

IMPLICATIONS POUR LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

La possibilité que l'augmentation des niveaux de POP entraîne des effets sanitaires délétères (qu'il reste à établir) conduit les investigateurs de l'une des cinq études à suggérer de modérer l'objectif de perte de poids. Considérant l'activité potentiellement perturbatrice endocrinienne, métabolique ou adipogène de bon nombre de POP, certains estiment que leur mobilisation peut contrarier le traitement de l'obésité, en diminuant l'ampleur des bénéfices attendus ou en retardant les améliorations métaboliques. Si l'élévation des concentrations plasmatiques de POP n'est pas d'ordre à remettre en cause les bénéfices sanitaires majeurs à long terme de l'amaigrissement, cet élément doit être pris en compte.

La vulnérabilité des fœtus et des nourrissons constitue une préoccupation spécifique, étant donné l'importante proportion des femmes en âge de procréer dans la population prise en charge pour obésité. Face aux bénéfices obstétricaux de la perte de poids (diminution de l'incidence du diabète gestationnel, de l'hypertension artérielle gravidique et de la macrosomie fœtale notamment), il serait nécessaire d'étudier les risques pour la santé de l'enfant d'une exposition majorée aux POP, *in utero*, puis *via* l'allaitement. La question se pose tout particulièrement pour la chirurgie bariatrique pour obésité morbide, qui entraîne une diminution rapide et massive du poids corporel allant jusqu'à 40 %. Les données disponibles permettent d'estimer entre 150 à 400 % l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique totale des POP.

L'amélioration des connaissances nécessite la réalisation d'études longitudinales de bonne qualité, incluant un nombre suffisant de participants, permettant de caractériser l'évolution des concentrations à long terme et d'explorer la signification clinique de leur augmentation.

COMMENTAIRE

La question de l'importance pour la santé des augmentations de mélanges de polluants organiques persistants (POP) documentées dans cet article fait partie des préoccupations de projets de recherche en cours, tels qu'Euromix (http://www.euromixproject.eu).

Dans Euromix, cette question est abordée de façon prédictive, en intégrant la pharmacocinétique (qui étudie le devenir des substances dans le corps) et la modélisation des *adverse outcome pathways* (AOP) [1], qui permet de relier expositions internes et effets pathologiques, tels que la stéatose hépatique ou la perturbation des cycles hormonaux. Il existe des modèles pharmacocinétiques physiologiques capables de prédire l'accumulation et la mobilisation des POP chez l'humain ([2] par exemple). La modélisation quantitative des AOP est plus en retard, mais progresse à grands pas dans le cadre d'Euromix et d'autres projets européens tels que EU-ToxRisk (http://www.eu-toxrisk.eu). Nous devrions pouvoir obtenir rapidement une réponse au moins partielle au problème posé, en tout cas une réponse qui permette d'évaluer raisonnablement les risques et les bénéfices des réductions de la masse corporelle adipeuse. Une attitude de précaution qui ne demande guère de réflexion, consiste à éviter en premier lieu la prise de poids excessive…

Frédéric Bois

Publication analysée : Jansen A[1], Lyche JL, Polder A, Aaseth J, Skaug MA. Increased blood levels of persistant organic pollutants (POP) in obese individuals affter weight loss. A review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2017 ; 20 : 22-37.

doi: 10.1080/10937404.2016.1246391

[1] Center for Morbid Obesity, department of Surgery, Innlandet Hospital Trust, Gjovik, Norvège

EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$ ET GLYCÉMIE DANS UNE POPULATION ÂGÉE NON DIABÉTIQUE : ASSOCIATION ET MÉDIATION ÉPIGÉNÉTIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Dans cette population d'hommes âgés non diabétiques, l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée au niveau de la glycémie à jeun et au risque d'une valeur dans la fourchette « pré-diabétique ». Cette association apparaît en partie médiée par l'augmentation du niveau d'expression d'un gène de l'inflammation induite par l'exposition.

Si la pollution particulaire a récemment été identifiée comme un facteur de risque possible de diabète, cette étude est la première à décrire la relation entre l'exposition aux particules fines ($PM_{2,5}$) et la glycémie dans une population non diabétique (glycémie à jeun < 126 mg/dL). Son autre intérêt notable est d'offrir un éclairage mécanistique sur l'association observée.

HYPOTHÈSES DE TRAVAIL

La première hypothèse examinée était celle d'une association entre l'exposition à des niveaux élevés de $PM_{2,5}$ et l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ), définie par une glycémie comprise entre 100 et 125 mg/dL, prédictrice du risque de diabète mais aussi de maladies cardiovasculaires et de démence selon certaines études. La seconde hypothèse était celle d'une surexpression de gènes de l'inflammation due à des modifications épigénétiques (niveau de méthylation de l'ADN) induites par l'exposition. Divers travaux indiquent en effet le rôle pivôt de l'inflammation, à la fois dans la physiopathologie du diabète et dans la toxicité des particules atmosphériques.

En accord avec les données de la littérature, quatre gènes impliqués dans les processus inflammatoires ont été sélectionnés : IFN-γ et IL-6 (codant pour des cytokines, respectivement l'interféron de type II et l'interleukine 6), ICAM-1 (glycoprotéine d'adhésion intercellulaire) et TLR-2 (protéine trans-membranaire). Pour considérer que leur niveau de méthylation (déterminé ici dans l'ADN de leucocytes circulants) pouvait être un facteur intermédiaire dans la relation entre l'exposition et l'effet, il devait être associé, en amont au niveau des $PM_{2,5}$, et en aval à celui de la glycémie.

POPULATION INCLUSE

L'étude a été conduite dans une sous-population de la *Normative Aging Study*, cohorte masculine de vétérans américains (principalement de la seconde guerre mondiale et de la guerre de Corée) résidant dans la région de Boston. La cohorte a été établie en 1963 avec un suivi individuel tous les 3 à 5 ans (questionnaire de santé, examen clinique, prélèvement d'un échantillon sanguin à jeun). L'exposition résidentielle aux $PM_{2,5}$ a commencé à être estimée à partir de l'année 2000 à l'aide d'un modèle hybride alimenté par des données satellitaires (épaisseur optique de l'aérosol déterminée quotidiennement à une résolution spatiale de 10 × 10 km par le radiomètre multispectral MODIS) et des données de mesure au sol (concentration journalière des $PM_{2,5}$ fournie par 26 stations de surveillance et variables météorologiques).

La relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$, le niveau de méthylation des quatre gènes sélectionnés et la glycémie a été examinée dans une population de 551 participants non diabétiques au départ (année 2000) réunissant toutes les informations nécessaires. L'âge moyen était de 73,3 ans et la prévalence de l'HMJ était de 18 %. Plusieurs observations successives ont pu être recueillies pour 365 sujets ayant participé à une (n = 163) ou au moins deux (n = 202) autres visites de suivi jusqu'en 2011, parmi lesquels 52 ont été diagnostiqués diabétiques (la dernière observation retenue était alors celle de la visite précédant le diagnostic). Les analyses portent sur un nombre total de 1 152 observations.



EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$ ET GLYCÉMIE

L'effet à court et moyen termes de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur la glycémie a été estimé en considérant trois périodes d'exposition précédant le jour de la mesure : la veille, la semaine (moyenne des concentrations journalières des sept jours précédents) et le mois (moyenne des 28 jours). Le modèle statistique tenait compte des corrélations entre les observations réalisées à plusieurs reprises chez un même sujet et était ajusté pour l'âge, l'indice de masse corporelle, l'origine ethnique, le niveau d'activité physique, la consommation d'alcool et de tabac, le niveau d'études, les traitements par statines, la température et la saisonnalité.

L'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau des $PM_{2,5}$ est associée à une élévation de la glycémie aux trois intervalles de temps considérés : + 0,57 mg/dL (IC_{95} = 0,02-1,11 ; p = 0,04), 1,02 mg/dL (0,41-1,63 ; p = 0,001) et 0,89 mg/dL (0,32-1,47 ; p = 0,003) respectivement pour une augmentation d'un IIQ des concentrations du jour précédant la mesure (+ 5,73 µg/m³), des sept jours (4,28 µg/m³) et des 28 jours (3,09 µg/m³) précédents. Dans une analyse catégorielle, ces mêmes incréments du niveau des $PM_{2,5}$ se traduisent respectivement par une augmentation du risque d'HMJ de 13 % (OR = 1,13 [0,97-1,33]), 27 % (OR = 1,27 [1,06-1,52]) et 32 % (OR = 1,32 [1,10-1,58]).

MÉDIATION ÉPIGÉNÉTIQUE

Des quatre gènes candidats, seul ICAM-1 présente un degré de méthylation associé à la fois au niveau des $PM_{2,5}$ et à celui de la glycémie, ces deux associations étant négatives et formant un ensemble biologiquement plausible pour une action sur la régulation glycémique.

L'exposition aux $PM_{2,5}$ entraînerait ainsi une déméthylation d'ICAM-1 dont l'effet attendu est une régulation à la hausse de son expression, la méthylation de l'ADN rendant généralement un gène silencieux. La glycoprotéine ICAM-1 est responsable de l'adhésion des leucocytes circulants aux

cellules endothéliales, première étape de leur transmigration vers le tissu cible. Dans le cas du tissu adipeux, un lien a été établi entre l'inflammation chronique à bas bruit et la résistance à l'insuline. Alternativement, une inflammation du pancréas pourrait affecter la sécrétion d'insuline.

Les résultats d'une analyse de médiation indiquent que, sur la fenêtre temporelle la plus longue prise en compte (28 jours), la diminution de la méthylation d'ICAM-1 associée à l'augmentation de l'exposition aux $PM_{2,5}$ pourrait expliquer 9 % de l'effet observé sur la glycémie. Des analyses de sensibilité (exclusion des fumeurs, des participants avec une élévation de la protéine C-réactive témoignant d'une inflammation aiguë, ajustements supplémentaires sur les apports alimentaires en termes de calories et d'indice glycémique) aboutissent à un résultat voisin : proportion de l'association entre les $PM_{2,5}$ et la glycémie médiée par la méthylation d'ICAM-1 égale à 10 %.

Des modifications épigénétiques d'autre nature que la méthylation de l'ADN (qui n'est pas la seule à contrôler le niveau d'expression génique) et/ou touchant d'autres gènes que les quatre étudiés ici pourraient contribuer à expliquer l'effet de la pollution particulaire sur la glycémie. Des travaux de type « étude d'association pan-épigénomique » sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure des altérations épigénétiques peuvent médier les effets d'expositions environnementales sur le métabolisme glucidique.

Publication analysée : Peng C[1], Bind MC, Colicino E, *et al*. Particulate air pollution and fasting blood glucose in nondiabetic individuals: associations and epigenetic mediation in the Normative Aging Study, 2000-2011. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1715-21.

doi.org/10.1289/EHP183

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

POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS ET MARQUEURS DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE CHEZ DES ENFANTS DE 7 À 9 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Cette étude chez des enfants coréens alimente l'hypothèse d'un rôle de l'exposition à des polluants organiques persistants sur le risque de développer un diabète de type 2. Elle identifie la diminution de la capacité du pancréas à sécréter de l'insuline comme un mécanisme d'action potentiel à explorer plus avant.

Dans le cadre des investigations concernant les effets potentiels des perturbateurs endocriniens, quelques études récentes indiquent que le risque de diabète de type 2 est majoré par l'exposition à des polluants organiques persistants (POP) comme les polychlorobiphényles (PCB) et des pesticides organochlorés (OC) toujours présents dans l'environnement et l'alimentation après des décennies d'interdiction ou de restriction d'utilisation. Les mécanismes sous-jacents, encore imparfaitement connus, incluraient des perturbations de la sécrétion d'insuline et/ou de la sensibilité périphérique à l'insuline.

Les travaux épidémiologiques menés jusqu'à présent concernent des adultes à l'exception d'une étude transversale dans une population d'enfants sains âgés de 8 à 10 ans au Danemark, qui a montré une association inverse entre la concentration plasmatique des PCB totaux et celle de l'insuline, sans variation notable de la glycémie. Les marqueurs de la fonction endocrine du pancréas et de l'insulinorésistance (indices HOMA pour « *homeostatic model assessment* », respectivement « *of beta-cell function* » [HOMA-β] et « *of insulin resistance* » [HOMA-IR]) évoluaient dans le même sens que l'insuline, suggérant que les PCB ne diminuent pas la sensibilité à cette hormone, mais sont plutôt toxiques pour les cellules bêta du pancréas. Cette deuxième investigation chez des enfants participe à étoffer les connaissances sur le rôle d'expositions précoces à des substances perturbant le métabolisme dans le développement ultérieur d'un diabète.

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

L'étude a été réalisée par des chercheurs de l'*Ewha Womans University*, à Séoul (Corée). Sa population provient d'une cohorte de naissances (*Ewha Birth & Growth Study*) qui a été constituée de 2001 à 2006 par le recrutement de 940 femmes enceintes à 24-28 semaines de grossesse. Entre 2010 et 2012, 330 enfants avaient atteint l'âge de 7 à 9 ans. Un échantillon de sang à jeun permettant de mesurer la glycémie, l'insulinémie, ainsi que les concentrations sériques de 51 POP (19 OC et 32 congénères PCB) a pu être prélevé chez 214 d'entre eux. Les indices HOMA ont été calculés comme suit : HOMA-ß = 360 × insulinémie (mU/mL) ÷ (glycémie [mg/dL] - 63) ; et HOMA-IR = insulinémie x glycémie ÷ 405.

Pour chacune des deux familles, les concentrations individuelles de tous leurs représentants mesurés ont été additionnées (OC totaux et PCB totaux). Une troisième catégorie (PCB indicateurs) a été constituée par la somme de six congénères dont les taux de détection étaient relativement élevés (PCB 28, 52, 101, 118, 138 et 153), et qui représentaient environ la moitié des PCB non *dioxin-like*. Les concentrations des OC totaux, des PCB totaux et des PCB indicateurs ont été réparties en tertiles, le premier servant de référence pour examiner la relation entre le niveau d'imprégnation par les POP et les biomarqueurs du métabolisme glucidique. Les covariables prises en compte étaient l'âge de l'enfant, son sexe, son z-score pour l'indice de masse corporelle, le niveau d'études

de la mère, l'indice pondéral à la naissance (rapport poids sur longueur) et l'allaitement maternel (oui/non). D'autres facteurs de confusion potentiels (consommations alimentaires, en particulier de poisson, activité physique, antécédents familiaux de diabète, statut pubertaire) n'ont pas été pris en compte par manque de données.

RÉSULTATS

D'une manière générale, les concentrations de POP sont positivement associées à la glycémie et négativement associées à l'insulinémie ainsi qu'à l'indice HOMA-ß, une relation avec l'indice HOMA-IR n'étant pas observée. Deux résultats sont statistiquement significatifs : la diminution de la valeur de l'insulinémie avec l'augmentation des PCB totaux (-11,31 % [IC_{95} : -19,75 à -1,98] dans le dernier tertile de concentration des PCB [> 31,74 ng/g de lipides] comparativement au premier [≤ 18,73 ng/g]), et la diminution de l'indice HOMA-ß avec l'augmentation des PCB indicateurs (-18,94 % [-32,97 à -1,98] dans le dernier tertile [> 21,83 ng/g] *versus* le premier [≤ 12,44 ng/g]). Des analyses individuelles pour trois congénères (138, 153 et 180) montrent une diminution significative de l'insulinémie avec l'élévation des concentrations de PCB-153 (-9,52 % [-18,13 à -0,20] dans le deuxième tertile et -10,42 % [-19,75 à -1] dans le troisième).

Si les biomarqueurs ne varient pas de manière significative avec l'augmentation des OC totaux, des effets marqués sur l'indice HOMA-ß sont mis en évidence pour deux composés pris individuellement : le β-hexachlorocyclohexane (β-HCH) et le *trans*-nonachlor : respectivement -22,12 % [-36,24 à -4,88] et -25,92 % [-38,74 à -10,42] dans le dernier tertile.

SUIVI À DEUX ANS

La mesure des biomarqueurs du métabolisme glucidique a été répétée deux ans après pour examiner l'évolution dans le temps de l'impact des concentrations de PCB totaux et d'OC totaux sur l'indice HOMA-β. L'écart entre sa valeur moyenne dans le premier et le troisième tertile était à la base de 31,6 pour les PCB et de 34,4 pour les OC. Deux ans après, il est respectivement égal à 26,7 et 27.

Des études longitudinales sur des durées suffisamment longues sont nécessaires pour confirmer que l'exposition aux POP affecte l'insulinosécrétion et accroît en conséquence le risque de survenue d'un diabète à l'âge adulte.

Publication analysée : Park SH[1], Ha E, Hong YS, Park H. Serum levels of persistent organic pollutants and insulin secretion among children age 7-9 years: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* **2016; 124: 1924-30.**

doi.org/10.1289/EHP147

[1] Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University, Séoul, Corée.

SYNDROME DE DYSGÉNÉSIE TESTICULAIRE ET ENVIRONNEMENT

*René Habert**

*Christophe Rousselle***

*Université Paris Diderot, CEA, INSERM, Centre CEA de Fontenay aux roses, France

**Anses, Département de l'Évaluation des Risques, Maisons-Alfort, France

Une exposition à certains perturbateurs endocriniens pendant la grossesse est soupçonnée d'être à l'origine de diverses pathologies du système reproducteur masculin regroupées sous le terme de « syndrôme de dysgénésie testiculaire » (TDS). L'année 2017 a été marquée par la mise en exergue de l'importance des fenêtres d'exposition au cours de la vie fœtale. De plus, les effets TDS observés sur des animaux de laboratoire avec certains phtalates ont conduit l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA) à proposer en 2017 de nouvelles mesures de gestion des risques de ces composés.

La toxicologie environnementale de la reproduction masculine est un champ d'investigation multidisciplinaire qui a émergé il y a une trentaine d'années. Il a permis l'évolution de nouveaux concepts comme celui de TDS.

Naissance de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire

Cette hypothèse résulte de l'observation d'une augmentation temporelle des troubles des fonctions de reproduction masculines au cours des dernières décennies [1, 2].

De nombreuses études ont montré une réduction temporelle qualitative et quantitative de la production spermatique humaine. Même si la diminution de la production de spermatozoïdes n'a pas été observée dans certaines études locales, les études prospectives à grande échelle, utilisant des méthodes normalisées, ont mis en évidence un déclin moyen de la concentration spermatique qui passe de 130 à 70 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme entre 1940 et 1990 en Europe et de 74 à 50 millions de spermatozoïdes par millilitre entre 1989 et 2005 en France.

En outre, une augmentation au cours des dernières décades de la prévalence du cancer du testicule (qui ne représente que 2 % des cancers masculins mais qui est le plus fréquent chez l'homme jeune) a systématiquement été observée dans tous les pays où les études ont été réalisées. En France la prévalence est passée de 0,2 à 0,8 % entre 1940 et 1980 et l'incidence a continué d'augmenter de 2,5 % par an entre 1980 et 2008.

Enfin, plusieurs études ont montré une augmentation temporelle de certaines malformations des organes génitaux externes à la naissance, bien que cette augmentation soit plus ou moins marquée, voire inexistante selon les régions et les périodes d'études. C'est le cas de l'hypospadias (méat urogénital situé sur la face inférieure du pénis ou du scrotum) et de la cryptorchidie (non-descente d'un ou des deux testicules dans le scrotum). Globalement, on peut estimer qu'en moyenne l'incidence de ces deux anomalies de la différenciation sexuelle *in utero* a été multipliée par deux, voire plus, au cours des 40 dernières années. L'hypospadias affecte, selon les études, de 0,3 à 0,8 % des nouveaux-nés à terme et la cryptorchidie de 2 à 7 %.

En 2001, un Danois, Niels Skakkebaek, émet l'hypothèse selon laquelle ces quatre affections (baisse du nombre de spermatozoïdes, cancer testiculaire, hypospadias et cryptorchidie) sont les manifestations d'un même syndrome, qu'il appelle le syndrome de dysgénésie testiculaire (*Testicular Dysgenesis Syndrome*) [3]. Selon cette hypothèse, le TDS résulterait d'altérations du développement du testicule pendant la vie fœtale et serait provoqué par les perturbateurs endocriniens (PE) dont la variété et les quantités produites ont considérablement augmenté au cours des dernières décennies. En effet, les quatre altérations sont statistiquement liées entre elles : l'incidence de chacune des quatre altérations est la plus forte au Danemark, la plus faible en Finlande, moyenne en France et en Ecosse. Un antécédent de cryptorchidie augmente de 3 à 17 fois selon les auteurs le risque de cancer testiculaire. Il existe également un lien entre l'hypospadias ou l'oligospermie et le risque de développer un cancer testiculaire. Enfin, la réduction de la production de testostérone pendant la vie fœtale (évaluée par la réduction de la distance anogénitale) est associée à une réduction de la production spermatique à l'âge adulte.

Importance de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire

L'hypothèse TDS a constitué une révolution conceptuelle dans le domaine de la toxicologie de la reproduction masculine [2]. Elle a généré plusieurs dizaines d'études épidémiologiques [4-6]. En ce qui concerne les pathologies congénitales, la plupart des études ont décrit un lien entre l'hypospadias ou la cryptorchidie et l'exposition fœtale aux PE. On peut cependant noter que l'essentiel des données n'est fondée que sur une seule mesure de l'exposition, ce qui est un biais important pour les PE à courte demi-vie. En ce qui concerne les pathologies adultes, mettre en évidence, dans la population générale, l'existence d'une corrélation entre une exposition *in utero* et un déficit reproductif plusieurs dizaines d'années plus tard est extrêmement difficile. En effet :

- l'évaluation de l'exposition fœtale chez un patient adulte est très peu fiable, voire impossible (délai de plusieurs dizaines d'années, multiexposition à de nombreux polluants qui peuvent avoir des effets cumulatifs, soustractifs ou synergiques, prise en compte de la période précise d'exposition puisqu'il existe des variations de la sensibilité aux polluants selon la période de développement fœtal (voir ci-dessous) ;
- les pathologies du TDS sont multifactorielles et dépendent également de causes génétiques, du mode de vie, de facteurs psychosociaux (stress, dépression) et physiopathologiques (obésité, infections). Malgré ces difficultés, l'équipe danoise a récemment montré que l'exposition environnementale pendant la vie fœtale était le principal facteur de risque du TDS [5]. L'importance des facteurs environnementaux a été bien montrée en particulier par des études sur des populations scandinaves. Les altérations de la reproduction masculine sont beaucoup plus fréquentes au Danemark qu'en Finlande et, parallèlement, il en est de même du taux de composés organochlorés persistants dans le placenta et le lait maternel. Un argument épidémiologique très convaincant de l'hypothèse TDS a été l'observation suivante. Les jeunes hommes danois et finlandais qui migrent en Suède conservent la prévalence du cancer testiculaire de leur pays d'origine (16 pour 100 000 au Danemark et 4 pour 100 000 en Finlande), mais leur descendance masculine, qui est née en Suède, acquiert l'incidence générale de la Suède (9 pour 100 000), quel que soit le pays d'origine de leurs parents.

L'hypothèse TDS a également suscité de nombreuses études en toxicologie expérimentale [7-9]. Des centaines de publications ont très majoritairement rapporté que l'exposition pendant la vie fœtale et/ou néonatale à des PE à activité antiandrogénique ou œstrogénomimétique induit effectivement un ou plusieurs troubles composant le TDS. Les expérimentations ont été réalisées chez le rat principalement, mais également chez d'autres espèces. Cependant, il est important de noter que ce protocole n'a jamais permis d'induire le cancer testiculaire. La création d'un modèle expérimental d'induction du cancer testiculaire par une exposition fœtale aux PE serait d'un intérêt majeur pour valider définitivement l'hypothèse d'une causalité environnementale fœtale du TDS.

Importance de la précision de la fenêtre d'exposition pour valider l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire

L'article de van den Driesche *et al,* publié en 2017, renforce et précise l'hypothèse TDS [10]. Dans cet article, les équipes de Sharpe et Skakkebaek étudient la fenêtre de sensibilité à une forte dose de dibutyl-phtalate ou DBP (750 mg/kg/j). Ils comparent les effets d'un gavage de rates gestantes entre deux périodes : 15,5 à 18,5 jours post-conception (jpc) d'une part et 19,5 à 21,5 jpc d'autre part. Il y a presque 10 ans, l'équipe de Sharpe avait montré qu'une diminution de la synthèse (par le DBP) ou de l'action (par la flutamide) de la testostérone fœtale induisait des défauts de masculinisation à la naissance si le traitement avait lieu entre 15,5 et 18,5 jpc, alors qu'un traitement ultérieur n'induit qu'une simple diminution de leur taille [11]). Or, on sait que chez le rat, la masculinisation des organes reproducteurs ne commence qu'à partir de 18,5 jpc. La période critique 15,5-18,5 jpc est donc une période de programmation à la sensibilité ultérieure aux androgènes et elle a été appelée la *Masculinization Programming Window* (MPW).

Dans ce nouvel article de van de Driesche [10], les auteurs confirment que les effets antimasculinisants congénitaux d'une exposition au DBP (cryptorchidie, réduction de la distance anogénitale, taille du pénis) ne s'observent qu'après une exposition pendant la MPW, et non après une exposition plus tardive. Mais, surtout, cet article s'intéresse aux conséquences à l'âge adulte du traitement fœtal. La distance anogénitale adulte est réduite seulement chez les animaux exposés pendant la MPW. L'hypospadias et la cryptorchidie sont d'autant plus sévères que la distance anogénitale est plus courte. De plus, le poids du testicule, la longueur du pénis et le poids de la prostate sont également positivement corrélés avec la distance ano-génitale. Tout ceci confirme que, à l'âge adulte, la distance anogénitale est un indicateur de l'action des androgènes fœtaux [12]. Une publication de cette année a d'ailleurs montré qu'une distance anogénitale réduite chez le garçon à l'âge de 3 mois restait réduite à l'âge de 18 mois [13].

Van den Driesche *et al.* [10] rapportent également que le ratio testostérone/LH plasmatiques est diminué chez les animaux exposés pendant la MPW mais pas chez les animaux exposés plus tardivement. Sachant que les cellules de Leydig adultes sont une population différente des cellules de Leydig fœtales et qu'elles ne se différencient qu'à la puberté, cette observation montre que les précurseurs des cellules de Leydig adultes sont sensibles au DBP seulement pendant la MWP.

La donnée la plus novatrice de cet article est la suivante : c'est seulement dans le groupe d'animaux traités pendant la MWP que l'on observe des tubes séminifères dysgénésiques, ou présentant une spermatogenèse incomplète ou inexistante (syndrome *Cell Sertoli Only*). Notons que la surface cumulative des dysgénesies séminifères dans un testicule est négativement corrélée avec la distance anogénitale. Or, ces images des altérations histologiques des testicules de rats adultes exposés pendant la MPW sont comparables à celles observées chez les jeunes hommes atteints d'une néoplasie *in situ* des cellules germinales, c'est-à-dire d'un cancer préinvasif des cellules germinales. Ainsi, cet article apporte, pour la première fois, un modèle expérimental allant dans le sens d'une induction du cancer testiculaire humain par les PE.

L'article de Lara *et al.* [14], paru également en 2017, précise l'ontogenèse des régions dysgénésiques testiculaires qui ne s'observent, ici encore, qu'après exposition pendant la MPW au DBP. Les auteurs observent la présence de cellules de Sertoli et de cellules germinales à l'extérieur des cordons séminifères parallèlement avec une diminution de l'expression des marqueurs fonctionnels des cellules péritubulaires. Ils émettent l'hypothèse d'une action négative du DBP sur les cellules péritubulaires qui serait donc postérieure à la formation des cordons séminifères.

La Figure 1 schématise le mécanisme d'action mise en jeu dans le TDS incorporant les nouvelles données de 2017.

Ces deux nouveaux articles [10, 14] confortent et approfondissent le concept TDS. On peut cependant noter qu'ils s'appuient sur le choix d'un phtalate comme PE. Cependant, les mécanismes d'action des phtalates sont probablement partiellement différents chez le rat et chez l'homme. En effet, alors que l'effet antiandrogénique des phtalates sur le testicule est une donnée parfaitement solide chez le rat, toutes les études expérimentales sont concordantes aujourd'hui pour démontrer une absence d'effet antiandrogénique sur le testicule fœtal humain, aussi bien pendant la période corres-

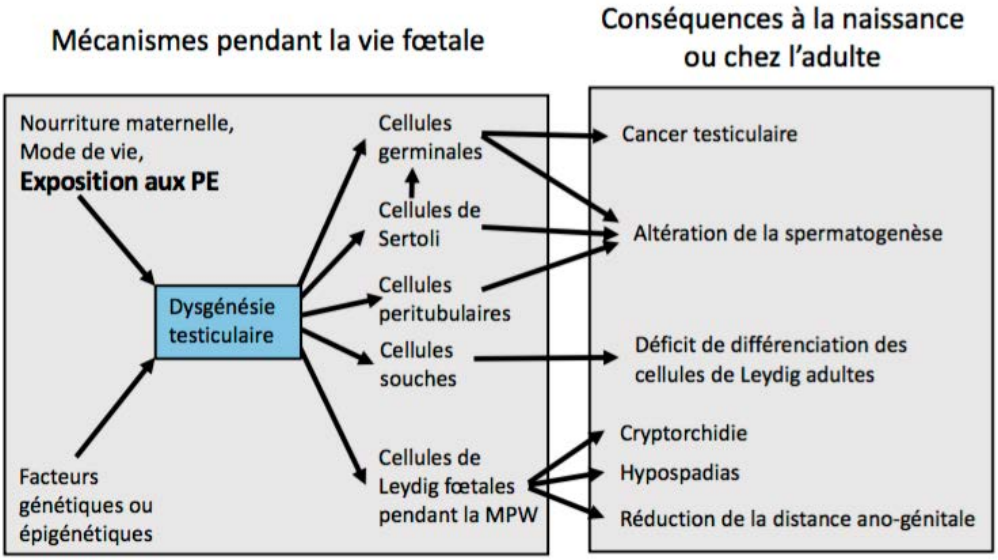


Figure 1. Des facteurs environnementaux (dont en particulier les PE) ainsi que, pour une faible part, des facteurs génétiques ou épigénétiques modifient la différenciation et la prolifération de tous les types cellulaires du testicule fœtal. Les actions les plus étudiées sont celles qui portent sur les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig fœtales. De plus, les interactions de type paracrine entre les différents types cellulaires (non représentées sur le schéma) ont également une grande importance, en particulier les cellules germinales fœtales expriment le récepteur des androgènes [15]).

pondante à la MPW que plus tardivement [16]. En revanche, chez le rat, comme chez l'homme, les phtalates altèrent le développement des cellules germinales. Il en est de même chez la souris, dont les phtalates stimulent la production de testostérone et altèrent le développement germinal. Ceci soulève évidemment la question de la pertinence d'utiliser la mesure de l'effet antiandrogénique chez le rat pour évaluer, par extrapolation, le risque des phtalates en toxicologie réglementaire humaine.

Mais ces nouveaux articles de 2017 renforcent la tendance actuelle des recherches fondamentales à s'intéresser de plus en plus aux effets des PE sur le développement des cellules germinales, lesquels sont beaucoup moins dépendants de l'espèce que leurs effets sur la fonction endocrine testiculaire [16]. Cette tendance est prometteuse d'une meilleure évaluation du risque.

Une gestion des risques visant à prévenir le syndrome de dysgénésie testiculaire

En 2017, les comités d'évaluation des risques (Risk Assessment Committee [RAC]) et d'analyse socioéconomique (Socio Economic Analysis Committee [SEAC]) de l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA) ont adopté un avis concernant la restriction de 4 phtalates dans des articles. Cet avis s'appuie sur un rapport conjoint de l'ECHA et des autorités danoises qui ont proposé de limiter à 0,1 % les DEHP (di(2-ethylhexyl)-phtalate), DBP, BBP (butylbenzyl-phtalate) et DiBP (di-iso-butyl-phtalate) dans tous les articles mis sur le marché en Europe afin de limiter leurs effets sur la santé. Étaient particulièrement visés dans ce rapport les risques de malformations pour les enfants comme celles que l'on peut observer chez les rongeurs dans le TDS. Les états-membres ont ainsi identifié en juillet 2017 ces 4 phtalates comme des substances très préoccupantes (*Substance of Very High Concern* [SVHC]) en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne. Les effets suspectés chez l'homme, médiés par une activité antiandrogénique pris en compte pour justifier la restriction, sont : les malformations congénitales du système reproducteur masculin, une baisse de la qualité du sperme, une baisse des hormones males et des modifications de l'âge de la puberté. Ces effets auraient une origine commune

liée à une exposition aux phtalates pendant la vie fœtale. Le RAC souligne toutefois que les études épidémiologiques ne permettent pas, en raison de nombreuses incertitudes, de confirmer un lien de causalité. La part attribuable aux phtalates dans ces pathologies est donc difficile à quantifier. L'exposition interne a été estimée à partir des données d'imprégnation à ces 4 phtalates issues de l'étude Democophes. Sur la base du 95e percentile d'exposition interne, des dépassements des valeurs toxicologiques de référence ont été mis en évidence dans 93 % des pays membres de l'Union européenne. En 2014, 5 % des garçons nouveau-nés (soit 130 000 garçons) au sein de l'Europe des 28 étaient donc à risque en raison d'une exposition *in utero* trop élevée à ces 4 phtalates et 15 % (soit 400 000) en raison d'une exposition directe post-natale.

Une proposition de classification du DinP (di-iso-nonyl-phtalate, CAS n° 28553-12-0 et 68515-48-0) comme substance reprotoxique de catégorie 1B en raison de ses effets sur le développement et de catégorie 2 en raison de ses effets sur la fertilité (H360Df) faite par le Danemark a été publiée par l'ECHA en avril 2017 pour consultation publique. Cette proposition est en cours de discussion au niveau européen. Elle fait suite à la classification récente du DCHP (di-cyclo-hexyl-phtalate, CAS n°84-61-7) publiée en juin 2017 dans la 9e Adaptation to Technical Progress (ATP). Enfin, en 2016, la France a soumis par l'intermédiaire de l'Anses une proposition de classification du DiOP (di-iso-octyl-phtalate, CAS n°27554-26-3) comme substance reprotoxique de catégorie 1B pour ses effets sur le développement et la fertilité. Cette proposition a été publiée par l'ECHA pour consultation publique entre mars et avril 2017 et la proposition de l'Anses, les commentaires et leurs réponses, devront être évalués par le RAC, qui rendra son avis final au plus tard le 30 août 2018.

Les données disponibles montrent que le DiOP induit des effets néfastes lors du développement embryonnaire des rongeurs, en particulier sur le système reproducteur mâle des petits. Ces effets sont également observés avec d'autres phtalates à chaînes moyennes tels que le DEHP.

Ces mesures de gestion sont justifiées par les risques identifiés surtout à partir d'études chez les rongeurs. Les travaux en cours visant à montrer la pertinence de ces effets chez l'homme pourront conduire à mieux proportionner la gestion de ces risques.

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

Références

1. Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royere D, de Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Human Reprod* 2013 ; 28 : 462-70.
2. Habert R, Livera G, Rouiller-Fabre V. Toxicologie de la Reproduction. In : Saint-Dizier M &, Chastant S eds. *La Reproduction animale et humaine*. Paris : Editions Quae, 2014 : 507-31.
3. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod* 2001 ; 16 : 972-8.
4. Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE, Toppari J. Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 24 : 279-89.
5. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A-M, *et al.* Male reproductive disorders and fertility trends : influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016 ; 96 : 55-97.
6. Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci* 2017 ; S0024-3205 : 30616-1.
7. Delbès G, Levacher C, Habert R. Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development. *Reproduction* 2006 ; 132 : 527-38.
8. Scott HM, Mason JI, Sharpe RM. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev* 2009 ; 30 : 883-925.

9. Rouiller-Fabre V, Guerquin MJ, N'Tumba-Byn T, Muczynski V, Moison D, Tourpin S, *et al.* Nuclear receptors and endocrine disruptors in fetal and neonatal testes : a gapped landscape. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015 ; 6 : 1-13.
10. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, *et al.* Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight* 2017 ; 2 : e91204.
11. Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fisken M, Scott HM, Hutchison GR, *et al.* Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl* 2010 ; 33 : 279-87.
12. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology* 2016 ; 4 : 616-25.
13. Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, *et al.* Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. *Pediatr Res* 2017.
14. Lara NLM, Driesche SVD, Macpherson S, França LR, Sharpe RM. Dibutyl phthalate induced testicular dysgenesis originates after seminiferous cord formation in rats. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 2521 : 1-13.
15. Merlet J, Racine C, Moreau E, Moreno SG, Habert R. Male fetal germ cells are targets for androgens that physiologically inhibit their proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 ; 104 : 3615-20.
16. Habert R, Muczynski V, Grisin T, Moison D, Messiaen S, Frydman R, *et al*. Concerns about the widespread use of rodent models for human risk assessments of endocrine disruptors. *Reproduction* 2014 ; 147 : R119-29.

Pour en savoir plus

Rapport de l'ECHA et des autorités danoises

https ://echa.europa.eu/fr/previous-consultations-on-restriction-proposals/-/substance-rev/13919/term

Étude Democophes

http ://www.eu-hbm.info/democophes

EXPOSITION AUX POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES ET RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Les connaissances relatives aux effets des polluants atmosphériques sur le risque de rupture prématurée des membranes sont encore rares. Cette analyse rétrospective des données d'une vaste étude de cohorte états-unienne identifie un rôle de l'exposition à long terme au monoxyde de carbone et au dioxyde de soufre, tandis que l'exposition aiguë à l'ozone et aux $PM_{2,5}$ pourrait précipiter la rupture des membranes.



À 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou plus, la rupture prématurée des membranes (RPM, rupture de la « poche des eaux » avant le début du travail) est considérée comme résultant d'un processus physiologique d'affaiblissement des membranes chorio-amniotiques en fin de grossesse. Elle survient dans environ 8 % des grossesses à terme, expose à des risques infectieux pour la mère et l'enfant et conduit à déclencher le travail si celui-ci ne démarre pas rapidement spontanément. En cas de RPM avant terme (RPMAT), qui peut témoigner de différents processus pathologiques, l'équipe obstétricale doit mettre en balance les risques de morbi-mortalité liés à la prématurité (qui dépendent de l'âge gestationnel) et les risques d'une prolongation de la grossesse (infection materno-fœtale, procidence du cordon et hématome rétroplacentaire). La RPMAT, qui complique environ 3 % des grossesses, est la principale cause identifiée d'accouchement prématuré.

Trois études épidémiologiques récentes suggèrent que l'exposition à la pollution atmosphérique accroît le risque de RPM. Une étude australienne montre ainsi une relation entre le niveau des particules fines ($PM_{2,5}$) et le risque de RPM (quel que soit l'âge gestationnel), qui est augmenté de 3 % pour une élévation d'1 µg/m^3 du niveau des $PM_{2,5}$ sur la période du deuxième trimestre de la grossesse. Une autre étude, à Barcelone, rapporte une association entre l'exposition pendant toute la durée de la grossesse aux $PM_{2,5}$ ainsi qu'aux oxydes d'azote (NOx) et le risque de RPMAT, qui est augmenté de respectivement 37 et 50 % par incrément d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau des NOx et de la réflectance des $PM_{2,5}$. Même si le mécanisme physiopathologique reste à déterminer, l'association est plausible au regard des effets biologiques de la pollution atmosphérique, incluant stress oxydant, inflammation systémique, dysfonction endothéliale, apoptose cellulaire et altérations hémodynamiques.

INVESTIGATION AUX ÉTATS-UNIS

Cette analyse des données de l'étude multicentrique *Air Quality and Reproductive Health Study* (12 États, 16 comtés) porte sur 223 375 naissances ayant eu lieu entre 2002 et 2008 (après exclusion des grossesses multiples qui augmentent à la fois le risque de RPM et de prématurité). Cette cohorte comptait 7 % de naissances après RPM, dont un tiers avant terme, à un âge gestationnel moyen de 33 semaines.

L'exposition à la pollution atmosphérique a été estimée à l'échelle régionale (secteur de l'hôpital de référence) plutôt qu'à l'adresse résidentielle, ce qui permet de capturer un

certain degré de mobilité locale, mais expose à des erreurs de classement si les femmes ne sont pas restées dans la région de l'hôpital où elles devaient accoucher pendant toute leur grossesse. Les polluants considérés étaient les six *criteria air pollutants* dont la concentration atmosphérique est continuellement surveillée dans le cadre de la réglementation états-unienne sur la qualité de l'air : le monoxyde de carbone (CO), les NOx, l'ozone, les PM_{10}, les $PM_{2,5}$ et le dioxyde de soufre (SO_2). Les auteurs se sont intéressés aux effets de l'exposition chronique (pendant toute la durée de la grossesse), mais aussi à ceux d'une exposition aiguë susceptible d'élever brusquement le niveau du stress oxydant et de l'inflammation, ce qui pourrait déclencher la rupture de membranes déjà fragilisées.

INFLUENCE DE L'EXPOSITION CHRONIQUE

Pour chaque polluant, l'effet de l'augmentation d'un IIQ du niveau de sa concentration atmosphérique a été recherché dans un modèle multi-polluants (prenant en compte les corrélations), ajusté sur l'âge maternel, l'origine ethnique, la parité, l'indice de masse corporelle de pré-grossesse, la couverture par une assurance santé, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, la saison de conception, l'année de naissance et le site investigateur. L'effet sur le risque de RPM, quel que soit l'âge gestationnel, a été estimé par comparaison des 15 588 accouchements avec RPM au groupe de référence des accouchements qui s'étaient déroulés « normalement » (rupture des membranes en cours de travail), quel que soit l'âge gestationnel également (*n* = 207 787). Une analyse de sensibilité a été effectuée dans la sous-population des femmes ayant accouché à terme (*n* = 197 246) dans laquelle la prévalence de la RPM était de 5,3 %. Pour l'analyse de l'effet de l'exposition pendant toute la grossesse sur le risque de RPMAT (*n* = 5 111 cas), la période d'exposition dans le groupe témoin a été arrêtée à la 37ème SA (fin de la période à risque de RPMAT).

L'exposition chronique au CO et au SO_2 apparaît associée au risque de RPM (risques relatifs [RR] respectifs égaux à 1,09 [IC_{95} : 1,04-1,14] et 1,15 [1,06-1,25]), mais pas au risque de RPMAT. Les analyses ne retrouvent pas d'effets des NOx ni des $PM_{2,5}$ sur le risque de RPM en général ou de RPMAT en particulier, mais les niveaux de ces polluants étaient très inférieurs à ceux de l'étude espagnole, par ailleurs comparable (analyse de cohorte rétrospective). Les valeurs médianes étaient ainsi de 28,9 µg/m³ pour les NOx dans la présente étude (IIQ : 24,2 µg/m³) contre 102,6 µg/m³ (IIQ : 39,5 µg/m³) à Barcelone, et de 11,9 (4,7) µg/m³ *versus* 19,8 (4,1) µg/m³ pour les $PM_{2,5}$.

EFFETS DE L'EXPOSITION AIGUË

L'hypothèse d'un rôle déclenchant de l'exposition à un pic de pollution a été testée à partir des données de concentration des différents polluants, heure par heure, au cours de la semaine précédant l'admission à la maternité. L'augmentation d'un IIQ de la concentration d'ozone la veille de l'admission (moyenne des 24 heures précédant le jour de l'admission), ainsi que le jour même, augmentent le risque de RPM : RR respectifs égaux à 1,04 (1,06-1,25) et 1,06 (1,04-1,14). L'analyse sur la période des cinq dernières heures avant l'admission (dans un sous-échantillon de 171 782 naissances avec données disponibles) confirme l'effet de la concentration d'ozone et met en évidence celui du niveau des $PM_{2,5}$ (3 à 4 % d'augmentation du risque de RPM par incrément d'un IIQ), qui était sans influence dans l'analyse sur toute la durée de la grossesse. Ces résultats incitent à poursuivre l'exploration du rôle de l'exposition aux polluants atmosphériques, en examinant ses effets possibles pour différentes fenêtres d'exposition.

Publication analysée : Wallace M[1], Grantz K, Liu D, Zhu Y, Kim S, Mendola P. Exposure to ambient air pollution and premature rupture of membranes. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1114-21.

doi: 10.1093/aje/kwv284

[1] Epidemiology Branch, Division of Population Health Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Rockville, États-Unis.

POLLUTION PARTICULAIRE ET FAIBLE POIDS DE NAISSANCE AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Deux études épidémiologiques de grande envergure fournissent de nouveaux éléments sur la relation entre l'exposition à la pollution particulaire pendant la grossesse et le petit poids de naissance. La première objective la variabilité géographique de l'association sur le territoire des États-Unis. La seconde, combinant les données de huit cohortes de naissances européennes, identifie une toxicité particulière du soufre parmi huit constituants des particules.

Le faible poids de naissance à terme (moins de 2 500 g) est un facteur prédictif de morbi-mortalité infantile et un facteur de risque de maladies chroniques plus tard dans la vie. Si son lien possible avec l'exposition *in utero* aux particules atmosphériques retient de plus en plus l'attention, les résultats des travaux épidémiologiques menés jusqu'à présent en divers endroits sont discordants. Aux États-Unis, la plupart ont concerné des zones géographiques limitées du fait de la rareté des données de mesure par le passé. Une étude à travers 397 comtés montre que l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le faible poids de naissance à terme varie grandement d'une région à l'autre, mais les travaux dans une vaste population couvrant une large zone manquent. Quatre études se sont intéressées à l'effet de la composition chimique des $PM_{2,5}$, dont la variation spatio-temporelle peut expliquer les différences dans l'estimation de leurs effets sanitaires d'un rapport à l'autre. Les associations observées, avec le petit poids de naissance à terme ou le poids moyen ajusté sur l'âge gestationnel, sont hétérogènes. L'exposition était estimée sur la base des données de la station de surveillance la plus proche, ce qui ne rend pas bien compte des contrastes d'exposition intra-urbains.

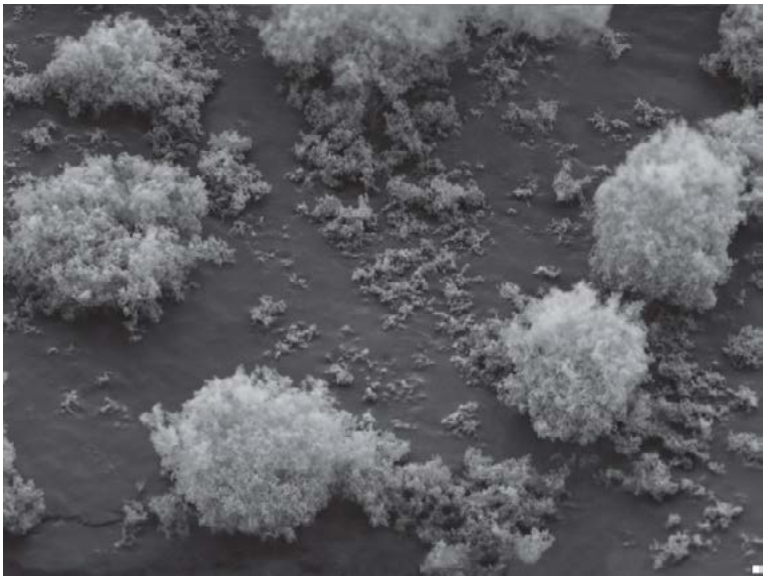
L'extension du réseau de surveillance, la meilleure disponibilité des données, le développement des systèmes d'information géographique et les progrès de la modélisation permettent de mener des travaux plus ambitieux, comme en témoignent ces deux publications.

ÉTUDE NATIONALE AUX ÉTATS-UNIS*

Les auteurs ont examiné l'effet de l'exposition *in utero* aux $PM_{2,5}$ sur le risque de faible poids de naissance dans une population de 3 271 203 naissances à terme (âge gestationnel compris entre 37 et 44 semaines d'aménorrhée [SA]) ayant eu lieu en 2002 dans les États-Unis contigus (48 États plus Washington DC, l'Alaska et Hawaï étant écartés). Cet échantillon représentait 96,5 % de la totalité des naissances d'enfants uniques enregistrées pour cette année, après exclusion de celles pour lesquelles manquaient des données (origine ethnique, parité, niveau d'études, participation au suivi prénatal ou tabagisme, qui ont été contrôlés avec d'autres covariables : sexe de l'enfant, âge gestationnel, âge maternel, statut marital, saison de naissance et division de recensement). La prévalence du faible poids de naissance à terme était de 3 %.

L'exposition aux $PM_{2,5}$ a été déterminée à l'échelle du comté de résidence, sur la base de l'adresse figurant sur le certificat de naissance. Les données de base étaient les estimations journalières de la concentration des $PM_{2,5}$ pour chaque secteur de recensement et pour les années 2001 et 2002, selon le modèle développé par l'Agence de protection de l'environnement (*Community multiscale air quality modeling system*). Ces données ont été agrégées au niveau du comté afin de produire des concentrations journalières moyennes pour chacun des 3 109 comtés, qui ont été reliées aux données individuelles (date de naissance et âge gestationnel) pour estimer l'exposition pendant la période entière de la grossesse et chaque trimestre individuellement. Les valeurs pour la période entière (concentrations journalières allant de 4,7 à 23,8 µg/m^3, moyenne 12,5 µg/m^3, intervalle interquartile 4,1 µg/m^3) étaient fortement corrélées aux valeurs pour chaque trimestre (coefficient de Pearson compris entre 0,81 et 0,86), mais les corrélations entre les trimestres étaient plus faibles (0,46-0,59).

L'analyse principale, dans la population totale, avec ajustement sur l'ensemble des covariables individuelles, ainsi



que sur un indicateur socio-économique au niveau du comté (pourcentage de résidents en-dessous du seuil de pauvreté), ne montre pas de relation entre le faible poids de naissance et l'exposition, quelle que soit la fenêtre considérée. En revanche, les analyses stratifiées selon la division de recensement (le territoire est découpé en neuf divisions englobant chacune plusieurs États) font émerger des associations positives dans le *Mid-Atlantic* (qui rassemble les États de New York, du New Jersey et de Pennsylvanie), l'*East North Central* (Illinois, Indiana, Michigan, Ohio et Wisconsin), ainsi que le *West North Central* (Iowa, Kansas, Minnesota, Missouri, Nebraska, Dakota du Nord et du Sud). Les *odds ratio* (OR) pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2,5}$ pendant toute la grossesse sont élevés dans le *Mid-Atlantic* (OR = 1,14 [IC_{95} : 1,04-1,24]), où l'association est retrouvée pour le premier trimestre (OR = 1,08 [1,03-1,14]), ainsi que dans l'*East North Central* (OR = 1,11 [1,04-1,18]), où l'excès de risque est également significatif pour les premier (OR = 1,07 [1,02-1,12]) et deuxième (OR = 1,06 [1,01-1,10]) trimestres. Dans le *West North Central*, seul le résultat pour le deuxième trimestre est significatif (OR = 1,11 [1,02-1,20]). De façon inattendue, une association négative est mise en évidence dans les États des montagnes (*Mountain* : Arizona, Colorado, Idaho, Montana, Nevada, Nouveau-Mexique, Utah et Wyoming) : OR pour une augmentation de 5 µg/m^3 sur la période entière de la grossesse égal à 0,78 (0,68-0,90). Cette division se caractérisait par un niveau de pollution plus faible qu'ailleurs (concentration journalière moyenne 9 µg/m^3), mais l'estimation était également basse pour le *West North Central* (10,5 µg/m^3), tandis qu'elle dépassait la moyenne nationale dans le *Mid-Atlantic* (13,7 µg/m^3) et l'*East North Central* (13,8 µg/m^3).

Les auteurs émettent trois hypothèses pouvant expliquer une distribution hétérogène de l'association entre le niveau ambiant des $PM_{2,5}$ et le faible poids de naissance sur le territoire états-unien. La première est la variabilité régionale de la composition des particules. Des données de spéciation chimique indiquent en particulier leur richesse en sulfate et en nitrate dans le *Mid-Atlantic* et le *West North Central*, alors que ces deux éléments sont rares dans les particules des *Mountain States*. L'hypothèse d'un autre polluant responsable de l'association observée, qui co-varierait avec les $PM_{2,5}$, est également évoquée, comme celle de différences régionales dans les comportements et l'usage de la climatisation, modulant l'exposition à la pollution extérieure.

MÉTA-ANALYSE EUROPÉENNE**

Ce travail intègre les données de huit cohortes mère-enfant mises en place dans sept pays (Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Lituanie, Pays-Bas et Suède) dans le cadre du projet ESCAPE (*European study of cohorts for air pollution effects*), et participant au projet TRANSPHORM portant spécifiquement sur les particules (*Transport-related air pollution and health impacts-integrated methodologies for assessing particulate matter*). L'objectif était d'examiner l'impact de l'exposition à huit composants élémentaires des particules atmosphériques sur trois critères sanitaires : le faible poids de naissance à terme, le poids de naissance (traité comme une variable continue) dans la population des nouveau-nés à terme (> 37 SA), et le périmètre crânien dans la population totale (*n* = 34 923 naissances uniques entre 1994 et 2008, taux de prématurité : 4,3 %, prévalence du faible poids de naissance à terme : 1,2 %). Aucune des études dans ce champ ne s'était auparavant intéressée au périmètre crânien à la naissance, qui a été associé aux capacités cognitives et au quotient intellectuel de l'enfant. Les éléments constitutifs des particules considérés étaient le cuivre (Cu), le fer (Fe), le potassium (K), le nickel (Ni), le soufre (S), le silicium (Si), le vanadium (V) et le zinc (Zn), représentant en moyenne 6 % de la masse totale des $PM_{2,5}$ et 7 % de celle des PM_{10}. Leurs concentrations ambiantes (moyennes annuelles) ainsi que les concentrations massiques des deux fractions ($PM_{2,5}$ et PM_{10}) ont été estimées à l'adresse résidentielle de chaque participante par

le modèle *land-use regression* développé pour les projets ESCAPE et TRANSPHORM et adapté aux zones étudiées.

Les effets d'une augmentation du niveau de la concentration de chaque polluant (incréments fixés individuellement) ont d'abord été recherchés dans des modèles mono-polluant, puis dans des modèles bi-polluants tenant compte de corrélations particulières entre des concentrations élémentaires et massiques, pour les paires de polluants sélectionnés à l'issue des analyses mono-polluant. Les covariables contrôlées étaient l'âge gestationnel et le sexe de l'enfant, la parité, la taille de la mère et son poids de pré-grossesse, son âge, son tabagisme durant le deuxième trimestre de la grossesse, son niveau d'études et la saison de conception.

Dans les analyses mono-polluant, le risque de faible poids de naissance à terme augmente significativement avec l'élévation du niveau des $PM_{2,5}$ (OR = 1,21 [1,08-1,36] pour un incrément de 5 µg/m³), des PM_{10} (OR = 1,22 [1,03-1,45], incrément de 10 µg/m³) et du soufre dans les $PM_{2,5}$ (OR = 1,36 [1,17-1,58], incrément de 200 ng/m³) comme dans les PM_{10} (OR = 1,27 [1,13-1,43]). Un effet du niveau du nickel et du zinc est également constaté (OR respectifs pour une augmentation de 1 ng/m³ [Ni] et 10 ng/m³ [Zn] dans les $PM_{2,5}$ égaux à 1,14 [1-1,29] et 1,23 [0,98-1,54]). Les résultats des analyses bi-polluants, ainsi que des analyses de sensibilité (exclusion de la cohorte danoise la plus nombreuse, des femmes ayant déménagé durant leur grossesse, participé pour plusieurs naissances, des zones où la valeur prédictive du modèle était la moins bonne, et ajustements supplémentaires) soutiennent l'association avec le soufre, qui apparaît la plus robuste. Dans les modèles bi-polluants avec ajustements sur la concentration massique des particules (respectivement $PM_{2,5}$ et PM_{10}), les OR sont ainsi égaux à 1,24 (0,96-1,61) et 1,27 (1,03-1,56). L'effet du soufre persiste après ajustement sur le zinc (OR = 1,39 [1,13-1,70]). À l'inverse, l'ajustement sur le soufre atténue ou fait disparaître les effets des $PM_{2,5}$ (OR = 1,08 [0,90-1,30]), des PM_{10} (OR = 1 [0,80-1,25]) et du zinc (OR = 0,96 [0,75-1,23]). Des associations négatives sont par ailleurs mises en évidence entre le soufre et le poids de naissance (qui apparaît également sensible aux $PM_{2,5}$), ainsi qu'avec le périmètre crânien, associé à tous les éléments sauf le potassium, l'effet du soufre apparaissant le plus important et le plus robuste.

Dans cette étude, la variabilité de l'exposition au soufre était nettement plus importante entre les zones étudiées (minimale en Suède et maximale en Allemagne) qu'à l'intérieur d'une même zone. La variabilité interurbaine peut s'expliquer en partie par la cartographie du trafic, toutefois en Europe les émissions des moteurs ne sont responsables que d'une fraction mineure du soufre présent dans les particules. Leur contenu en sulfate résulte essentiellement de la transformation dans l'atmosphère du dioxyde de soufre rejeté par les activités industrielles et notamment de production d'énergie, les différences entre les pays expliquant probablement la variabilité inter-zones observée.

Publication analysée : Hao Y[1], Strosnider H, Balluz L, Qualters JR. Geographic variation in the association between ambient fine particulate matter ($PM_{2,5}$) and low term birth weight in the United States. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 250-5.

doi: 10.1289/ehp.1408798

[1] National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis.

Publication analysée : Pedersen M[2], Gehring U, Beelen R, *et al*. Elemental constituents of particulate matter and newborn's size in eight European cohorts. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 141-50.

doi: 10.1289/ehp.1409546

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

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET PRÉMATURITÉ DANS LES COHORTES DE NAISSANCES ESPAGNOLES INMA

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

L'hypothèse d'un effet de la pollution atmosphérique sur le risque de prématurité est renforcée par cette analyse dans la population combinée de quatre cohortes de naissances prospectives espagnoles. L'exposition des femmes enceintes pendant la deuxième moitié de la grossesse serait particulièrement néfaste.

Le taux de naissances prématurées (avant 37 semaines d'aménorrhée) a été estimé à 11,1 % au niveau mondial pour l'année 2010 (environ 15 millions d'enfants). Un tiers de la mortalité néonatale est attribuable à la prématurité, et les enfants qui survivent demeurent à risque de développer de nombreuses complications (neurologiques, respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques, etc.), parfois tardives. Le poids de la prématurité se mesure également en termes d'impact psychosocial et sur la qualité de vie, comme de fardeau économique pour les familles et les sociétés.

L'exposition des femmes enceintes à la pollution atmosphérique est l'un des facteurs de risque suspectés, mais les études épidémiologiques réalisées à ce jour ne sont pas concordantes. Des plans d'études différents, des échantillons de tailles variables, une évaluation de l'exposition plus ou moins précise et un contrôle plus ou moins bon des facteurs de confusion peuvent expliquer en partie les résultats hétérogènes de ces études, moins nombreuses que celles ayant examiné l'effet de la pollution sur le poids de naissance. Ce nouveau travail, qui présente plusieurs atouts importants, contribue à l'avancée des connaissances.



PRÉSENTATION

Les auteurs ont utilisé les données de quatre cohortes de naissances – Asturies, Gipuzkoa, Sabadell et Valence – du projet INMA (*Infancia y medio ambiante*), qui ont suivi le même protocole d'estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse. Au total, 2 644 femmes sont entrées dans ces cohortes entre novembre 2003 et février 2008 lors de leur première consultation prénatale hospitalière (à 10-13 semaines de gestation) dans l'établissement de référence de chaque région. Sur les 2 505 participantes suivies jusqu'à leur accouchement, 2 409 remplissaient les critères pour cette analyse (enfant né vivant, résidence dans la même région à des adresses pouvant être géocodées pendant au moins sept mois au cours de la grossesse). Le taux de prématurité allait de 3,4 % (région de Sabadell) à 6 % (Asturies) et était en moyenne de 4,7 %.

Deux polluants ont été considérés : le dioxyde d'azote (NO_2), marqueur classique de la pollution liée au trafic routier, et le benzène (émanant des stations-service, des véhicules à moteur et de sources industrielles) rarement utilisé dans les études sur les issues de grossesse. En dehors d'une précédente analyse dans la cohorte INMA-Valence, une seule étude cas-témoins californienne a examiné l'effet de l'exposition au benzène sur la prématurité : elle rapporte une augmentation du risque de 9 % (*odds ratio* [OR] égal à 1,09 [IC_{95} : 1,06-1,13]) pour une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ : 0,20 µg/m^3) de la concentration atmosphérique. L'exposition individuelle a été estimée (en prenant en compte les déménagements éventuels) à l'aide de modèles de type *land-use regression* (LUR) construits à partir de données de mesures répétées provenant d'un grand nombre d'échantillonneurs

passifs disposés dans chaque région (de 57 pour Sabadell à 93 pour Valence). Les données de stations de base (fournissant les niveaux de fond journaliers) ont été utilisées pour l'ajustement temporel des concentrations de NO_2. Pour le benzène, qui n'est pas surveillé en routine, l'ajustement a été effectué sur la base de la variation temporelle du polluant continuellement mesuré qui lui était le mieux corrélé dans chaque région. Les concentrations journalières prédites par les modèles ont été moyennées afin de produire des estimations pour chaque trimestre de la grossesse, ainsi que pour sa durée entière (valeurs médianes égales à 28,8 µg/m^3 pour le NO_2 [IIQ : 18,1] et à 1,3 µg/m^3 pour le benzène [IIQ : 1,3]).

Les auteurs ont tenu compte des limites de l'évaluation de l'exposition fondée uniquement sur la pollution de l'air extérieur à l'adresse de résidence. L'influence des principales sources d'émissions intérieures des deux polluants (appareils de chauffage ou de cuisine à gaz, tabagisme dans l'entourage des mères) a été examinée, ainsi que celle d'un autre facteur de confusion potentiel peu considéré jusqu'à présent : l'exposition à la verdure, sur la base de l'indice moyen de végétation par différence normalisée (NDVI) dans les 500 mètres autour de la résidence. Par ailleurs, des analyses de sensibilité ont été réalisées dans la sous-population des femmes ayant passé au moins 15 heures par jour chez elles pendant leur grossesse (*n*= 1 435), dans laquelle la probabilité d'erreur de classement est moindre.

EFFETS DE L'EXPOSITION

Les effets d'une augmentation de 10 µg/m^3 de la concentration ambiante du NO_2 et de 1 µg/m^3 de celle du benzène ont été examinés dans un modèle mono-polluant, d'une part, et dans un modèle bi-polluants d'autre part, avec ajustement sur l'âge maternel, le tabagisme pendant la grossesse, le statut socio-économique (apprécié par la catégorie professionnelle), le sexe de l'enfant, le type d'environnement (urbain ou rural) et la saison de naissance. Des analyses internes à chaque cohorte ont été réalisées avant les méta-analyses avec des modèles à effets fixes, l'hétérogénéité étant faible.

Dans la population totale, toutes les analyses, quelle que soit la période considérée (chaque trimestre de la grossesse ou toute sa durée) aboutissent à des OR supérieurs à 1, mais seule l'augmentation de l'exposition au benzène pendant toute la durée de la grossesse augmente de manière significative le risque de prématurité dans le modèle mono-polluant : OR égal à 1,38 (IC_{95} : 1,03-1,84). Cette association est renforcée (OR = 1,55 [1,13-2,13]) dans la sous-population des femmes qui sont restées à la maison au moins 15 h par jour, et les effets de l'exposition au benzène au cours du premier et du troisième trimestres sont également statistiquement significatifs (OR respectifs : 1,41 [1,07-1,85] et 1,59 [1,17-2,15]). L'analyse selon le modèle bi-polluants met en évidence des associations entre le risque de prématurité et l'exposition au NO_2 au cours du deuxième trimestre (OR = 1,60 [1,11-2,30]) et de la totalité de la grossesse (OR = 1,58 [1,04-2,42]) dans la population restreinte aux femmes ayant passé le plus de temps à leur domicile.

Les résultats obtenus avec le modèle bi-polluants apparaissent robustes à des analyses de sensibilité excluant les participantes aux extrêmes de la distribution des niveaux de polluants (valeur éloignée de plus de trois écarts-types de la moyenne). L'inclusion dans les modèles de la variable « exposition à la verdure » ne modifie pas les estimations pour le NO_2et majore de 10 à 15 % les effets estimés de l'exposition au benzène au cours du troisième trimestre (qui deviennent significatifs), ainsi que de la totalité de la grossesse, dans la population entière comme restreinte.

Dans leur ensemble, les résultats de cette étude suggèrent que le troisième trimestre de la grossesse est une période de sensibilité particulière au benzène, tandis que pour le NO_2, la fenêtre du deuxième trimestre serait plus pertinente. Pour les deux polluants, les concentrations au cours de chaque trimestre étaient toutefois bien corrélées aux concentrations moyennes pendant toute la durée de la grossesse (coefficient de Pearson allant de 0,64 à 0,95 pour le NO_2 et de 0,57 à 0,98 pour le benzène). La poursuite des recherches est nécessaire pour mieux cerner la période de sensibilité à ces deux polluants et pour déterminer leur responsabilité réelle dans les associations observées, qui pourraient être dues à d'autres composants de la pollution auxquels ils sont associés (particules ou hydrocarbures aromatiques polycycliques par exemple).

Publication analysée : Estarlich M[1], Ballester F, Davand 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.

doi: 10.1016/j.envres.2016.01.037

[1] Epidemiology and Environmental Health Joint Research Unit, FISABIO-Universitat Jaume I-Universitat de Valencia, Espagne.

INFLAMMATION INTRA-UTÉRINE ET EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$ AVANT ET PENDANT LA GROSSESSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

Montrant que l'exposition aux $PM_{2,5}$ accroît le risque d'inflammation intra-utérine, cette étude fait la jonction entre deux associations précédemment identifiées : la première reliant l'exposition aux $PM_{2,5}$ à la prématurité, et la seconde la prématurité à l'inflammation intra-utérine.

L'exposition prénatale aux particules fines ($PM_{2,5}$) a été associée à la prématurité et au faible poids de naissance. Le mécanisme biologique sous-jacent est encore méconnu, mais la piste de l'inflammation retient l'intérêt. Le stress oxydant dû à l'exposition aux particules atmosphériques pourrait en effet générer un état d'inflammation systémique chronique nuisible au développement et aux fonctions placentaires. Cette hypothèse est soutenue par une récente étude chez des rates gestantes, qui indique que le placenta peut être affecté par l'inflammation. Chez l'homme, l'exposition aux particules a été reliée à la concentration de protéine C-réactive (marqueur de l'inflammation) dans le sang du cordon, mais aucune preuve directe d'une relation avec l'inflammation intra-utérine (IIU), facteur de risque d'accouchement prématuré, n'existait avant cette étude.

Cette relation est plus difficile à examiner que l'effet de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur l'âge gestationnel ou les mensurations du nouveau-né, informations qui peuvent être extraites de registres de naissances et reliées à des données de pollution atmosphérique dans de vastes cohortes. La mise en évidence d'une IIU requiert la collecte et l'analyse d'échantillons biologiques et de données cliniques, ce qui a été fait dans une sous-population de la *Boston Birth Cohort* (BBC). Cette cohorte mère-enfant établie en 1998 et toujours en cours, inclut une population majoritairement urbaine et composée de minorités ethniques, dans laquelle les effets de la pollution de l'air sur la reproduction et le développement fœtal ont été peu étudiés, malgré un excès de risque à la fois d'exposition et de naissance prématurée.

POPULATION ET MÉTHODE

L'échantillon disponible pour cette analyse réunissait 5 059 participantes à la BBC, recrutées entre 1999 et 2012 au *Boston Medical Center* dans les 24 à 48 heures après leur accouchement, dont 49,2 % d'Afro-Américaines et 27,6 % de Latino-Américaines. L'IIU était définie par une fièvre supérieure à 38°C pendant le travail et/ou des signes d'inflammation à l'examen histologique du placenta, réalisé par l'anatomopathologiste de l'hôpital (inflammation aiguë ou chronique en une ou plusieurs localisations incluant les caduques, la plaque choriale, le chorion, l'amnios et le cordon ombilical). Les données de température et histologiques étaient respectivement disponibles pour 93,9 % et 47,4 % des parturientes.

La prévalence de l'IIU était de 18 % ($n = 910$), plus élevée chez les femmes qui avaient accouché prématurément (24,1 %) et très prématurément (avant 34 semaines d'aménorrhée [SA] : 37,5 %) que chez celles qui avaient accouché à terme (15,2 %). Les deux critères diagnostiques étaient réunis pour 118 femmes, tandis que l'IIU avait été établie sur l'aspect histopathologique du placenta uniquement pour 563 participantes (non fébriles : 478, température manquante : 85) et sur la fièvre uniquement pour 229 autres (histologie négative : 82, manquante : 147).

L'exposition individuelle aux $PM_{2,5}$ en périodes de pré-conception (les trois mois précédant la grossesse) et de grossesse (totalité, chaque trimestre et dernier mois) a été estimée sur la base des données de mesures de la station de surveillance de la qualité de l'air la plus proche du domicile, en prenant en compte les déménagements (11,9 % des participantes). Des 26 stations couvrant la zone de l'étude, 13 remplissaient le critère d'inclusion (au moins une mesure des $PM_{2,5}$ par semaine pendant 75 % de la période d'observation) et l'excédaient même largement : les mesures avaient été réalisées tous les trois jours et, pour de courtes périodes, quotidiennement. La distance au domicile était en moyenne de 7 km et seules 5 % des adresses étaient éloignées de plus de 23,4 km d'un capteur.

Pour chaque fenêtre d'exposition considérée, la concentration journalière moyenne des $PM_{2,5}$ a été divisée en quar-

tiles et le premier a servi de référence pour calculer les *odds ratio* (OR) d'IIU dans les trois autres groupes. L'effet d'une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau des $PM_{2,5}$ a également été estimé. Les covariables contrôlées étaient le sexe de l'enfant, la parité, la saison de naissance, et pour la mère, son tabagisme, son groupe ethnique, son âge, son indice de masse corporelle de pré-grossesse, ainsi que son niveau d'études.

MISE EN ÉVIDENCE D'UN EFFET DES $PM_{2,5}$

L'exposition apparaît associée au risque d'IIU quelle que soit la fenêtre et les résultats suggèrent une relation dose-réponse monotone. En période de pré-conception, l'OR dans le groupe le plus exposé (concentration journalière moyenne des $PM_{2,5}$comprise entre 12,73 et 29 µg/m^3) est égal à 1,52 (IC_{95} : 1,22-1,89) et l'OR par incrément d'un IIQ (3,67 µg/m^3) est égal à 1,05 (0,97-1,14). Pour le premier trimestre de la grossesse, des excès de risque significatifs sont observés dans les troisième ($PM_{2,5}$: 10,96-12,72 µg/m^3 ; OR = 1,41 [1,13-1,77]) et quatrième ($PM_{2,5}$: 12,72-27,72 µg/m^3 ; OR = 1,93 [1,55-2,40]) quartiles d'exposition (OR par IIQ = 1,30 [1,19-1,42]). L'association dans le dernier quartile persiste après ajustement sur l'exposition durant la période de pré-conception ainsi que les deuxième et troisième trimestres (OR = 1,85 [1,37-2,50]).

Lorsque la fenêtre d'exposition considérée est le deuxième trimestre, l'OR est égal à 1,39 (1,11-1,74) dans le troisième quartile, à 1,67 (1,35-2,08) dans le dernier, et à 1,31 (1,20-1,43) par incrément d'un IIQ du niveau des $PM_{2,5}$. Les OR sont également élevés dans le groupe le plus exposé durant le troisième trimestre de la grossesse (1,53 [1,24-1,90]) et sa totalité (1,92 [1,55-2,37]), avec une relation dose-réponse positive (OR par IIQ respectifs : 1,09 [1-1,19] et 1,41 [1,39-1,54]). Enfin, pour le mois précédant l'accouchement, les résultats sont significatifs dans les troisième (1,44 [1,16-1,79]) et quatrième (1,41 [1,13-1,77]) quartiles (OR par IIQ = 1,13 [1,04-1,23]).

Ces résultats apparaissent robustes à des analyses de sensibilité dans la sous-population des femmes résidant à moins de 10 km d'une station (*n* = 4 357, dont 768 cas d'IIU) ou à moins de 4 km (*n* = 1 719, 307 cas).

Le niveau des $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant a diminué au fil du temps dans la région étudiée : à Boston, la concentration journalière moyenne était égale à 16,3 µg/m^3 en 1999 et à 9,5 µg/m^3 en 2012. Tenant compte de cette évolution, les auteurs ont réalisé des analyses séparées pour les années 1999 à 2005 (au cours desquelles 66,6 % des participantes ont été incluses, dont 72,3 % des cas d'IIU) et pour les années 2006 à 2012. Les résultats pour la première période sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, les associations les plus fortes étant toujours observées pour les fenêtres d'exposition du premier trimestre de la grossesse (OR dernier *versus* premier quartile = 2,30 [1,58-3,34]) et de sa durée totale (OR = 2,57 [1,75-3,76]). Des associations n'émergent pas dans la période la plus récente, mais les groupes les plus exposés étaient très petits, les mêmes valeurs seuils que pour l'analyse principale ayant été appliquées pour cette analyse stratifiée. Ainsi, 921 témoins et 284 cas étaient classés dans le groupe le plus exposé durant le premier trimestre de la grossesse pour la période 1999-2005, contre seulement 24 témoins et quatre cas pour la période 2006-2012.

D'une manière générale, les résultats de cette étude qui montre un effet des $PM_{2,5}$ pour des niveaux ambiants relativement faibles, ne permettent pas d'identifier un seuil « sans danger ». Les auteurs soulignent que 68,61 % des participantes étaient exposées à des concentrations inférieures à l'objectif de qualité de l'air actuellement en vigueur aux États-Unis (12 µg/m^{3}depuis la dernière révision en 2013). Cet objectif a été fixé au regard des preuves d'effets sur la mortalité prématurée et les affections respiratoires chroniques. La littérature épidémiologique croissante montrant des risques pour le fœtus devrait être considérée à l'avenir.

COMMENTAIRE

Il est frappant de constater que quatre brèves de ce numéro, reprenant cinq articles scientifiques publiés dans des journaux internationaux à bon facteur d'impact, traitent des effets de la pollution atmosphérique sur plusieurs paramètres obstétricaux. Ainsi les risques étudiés concernent :

La prématurité :

- **cohortes de naissances espagnoles** (Estarlich *et al.*, *Environmental Research*) ;
- **cohorte de naissances à Boston**, créée en 1998 et toujours en cours (Nachman *et al., Environmental Health Perspectives*). La prématurité est ici attribuée à une pathologie inflammatoire de l'utérus, elle-même attribuée à l'exposition aux particules fines ($PM_{2,5}$).

Le petit poids de naissance :

- **cohorte de naissances portant sur la quasi-totalité du territoire des États-Unis** en 2002 (Hao *et al.*, *Environmental Health Perspectives*) ;
- **huit cohortes européennes** de naissances survenues entre 1994 et 2008 (Pedersen *et al.*, *Environmental Health Perspectives*).

La rupture prématurée des membranes

- **cohorte de naissances survenues dans 12 États nord-américains** entre 2002 et 2008 (Wallace *et al., American Journal of Epidemiology*).

Dans ces études les résultats sont certes significatifs, mais l'augmentation suggérée du risque de pathologie obstétricale ou périnatale est toujours modérée, même pour des pics de pollution significatifs. La convergence des résultats est à souligner, et rend possible une relation causale entre l'exposition et les pathologies. On ne peut cependant pas écarter un facteur de confusion difficile à contrôler, à savoir le niveau socio-économique : le niveau de pollution des quartiers défavorisés est le plus souvent supérieur à celui des « beaux » quartiers, et les pathologies étudiées (prématurité, petit poids de naissance et rupture prématurée des membranes) sont négativement corrélées au revenu des familles. Toutes les études tentent de contrôler ce facteur, mais l'ajustement n'est jamais très précis : soit il est fait sur le comté de résidence (étude des petits poids de naissance), soit sur la catégorie socioprofessionnelle (qui manque de précision, d'autant plus qu'on ne dispose pas de celle du conjoint [étude sur la prématurité]), soit sur la couverture assurancielle (étude sur la rupture prématurée des membranes). Les autres aspects méthodologiques sont cependant de bonne qualité, qu'il s'agisse de la mesure des expositions ou des autres facteurs de confusion, et ces études constituent des raisons supplémentaires de développer encore les efforts de réduction de la pollution par les particules fines.

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : Nachman RM[1], Mao G, Zhang X, *et al*. Intrauterine inflammation and maternal exposure to ambient $PM_{2,5}$ during preconception and specific periods of pregnancy: the Boston birth cohort. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1608-15.

doi: 10.1289/EHP243

[1] Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, États-Unis.

CHALEUR ET ARRÊTS DE GROSSESSE EN CALIFORNIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Suggérant une relation entre l'augmentation de la température ambiante en saison chaude et le risque de mort fœtale *in utero*, cette étude s'ajoute à une littérature croissante amenant à considérer la vulnérabilité des femmes enceintes et des fœtus à la chaleur.



Les effets de la température extérieure sur les issues de grossesse sont étudiés depuis peu, la recherche étant principalement axée sur les risques de faible poids de naissance et de prématurité. Seuls deux travaux réalisés, l'un en Australie, l'autre en Suède, ont examiné la relation entre l'exposition, respectivement à la chaleur et au froid, et la mort fœtale *in utero*(MFIU).

Cet événement, qui reste souvent inexpliqué après avoir écarté les causes connues (malformation fœtale, infection, hypertension artérielle gravidique, décollement placentaire, etc.), ne fait pas l'objet d'une définition internationale consensuelle. En Californie où cette étude a été conduite, le terme de *stillbirth* correspond juridiquement à l'arrêt d'une grossesse d'au moins 20 semaines d'aménorrhée (SA), l'activité cardiaque du fœtus ayant cessé avant son expulsion complète ou son extraction de l'utérus maternel. Un certificat de mort fœtale est établi, mentionnant en particulier le sexe et l'âge gestationnel de l'enfant mort-né, l'âge de la mère, son niveau d'études et son appartenance ethnique, informations qui ont été utilisées pour des analyses stratifiées. Marquée par une forte diversité territoriale et la mixité de sa population, la Californie qui compte 16 zones climatiques et un vaste réseau de stations de mesures météorologiques et des polluants de l'air, constitue une zone géographique intéressante pour une première étude de la relation entre l'exposition à la chaleur et le risque de MFIU sur le territoire des États-Unis.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Partant des 26 355 cas enregistrés entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2009 (données fournies par le service californien de santé publique), les auteurs ont sélectionné les 8 542 arrêts de grossesse survenus en saison chaude (de mai à octobre) chez des femmes habitant à moins de 10 km d'une station météorologique. Cette sélection (d'après le code postal du lieu de résidence figurant sur le certificat) a limité les erreurs de classement quant à l'exposition, mais réduit la puissance statistique des analyses en sous-groupes. Par ailleurs, l'étude présente la faiblesse commune d'une évaluation de l'exposition fondée uniquement sur l'adresse résidentielle, les informations nécessaires à une estimation plus précise (adresse professionnelle, budget espace-temps) n'étant pas disponibles. De même, en l'absence de renseignements d'ordre médical sur le certificat de mort fœtale, les cas de pathologies obstétricales expliquant l'arrêt de la grossesse n'ont pu être exclus.Les données météorologiques utilisées pour établir la température apparente journalière moyenne (combinant température et humidité) durant la période d'observation (mois de mai à octobre des années 1999 à 2009) ont été obtenues auprès de trois sources : le *California Irrigation Management Information System* (CIMIS), l'Agence de protection de l'environnement et le *National Climatic Data Center* (NCDC). Les auteurs ont également utilisé les données de pollution atmosphérique de l'Agence californienne chargée de surveiller la qualité de l'air *(California Air Resources Board* [CARB], département de l'*Environmental Protection Agency)*, afin d'évaluer l'effet modificateur potentiel de la concentration atmosphérique de quatre polluants réglementés (le monoxyde de carbone [CO], le dioxyde d'azote [NO_2], l'ozone [O_3] et le dioxyde de soufre [SO_2]) dans des analyses séparées. Les $PM_{2,5}$ n'ont pas pu être prises en compte, leur mesure n'étant pas quotidienne mais tous les trois ou six jours selon le lieu, ce qui constitue une autre limite de l'étude.

Les analyses ont été effectuées selon une méthode cas-croisée, bien adaptée à l'étude de l'effet d'une exposition ponctuelle sur le risque de survenue d'un événement aigu. Cette méthode présente également l'intérêt du contrôle des facteurs de confusion individuels, chaque cas étant son propre témoin (l'exposition du sujet au cours des jours précédant l'événement sanitaire [période cas] est comparée à son exposition au cours d'une période témoin). Tenant compte du délai possible entre la mort du fœtus et son expulsion, et conformément à une précédente étude sur l'effet de la pollution atmosphérique, les auteurs ont retenu pour période cas les deux à six jours précédant la date du certificat et considéré la température moyenne au cours de cette période de cinq jours. Pour renforcer la puissance de l'analyse et contrôler les facteurs de confusion temporels (jour de la semaine, saisonnalité, tendance à long terme), chaque période cas avait plusieurs périodes témoins, sélectionnées selon un schéma *time-stratified* dans le mois de l'événement (tous les septièmes jours encadrant sa date, soit trois ou quatre périodes témoins éloignées d'au moins sept jours et d'au plus 28 jours de l'événement).

MISE EN ÉVIDENCE D'UN EFFET DE LA CHALEUR

Les auteurs ont d'abord procédé à des analyses individuelles pour chaque zone climatique, puis à une analyse combinée dans une population totale de 8 510 cas après exclusion de deux zones avec un nombre de MFIU inférieur à 50. La température apparente moyenne en période cas allait de 14,4 °C dans la zone la plus fraîche (valeurs au 5e et 95e percentiles respectivement égales à 11,3 et 17,5 °C) à 29,7 °C (19,7-39,2 °C) dans la zone la plus chaude. Son augmentation de 5,6 °C (correspondant à 10 °F) est associée à une augmentation de 10,4 % du risque de MFIU (IC_{95} : 4,4-16,8), cette relation apparaissant indépendante du niveau des polluants atmosphériques.

Les analyses stratifiées indiquent que l'effet de l'exposition à la chaleur est plus important chez les femmes enceintes les plus jeunes et celles ayant un faible niveau d'études. L'excès de risque associé à une augmentation de 5,6 °C de la température apparente en période cas est ainsi de 11,8 % (IC_{95} : 1,5-23,2) chez les femmes de moins de 25 ans *versus* 10,1 % (0,8-20,2) dans le groupe d'âge 25-34 ans et 4,9 % (-8,8-20,6) à partir de 35 ans. L'estimation pour les femmes scolarisées jusqu'au lycée ou moins est une augmentation du risque de 10,6 % (2,9-18,8), contre 7,4 % (-4,9-21,4) pour les femmes ayant un niveau universitaire. Le jeune âge et le faible niveau d'études peuvent indiquer un statut socio-économique défavorisé, mais l'interprétation doit être prudente (l'absence d'effet significatif de l'exposition à la chaleur dans le groupe le plus âgé peut ainsi être due au poids relativement plus important de facteurs de risque obstétricaux), et d'autres critères nécessitent d'être pris en compte (assurance santé et accès à l'air conditionné notamment) pour examiner la vulnérabilité sociale. Deux autres facteurs modifient l'association : le

sexe du fœtus (excès de risque estimé à 13,3 % [4,8-22,4] pour les garçons et 9,8 % [-1,9-22,9] pour les filles) et l'appartenance ethnique, l'effet étant particulièrement faible chez les femmes d'origine asiatique (4,8 % [-16,5-31,5]) alors qu'il est assez homogène (de 9,4 à 10,8 %) dans les trois autres groupes, avec un résultat significatif (10,5 % [2,1-19,5]) pour les latino-américaines. Une analyse complémentaire selon l'âge gestationnel retrouve un effet significatif de l'élévation de la température sur les MFIU survenant entre 20 et 25 SA, ainsi qu'entre 31 et 33 SA, mais les cinq catégories d'âge gestationnel incluaient de faibles effectifs.

Les auteurs appellent à poursuivre l'exploration du lien entre l'exposition à la chaleur et les arrêts de grossesse par des études en d'autres lieux et dans diverses populations.

Publication analysée : Basu R[1], Sarovar V, Malig BJ. Association between high ambient temperature and risk of stillbirth in California. *Am J Epidemiol* 2016 ; 183: 894-901.

doi: 10.1093/aje/kwv295

[1] Air and Climate Epidemiology Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Oakland, États-Unis.

EXPOSITIONS CHIMIQUES ET ANOMALIES CONGÉNITALES : ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Les études épidémiologiques sur la relation entre l'exposition à des contaminants chimiques et le risque de malformation congénitale dans la descendance ont été passées en revue. En regard des fortes associations souvent rapportées pour des expositions professionnelles, les résultats sont très hétérogènes pour la population générale. Dans son ensemble, la littérature souffre d'importantes faiblesses méthodologiques qui empêchent d'en tirer des conclusions définitives.

Les anomalies congénitales sont une cause importante de mortalité infantile et de handicap à vie. Au Canada où les auteurs de cet article exercent, environ 370 000 enfants naissent chaque année, dont 15 500 présentent une malformation grave (4,1 % des naissances). Dans de nombreux cas, il n'existe ni histoire familiale d'anomalie congénitale, ni facteur de risque connu.

La responsabilité d'expositions à des agents chimiques en début de grossesse nécessite d'être déterminée. Si la littérature sur ce sujet est pléthorique, les études épidémiologiques menées dans le but d'élucider la relation entre un type d'exposition spécifique et un type d'anomalie donné sont relativement rares. Sur 3 057 articles issus d'une recherche effectuée en février et mars 2014 *via* PubMed, 97 publiés entre 2003 et 2014 ont été jugés pertinents pour cette analyse.

APERÇU GÉNÉRAL

La littérature rassemblée, dominée par les études cas-témoins et transversales, ne couvre que très partiellement les besoins de connaissances. Elle concerne essentiellement des composés organochlorés (pesticides, polychlorobiphényles, dioxines notamment), des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des polluants atmosphériques, ainsi que des phtalates et le bisphénol A (BPA) au rang des perturbateurs endocriniens, des sous-produits de désinfection de l'eau et des solvants. Les anomalies de l'appareil génito-urinaire masculin (incluant hypospadias, cryptorchidie et diminution de la distance ano-génitale [DAG]) ont été de loin les plus étudiées, l'attention s'étant surtout portée sur leur relation avec l'exposition aux phtalates. Les données sont nettement plus limitées pour les défauts de fermeture du tube neural ou de la paroi abdominale, ainsi que pour les fentes palatines et les cardiopathies congénitales, diversement regroupées d'une étude à l'autre. Le rôle d'expositions chimiques dans la survenue d'anomalies des membres ou des reins n'a pratiquement pas été étudié.

EXAMEN CRITIQUE

Les études ont été réparties en trois catégories : celles qui ont examiné le risque d'anomalies congénitales en relation entre l'exposition professionnelle des parents, celles qui ont inclus des groupes de populations résidant à proximité de sites industriels, de déchets dangereux ou dans des zones d'applications de pesticides agricoles, et les études en population générale moins fortement exposée.

Les études des deux premiers groupes sont les moins nombreuses (respectivement 13 et 11 ont été analysées), mais leurs résultats sont plus clairement indicatifs d'un effet des agents chimiques sur le risque d'anomalies congénitales que ceux des travaux en population générale. Les études dans des populations professionnellement exposées (en particulier coiffeurs, ouvriers agricoles, techniciens de laboratoire et personnel militaire) rapportent généralement de fortes associations avec les anomalies considérées (hypospadias et cryptorchidie principalement), mais une seule (montrant une relation entre l'exposition maternelle au BPA et la DAG) a mesuré l'exposition individuelle (échantillonneur d'air et concentrations urinaires), les autres ayant utilisé

des questionnaires, des matrices emploi-exposition ou des codes de classification des professions et industries pour estimer l'exposition parentale. Les études dans des populations résidant dans une zone contaminée, dont les résultats sont moins cohérents que celle des études en milieu professionnel, reposent également sur des méthodes d'évaluation indirecte de l'exposition individuelle (questionnaires, modélisations des concentrations de polluants), or celle-ci peut largement varier en fonction du temps passé à l'extérieur, des caractéristiques du logement, de sa ventilation, etc. Les populations incluses sont généralement faibles, et le niveau socio-économique (qui peut à la fois influencer le risque d'anomalies congénitales et le lieu d'habitation) a été plus ou moins bien pris en compte. Les faiblesses méthodologiques de ces deux groupes d'études chez des sujets exposés à des concentrations ambiantes de polluants potentiellement nettement plus élevées que les niveaux de fond rendent l'interprétation de leurs résultats délicate. Leur principal intérêt est l'identification de groupes de populations nécessitant une surveillance particulière.

Les études en population générale souffrent également de limites concernant l'évaluation de l'exposition et leurs résultats sont disparates. Elles fournissent en particulier de faibles indications d'une influence de la pollution atmosphérique sur le risque d'anomalies telles que fentes labio-palatines, défauts de fermeture du tube neural ou cardiopathies congénitales, mais seuls les effets des polluants gazeux classiques (monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, de soufre et ozone), ainsi que des concentrations massiques des particules ont été examinés. La relation avec d'autres polluants tels que les aérosols acides ou les substances chimiques adsorbées sur les particules n'a pas été explorée. La problématique des comparaisons multiples (nombreuses analyses statistiques augmentant la probabilité de résultats positifs dus au hasard) touche particulièrement les études sur les pesticides. L'interprétation des associations mises en évidence dans certaines études (entre l'exposition à des composés organochlorés et la DAG, par exemple), est autrement limitée par le manque d'arguments soutenant leur plausibilité biologique.

La genèse des anomalies congénitales est encore imparfaitement comprise, comme le sont les mécanismes de toxicité pour de nombreux agents chimiques. Du fait de ces zones d'ignorance, la force d'une association ne peut être évaluée à la lumière de sa plausibilité biologique. De plus, un contrôle adéquat des facteurs de confusion potentiels ne peut être assuré. Les auteurs notent à ce propos qu'une seule étude présente les résultats d'analyses stratifiées en fonction de l'âge maternel, dont l'influence sur le risque d'anomalies chromosomiques et congénitales est pourtant généralement reconnue. Dans cette étude cas-témoins, la résidence à proximité d'incinérateurs de déchets dangereux est associée à une augmentation significative du risque de fente labio-palatine quand l'âge maternel est ≥ 35 ans uniquement. Par ailleurs, si l'importance des interactions gène-environnement nécessite d'être examinée, seuls deux travaux ont considéré l'influence du polymorphisme génétique sur le lien entre l'exposition maternelle professionnelle à des solvants et le risque d'anomalies congénitales majeures dans la première, et entre l'exposition professionnelle à des phtalates et composés alkyphénolés et le risque d'anomalies cardiaques dans la seconde.

En l'état actuel des données disponibles, les auteurs concluent à l'impossibilité d'affirmer comme d'écarter un rôle de l'exposition à des contaminants environnementaux sur le risque de malformations congénitales dans la population générale.

Publication analysée : Foster WG[1], Evans JA, Little J, *et al*. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review. *Crit Rev Toxicol* 2017; 47: 59-84.

doi: 10.1080/10408444.2016.1211090

[1] Department of Obstetrics & Gynecology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

CONSOMMATION DE POISSON, MERCURE PLASMATIQUE ET ISSUES DE GROSSESSE DANS UNE COHORTE BRITANNIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Compromis entre la nécessité de protéger le fœtus contre l'exposition au mercure et celle d'assurer un bon apport en nutriments essentiels à son développement, les recommandations concernant la consommation de poisson pendant la grossesse sont complexes. Les résultats de cette étude assoient néanmoins leur pertinence et doivent inciter les femmes enceintes à ne pas supprimer totalement le poisson de leur alimentation.

Considérant la contamination des poissons par le méthylmercure et sa toxicité pour le fœtus (en particulier pour son développement neurologique), les agences sanitaires de plusieurs pays ont émis des recommandations de consommation alimentaire à l'intention des femmes enceintes. Ces recommandations varient pour s'adapter aux habitudes du pays (espèces de poissons couramment consommées par la population et fréquence habituelle), tiennent compte des niveaux de contamination potentiels de chaque espèce, et également des bénéfices nutritionnels liés à la consommation de poisson (apport protéique, en acides gras essentiels dont oméga 3, en vitamine D, iode, sélénium et autres oligo-éléments). Le résultat est un message complexe, comportant à la fois des conseils d'éviction pour certaines espèces, de limitation pour d'autres, et d'apport minimal pour pourvoir aux besoins de la grossesse. Au Royaume-Uni où cette étude a été conduite, les recommandations en direction des femmes enceintes, allaitantes et planifiant une grossesse, incluent l'éviction de trois espèces prédatrices (susceptibles d'être fortement contaminées par bioaccumulation), la limitation du thon frais et en boîte, et l'encouragement à consommer au moins deux portions de poisson chaque semaine, dont



une de poisson gras (à la fois plus contaminé que le poisson maigre et plus riche en acides gras polyinsaturés à longue chaîne). Les conseils visant à prévenir l'exposition à d'autres contaminants que le mercure (polychlorobiphényles, dioxine) rajoutent à la confusion, ce qui peut amener les femmes à réduire globalement leur consommation de poisson, voire à l'exclure totalement de leur alimentation, avec des conséquences potentiellement néfastes pour le développement du fœtus.

Peu d'études ont examiné l'effet d'une faible exposition prénatale au mercure sur des indicateurs du développement tels que le poids et la taille du nouveau-né, son périmètre crânien ou son âge gestationnel à la naissance. Les quelques travaux existants ne retrouvent pas d'association pour des niveaux de mercure dans le sang maternel ou du cordon inférieurs au seuil de préoccupation établi aux États-Unis pour les femmes enceintes (5,8 µg/L), et les résultats pour des valeurs supérieures mais restant modérées sont généralement négatifs. La consommation maternelle de poisson est rapportée dans six études, mais cette information est peu détaillée (méthode de collecte des données, type de poisson consommé) et seules trois études (obtenant des résultats contradictoires) l'ont utilisée comme variable d'ajustement ou pour des analyses stratifiées.

INVESTIGATION DANS UNE VASTE COHORTE DE NAISSANCES

L'échantillon de population utilisé pour cette analyse (4 044 nouveau-nés issus d'une grossesse monofœtale) provenait de *l'Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) qui a inclus plus de 14 000 femmes enceintes avec une date d'accouchement prévue entre avril 1991 et décembre 1992. Les prélèvements sanguins avaient été effectués aussi tôt que possible (durant la première moitié de la grossesse), et les femmes avaient rempli quatre questionnaires au cours du suivi, dont un de fréquence alimentaire (administré à 32 semaines d'aménorrhée [SA]) pour 103 types de boissons et d'aliments, incluant différentes espèces de poissons gras et maigres, ce qui a permis de réaliser des analyses par sous-groupes.

Parmi les autres données collectées, l'âge de la mère, sa taille, son indice de masse corporelle de pré-grossesse, sa consommation de tabac et d'alcool durant la grossesse, le niveau d'études atteint et la parité ont été utilisés pour ajuster les modèles, avec le sexe de l'enfant et son âge gestationnel à la naissance. Les critères sanitaires considérés étaient les mensurations du nouveau-né (périmètre crânien, longueur crânio-caudale, poids), la prématurité (naissance avant 37 SA), ainsi que le petit poids de naissance (< 2 500 g) pour des analyses dans la population totale et restreinte aux naissances à terme.

CONSOMMATION DE POISSON ET TAUX DE MERCURE

L'étude montre une relation entre le taux de mercure plasmatique maternel et la fréquence de consommation de poisson, avec une différence particulièrement marquée entre les non-consommatrices (ayant répondu « jamais » ou « rarement » au questionnaire de fréquence) et le premier niveau de consommation (« environ une fois en deux semaines »). La concentration moyenne de mercure est ainsi de 1,63 µg/L chez les non-consommatrices de poisson maigre (18,6 % des répondantes), contre 2,09 µg/L chez les consommatrices occasionnelles (40,3 %), puis 2,35 µg/L chez les femmes déclarant consommer du poisson 1 à 3 fois par semaine (39,7 %), et 2,34 µg/L dans le petit groupe des fortes consommatrices (4 à 7 fois par semaine : $n = 49$). Les résultats correspondants pour le poisson gras sont : 1,75 µg/L (non-consommatrices représentant 42,7 % des répondantes), puis 2,28 µg/L, 2,52 et enfin 2,38 µg/L. En moyenne, les consommatrices de poisson (toutes catégories de fréquence réunies) présentent un taux de mercure plasmatique supérieur de 32,9 % à celui des femmes n'en consommant pas (2,21 ± 1,08 µg/L *versus* 1,52 ± 0,96 g/L).

EFFET SUR LES CRITÈRES SANITAIRES

Dans le modèle avec ajustement complet, le niveau du mercure dans le sang maternel n'apparaît pas associé aux mensurations du nouveau-né ni aux risques de naissance prématurée ou de faible poids. Après stratification selon la consommation de poisson (toutes espèces confondues), l'analyse de régression linéaire fait émerger une association

négative entre le mercure plasmatique et le poids de naissance chez les non-consommatrices uniquement (coefficient de régression β [g] = -58,4 [IC_{95} : -113,81 à -2,97] ; p = 0,039), ce qui suggère un effet protecteur de la consommation de poisson. Une stratification supplémentaire ne montre pas d'effet délétère de la consommation de poisson gras sur les mensurations du nouveau-né (en particulier, pour l'association entre le mercure plasmatique et le poids de naissance : β = 0,18 [-17,87 à + 22,11] chez les consommatrices et β = -25,58 [-54,6 à + 3,45] chez les femmes déclarant ne pas manger de poisson gras).

Ces résultats indiquent qu'il faut encourager les femmes enceintes à suivre les recommandations qui leur sont destinées.

Publication analysée : Taylor CM[1], Golding J, Emond AM. Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2016 ; 219 : 513-20.

doi: 10.1016/j.ijheh.2016.05.004

[1] Centre for Child and Adolescent Health, School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Royaume-Uni.

EXPOSITION PÉRINATALE AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET PATHOLOGIES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN : MÉTA-ANALYSES DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Si les données épidémiologiques actuelles sont compatibles avec une faible augmentation des pathologies de l'appareil reproducteur masculin suivant l'exposition périnatale à des perturbateurs endocriniens, le niveau de preuve est limité. Les futures études pourraient le faire basculer dans un sens comme dans l'autre pour les auteurs de ce travail. Ils relèvent d'importants besoins de connaissance concernant, en particulier, les effets des substances non persistantes et les effets tardifs de l'exposition précoce sur la qualité du sperme et le risque de cancer du testicule.

L'exposition pré- et postnatale à des xénobiotiques a été incriminée dans la cryptorchidie, l'hypospadias, l'oligospermie (faible concentration des spermatozoïdes) et le cancer du testicule il y a plus de 20 ans. Depuis, des données de biosurveillance provenant de divers pays ont documenté l'exposition humaine ubiquitaire à un grand nombre de composés biopersistants, ainsi qu'à des substances rapidement métabolisées et excrétées, mais constamment présentes dans les milieux biologiques en raison d'une exposition chronique. Ces xénobiotiques peuvent avoir été intentionnellement lâchés dans l'environnement (cas des pesticides), s'y retrouver de manière fortuite (déchets industriels ou matériaux de construction dégradés), ou s'échapper, par exemple, d'emballages alimentaires. De nouvelles voies d'exposition sont régulièrement décrites, comme l'inhalation (et possiblement le contact cutané) pour des polychlorobiphényles (PCB) semi-volatils relargués par des matériaux de calfeutrage ou des enduits posés dans des logements il y a plus de 40 ans.

Les essais *in vitro* et *in vivo* montrent qu'un grand nombre de ces xénobiotiques développe une activité de type endocrine. Parmi 146 substances persistantes dans l'environnement et/ou produites en grande quantité (plus de 1 000 tonnes par an), 60 auxquelles l'homme est exposé (appartenant à 29 groupes chimiques) ont été classées en catégorie I par la Commission européenne, sur la base de preuves d'une activité perturbatrice endocrinienne dans au moins une espèce animale (organisme entier vivant).

Cette liste de perturbateurs endocriniens (PE), à laquelle ont été ajoutés les composés polyfluorés qui font l'objet d'une préoccupation grandissante, a été prise pour base par les auteurs de ce travail. Alors que la littérature épidémiologique sur les effets urogénitaux de l'exposition périnatale aux PE divise la communauté scientifique, la publication de plusieurs études au cours des dix dernières années permet d'aller au delà d'une revue de type narrative, pour fournir une estimation quantitative du niveau de preuve.

ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Les auteurs ont effectué une recherche systématique, dans les bases de données PubMed et Embase, des articles en anglais publiés entre 1966 et le 12 avril 2016 dans des revues à comité de lecture, sur la relation entre l'exposition pré- ou postnatale (première année de vie) aux PE considérés et la cryptorchidie (uni- ou bilatérale), l'hypospadias, l'oligospermie ou le cancer du testicule. L'exposition devait avoir été estimée par la mesure des concentrations dans le sang ou l'urine maternelle, le placenta, le liquide amniotique, le sang du cordon, le colostrum, le lait maternel ou un échantillon de tissu adipeux. Pour les cancers du testicule et les polluants persistants, les études fondées sur la mesure des concentrations sériques après la puberté ou à l'âge adulte (au moment du diagnostic) étaient également éligibles, même si ces concentrations ne reflètent qu'en partie l'exposition précoce.

Partant de 1 314 articles, les deux évaluateurs indépendants en ont finalement sélectionné 33, rapportant 89 associations dans 28 populations distinctes, entre les niveaux d'au moins un PE d'intérêt et au moins l'une des quatre anomalies/patho-

logies considérées. Les composés pour lesquels les données étaient les plus nombreuses étaient des organochlorés persistants, principalement (54 associations) le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et son parent (dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]), les PCB et l'hexachlorobenzène (HCB). Par contraste, les données relatives aux composés rapidement métabolisés comme les phtalates et le bisphénol A étaient très rares. Dix-huit articles rapportaient des associations avec la cryptorchidie, 11 avec l'hypospadias, huit avec le cancer du testicule et quatre avec la concentration des spermatozoïdes.

La qualité des articles a été évaluée sur le niveau (complétude et précision) des informations d'ordre méthodologique (dont plan de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion, constitution de la population, évaluation de l'exposition, traitement des échantillons biologiques, méthodes d'analyses statistiques), et relatives aux résultats (dont taux de participation, caractéristiques de la population, étude de la relation exposition-réponse). Elle a été jugée satisfaisante pour 65 % des articles. En revanche, après avoir évalué les sources potentielles de biais et de confusion sur la base de sept critères, le risque que les résultats soient biaisés était jugé faible pour moins de la moitié des articles.

MÉTA-ANALYSES QUANTITATIVES

Vingt et un articles qui fournissaient des estimations de risques dans la catégorie d'exposition la plus élevée en référence à la catégorie la plus basse ont été retenus. Il s'agissait d'études de type cas-témoins dans 19 populations différentes, souvent nichées dans de vastes cohortes. Elles rassemblaient 671 cas de cryptorchidie (18 estimations de risques), 570 cas d'hypospadias (21 estimations) et 1 205 cas de cancer du testicule (36 estimations). Les quatre études (deux cohortes et deux transversales ayant inclus au total 324 hommes) qui avaient examiné la qualité du sperme en relation avec l'exposition prénatale à des PE (concentrations dans le sang maternel) n'ont pas pu entrer dans les méta-analyses, leurs résultats étant exprimés sous forme d'associations entre le niveau de l'exposition et la numération des spermatozoïdes, et pas d'estimation du risque d'oligospermie.

Les méta-analyses ont été réalisées selon quatre hypothèses. La première était celle d'une association entre tout type de PE et d'anomalie/pathologie, répondant au concept de « syndrome de dysgénésie testiculaire » selon lequel un même événement altérant le programme de masculinisation de l'embryon peut être à l'origine de cryptorchidies, hypospadias, micropénis, moindre qualité du sperme, hypofertilité et cancers du testicule. Outre que la réalité de ce syndrome est très discutée, l'analyse selon cette hypothèse présuppose que toutes les substances (ou familles chimiques) exercent un effet équivalent sur l'appareil reproducteur mâle, ce qui est très improbable. Elle donne toutefois un aperçu global de l'impact de l'exposition à des PE. Quand les études rapportaient des résultats pour divers PCB, phtalates ou polybromodiphényléthers (PBDE), ceux concernant la somme des congénères ont été utilisés, ou en cas d'indisponibilité (une étude), ceux relatifs aux PCB-153 et PBDE-100 considérés comme les principaux représentants. L'*odds ratio* (OR) combiné est égal à 1,11 (IC_{95} : 0,91-1,35). L'estimation est identique à partir des cinq études à faible risque de biais et confusion (OR = 1,12 [0,81-1,57]) et légèrement atténuée quand les plus petites études (ayant inclus moins de 75 cas) sont écartées : OR = 1,06 (0,85-1,33) à partir de neuf études.

La deuxième hypothèse testée était celle d'associations entre une substance ou une famille spécifique et toutes les anomalies/pathologies. Les OR combinés pour le p,p'-DDT, le p,p'-DDE, les PCB et l'HCB sont tous supérieurs à 1, mais seule l'association avec le p,p'-DDE est statistiquement significative (OR = 1,35 [1,04-1,74]). Les données n'indiquent pas que ce résultat est gouverné par une association avec une anomalie spécifique.

L'hypothèse inverse (exposition générique et effets spécifiques) aboutit à des méta-OR non significatifs : 1,03 (0,72-1,47) pour la cryptorchidie, 1,13 (0,86-1,50) pour l'hypospadias, et 1,20 (0,78-1,89) pour le cancer du testicule. Enfin, l'hypothèse d'associations spécifiques entre une exposition et une anomalie données n'est pas soutenue par les résultats des méta-analyses, mais celles-ci ne peuvent pas être considérées robustes étant donné la faiblesse des données de départ. Pour les quatre seules combinaisons qui ont pu être testées (au moins quatre estimations du risque disponibles), les OR sont supérieurs à 1 (le plus élevé pour l'association entre le p,p'-DDE et l'hypospadias : OR = 1,38 [0,93-2,04]), mais aucun résultat n'est significatif.

COMMENTAIRE

La question des impacts sur la santé publique de l'exposition des populations à diverses substances à action œstrogénique, artificiellement produites, appelées perturbateurs endocriniens (PE), est ouverte depuis le début des années 1990. L'hypothèse à vérifier était qu'une exposition prénatale ou post-natale précoce à de faibles doses de ces substances pouvait être responsable de pathologies regroupées sous le nom de syndrome dysgénétique testiculaire (SDT). Ces pathologies sont le cancer du testicule, la cryptorchidie, l'hypospadias, et l'atteinte de la qualité du sperme. De très nombreux travaux expérimentaux ont montré que ces substances interféraient avec le développement fœtal par des mécanismes divers, produisant des effets compatibles avec le SDT.

Par ailleurs, l'épidémiologie descriptive montre une incidence croissante et indubitable du cancer du testicule dans nombre de pays, d'atteintes de la qualité du sperme avec des différences géographiques marquées, et d'incidences accrues de cryptorchidies et d'hypospadias selon certaines études. La réalité d'une association entre exposition aux PE et les éléments du SDT ne peut être vérifiée que grâce aux études épidémiologiques, juge de paix ultime.

Il a bien entendu fallu du temps pour disposer du résultat sur cette question. Les études disponibles apportent des réponses hétérogènes et controversées, et c'est tout l'intérêt de la revue systématique avec méta-analyse de Bonde *et al.*Ce travail considérable et premier du genre (1 314 articles examinés, 33 études éligibles) est mené avec une très grande rigueur, les résultats présentés n'en sont que plus frappants.

En effet, contrairement à ce que la haute médiatisation de la question laissait craindre, l'ensemble des 26 PE n'est pas significativement associé à l'ensemble des éléments du SDT, c'est une manière de tester ce qui est appelé « l'effet cocktail ». Les auteurs font cependant preuve de prudence dans l'interprétation, puisque l'estimation centrale est faiblement positive avec un *odds ratio* (OR) à 1,11 (IC_{95} : 0,91-1,35) et varie très peu lors des analyses de sensibilité. Cela les amène à conclure que ces valeurs sont « *compatibles avec un faible excès de risque, avec un niveau de preuve limité* ».

Un si faible excès de risque, si l'on retient l'inférence causale, indique cependant que le risque attribuable à l'ensemble des 26 PE étudiés dans la survenue du SDT, s'avère très faible*. Le même raisonnement reste valide lorsqu'on étudie l'effet des PE pris individuellement pour chacune des composantes du SDT : seul le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) est significativement et faiblement associé au SDT. Il s'ensuit qu'une part très majoritaire du risque demeure inexpliquée.

Or les évolutions très préoccupantes des composantes les mieux établies du SDT (incidence croissante du cancer du testicule, atteintes de la qualité du sperme) imposent d'en trouver les causes si l'on veut les contrôler. Un gros effort de recherche est donc nécessaire. Il n'est pas à exclure que ces évolutions reflètent les expositions à d'autres PE, mais aussi à d'autres agents, chimiques non PE, microbiologiques ou physiques.

Denis Bard

* Comme le font remarquer les auteurs, leurs résultats montrent que les estimations du fardeau pour la santé publique attribuable aux PE, publiées par exemple par Trasande *et al.* (2016), sont « *hautement spéculatives* ». Voir Trasande L, Zoeller RT, Hass U, *et al.* Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology* 2016 ; 4 : 565-572.

Publication analysée : Bonde JP[1], Flakes EM, Rimborg S, *et al*. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016; 23: 104-25.

doi: 10.1093/humupd/dmw036

[1] Department of Occupational and Environmental Medicine, Bispebjerg University Hospital, Copenhague, Danemark.

ANALYSE D'ARTICLE

POINT DES CONNAISSANCES SUR LES ORIGINES DÉVELOPPEMENTALES DES TROUBLES DE LA REPRODUCTION

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

Au travers d'une vaste revue de la littérature, cet article présente les différentes briques soutenant la notion d'origines développementales des anomalies et dysfonctions de l'appareil reproducteur, montre comment elles se connectent et fait émerger les points faibles de la construction.

La façon dont les hormones stéroïdiennes et d'autres morphogènes (facteurs de croissance et de transcription) orchestrent le développement, la différentiation et la maturation du système reproducteur est désormais mieux comprise, éclairant sa sensibilité à des xénobiotiques qui miment l'action des hormones naturelles ou interfèrent avec les processus gouvernant l'expression des gènes. Ces derniers sont également mieux compris grâce aux avancées des connaissances dans le domaine de l'épigénétique, fournissant un socle mécanistique au concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD). L'application de ce concept à la sphère reproductive est explorée dans cet article étayé par une abondante bibliographie.

DONNÉES ANIMALES ET HUMAINES À L'APPUI

De nombreuses études expérimentales chez le rongeur documentent les effets, dans les deux sexes (notamment sur la réserve ovarienne, le cycle menstruel, la morphologie des organes génitaux, la qualité du sperme, le tissu prostatique et le comportement sexuel), de l'administration pré- ou postnatale de différents perturbateurs endocriniens tels que le bisphénol A, la génistéine, le diéthylstilbestrol (DES), le *p,p'*-dichlorodiphényldichloroéthylène (*p,p'*-DDE), des phtalates et des polybromodiphényléthers (PBDE).

Chez l'homme, la littérature soutenant les origines développementales des anomalies ou dysfonctions de l'appareil reproducteur, est fondée sur l'observation d'une prévalence accrue de pathologies gynécologiques (endométriose, fibromes utérins, adénocarcinome vaginal, malformations génitales, etc.) chez les filles nées de femmes ayant pris du DES lorsqu'elles étaient enceintes, dans les années 1940 à 1970. Les effets sur l'appareil reproducteur masculin de l'exposition prénatale au DES (excès de risque de cryptorchidie, d'hypospadias et de kyste de l'épididyme notamment) sont moins bien documentés, et les effets sur la fertilité ne sont pas établis. Les études ayant examiné l'impact sur la qualité du sperme d'autres expositions prénatales (tabac, polychlo-



robiphényles, furanes, composés perfluorés) ou postnatales (dioxines, bisphénol A) sont encore rares.

D'une manière générale, si la littérature épidémiologique de type DOHaD actuellement disponible suggère que la santé reproductive peut être affectée dans les deux sexes, elle ne couvre que très partiellement le sujet. L'exploration des effets d'expositions environnementales sur le développement du système reproducteur nécessite d'être poursuivie, en tenant compte de la largeur temporelle de la fenêtre de sensibilité (amorcée tôt durant l'embryogenèse, la formation de l'appareil reproducteur n'est pas achevée au moment de la naissance, mais reprend à la puberté), ainsi que des spécificités liées au sexe concernant le type et la chronologie des événements clés (en particulier la gamétogenèse est initiée *in utero* dans le sexe féminin alors que la spermatogenèse se déclenche à la puberté).

ÉPIGÉNÉTIQUE ET EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS

Les marques épigénétiques portées par les gamètes des deux parents sont effacées juste après la fécondation afin de permettre la différentiation successive des cellules du zygote multipotent, au cours de laquelle de nouvelles marques seront établies, propres à chaque type cellulaire. Les études expérimentales montrent l'impact sur ce processus de reprogrammation épigénétique de l'exposition à des agents tels que le DES, la génistéine ou le bisphénol A, en comparant les profils d'expression génique (transcriptome) et de méthylation de l'ADN (méthylome). D'autres perturbations de la machinerie transcriptionnelle (histones, ARN non codant) imputables à des expositions prénatales ont été reliées à des anomalies phénotypiques de l'appareil reproducteur.

Depuis une série initiale d'études avec la vinclozoline (fongicide à action anti-androgénique) chez le rat, les modèles animaux montrent également la possibilité de transmission à la descendance des individus exposés *in utero*, d'effets tels que des anomalies du sperme ou des testicules induits par l'administration de divers perturbateurs endocriniens à des moments clés de l'embryogenèse (en particulier l'induction de la différenciation sexuelle). La résistance de marques épigénétiques (méthylation de l'ADN notamment) portées par les cellules germinales aux deux étapes d'effacement spécifiques de cette lignée, est l'un des mécanismes proposés pour expliquer cette héritabilité sur plusieurs générations.

L'extrapolation à l'homme des données obtenues dans des modèles animaux est limitée par des différences d'épigénome entre les espèces. L'étude de la médiation épigénétique des effets transgénérationnels d'expositions environnementales est par ailleurs compliquée par l'étendue des variations génétiques dans la population humaine, et le fait que les membres d'une famille partagent sur plusieurs générations le même environnement. La reconnaissance du caractère héritable d'anomalies développementales affectant la santé reproductive justifie néanmoins la poursuite des recherches dans l'objectif, notamment, d'identifier des biomarqueurs épigénétiques fiables pour des études de biosurveillance.

COMMENTAIRE

Ce n'est pas une méta-analyse que nous livrent Ho *et al.* dans cet autre article sur le DOHaD, mais une simple revue de la littérature. Ils passent en revue les travaux traitant du rôle des facteurs épigénétiques et/ou environnementaux, et de l'hérédité transgénérationnelle, dans la genèse des troubles de la reproduction à l'âge adulte, en particulier *via* la perturbation endocrinienne. L'apport de la notion récente d'épigénétique et d'hérédité transgénérationnelle est le fait que l'alimentation, l'air respiré, et même les émotions pourraient influencer non seulement l'expression des gènes d'un individu, mais aussi celle de ses enfants et petits-enfants. L'article explore en détail les mécanismes complexes en jeu, au niveau cellulaire et moléculaire, et résume les nombreuses études dépouillées sous la forme de tableaux synthétiques. Les différences entre la programmation des cellules somatiques et germinales (les unes lors de la mitose et les autres lors de la méiose, donc avec deux divisions cellulaires successives) sont décrites et donnent des pistes pour la compréhension de ces effets transgénérationnels. Les résultats des études, s'il conduisent à progresser dans la connaissance des toxiques capables d'influencer la transmission ou non de marqueurs épigénétiques, pourraient avoir des conséquences importantes pour la connaissance des facteurs de risque, la prévention ou même le traitement de nombre de maladies.

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : Ho S-M[1], Cheong A, Adgent M, *et al*. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol* 2017; 68: 85-104.

doi : 10.1016/j.reprotox.2016.07.011

[1] Department of Environmental Health, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, États-Unis.

UTILISATION DU TÉLÉPHONE PORTABLE PENDANT LA GROSSESSE ET PROBLÈMES COMPORTEMENTAUX CHEZ L'ENFANT

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

La relation entre l'utilisation par la femme enceinte d'un téléphone portable et les problèmes comportementaux de son enfant, âgé de cinq à sept ans, a été examinée dans un vaste échantillon de population provenant de cinq cohortes de naissances, dont quatre européennes et une coréenne. Les informations relatives à l'utilisation du portable avaient été recueillies durant la grossesse dans trois d'entre elles, rétrospectivement dans les deux autres. L'étude montre une association entre l'importance de l'utilisation et le risque de troubles de type hyperactivité/inattention, qui reste à vérifier et expliquer.

Dans le cadre du projet GERONIMO (*Generalized EMF Research Using Novel Methods*), des données permettant d'analyser la relation entre l'utilisation maternelle d'un téléphone portable et les problèmes comportementaux de l'enfant ont été collectées dans cinq cohortes de naissances, constituées au Danemark (recrutement sur la période 1996-2002), aux Pays-Bas (2003-2004), en Espagne (2003-2008), en Norvège (2004-2008) et en Corée (2006-2011). Dans les deux premières cohortes, la mère a été interrogée sur sa fréquence d'utilisation d'un portable durant sa grossesse lorsque son enfant avait sept ans, simultanément à (cohorte danoise) ou deux ans après (cohorte néerlandaise) l'administration d'un questionnaire de dépistage des problèmes comportementaux (rempli par les parents) : le SDQ (*Strenghts and Difficulties Questionnaire*)



qui comporte 25 questions explorant cinq dimensions (difficultés émotionnelles, problèmes de conduite, hyperactivité/inattention, problèmes relationnels avec les autres enfants et comportement pro-social). Dans les trois autres cohortes, les données d'utilisation d'un portable avaient été collectées durant la grossesse (au premier et/ou troisième trimestre), ce qui prévient le biais de restitution. L'enfant a été évalué à un âge compris entre quatre et sept ans dans la cohorte espagnole, sur la base du SDQ, et à l'âge de cinq ans dans les cohortes coréenne et norvégienne qui ont utilisé la *Child Behavior Checklist* (CBCL). Cet outil, qui comporte 99 questions, est considéré d'une fiabilité comparable à celle du SDQ pour le dépistage des problèmes comportementaux, et couvre les mêmes champs. Une version courte avait été utilisée dans la cohorte norvégienne, réduite à 25 questions (dont pratiquement toutes celles permettant de dépister les problèmes d'hyperactivité/inattention) jusqu'en 2009, deux autres questions complétant l'évaluation de la sphère émotionnelle ayant été ajoutées par la suite.

La population analysable s'élevait à 83 884 paires mères-enfants pour lesquelles toutes les données étaient réunies, incluant (covariables contrôlées) l'âge de l'enfant au moment de l'évaluation, la région géographique (pour les cohortes espagnole et coréenne hétérogènes sur ce critère), ainsi que les caractéristiques maternelles suivantes : âge à la naissance, parité, pays d'origine (cohortes néerlandaise, danoise et espagnole), statut marital, niveau d'études, antécédents psychopathologiques, tabagisme actif ou passif et consommation d'alcool durant la grossesse, indice de masse corporelle de pré-grossesse et taille.

ANALYSE PRINCIPALE

La population des mères a été répartie en quatre groupes selon la fréquence d'utilisation du portable. Les non-utilisatrices représentaient 38,8 % de la population totale, la cohorte danoise (dont le recrutement avait démarré à une époque où les portables étaient encore peu répandus) pesant très fortement dans cette moyenne (60,8 % de non-utilisatrices *versus* 6,7 % dans la cohorte néerlandaise, 2,9 % dans l'espagnole, 0,8 % dans la coréenne et 6,5 % dans la norvégienne où la classification était différente [jamais/rarement]). Les faibles utilisatrices (0 à 1 appel par jour dans les cohortes danoise, néerlandaise et espagnole, 1 à 2 appels par jour dans la coréenne, et quelques appels par semaine dans la norvégienne) représentaient 28,7 % de la population totale. Le groupe des utilisatrices modérées (respectivement 2 à 3 appels par jour, 3 à 5, usage quotidien) rassemblait 26,8 % de la population et celui des fortes utilisatrices 5,7 % (respectivement 4 appels ou plus par semaine, au moins 6, plus d'1 h de communication par jour).

Les troubles du comportement ont été définis conformément aux valeurs seuils (état limite et anomalie clinique) du score SDQ ou CBCL total (problèmes comportementaux en général) et des sous-scores de difficultés émotionnelles et d'hyperactivité/inattention. Pour la cohorte norvégienne, les valeurs retenues étaient le 93^{e} percentile de la distribution dans la population (état limite) et le 98^{e} percentile (anomalie clinique). La prévalence des problèmes comportementaux en général était de 6,6 %, dont 3,9 % des enfants présentant un état limite et 2,7 % un comportement franchement anormal. La prévalence des difficultés émotionnelles était de 12 % et celle des problèmes d'hyperactivité/inattention était de 8,3 % (avec, dans les deux cas, la moitié des enfants dans la fourchette des anomalies cliniques).

Quel que soit le trouble considéré et son intensité, sa prévalence est moindre chez les enfants de mères n'ayant pas utilisé de portable pendant leur grossesse par rapport au groupe de référence des enfants nés de faibles utilisatrices. Dans la sous-catégorie des anomalies cliniques, les *odds ratio* (OR) vont de 0,76 (IC_{95} : 0,68-0,87) pour les problèmes comportementaux en général à 0,87 (0,79-0,96) pour l'hyperactivité/inattention, dont le risque augmente avec l'importance de l'utilisation du portable : OR = 1,11 (1,01-1,22) chez les enfants d'utilisatrices modérées et OR = 1,28 (1,12-1,48) chez ceux des fortes utilisatrices. La tendance dose-réponse n'est pas significative pour les problèmes comportementaux en général et les difficultés émotionnelles en particulier.

ANALYSES DE SENSIBILITÉ ET INTERPRÉTATION

La relation entre l'utilisation du portable pendant la grossesse et un score d'hyperactivité/inattention anormal chez l'enfant de cinq à sept ans perdure après exclusion des cohortes une à une. Les OR chez les enfants de fortes utilisatrices par rapport aux faibles utilisatrices vont ainsi de 1,27 (1,10-1,48) sans la cohorte espagnole à 1,30 (1,11-1,51) sans la norvégienne. Par ailleurs, l'analyse restreinte aux trois cohortes dans lesquelles les données d'utilisation du portable ont été

collectées durant la grossesse aboutit à une estimation (OR = 1,28 [0,99-1,64]) équivalente à celle de la méta-analyse des deux cohortes avec recueil rétrospectif (OR = 1,29 [1,09-1,52]).

Les auteurs appellent à une interprétation prudente de ces résultats, qui ne peuvent pas être reliés à l'exposition fœtale au champ électromagnétique de radiofréquence (CEM-RF) à ce stade. Les études de débit d'absorption spécifique (DAS) indiquent que cette exposition est très faible, mais la modélisation reste compliquée du fait des nombreux paramètres à considérer (façon dont la mère porte son téléphone, position du fœtus, stade de la grossesse, etc.).

Bien que plusieurs facteurs de confusion potentiels aient été pris en compte, d'autres, non mesurés ici (comme le style d'éducation parental, les soins et l'attention portés à l'enfant) ou résiduels (comme les problèmes d'hyperactivité/inattention de la mère qui n'ont pas été précisément évalués dans les antécédents psychopathologiques) pourraient expliquer l'association observée. Les facteurs susceptibles d'influencer à la fois l'utilisation maternelle du portable (pas uniquement pendant sa grossesse) et les troubles comportementaux de l'enfant sont nombreux et complexes. Étant donné l'enjeu, ce sujet mérite la poursuite des explorations.

Publication analysée : Birks L[1], Guxens M, Papadopoulou E, *et al*. Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts. *Environ Int* 2017; 104: 122-31.

doi: 10.1016/j.envint.2017.03.024

[1] ISGlobal, Center for Research in Environmental Epidemiology, Barcelone, Espagne.

UTILISATION DU TÉLÉPHONE PORTABLE ET QUALITÉ DU SPERME DANS LA COHORTE ÉTATS-UNIENNE EARTH

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

L'hypothèse d'un lien entre l'utilisation du téléphone portable et une altération de la qualité du sperme n'est pas soutenue par cette étude chez des participants à l'*Environment and Reproductive Health Study* (EARTH), qui contredit un précédent travail dans une population d'hommes en bilan d'infertilité.

Plusieurs facteurs environnementaux sont suspectés de contribuer au déclin de la qualité du sperme rapporté dans certaines études en Europe et aux États-Unis, parmi lesquels l'exposition au champ électromagnétique de radiofréquence (CEM-RF) émis par les téléphones portables. Les preuves expérimentales comme épidémiologiques sont toutefois limitées et les effets observés sur les différents paramètres examinés sont souvent discordants.

Dans cet ensemble peu cohérent, une première étude transversale dans la population états-unienne, publiée en 2008, a mis en évidence une relation inverse entre la durée d'utilisation quotidienne du portable et quatre paramètres du spermogramme (nombre, mobilité, viabilité et morphologie des spermatozoïdes) chez 361 hommes engagés dans un bilan d'infertilité de leur couple. Cette seconde investigation dans une population similaire repose également sur des données d'exposition autodéclarées, mais leur recueil a été plus complet et un plus grand nombre de covariables a été pris en compte.

POPULATION ET SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Dans le cadre de l'étude longitudinale EARTH, mise en place au *Massachusetts General Hospital Fertility Center*, 384 membres masculins de couples rencontrant des difficultés à procréer ont été recrutés entre 2004 et 2015. À partir de 2008, le questionnaire d'entrée, administré par une infirmière, a été enrichi de questions relatives aux habitudes d'utilisation du téléphone au cours des trois mois précédents : durée moyenne d'utilisation quotidienne (permettant de constituer trois sous-groupes d'utilisateurs : moins de 2 h/j, entre 2 et 4 h, plus de 4 h/j), fréquence de l'usage d'un casque ou d'une oreillette (cinq catégories, de jamais à toujours) et emplacement habituel de l'appareil (poche de pantalon ceinture, sacoche ou autre).



Ces données étaient disponibles pour 169 participants, dont 162 avaient fourni un échantillon de sperme pour analyse (volume de l'éjaculat, concentration et compte total des spermatozoïdes ainsi que des formes mobiles, pourcentage des formes morphologiquement normales), en moyenne neuf semaines après l'inclusion dans la cohorte. D'autres prélèvements avaient été effectués à intervalles d'environ dix semaines lorsque la partenaire avait dû subir plusieurs cycles de traitement. En excluant les données d'analyses de 45 échantillons obtenus après une durée d'abstinence inconnue, le matériel exploitable comportait 350 spermogrammes concernant 153 participants. Les paramètres de qualité du sperme étaient

rarement inférieurs aux valeurs seuils de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la concentration des spermatozoïdes (7 % des échantillons anormaux), leur compte total (8 %) et le pourcentage des formes normales (15 %), mais la prévalence de l'asthénospermie atteignait 40 %.

La répétition de l'échantillonnage pour 56 % des participants (à deux reprises : 28 %, trois : 9 % et au moins quatre : 19 %) a été prise en compte par l'utilisation d'un modèle linéaire à effets mixtes intégrant la variabilité intra-individuelle. Les covariables contrôlées étaient l'âge, l'indice de masse corporelle, l'origine ethnique et la durée d'abstinence.

ABSENCE DE RELATION CLAIRE

Les analyses ont été réalisées en référence au groupe des non-utilisateurs de portable (31 % de la population). Si quelques résultats sont significatifs, ils ne dessinent pas un schéma d'ensemble cohérent. L'analyse selon l'emplacement habituel de l'appareil identifie, par exemple, deux associations isolées, l'une positive entre le port dans une poche de pantalon et le compte total des formes mobiles, la seconde négative entre un autre emplacement et le volume de l'éjaculat. L'utilisation du téléphone avec une oreillette ou un casque est associée à une augmentation significative du compte des formes mobiles, sans différence sur les cinq autres paramètres examinés par rapport aux non-utilisateurs. La prise en compte de la durée d'utilisation ne dégage aucune tendance claire. Des stratifications supplémentaires (antécédents de chirurgie de l'appareil reproducteur, épisode fébrile au cours des trois derniers mois, tabagisme, consommation d'alcool, de compléments alimentaires, saison estivale ou hivernale) aboutissent également à des résultats hétérogènes.

Les auteurs précisent que la petite taille de la population incluse et sa particularité limitent les conclusions qui peuvent être tirées de leur étude et appellent à poursuivre les efforts méthodologiques pour mieux caractériser l'utilisation des téléphones et examiner la relation temporelle avec la qualité du sperme.

Publication analysée : Lewis R[1], Minguez-Alarcón L, Meeker J, *et al*. Self-reported mobile phone use and semen parameters among men from a fertility clinic. *Reprod Toxicol* 2017; 67: 42-47.

doi : 10.1016/j.reprotox.2016.11.008

[1] Center for Health Sciences, Exponent, Inc., Oakland, États-Unis.

EXPOSITION CHRONIQUE À L'ARSENIC ET ISSUES DÉFAVORABLES DE GROSSESSE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

La toxicité de l'arsenic pour la grossesse est soutenue par la littérature épidémiologique disponible, qui indique une relation entre la consommation d'une eau contenant plus de 50 µg/L d'arsenic et les risques de fausse-couche, de mort fœtale *in utero* et de petit poids de naissance. Les faiblesses méthodologiques habituelles des études nuisent à l'établissement d'un lien de causalité certain.



L'impact de l'exposition chronique à l'arsenic est bien documenté en termes de cancers, d'effets développementaux, d'affections cardiovasculaires, pulmonaires, de neurotoxicité et de diabète. Sa toxicité pour la grossesse est moins unanimement reconnue alors que d'innombrables femmes en âge de procréer, au Bangladesh et en Inde en particulier, consomment une eau dont la concentration en arsenic (métalloïde naturellement présent dans le sol) dépasse la limite de 10 µg/L recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Appuyée sur la littérature de la période 1980-2016 (articles en langue anglaise publiés dans des journaux à comité de lecture), cette revue narrative dresse l'état des lieux des connaissances sur la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic *via* l'eau de boisson et diverses issues défavorables de grossesse (avortement spontané, mort fœtale *in utero*, naissance prématurée, faible poids de naissance), ainsi que la mortalité infantile. Les auteurs identifient les lacunes à combler dans l'objectif d'éclairer les politiques de santé publique.

PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE

L'arsenic inorganique (forme prédominante dans l'eau) traverse aisément la barrière placentaire, les concentrations dans le sang du cordon équivalant celles du sang maternel. Le mécanisme de sa toxicité pour l'embryon, puis le fœtus, est loin d'être élucidé, mais plusieurs types d'effets pourraient y contribuer. La forte affinité de l'arsénite pour les groupements thiols est ainsi susceptible d'entraîner des altérations protéiques et une inhibition enzymatique. Ce composé est cytotoxique par induction d'un stress oxydant et modification de la perméabilité mitochondriale conduisant à l'apoptose. L'arsenic inorganique développe des effets perturbateurs endocriniens affectant la signalisation hormonale, en particulier médiée par les œstrogènes et la progestérone. Son accumulation dans le tissu placentaire induit un stress oxydant soutenu et d'autres effets diminuant la perfusion du fœtus et altérant sa croissance.

Avec l'avancée de la grossesse, la capacité de l'organisme maternel à métaboliser l'arsenic inorganique augmente, protégeant partiellement le fœtus. Le processus de biométhylation en composés mono, puis diméthylés moins toxiques, apparaît dépendant de la disponibilité de micronutriments comme les folates qui jouent un rôle essentiel dans le métabolisme monocarboné. Le déficit d'apport en folates serait ainsi un facteur augmentant la vulnérabilité du fœtus, avec d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, qu'il reste à identifier.

TOUR D'HORIZON DE LA LITTÉRATURE

L'article présente 15 études épidémiologiques sur la relation entre l'exposition à l'arsenic *via* l'eau de boisson et l'arrêt de la grossesse, qui proviennent d'Asie et minoritairement d'autres continents (Amérique : États-Unis et Chili ; Europe : Hongrie et Roumanie). Neuf d'entre elles (six études transversales, deux analyses de cohortes rétrospectives et une étude écologique) ont examiné à la fois le risque d'avortement spontané avant 20 semaines d'aménorrhée et de mort fœtale *in utero* (MFIU) ultérieure, trois sont focalisées sur les avortements et les trois autres sur la MFIU. Collectivement, ces études soutiennent l'existence d'une relation entre l'exposition à l'arsenic et l'arrêt de la grossesse. Respectivement huit et neuf études sur 12 rapportent des associations avec les risques d'avortement et de MFIU.

Onze études, dont sept de cohortes prospectives (au Bangladesh, États-Unis, Roumanie, Chili et Afrique du Sud) ont évalué l'effet de l'exposition sur le poids de naissance. Six rapportent une association inverse, statistiquement significative. Les résultats d'analyses stratifiées, réalisées dans trois études, suggèrent plusieurs facteurs modificateurs : le sexe du fœtus, le poids et le tabagisme maternel.

La relation entre l'exposition à l'arsenic et la prématurité ou la mortalité infantile apparaît sous-étudiée. L'une des trois études ayant estimé le risque de naissance prématurée en fonction de l'exposition rapporte une association significative. Une étude écologique au Chili montre des taux de mortalité néonatale et postnatale significativement plus élevés dans la région d'Antofagasta historiquement contaminée qu'à Valparaiso où la population est faiblement exposée. L'excès de mortalité néonatale associé à la consommation d'une eau contenant plus de 50 µg/L d'arsenic n'est pas significatif, contrairement au risque de perte fœtale, dans une étude transversale au Bangladesh.

LIMITES GÉNÉRALES

Les auteurs relèvent la rareté des travaux effectués dans des régions où l'eau est peu contaminée par l'arsenic, qui abritent pourtant la majorité de la population mondiale. Cette carence d'information est préjudiciable, les résultats d'investigations dans des populations fortement ou exceptionnellement exposées n'étant pas extrapolables aux situations d'exposition environnementale faible ou modérée.

Si la littérature passée en revue fournit de bonnes indications d'un lien entre la consommation d'une eau contenant plus de 50 µg/L d'arsenic et les risques de fausse-couche, de MFIU et de faible poids de naissance, sa qualité globalement insuffisante limite le niveau de preuve. Les études de type transversal prédominent : elles permettent de renforcer l'hypothèse d'une relation entre l'exposition et l'événement étudié, mais la séquence temporelle manque à l'inférence causale. Le recueil rétrospectif des données, habituel, expose au biais de classement, et la taille réduite de l'échantillon rend les résultats de certaines études très imprécis. Les études de type écologique provenant notamment du Chili et du

Bangladesh, couvrent une vaste population et permettent de corréler le niveau de contamination de l'eau à la prévalence d'un événement, calculée de manière relativement précise. Elles présentent cependant plusieurs biais inhérents à l'utilisation de données agrégées.

Les auteurs soulignent la faiblesse de l'évaluation de l'exposition. La concentration d'arsenic dans l'eau a souvent été déterminée par échantillonnage de la source d'eau la plus proche et/ou la plus utilisée par les participantes à l'étude, parfois des années après leur grossesse. Lorsque l'arsenic a été mesuré dans des échantillons biologiques, leur nature – urine ou sang dans lesquels la demi-vie de l'arsenic est brève – et/ou le caractère ponctuel de la mesure, ne permettent pas d'établir la chronicité de l'exposition.

COMMENTAIRE 1

L'arsenic est un métalloïde qui peut être présent sous la forme inorganique ou organique (incluant plus de 50 composés retrouvés notamment dans des denrées alimentaires) et sous différents états d'oxydation, principalement +3 (arsénite) et +5 (arséniate). Dans l'eau, la forme inorganique de l'arsenic est majoritaire (90 %). Les formes minérales de l'arsenic sont plus toxiques que les formes organiques, les arsénites étant plus toxiques que les arséniates. Mais l'arséniate absorbé est rapidement réduit dans le sang sous forme d'arsénite, ce qui implique une augmentation de la toxicité.

Il existe des différences nettes dans la métabolisation de l'arsenic entre espèces de mammifères, groupes de populations (adultes, enfants) ou entre individus. La toxicité de l'arsenic chez les adultes est associée à l'efficacité de la méthylation, influencée par des facteurs tels que le sexe, la génétique et la nutrition. Ces facteurs ajoutent des difficultés d'interprétation dans la comparaison des études qui se proposent d'évaluer les risques sur le fœtus au cours de la grossesse dus à l'exposition à l'arsenic total dans l'eau potable.

À cela s'ajoutent d'autres facteurs de confusion comme la présence d'autres minéraux dans les eaux chargées en arsenic, notamment la présence de manganèse. Une étude [1] a montré que la consommation d'eau contenant des niveaux élevés de manganèse pendant la grossesse peut nuire à la croissance du fœtus.

Bien que les facteurs de confusion soient nombreux, cette publication aborde un effet critique pertinent en termes de mécanisme d'action et important du point de vue de la santé publique.

Claude Casellas

1. Rahman SM, Kippler M, Ahmed S, Palm B, El Arifeen S, Vahter M. Manganese exposure through drinking water during pregnancy and size at birth: A prospective cohort study. *Reproductive Toxicology* 2015 ; 53 : 68-74.

COMMENTAIRE 2

Le travail présenté ici est une revue de la littérature concernant les effets indésirables de l'arsenic dans l'eau de boisson sur les issues de grossesses (fausses-couches, accouchements prématurés, morts fœtales *in utero*, petits poids de naissance). Les articles analysés sont des études épidémiologiques publiées en anglais entre 1980 et 2016, avec des protocole divers : écologiques, cas-témoins, transversales, cohortes rétrospectives. Dans ces études, l'exposition et/ou les effets indésirables identifiés proviennent de données qui, pour la plupart, sont agrégées, et supposées caractéristiques d'une région ou d'une population.

Le manque de précision pour ce qui est des données individuelles, ainsi que l'hétérogénéité géographique des populations étudiées expliquent probablement les résultats contradictoires.

C'est pourquoi les études prospectives analysant des données individuelles sont les plus adaptées pour répondre à la question des effets sanitaires de l'arsenic dans une population. L'étude de Rahman *et al.* [1] répond à ces critères mais n'a curieusement pas été citée, alors que certains auteurs sont communs aux deux publications. Elle conclut à une association significative entre l'exposition de la mère à l'arsenic dans l'eau de boisson et une augmentation de la mortalité périnatale. Les résultats sont négatifs pour les autres effets indésirables examinés.

Dans ce travail de 2010, l'exposition est estimée à partir de biomarqueurs urinaires à différents stades de la grossesse, dans une population de plus de 2 900 femmes enceintes. Un certain nombre de facteurs ont été contrôlés, et même si l'étude est critiquable sous certains aspects (pas d'informations sur les autres contaminants de l'eau, ni sur les autres sources d'arsenic dans l'alimentation), ses résultats sont certainement plus fiables que ceux des études rétrospectives ou écologiques.

Elisabeth Gnansia

1. Rahman A, Persson LA, Nermell B, *et al.* Arsenic exposure and risk of spontaneous abortion, stillbirth, and infant mortality. *Epidemiology* 2010 ; 21 : 797-804.

Publication analysée : Milton A[1], Hussain S, Akter S, Rahman M, Mouly T, Mitchell K. A review of the effects of chronic arsenic exposure on adverse pregnancy outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 556.

doi: 10.3390/ijerph14060556

[1] Centre for Clinical Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine and Public Health, Faculty of Health and Medicine, The University of Newcastle, Callaghan, Australie.

EXPOSITION PRÉNATALE AU CADMIUM ET MENSURATIONS À LA NAISSANCE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

Cette étude se démarque de précédentes par la collecte longitudinale des urines maternelles, permettant d'examiner l'association entre les mensurations du nouveau-né et son exposition au cadmium durant chaque trimestre de la grossesse. Ses résultats suggèrent que le début de la vie *in utero* est une fenêtre de sensibilité particulière aux effets délétères du cadmium sur la croissance fœtale, qui ne sont observés que dans le sexe féminin.

Élément trace métallique naturellement présent dans les milieux terrestres et aquatiques et polluant ubiquitaire de source industrielle, le cadmium se retrouve dans l'eau, les aliments et l'air ambiant, où la fumée de tabac constitue une source majeure d'exposition. Ce contaminant bioaccumulable notamment dans le cortex rénal et le foie, est connu pour sa toxicité rénale et osseuse. Il est par ailleurs considéré comme un agent cancérogène certain depuis 1993 (augmentation du risque de cancer bronchopulmonaire). La question de sa toxicité pour le développement fœtal a été soulevée par la mise en évidence de son accumulation dans le placenta et d'effets perturbateurs endocriniens affectant la synthèse de progestérone et de leptine. La présence de cadmium pourrait également perturber la production ou le métabolisme d'autres hormones placentaires stéroïdiennes ou polypeptidiques, ainsi que la circulation utéro-placentaire et le transfert de nutriments essentiels au fœtus.

Les arguments épidémiologiques soutenant un effet néfaste du cadmium sur la croissance fœtale sont toutefois limités. Les études transversales ayant examiné les paramètres anthropométriques du nouveau-né en relation avec l'exposition prénatale au cadmium rapportent des résultats variables et parfois contradictoires. L'exposition était généralement évaluée sur la base d'une mesure ponctuelle de la concentration de cadmium dans le sang du cordon ou dans le sang maternel recueilli en fin de grossesse ou à l'accouchement. Une étude dans une population de 1 616 habitantes d'une zone rurale du Bangladesh s'en distingue par l'utilisation d'un échantillon d'urine collecté en début de grossesse, à huit semaines d'aménorrhée (SA). Elle montre un impact de l'exposition au cadmium (association inverse avec le poids de naissance et les périmètres crânien et thoracique) significatif chez les filles uniquement.

NOUVELLE ÉTUDE À LA RECHERCHE D'UNE FENÊTRE DE SENSIBILITÉ

L'effet potentiellement modificateur du sexe a été considéré dans cette nouvelle investigation qui repose également sur la mesure des concentrations urinaires maternelles de cadmium. Mais, pour la première fois à la connaissance des auteurs, trois échantillons d'urine ont été successivement collectés à 13 (± 1,2), 24 (± 2,9) et 35 (± 4,4) SA, ce qui a permis d'effectuer des analyses pour chaque trimestre de la grossesse. L'objectif était d'identifier une fenêtre d'exposition critique (dont la méconnaissance pourrait en partie expliquer l'inconsistence de la littérature existante), tenant compte de la vulnérabilité très variable du fœtus selon son stade de développement décrite pour d'autres toxiques environnementaux.

L'étude a été réalisée dans une population de 282 femmes (grossesses monofœtales) recrutées entre octobre 2013 et octobre 2014 à l'occasion de leur première visite prénatale dans une importante maternité de la ville de Wuhan (Chine). La majorité des participantes étaient des primipares (87,9 %), aucune n'avait consommé d'alcool ni de tabac pendant la grossesse, mais 82 (29,1 %) rapportaient avoir été exposées à la fumée pendant plus de 30 minutes par jour. L'âge moyen à l'accouchement était de 28,8 ans, 52 % des enfants étaient des garçons, l'âge gestationnel moyen était de 39 SA (extrêmes : 35 et 43), le poids de naissance allait de 2 210 à 4 500 g (moyenne : 3 310 g) et la taille des nouveau-nés était comprise entre 45 et 54 cm (moyenne : 50,1 cm).

Le cadmium était présent à un niveau détectable dans tous les échantillons d'urine. Après ajustement sur le niveau de créatinine urinaire, les concentrations moyennes aux premier, deuxième et troisième trimestres de la grossesse étaient

respectivement égales à 0,51, 0,59 et 0,61 µg/g (moyennes géométriques).

Trois paramètres ont été considérés : le poids, la taille et l'indice pondéral ([poids/taille^3] x 100). Leurs relations avec la concentration urinaire de cadmium aux trois temps de la grossesse ont été examinées à l'aide d'un modèle prenant en compte l'âge maternel, l'indice de masse corporelle de base, le gain de poids associé à la grossesse, le niveau d'études, le tabagisme passif et l'âge gestationnel. Les analyses ont été effectuées dans la population totale, puis séparément pour les filles et les garçons.

ASSOCIATIONS PRÉSENTES

En accord avec l'étude bangladaise, ce travail indique que l'exposition au cadmium en début de grossesse retentit sur la croissance des fœtus de sexe féminin. La concentration urinaire du premier trimestre est inversement associée au poids de naissance, l'effet estimé d'une augmentation d'une unité de la concentration log-transformée étant une diminution de 116,99 g du poids (IC_{95} : -208,87 à -25,11 g). L'effet de la concentration du deuxième trimestre est d'ampleur équivalente (-115,78 g) mais l'association n'est pas statistiquement significative (IC_{95} : -246,13 à + 14,56 g). Le cadmium urinaire mesuré au troisième trimestre n'est pas associé au poids de naissance. En parallèle, la diminution de l'indice pondéral avec l'augmentation des concentrations des premier et deuxième trimestres frôle le seuil de signification statistique ($p = 0,05$). Aucune influence de l'exposition au cadmium n'est mise en évidence dans la population des garçons.

Ces résultats apparaissent robustes à trois analyses de sensibilité, la première excluant les naissances avant 37 SA, la seconde avec ajustement supplémentaire sur la prise de compléments de calcium et la dernière utilisant les concentrations urinaires de cadmium non ajustées sur la créatinine (alors incluse dans les covariables contrôlées).

Les auteurs identifient deux limites à leur travail : la relative faiblesse de l'échantillon de population inclus et l'absence de prise en compte de facteurs alimentaires par manque d'information. Considérant que leurs résultats demandent à être vérifiés dans d'autres populations, ils suggèrent néanmoins d'essayer de réduire l'exposition au cadmium des jeunes filles et des femmes en âge de procréer dans l'objectif de maintenir leur charge corporelle au plus bas niveau possible.

Publication analysée : Cheng L[1], Zhang B, Zheng T, *et al*. Critical windows of prenatal exposure to cadmium and size at birth. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 58.

doi: 10.3390/ijerph14010058

[1] Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education and Ministry of Environmental Protection, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Chine.

2.
CONTAMINANTS

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : ENJEUX ET DÉFIS AUTOUR DE LEUR RÉGLEMENTATION EN EUROPE

Véronique Ezratty, Aleksandra Piotrowski

Service des Études médicales, EDF, Paris, France

Les perturbateurs endocriniens (PE) font l'objet d'un début de réglementation par la Commission Européenne mais ils restent l'un des sujets les plus controversés et les plus débattus en santé environnementale.

Ces substances chimiques, omniprésentes dans l'environnement et les objets de consommation courante, sont suspectées d'avoir de multiples effets sur la santé, en particulier quand l'exposition a lieu *in utero*. Les enjeux liés aux PE sont importants et nécessitent d'y consacrer des moyens suffisants. Les connaissances encore lacunaires sur l'impact sanitaire des PE et la complexité de leur évaluation et de leur gestion ne doivent pas empêcher de prendre dès à présent des précautions ni d'émettre des recommandations adaptées, en particulier à l'attention des populations vulnérables.

Généralités et historique

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont, selon la définition de l'OMS de 2002, des substances exogènes ou un mélange de substances qui, en interférant avec le système hormonal, entraînent des effets néfastes pour la santé d'un individu et/ou de sa descendance. Les PE sont le plus souvent issus de l'industrie chimique : pesticides, plastiques, cosmétiques mais peuvent être d'origine naturelle (phytoestrogènes). Certains de ces agents peuvent persister très longtemps dans l'environnement.

Le terme de PE est apparu pour la première fois en 1991 aux États-Unis. Cela faisait déjà plus de 40 ans que des chercheurs avaient constatés des anomalies de l'appareil reproducteur et du comportement chez certaines espèces sauvages en contact avec des milieux pollués, en particulier autour de lacs nord-américains contaminés par des pesticides organochlorés. Dans l'histoire des PE, deux évènements ont eu un fort retentissement sociétal : la parution en 1996 de l'ouvrage *Our stolen future* de Théo Colborn, qui alertait sur des changements de la faune en rapport avec l'usage de pesticides et l'affaire du distilbène (DES). Ce médicament synthétisé en 1938 a été prescrit pendant plus de 30 ans à des femmes enceintes pour prévenir le risque de fausse-couche. Ce n'est que dans les années 1970 que le DES a été interdit, après la découverte de cancers et de troubles de la reproduction chez les enfants exposés *in utero*. Dans les décennies qui ont suivi l'interdiction, des anomalies ont été également décrites chez les enfants et les petits-enfants des personnes exposées. La faune était donc considérée comme une sentinelle de l'impact potentiel sur l'espèce humaine et le scandale du Distilbène mettait l'accent sur la vulnérabilité de la période embryofœtale, la variété des effets dans les deux sexes (reproduction, développement, cancers) et la possibilité d'un effet transgénérationnel.

Réglementation européenne : 2018, l'année des avancées significatives

Devant l'émergence de l'inquiétude suscitée par les PE, une stratégie a été définie par la Commission européenne dès 1999. L'objectif était de minimiser l'exposition aux PE au moyen d'actions à court terme (coopération internationale pour la recherche), à moyen terme (essais) et à long terme (réglementation).

Mode d'action et effets délétères

L'approche « classique » de l'évaluation de la toxicité des substances chimiques est basée sur l'objectivation d'effets délétères. Pour les PE, outre l'identification des effets délétères, il est aussi nécessaire de mettre en évidence un mode d'action endocrine et un lien entre cette action et l'effet délétère. Le mode d'action des PE est défini comme la capacité d'une substance à interférer avec un ou plusieurs éléments du système endocrinien.

Les effets délétères des PE se caractérisent par des changements de morphologie, de physiologie, du développement ou de la reproduction d'un organisme qui entraînent un défaut de sa capacité fonctionnelle et/ou de sa capacité à compenser un stress additionnel. La caractérisation des effets délétères des PE est parfois délicate en raison de certaines de leurs particularités : effet dose-réponse parfois non monotone avec des effets observés pour de faibles niveaux d'exposition, effets variables selon la période d'exposition avec effets plus importants en cas d'exposition lors de périodes de vulnérabilité comme au cours du développement, effets retardés survenant plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années après l'exposition, effets transgénérationnels, effets différents en cas d'exposition à des mélanges de composés par rapport à ceux observés pour chacun des composés.

Ces particularités rendent particulièrement difficile la mise en évidence du lien de causalité entre un PE potentiel et un effet délétère suspecté. Par ailleurs, l'évaluation des effets des PE, initialement cantonnée à la sphère « sexuelle » (troubles de la reproduction et cancers hormonodépendants) s'est élargie à l'étude des modifications neurocomportementales (troubles du développement neurocognitif) et des changements du métabolisme (rôle possible sur l'épidémie d'obésité) ainsi qu'à leur impact sur le système immunitaire.

Enjeux et défis réglementaires

Pour évaluer expérimentalement les effets délétères des PE à un niveau moléculaire, cellulaire ou d'un organisme, la Commission Européenne suit l'approche de l'EFSA (Agence Européenne de Sécurité Alimentaire). L'EFSA stipule que des fluctuations transitoires et/ou mineures des fonctions cellulaires ou moléculaires peuvent être considérées comme des changements adaptatifs non délétères. Seuls les changements durables résultant en une anomalie fonctionnelle *in vivo* et/ou en une pathologie sont caractéristiques de l'effet perturbateur endocrinien. Ainsi, des substances ayant une action sur le système endocrinien sans effet délétère associé à cette action ne peuvent être considérées comme PE.

L'incrimination du rôle d'un dérèglement endocrinien dans la survenue de certains effets délétères reste parfois difficile à établir avec certitude. Cette situation entraîne des débats et parfois des oppositions fortes. La Commission européenne, considérant qu'il sera le plus souvent difficile d'établir un lien de causalité, propose d'utiliser le concept de *reasonable evidence* décrite par l'EFSA. Seule une relation biologiquement plausible entre un mode d'action endocrine et un effet délétère observé sera requise. La preuve d'une causalité certaine ne sera pas exigée. Dans ce cadre, une méthodologie où toutes les informations scientifiques disponibles sont systématiquement analysées est proposée afin qu'un avis d'expert puisse être rendu au cas par cas mais en suivant une approche algorithmique commune. Les critères d'identification des PE sont donc cohérents avec la définition de l'OMS : substances exogènes ou mélange de substances qui, en interférant avec le système hormonal (*mode of action*), entraînent (*causality*) des effets néfastes pour la santé d'un individu et/ou de sa descendance (*adverse effects*).

Réglementation européenne

Le règlement REACH entrée en vigueur en 2007 inclut les PE qui sont considérés comme des substances à très haut niveau de préoccupation, au même titre que les cancérogènes. Pour le domaine spécifique des biocides et des pesticides, certains états membres ont demandé à la Commission européenne de mettre en place un système réglementaire comportant des critères juridiquement contraignant établissant des critères d'identification spécifiques pour les PE. Le retard pris par la Commission européenne pour établir une réglementation spécifique aux PE et en particulier une liste de PE à interdire, a justifié une condamnation pour inaction par la Cour de justice de l'Union européenne en 2015. Une polémique s'est développée et a conduit à différentes prises de position et lettres ouvertes dont celles émises en 2016 et 2017 par des groupes scientifiques comme l'Endocrine society.

La réglementation européenne sur les biocides (CE n° 528/2012) et les pesticides (CE n°1107/2009) souhaite encadrer l'usage de substances actives ayant des propriétés de type PE sur la base du seul danger (existence d'un effet toxique) sans tenir compte du risque qui dépend à la fois du danger et du niveau d'exposition. Cette réglementation envisage des exceptions en cas de risque négligeable associé à des considérations socioéconomiques (biocides) ou en cas d'exposition négligeable (pesticides). Il est à noter que le règlement (CE) n° 1107/2009 sur les pesticides a fait l'objet d'une objection votée par le Parlement européen le 4 octobre dernier sur l'illégalité de l'exemption de certaines substances biocides de ce cadre. Cette exemption concernait des PE spécifiquement développés pour agir via un mécanisme de perturbation endocrine sur les nuisibles invertébrés, exemption soutenue par certains pays comme l'Allemagne et liée à des considérations industrielles.

Une proposition de document guide concernant la réglementation des PE a été réalisée par l'EFSA et l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques). Ce document destiné à une consultation publique a été publié le 7 décembre 2017. Il définit les critères scientifiques permettant de déterminer si une substance doit être considérée comme un PE en tenant compte des règlements déjà disponibles sur les pesticides et sur les biocides. La publication de la version finalisée de ce document guide est prévue pour le 7 juin 2018.

Ce guide distingue les situations où un effet délétère est connu ou suspecté mais où le caractère PE reste discuté de celles où le caractère PE est démontré mais où l'effet délétère associé reste discuté. Le guide prend uniquement en compte les voies estrogénique, androgénique, thyroïdienne et stéroïdienne et les effets observés chez les organismes vertébrés : mammifères, poissons, oiseaux, amphibiens et reptiles. Une analyse des différents modèles *in silico*, *in vitro*, *in vivo* et épidémiologique disponibles, est proposée. Ce document préconise une démarche *Weight of Evidence* (*cf. Outline of Draft Guidance on ED identification*) qui reste essentiellement basée sur l'évaluation du danger potentiel et non sur la relation dose-réponse.

L'évolution des connaissances scientifiques pourrait justifier que les pesticides puissent être évalués non seulement sur le danger mais aussi sur le risque comme toutes les substances chimiques et de ce fait, la notion d'exposition négligeable pourrait être remplacée par celle de risque négligeable en cohérence avec la réglementation sur les biocides. Le concept d'interdiction basé sur le danger, indépendant de l'évaluation du risque, est, cependant, maintenu pour assurer un haut niveau de protection de la santé et de l'environnement.

Dans ce texte, il n'y a ainsi pas encore de critères harmonisés de classification pour les substances « PE » (*cf*. règlement CLP CE n° 1272/2008). La question de savoir si une substance est ou non un PE et si elle peut ou non être utilisée sera donc évaluée à chaque fois qu'elle nécessitera une approbation (nouvelle substance) ou un renouvellement d'approbation (substance déjà autorisée). Ainsi l'UE sera dotée d'une réglementation permettant d'utiliser les connaissances scientifiques disponibles pour gérer au mieux les risques PE connus. Les nouvelles voies de perturbation endocrine, découvertes plus récemment[1], ne sont pas abordées dans ce document mais la méthodologie proposée devrait aussi permettre l'évaluation de ces voies une fois les connaissances scientifiques disponibles suffisantes.

1 Par exemple, voies de signalisation impliquant NRF1 (Preciados M, Yoo C, Roy D. Estrogenic endocrine disrupting chemicals influencing NRF1 regulated gene networks in the development of complex human brain diseases. *Int J Mol Sci* 2016 ; 17 : 2086).

Conclusion et perspectives

Les enjeux autour de l'évaluation et de la gestion des PE cristallisent plus largement les difficultés et interrogations de l'approche « santé-environnement » : exposition de la population quasiment universelle à certaines substances possiblement toxiques, le plus souvent à de faibles doses, ou à des mélanges de substances variables en qualité et en quantité et ce le plus souvent tout au long de la vie, substances dont les effets varient selon la fenêtre d'exposition et sont le plus souvent différés…

Les lacunes et les incertitudes scientifiques, de même que la complexité du sujet, ne devraient pas retarder la prise de décision car les enjeux sanitaires sont majeurs. Au-delà de la caractérisation des PE et de leurs effets certains ou potentiels, la prise de décision en temps réel devrait ainsi faire appel à la fois au principe de précaution et à une approche bénéfice/risque comme celle utilisée pour les médicaments. Pour cette dernière approche, les enjeux économiques de l'action mais aussi de l'inaction sont à prendre en compte.

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

Références

1. **Règlement (UE) n °528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.**
2. **Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.**
3. **Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).**
4. **Règlement (CE) n 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.**
5. **Guidance for the identification 14 of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n° 528/2012 and (EC) n° 1107/2009. Draft for public consultation.**

EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PHTALATES SUR LES PERFORMANCES INTELLECTUELLES ET ATTENTIONNELLES À L'ÂGE DE 6 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

Cette étude suggère que l'exposition des enfants aux phtalates nuit à leurs capacités intellectuelles comme attentionnelles, les associations observées étant robustes à l'ajustement mutuel. L'exposition prénatale n'apparaît pas influencer les performances mesurées à l'âge de 6 ans.

Un nombre croissant de travaux expérimentaux soutient la nocivité des phtalates pour le cerveau en développement, qui pourrait s'expliquer par une perturbation endocrinienne (hormones thyroïdiennes et sexuelles) ou des voies dopaminergiques. L'impact de l'exposition pré- ou postnatale sur les capacités intellectuelles des enfants est toutefois diversement apprécié dans les études épidémiologiques publiées à ce sujet depuis 2010. Leur revue fait émerger plusieurs points qui nécessitent une clarification : quelle est l'influence de l'intelligence maternelle ? De la période d'exposition ? Du sexe ? Par ailleurs, les tests utilisés pour mesurer le quotient intellectuel (QI) nécessitent une bonne capacité attentionnelle, ce qu'aucune étude n'avait pris en compte avant cette investigation au sein d'une cohorte mères-enfants en place à Séoul (Corée).

POPULATION ET MESURES

L'échantillon analysé inclut les 175 enfants auxquels les tests de QI (échelle d'intelligence de Weschler) et d'attention (*Continuous Performance Test* – CPT) ont été administrés entre avril et décembre 2015. Les urines recueillies lors de cette évaluation réalisée autour de l'âge de 6 ans (âge moyen : 72,3 ± 1 mois) ont servi à estimer l'exposition aux phtalates durant l'enfance, tandis que l'exposition prénatale était donnée par la mesure des métabolites dans les urines maternelles collectées au deuxième trimestre de la grossesse (entre 14 et 27 semaines d'aménorrhée [SA]). Deux phtalates ont été considérés : le di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) et le di-n-butylphtalate (DBP), en raison de leur fréquence dans les produits en plastique (incluant sols en vinyle, jouets et sacs), ainsi que dans les peintures et vernis pour le premier, et dans les cosmétiques, parfums et produits de soins corporels et d'hygiène pour le second. Les métabolites urinaires quantifiés étaient le mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (MEHHP) et le mono(2-éthyl-5-oxohexyl)phtalate (MEOHP) pour le DEHP, et le mono-n-butylphtalate (MBP) pour le DBP.

Les trois métabolites étaient détectables dans tous les échantillons analysés, leurs niveaux de concentrations étant corrélés chez les mères comme chez les enfants. Les concentrations maternelles (moyenne géométriques ajustées sur la créatinine : 12,5 µg/g pour le MEHHP ; 13,1 µg/g pour le MEOHP et 30,4 µg/g pour le MBP) étaient nettement plus basses que les concentrations chez l'enfant (respectivement 64,1 ; 47,6 et 81,8 µg/g).

RELATIONS AVEC LES PERFORMANCES AUX TESTS

Sur la base de la littérature existante, plusieurs covariables ont été testées par régression univariée pour leur influence possible sur les performances à l'échelle de Weschler (QI global et ses sous-dimensions QI verbal et QI performance) et au CPT. Ce test d'attention consistait à appuyer sur un « buzzer » aussitôt un cercle identifié parmi diverses formes s'affichant sur un écran à intervalles de deux secondes. Quatre scores étaient établis (omissions, réponses erronées, temps de bonne réponse et sa variabilité) et exprimés sous forme de quotients attentionnels (QA) par comparaison au QI (en référence à une valeur moyenne égale à 100 avec un écart-type de 15 dans une population « normale » de mêmes âge et sexe, un score ≥ 85 indiquait de bonnes performances attentionnelles).

L'âge de l'enfant (en mois), son sexe, le niveau d'études atteint par la mère (scolaire ou supérieur), la prématurité (naissance avant 37 SA) et le poids de naissance étaient significativement corrélés à au moins l'un des QA et ont été inclus dans le modèle d'analyse statistique.

Le niveau des deux métabolites du DEHP dans les urines de l'enfant est significativement associé au score d'omissions et à la variabilité du temps mis pour répondre correctement. Ces associations persistent après ajustement supplémentaire sur le QI global : l'estimation pour une augmentation d'une unité de la concentration log-transformée du MEHHP est une baisse de 20,36 points du QA fondé sur le score d'omission (IC_{95} : - 34,17 à -6,55) et de 21,07 points du QA fondé sur la variabilité du temps de réponse (IC_{95} : - 39,04 à -3,10). Les estimations sont d'ampleur comparable pour le MEOHP, tandis qu'une association n'est pas observée avec le MBP ni aucun des trois métabolites dans les urines maternelles.

Le seul déterminant identifié du QI global de l'enfant était le niveau d'études de la mère. L'analyse ajustée sur cette variable montre une relation entre les concentrations de MEHPP et de MEOHP chez l'enfant et le QI global, ainsi que sa composante verbale. L'intégration au modèle des scores CPT et du QI maternel (score global sur l'échelle de Weschler pour adultes) ne change pas les résultats : coefficient ß égal à -9,27 (-17,25 à -1,29) pour l'association entre le MEHHP et le QI global et à -4,28 (-7,24 à -1,33) pour l'association entre le MEHHP et le QI verbal. Les résultats pour le MEOHP sont équivalents (respectivement ß = -9,83 (-17,44 à -2,21) et -4,13 (-6,96 à -1,30). Comme pour les performances attentionnelles, aucune relation n'est mise en évidence avec le MBP ni les concentrations maternelles.

Le nombre d'enfants était insuffisant pour effectuer des analyses stratifiées selon le sexe, ce qui appelle d'autres études dans des populations plus vastes. Parmi les covariables qui n'ont pas pu être prises en compte par manque d'information, les auteurs relèvent la pertinence des séjours en soins intensifs qui peuvent entraîner une forte exposition aux phtalates relargués par les dispositifs médicaux (poches de perfusion, tubulures et cathéters).

Bien que cette analyse ait été effectuée dans le cadre d'une étude longitudinale, son caractère transversal ne permet pas de conclure à un effet des phtalates sur le développement neurocognitif. De larges études prospectives incluant la mesure répétée de différents phtalates auxquels les enfants d'âge scolaire sont exposés amèneraient plus de certitude. Toutefois, l'exposition aux phtalates étant probablement corrélée à l'exposition à d'autres substances susceptible de perturber le développement cérébral, les associations identifiées avec les phtalates peuvent témoigner d'effets individuels comme résulter d'effets combinés.

Publication analysée : Kim JI[1], Hong YC, Shin CH, Lee YA, Lim YH, Kim BN. The effects of maternal and children phtalate exposure on the neurocognitive function of 6-year-old children. *Environ Res* 2017; 156: 519-25.

doi: 10.1016/j.envres.2017.04.003

[1] Department of Public Health Medical Services, Seoul National University Bundang Hospital, Seong-nam, République de Corée.

EXPOSITION AUX PESTICIDES ET CANCER DU POUMON DANS L'*AGRICULTURAL HEALTH STUDY*

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017



Cette deuxième analyse du risque de cancer du poumon dans la vaste cohorte états-unienne professionnellement exposée aux pesticides apporte des éléments supplémentaires en faveur d'un effet de l'exposition à la pendiméthaline et à la dieldrine. Deux autres pesticides, le chlorimuron-éthyle et le parathion, pourraient augmenter le risque de cancer du poumon. Néanmoins, à ce stade du suivi, les résultats demeurent incertains.

Lors d'une première analyse de l'effet de l'exposition aux pesticides sur le risque de cancer du poumon dans la cohorte de l'*Agricultural Health Study* (AHS), constituée entre 1993 et 1997 par l'inclusion de 57 310 agriculteurs et applicateurs professionnels de l'Iowa et de la Caroline du Nord, les auteurs avaient identifié, parmi 50 composés, trois herbicides (le dicamba, le métolachlore et la pendiméthaline) et quatre insecticides (le carbofuran, le chlorpyrifos, le diazinon et la dieldrine) pour lesquels l'augmentation de l'exposition s'accompagnait d'une augmentation du risque. Cette tendance dose-réponse était plus claire pour la pendiméthaline, le chlorpyrifos, le métolachlore et le diazinon. Ces deux derniers pesticides ont ensuite fait l'objet d'évaluations spécifiques dans la même population (plusieurs localisations tumorales examinées), qui ont confirmé une association avec le cancer du poumon pour le diazinon mais pas pour le métolachlore.

Considérant l'existence de ces rapports récents (2015), le diazinon et le métolachlore n'ont pas été inclus dans la liste pour cette nouvelle analyse bénéficiant d'une période d'observation étendue de 10 ans par rapport à la première, publiée en 2004, et incluant 414 cas de cancers du poumon supplémentaires (cas incidents de cancers primitifs identifiés à partir des registres des deux États et confirmés histologiquement). Cinq autres pesticides ont été écartés en raison d'un trop faible nombre de cas exposés (moins de 15). L'exposition cumulée aux 43 pesticides restants a été calculée pour chaque membre de la cohorte comme le produit du nombre d'années d'utilisation par le nombre moyen de jours d'utilisation (préparation du mélange ou application) par an. L'information provenait du questionnaire d'inclusion et avait été mise à jour entre 1999 et 2005 (questionnaire administré par téléphone interrogeant les participants sur tous les pesticides utilisés au cours de l'année écoulée

ainsi que leur fréquence d'utilisation). Toutefois 37 % des membres de la cohorte n'avaient pas participé à ce suivi, ce qui constitue une faiblesse de l'étude (une méthode d'imputation multiple a été appliquée pour compenser les données manquantes).

Le nombre cumulé de jours d'exposition a été réparti par quartile sur la base de la distribution dans la population des cas (*n*= 654), sauf pour sept pesticides (aldrine, captane, carbofuran, coumaphos, dieldrine, heptachlor et toxaphène) pour lesquels une catégorisation par tertile a été préférée du fait d'un nombre de cas exposés relativement faible.

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Les associations positives précédemment mises en évidence avec la pendiméthaline et la dieldrine sont retrouvées, mais sans gradient dose-réponse évident ni augmentation statistiquement significative du risque de cancer du poumon dans la catégorie d'exposition supérieure. Ainsi, en comparaison aux sujets non exposés, le *hazard ratio* (HR) est égal à 1,50 (IC_{95} = 0,98-2,31) dans le dernier quartile d'exposition à la pendiméthaline et égal à 1,93 (0,70-5,30) dans le tertile supérieur pour la dieldrine (seulement quatre cas dans ce groupe) après ajustement sur l'âge, le tabagisme (statut tabagique et nombre de paquets-année réactualisés sur la base du questionnaire de suivi), le sexe et l'exposition totale aux pesticides. Une subdivision du dernier niveau d'exposition à la pendiméthaline autour de la valeur médiane fait apparaître un excès de risque significatif de cancer du poumon à la marge (HR = 2,52 [1,31-4,83] pour une valeur dans la moitié supérieure du dernier quartile *versus* 1,26 [0,65-2,46] pour une valeur dans la moitié inférieure).

L'augmentation du risque est également significative dans le dernier quartile d'exposition au chlorimuron-éthyle (HR = 1,74 [1,02-2,96]), un herbicide introduit en 1986 pour traiter les cultures de soja, pour lequel les études épidémiologiques manquent. Cependant, comme pour les autres pesticides, une tendance dose-réponse monotone n'est pas observée.

Pour ces trois composés, les estimations restent proches quand le nombre cumulé de jours d'exposition est pondéré par l'intensité de celle-ci, en utilisant un algorithme prédictif des concentrations urinaires qui prend en compte plusieurs déterminants comme la méthode d'application ainsi que le port d'un équipement de protection et son entretien.

En revanche, le changement de métrique fait émerger une tendance dose-réponse significative pour le parathion (p = 0,049 contre 0,073 sans pondération) dont l'effet estimé est le plus fort dans le troisième quartile d'exposition (HR égaux à 1,82 [0,86-3,89] et à 1,65 [0,78-3,52] respectivement avec et sans pondération sur l'intensité de l'exposition). Comme le chlorimuron-éthyle, ce pesticide organophosphoré n'avait pas été associé précédemment dans l'AHS au risque de cancer du poumon, mais une relation avait été mise en évidence avec le mélanome.

Ces nouveaux résultats engagent à poursuivre l'observation de cette cohorte. Malgré l'extension de la période de suivi (qui était ici en moyenne de 14,8 ans) et l'augmentation substantielle des cas de cancers du poumon par rapport à la première analyse, le nombre insuffisant de cas exposés à certains pesticides reste un obstacle à l'obtention de résultats précis et à la réalisation d'explorations plus poussées, par exemple selon le type histologique de la tumeur.

Publication analysée : Bonner M[1], Beane Freeman L, Hoppin J, *et al*. Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 544-51. doi: 10.1289/EHP456

[1] Department of Epidemiology and Environmental Health, School of Public Health and Health Professions, University at Buffalo, États-Unis.

TOXICITÉ DES PESTICIDES POUR LA SANTÉ HUMAINE : VUE D'ENSEMBLE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Cet article de revue dresse un panorama des champs d'investigation de la toxicité des pesticides pour l'homme. Par le nombre d'études accumulées et d'associations positives rapportées, la cancérogénicité se détache nettement. D'importantes indications d'effets neurotoxiques sont également réunies.

Vaste et hétérogène, la famille des pesticides rassemble des substances dont le point commun est d'être toxique pour des organismes vivants. Cette propriété mise à profit pour lutter contre des « nuisibles » a rendu et continue de rendre de grands services à l'humanité dans des domaines variés (production et conservation de produits agricoles, assainissement de l'habitat, contrôle des maladies vectorielles, etc.). Mais elle soulève inévitablement des préoccupations pour la santé des espèces non ciblées.

L'homme peut être exposé aux pesticides lors de leur manipulation, de leur application, de la consommation d'aliments contenant des résidus, par sa présence dans une zone traitée et d'autres manières, incluant l'exposition *in utero*. Les risques de cette exposition chronique à faible dose (les cas d'intoxication aiguë étant écartés) motivent un nombre croissant de travaux de recherche expérimentale et épidémiologique. Dans une précédente revue exhaustive de la littérature, publiée en 2013, les auteurs ont examiné les données épidémiologiques pour diverses maladies chroniques (cancers, maladies neurodégénératives, diabète, etc.) et divers mécanismes possibles de toxicité cellulaire (dommages génétiques, modifications épigénétiques, perturbation endocrinienne, dysfonction mitochondriale, stress oxydant, stress du réticulum endoplasmique, réponse inflammatoire, etc.). Au-delà d'actualiser les connaissances, cette nouvelle revue les hiérarchise par groupe de toxicité, dégageant les relations les plus évidentes au vu du volume des preuves épidémiologiques existantes.

MATÉRIEL

La recherche dans PubMed d'articles parus depuis 1980 traitant des effets sanitaires de l'exposition aux pesticides a ramené 7 419 publications. Les auteurs ont conservé les articles écrits et publiés en anglais, rapportant les résultats d'études (transversales, cas-témoins, de cohortes, écologiques) ou de méta-analyses d'études ayant quantifié (sous forme d'*odds ratio*, de *hazard ratio*, de risque relatif, de rapport de mortalité ou d'incidence) les effets de l'exposition (estimée par questionnaire, matrice emploi-exposition, système d'information géographique ou analyse d'échantillons biologiques) sur des maladies chroniques.

La sélection finale comportait 448 articles publiés jusqu'en 2016, concernant 43 pathologies. Ils ont été classés en six groupes de toxicité : cancérogénicité, neurotoxicité, toxicité pulmonaire, reproductive, développementale et métabolique.

LA CANCÉROGÉNICITÉ : PREMIER SUJET D'INVESTIGATION

Plus de la moitié des articles ($n = 243$) sont relatifs au cancer, rapportant des associations avec 28 localisations dans neuf organes, appareils ou systèmes. La relation entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'un cancer hématopoïétique est particulièrement documentée (leucémies et lymphomes principalement). Le poids des preuves est également élevé pour les tumeurs cérébrales, qui ont généralement été, comme la leucémie, étudiées, d'une part, chez les enfants en relation avec l'exposition parentale, d'autre part, chez des adultes professionnellement exposés. Les autres localisations pour lesquelles existent d'importantes preuves d'une association avec l'exposition aux pesticides sont les cancers de la prostate, du sein, colorectaux, du pancréas et du poumon. Lorsque les études ont examiné l'effet de classes chimiques

ou de molécules spécifiques, elles rapportent plus souvent des associations avec des insecticides (organochlorés ou organophosphorés) et, à un moindre degré des herbicides (en particulier acides phénoxyacétiques et triazines), qu'avec des fongicides et des fumigants. Les auteurs soulignent les limites à l'interprétation de ces données : la fréquence d'observation d'une association dépend de l'usage d'un produit (en l'occurrence les insecticides et les herbicides sont bien plus couramment utilisés que les deux autres classes) et de la prévalence de chaque type de cancer. La conclusion qu'ils tirent du tableau d'ensemble est que le volume des preuves est tel que l'on ne peut pas douter que l'exposition aux pesticides joue un rôle dans le développement d'un cancer en général.

AUTRES TYPES DE TOXICITÉ

En nombre d'articles, les champs d'investigation couverts sont, par ordre décroissant, la neurotoxicité (58 publications ayant trait à des maladies neurodégénératives : maladie de Parkinson devant la sclérose latérale amyotrophique et la maladie d'Alzheimer), la toxicité reproductive (n = 45 : infertilité, altération des concentrations d'hormones circulantes, altération de la qualité du sperme, anomalies congénitales, faible poids de naissance), la toxicité métabolique (n = 38 : diabète, obésité), la toxicité pulmonaire (n = 33 : asthme, sifflement, bronchite chronique, infections respiratoires basses) et la toxicité développementale. Ce dernier sujet émerge rapidement parmi les préoccupations liées à l'exposition aux pesticides, avec 31 articles publiés entre 2003 et 2016 relatifs au trouble déficit attentionnel avec hyperactivité, à l'autisme ou au retard de développement.

En termes d'associations positives identifiées, les maladies neurodégénératives conservent la première place (75 associations) devant les pathologies témoignant d'une reprotoxicité, puis de toxicités métabolique, pulmonaire et développementale. Ce classement suggère une sensibilité particulière de l'organisme humain aux effets neurotoxiques des pesticides, en adéquation avec le fait que le système nerveux est la première cible de grandes familles de pesticides parmi lesquels des insecticides organochlorés, organophosphorés et carbamates. Les articles passés en revue indiquent toutefois un niveau de risque similaire avec les herbicides, dont le paraquat incriminé dans la maladie de Parkinson. Ce composé agit principalement par l'induction d'un stress oxydant, mécanisme de toxicité partagé par de nombreux autres pesticides, ce qui ouvre des pistes.

D'une manière générale, la recherche concernant la toxicité des pesticides devrait, à l'avenir, bénéficier de l'attention croissante portée aux voies de toxicité impliquées dans la survenue des maladies chroniques.

Publication analysée : Mostafalou S[1], Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017; 91: 549-99.

doi: 10.1007/s00204-016-1849-x

[1] Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

RISQUE SANITAIRE ASSOCIÉ AU RADON : AVANCÉES DES CONNAISSANCES EN 2017

Énora Cléro

Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

Pôle Santé et environnement - Direction de la Santé/Service de recherche sur les effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants/Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants, France

À ce jour, le cancer du poumon est le seul effet sanitaire démontré associé au radon. Quelques études ont observé une relation significative entre l'exposition au radon et le risque de leucémie, de cancer de la peau ou du cerveau, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le niveau de référence de 300 Bq.m^{-3} comme valeur maximale tolérée de concentration annuelle moyenne en radon remplacera les niveaux d'action de 400 et 1 000 Bq.m^{-3} actuellement en vigueur dans le dispositif de gestion du radon : son application est prévue en 2018.

Cette synthèse décrit l'avancée des connaissances sur le radon dans le domaine de la santé, sur la base des publications de 2017. Le radon est classé cancérogène pulmonaire certain chez l'humain par le Centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé [1]. Le radon est un gaz radioactif d'origine naturelle issu de la désintégration de l'uranium présent dans la croûte terrestre et plus particulièrement dans les roches granitiques ou volcaniques. En s'échappant du sol, le radon se dilue rapidement dans l'air extérieur, mais il peut atteindre des concentrations élevées dans des lieux confinés tels que les grottes, les mines souterraines ou encore les habitations mal ventilées. De ce fait, l'ensemble de la population est naturellement exposé au radon à des niveaux de concentration variables selon la géologie du territoire et les caractéristiques de l'habitat.

Actuellement, le cancer du poumon est le seul effet sanitaire démontré associé au radon [1]. En effet, de nombreuses études épidémiologiques, réalisées chez les mineurs d'uranium et en population générale, ont montré que l'exposition cumulée au radon et à ses descendants entraînait une augmentation du risque de cancer du poumon chez l'adulte. Certaines études ont suggéré une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie, mais son existence n'est pas confirmée à ce jour. Quelques études ont également analysé l'association entre l'exposition au radon et la survenue d'autres maladies telles que le cancer de la peau ou le cancer du cerveau, mais avec des résultats discordants.

Exposition au radon et risque de cancer de la peau

Dernièrement, une étude suisse a été publiée sur le risque de cancer de la peau associé à l'exposition au radon et aux rayons ultraviolets (UV) [2]. Après l'Australie et la Nouvelle-Zélande, la Suisse est le troisième pays au monde à avoir le taux d'incidence de mélanomes malins le plus élevé : 20,3 cas de mélanome malin pour 100 000 habitants en Suisse en 2012 contre 10,2 pour 100 000 habitants en France. Une explication pourrait être l'exposition importante aux UV à haute altitude due au relief montagneux de la Suisse et/ou l'exposition élevée au radon due à la géologie du pays. De ce fait, l'objectif de cette étude était d'analyser les effets de l'exposition aux rayonnements UV et au radon sur la mortalité par cancer de la peau en Suisse, en distinguant les mélanomes malins des autres cancers de la peau. Le risque de décès par

mélanome malin à 60 ans augmente de 16 % (IC à 95 % : 4 - 29 %) par 100 Bq.m^{-3} de radon et de 11 % (1 - 23 %) par W.m^{-2} en dose UV. Les auteurs de cette étude suisse concluent que les expositions au radon et aux UV sont deux facteurs de risque importants du cancer de la peau. Les rayons UV sont un facteur de risque reconnu du mélanome, avec un lien très fort avec la pigmentation de la peau, mais il existe encore trop peu de preuves scientifiques sur la relation entre les rayonnements ionisants et le mélanome. Quelques études ont analysé l'association entre les radiations et le risque de cancer cutané, mais les résultats sont discordants. Bien que l'estimation de l'exposition au radon soit peu décrite, cette analyse apporte des connaissances supplémentaires sur la relation entre la mortalité par cancer de la peau (mélanome malin et non mélanome) et l'exposition au radon et aux rayons UV. Cependant, ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études.

Exposition au radon et risque de cancer du cerveau

Il existe peu d'information sur les facteurs de risque du cancer du cerveau. L'un des facteurs de risque les plus établis est l'exposition aux rayonnements ionisants [1], en particulier issue de l'imagerie médicale. Selon les auteurs, il est donc biologiquement plausible que l'exposition au radon puisse augmenter le risque de tumeur cérébrale. Toutefois, très peu d'études ont analysé la relation entre le radon et le cancer du cerveau. En 2017, une étude écologique a été publiée sur l'association entre la concentration en radon et la mortalité par cancer du cerveau en Galice, en Espagne [3]. Le risque relatif de décéder d'une tumeur cérébrale a été estimé pour chacune des 251 municipalités incluses dans cette étude. Une corrélation significative a été observée entre l'exposition au radon dans l'habitat et la mortalité par cancer du cerveau chez les hommes ($R = 0,29$; $p < 0,001$) et chez les femmes avec une corrélation plus élevée ($R = 0,51$; $p < 0,001$). Cette étude suggère une association entre la mortalité par cancer du cerveau et l'exposition au radon domestique ; cependant, elle ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet. Ces résultats doivent donc être interprétés avec précaution. Pour confirmer cette association entre le radon et le risque de cancer du cerveau, il est nécessaire de réaliser davantage de recherches utilisant des concepts épidémiologiques plus robustes tels que les études étiologiques (études de cohorte ou études cas-témoin). D'autres recherches utilisant des concepts expérimentaux sont également nécessaires pour justifier l'hypothèse biologique selon laquelle l'exposition au radon pourrait augmenter le risque de tumeur cérébrale.

Une nouvelle cohorte internationale PUMA (*Pooled Uranium Miners Analysis*) est en cours d'élaboration et devrait inclure plus de 100 000 mineurs exposés au radon au sein de sept cohortes issues de cinq pays différents (Allemagne, France, République Tchèque, États-Unis, Canada). Cette cohorte devrait notamment permettre d'apporter des éléments de réponse supplémentaires concernant l'association entre l'exposition au radon et la mortalité par cancer de la peau ou du cerveau chez les mineurs d'uranium.

Prévention du risque radon

En France, lorsque la concentration en radon moyenne annuelle dépasse 400 Bq.m^{-3} dans les établissements recevant du public (ERP - établissements scolaires, thermaux, pénitentiaires et médicosociaux avec fonction d'hébergement [hôpitaux, maisons de retraite]), les responsables doivent prendre des mesures pour réduire l'exposition au radon ; au-delà de 1 000 Bq.m^{-3}, des mesures doivent être prises « sans délai ». Ce dispositif de gestion du radon dans les ERP est actuellement en cours de révision : conformément à la directive 2013/59/Euratom [4], le niveau de référence de 300 Bq.m^{-3} va remplacer les niveaux d'action de 400 et 1 000 Bq.m^{-3} actuellement en vigueur. Le travail de transposition de la directive européenne est en voie d'achèvement dans les états-membres de l'Union européenne ; son application en France est prévue en 2018. Il n'existe pas de réglementation en France pour l'habitat privé. La mesure de radon n'est pas une obligation, mais la politique actuelle encourage le recensement des logements dans lesquels les concentrations moyennes annuelles en radon dépassent 300 Bq.m^{-3} et préconise, le cas échéant, la mise en œuvre de solutions techniques pour abaisser le niveau de radon dans ces logements [5].

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

Références

1. IARC (International Agency for Research on Cancer). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100D : A review of human carcinogens - Part D* : *Radiation.* Lyon : France, 2009 ; 363 p.
2. Vienneau D, de Hoogh K, Hauri D, *et al*. Effects of radon and UV exposure on skin cancer mortality in Switzerland. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 067009.
3. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Kelsey KT, *et al.* Residential radon exposure and brain cancer : an ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Sci Rep* 2017 ; 7 : 3595.
4. Directive 2013/59/Euratom du Conseil du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants et abrogeant les directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom et 2003/122/Euratom.
5. Rannou A. Le nouveau cadre réglementaire pour le radon. Journée technique de la société française de radioprotection (SFRP) sur la « Transposition de la directive européenne sur la radioprotection ». 21 novembre 2017. URL : http ://www.sfrp.asso.fr/medias/sfrp/documents/manifestations/Journees_techniques_/2017_11_21/S3 %20b %20- %20 RANNOU %20A.pdf

LUMIÈRE BLEUE ET SANTÉ

Sébastien Point

Section rayonnements non-ionisants,
Société française de radioprotection,
Fontenay-aux-Roses, France

La lumière bleue est un rayonnement électromagnétique couvrant une partie restreinte du spectre visible à l'œil nu comprise entre 400 nm et 480 nm de longueur d'onde environ. Un ensemble de travaux a permis d'évaluer les effets toxiques de la lumière bleue sur la rétine humaine, et de définir un spectre d'action et des valeurs limites d'exposition (VLE) largement acceptées qui ont servi de base à l'élaboration de normes internationales de sécurité photobiologique.

La lumière bleue a cependant occupé en 2017 le devant de la scène scientifique car l'utilisation croissante des sources de lumière artificielle à LEDs blanches à luminophore – dont le spectre est typiquement riche en bleu – a suscité ces dernières années de nouvelles recherches visant à vérifier leur potentiel toxique au niveau rétinien. En parallèle des questions de toxicité rétinienne, des problématiques liant l'exposition à la lumière artificielle et perturbation de l'horloge biologique humaine ont été approfondies.

Toxicité rétinienne

Au milieu des années 1970, Ham, Mueller et Sliney ont mis en évidence la possibilité d'apparition de blessures photochimiques chez le singe rhésus sous l'action d'une lumière bleue de forte intensité pendant une durée relativement courte (de quelques secondes à quelques heures). Ces dommages sont caractérisés par la destruction des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) consécutivement à des phénomènes de pression oxydative[1]. Ce risque lié à une exposition aiguë bénéficie d'un cadre normatif bien établi applicable notamment aux lampes et appareils d'éclairage (IEC 62471 ; IEC-TR 62778) ; cependant, certains auteurs ou agences sanitaires se sont inquiétés de l'absence d'évaluation des effets biologiques et sanitaires d'une exposition chronique ou subchronique.

L'année 2017 a ainsi été marquée par plusieurs publications cherchant à répondre à cette problématique :

- Krigel et coll. [1] ont publié les résultats d'une étude réalisée sur des rats (Wistar et Long Evans) portant sur les effets, au niveau de la rétine, de différentes conditions expérimentales d'exposition, dont les variables contrôlées étaient le niveau et la durée d'éclairement, et la nature de la source : LEDs blanches « froides » (6 300 K)[2], LEDs bleues (455-

1 La pression oxydative (également appelée stress oxydant) est une agression des cellules par les espèces réactives de l'oxygène (essentiellement l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle) qui peut engendrer une peroxydation lipidique, une modification des protéines et des enzymes, ou encore une altération des acides nucléiques et de leur expression. On parle de pression oxydative lorsque la production des espèces réactives de l'oxygène dépasse les capacités des mécanismes de protection ou de réparation de l'organisme.

2 Le kelvin (K) est l'unité de mesure de la température de couleur proximale pour une source de lumière blanche, qui par nature ne peut pas être décrite par une longueur d'onde.

465 nm), LEDs vertes (520-535 nm), lampes fluocompactes ou lampes fluorescentes à cathodes froides. Il apparaît que sous 500 Lux en exposition cyclique et longue, les LEDs blanches, bleues et vertes provoquent des dommages chez le rat Wistar, alors que les lampes fluocompactes n'en provoquent pas. Les LEDs bleues ressortent par ailleurs dans cette étude comme les plus nocives, à éclairement égal. Deux réserves pourraient toutefois être émises vis-à-vis de la validité de ces résultats :

  - premièrement, la température de couleur des lampes fluocompactes n'est pas publiée. Or, dans une expérience similaire, Shang *et al.* avaient mis en évidence en 2013 [2] que la modification de l'onde b[3] dépendait de la température de couleur des sources d'exposition,
  - deuxièmement, la valeur d'intensité énergétique (en W/m^2) nécessaire pour produire 500 Lux par une LED bleue est plus élevée que la valeur nécessaire pour produire 500 Lux par une LED blanche. Il est dans ce cas difficile de comparer l'effet de la différence de longueur d'ondes, car elle covarie avec une différence d'intensité énergétique ;

- après avoir montré en 2015 que la lumière produite par les LEDs pouvait être à l'origine de lésions rétiniennes chez le rat, Jaadane et coll. ont publié une nouvelle analyse [3] portant sur l'effet de la lumière produite par une lampe à LED blanche sur l'EPR du rat. Dans cette nouvelle étude, la transparence de l'iris du rat Wistar a été pertinemment prise en compte en maintenant une valeur de pupille de 5 mm (typique d'une pupille dilatée chez le rat), bien que les expériences d'exposition aient été réalisées sans dilatation pupillaire artificielle. Les auteurs ont noté des signes d'une pression oxydative sur l'EPR apparaissant après une exposition énergétique de seulement 4,14 J/cm^2 (dont 0,58 J/cm^2 produits par la composante bleue, soit presque 4 fois moins que la limite admise de 2,2 J/cm^2 pour une exposition humaine de 10 000 s). Les auteurs remarquent également, qu'à exposition égale (4,14 J/m^2), on n'observe pas de lésions sur l'EPR lorsque la source de lumière est un tube fluorescent, sans préciser cependant sa température de couleur et la proportion de la composante bleue, ce qui pose le même problème de validité que dans l'étude de Krigel *et al. ;*
- Shang et coll. [4] ont examiné les lésions induites sur des rétines de rats Sprague-Dawley par l'exposition aux LEDs en fonction de la longueur d'onde (460, 530 et 620 nm) pour un éclairement de 1 W/m^2. À noter que l'utilisation, dans cette étude, de grandeurs énergétiques plutôt que visuelles permet d'éviter la confusion d'effet relevée dans l'étude de Krigel *et al*. Les électrorétinogrammes, les analyses histologiques et les observations aux TEM (microscope électronique à transmission) réalisés dans cette étude confirment un effet biologique plus important et plus précoce des longueurs d'ondes courtes au niveau de la rétine.

Krigel et Jaadane ont souligné, en conclusion de leurs travaux respectifs, la nécessité d'une révision des VLE de la norme de sécurité photobiologique. Cependant, la validité des modèles animaux utilisés dans ces expériences est discutée : Point et Lambrozo montrent [5] qu'on ne peut extrapoler, du rat à l'Homme, les résultats d'exposition sans prendre en compte la différence d'anatomie oculaire qui introduit un écart dans la quantité d'énergie déposée sur la rétine par une même source et ont conclu que les résultats récents obtenus sur des rats ne remettent pas en cause la validité des VLE actuelles. Cet avis est partagé par les experts du SCHEER qui, dans un rapport préliminaire rendu le 6 juillet 2017 [6], déduisent de l'analyse de la littérature disponible qu'il n'y a pas de preuve d'un effet délétère des LEDs sur la population générale en utilisation normale, tout en admettant que des recherches doivent être poursuivies et en alertant sur l'absence de prise en compte dans les normes de sécurité photobiologique de certaines populations plus sensibles à la lumière bleue, comme les enfants en bas âge dont la transparence du cristallin est plus importante que celle de l'œil adulte.

Perturbation de l'horloge biologique

Chez les mammifères, la mélatonine est une hormone secrétée par l'épiphyse sous le contrôle du noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. Le noyau suprachiasmatique reçoit les projections des cellules à mélanopsine (IpRGC) qui sont sensibles

3 L'onde b est une onde positive engendrée par les courants induits par les flux de potassium au niveau des cellules gliales de Müller.

entre 450 nm et 480 nm de longueur d'onde[4]. Par conséquent, une exposition de nuit à une lumière ayant des composantes bleues importantes peut être responsable chez l'humain d'une perturbation du cycle veille-sommeil, possiblement associée à une augmentation des risques de cancer du sein, d'obésité, de diabète, ou encore de troubles psychologiques. En effet, l'hypothalamus qui contient le noyau suprachiasmatique est un élément fondamental, par le contrôle qu'il opère sur la neurohypophyse et l'adenohypophyse, pour l'équilibre métabolique de l'organisme.

Comme l'ont rappelé Hatori et coll. [7], l'utilisation croissante des écrans d'ordinateurs ou de téléphones portables, par la quantité de lumière bleue émise, pourrait être un facteur de risque de dérèglement de l'horloge biologique. À l'inverse, le respect d'une bonne rythmicité circadienne pourrait constituer une approche non-pharmacologique pour le maintien en bonne santé et la prévention de troubles chroniques. Des publications récentes ont ainsi alimenté le débat scientifique, en particulier vis-à-vis des conséquences d'une exposition à la lumière bleue le soir ou la nuit via notamment l'utilisation des écrans. Ont notamment été soulignées les différences de réaction en fonction de l'âge des utilisateurs :

- dans une revue de la littérature, Touitou et coll. [8] font l'état des recherches sur les facteurs favorisant le dérèglement de l'horloge biologique des adolescents, notamment l'exposition aux LEDs des écrans ou des lampes d'éclairage, et considèrent que cette exposition devrait être réduite et contrôlée, notamment le soir. Touitou rapporte que, dans des conditions d'exposition à des valeurs d'éclairement de niveaux domestiques, les enfants avant 15 ans subissent une diminution de la sécrétion de mélatonine plus marquée que les adultes. Comme mécanisme, s'appuyant sur des travaux antérieurs, Touitou avance une possible influence du diamètre pupillaire (plus important chez l'enfant que chez l'adulte). Les mêmes auteurs rappellent que le fœtus est exposé au rythme maternel de sécrétion de mélatonine qui joue un rôle important dans la formation du cerveau, et qu'une altération du niveau de concentration de la mélatonine maternelle durant la grossesse peut entrainer une interruption de la programmation cérébrale du fœtus et des effets à long terme ;
- Gabel et coll. ont étudié [9] les conséquences physiologiques et comportementales du niveau d'éclairement domestique sur la vigilance, la sécrétion de mélatonine et de cortisol, l'activité et les variations de température corporelle au cours d'une expérience impliquant des volontaires jeunes (entre 20 et 35 ans) et plus âgés (entre 55 et 75 ans). Les participants devaient rester dans un état d'éveil prolongé de 40 heures lors de 3 conditions expérimentales (8 Lux, 250 Lux 2 700 K, 250 Lux 9 000 K) séparées par un intervalle d'au moins 3 semaines. Cette étude a montré que la lumière froide (9 000 K, donc riche en bleu) perturbe plus significativement la production de mélatonine qu'un éclairement de même niveau en lumière chaude (2 700 K, donc pauvre en bleu) chez les jeunes, mais qu'aucun effet n'est observable chez des populations plus âgées. Cette moindre sensibilité de l'organisme âgé à la lumière bleue pourrait s'expliquer par l'augmentation de la densité du cristallin et la perte de certaines cellules ganglionnaires rétiniennes.

Le SCHEER [6] a tenu à préciser que la quantité d'études disponibles vis-à-vis de l'effet des LEDs sur les rythmes circadiens est relativement faible et que ces études sont, la plupart du temps, réalisées en condition de laboratoire, ce qui laisse en suspens la réponse à la question des effets des LEDs – et plus généralement de l'éclairage artificiel – dans la vie courante. Toutefois, Touitou et coll., dans une revue de la littérature portant sur les effets biologiques et sanitaires de l'exposition nocturne à la lumière artificielle [10], considèrent que la prévention de ces effets et des troubles associés devrait être envisagée comme une préoccupation majeure de santé publique compte tenu du nombre de travailleurs de nuit ou postés dans les économies industrialisées. Touitou propose ainsi de considérer l'exposition nocturne à la lumière artificielle comme un nouveau type de perturbateur endocrinien.

Dans ce contexte se développent, sans réel contrôle, des dispositifs de protection « antilumière bleue » notamment pour les verres ophtalmiques. Downie a rappelé [11] qu'il n'existe pas aujourd'hui de données cliniques suffisantes pour permettre d'affirmer leur intérêt pour la préservation de la rétine et souligne que le bénéfice potentiel de ces traitements doit être mis en balance avec de possibles effets délétères comme l'altération de la perception des couleurs, la réduction

4 A noter que les ipRGC projettent également sur l'aire prétectale du mésencéphale, responsable du contrôle de la contraction pupillaire.

de la sensibilité en vision de nuit, le dérèglement de l'horloge biologique, ou encore la promotion de la myopie [12] que l'on suspecte d'être favorisée par le manque d'ondes courtes lors de la croissance de l'œil.

Conclusion

Les résultats des recherches parues en 2017 ont incontestablement participé à améliorer la compréhension des mécanismes d'apparition des lésions des cellules rétiniennes sous l'action de la lumière bleue, mais ne remettent pas en cause les limites d'exposition pour l'homme adulte. Certains travaux renforcent cependant, l'intérêt de la notion d' « hygiène lumineuse », qui doit permettre de préserver la santé des usagers de l'éclairage artificiel mais également d'améliorer le bien-être et d'optimiser les performances au travail.

On notera enfin qu'en réponse aux risques potentiels liées à la lumière bleue se développent des dispositifs antilumière bleue, mais leur pertinence reste à démontrer.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : **l'auteur est employé de la société Cooper Sécurité SAS**

Références

1. Krigel A, Berdugo M, Picard E, *et al.* Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience* 2016 ; 339 : 296-307.
2. Shang YM, Wang GS, Sliney D, Yang CH, Lee LL. White light emitting diodes (LEDs) at domestic lighting levels and retinal injury in a rat model, *Environ Health Perspect* 2014 ; 122 : 269–76.
3. Jaadane I, Villalpando Rodriguez GE, Boulenguez P. Effects of white light-emitting diode (LED) exposure on retinal pigment epithelium *in vivo*. *J Cell Mol Med* 2017.
4. Shang YM, Wang GS, Sliney D, Yang CH, Lee LL. Light-emitting-diode induced retinal damage and its wavelength dependency in vivo. *Int J Ophthalmol* 2017 ; 10 : 2.
5. Point S, Lambrozo J. Some evidences that white LEDs are toxic for human at domestic radiance? *Radioprotection* 2017.
6. SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risk). *Preliminary Opinion on Potential risks to human health of Light Emitting Diodes (LEDs),* 6 July 2017.
7. Hatori M, Gronfier C, Van Gelder RN, *et al.* Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies, *Aging and Mechanisms of Disease* 2017 ; 3 : 9.
8. Touitou Y, Touitou D, Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock : The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. *J Physiol* 2016 ; 110 : 467-79.
9. Gabel V, Reichert C, Maire M, *et al.* Differential impact in young and older individuals of blue-enriched white light on circadian physiology and alertness during sustained wakefulness. *Scientific Reports* 2017 *;* 7 : 7620.
10. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock : Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci 2017* 173 : 94-206.
11. Downie L. Blue-light filtering ophthalmic lenses : to prescribe, or not to *prescribe ? Ophthalmic & Physiological Optics* 2017 ; 37 : 640-3.
12. Torii H, Kurihara T, Seko Y, *et al.* Violet light exposure can be a preventive strategy against myopia progression. *EBioMedicine* 2017 ; 15 : 210-9.

3.
MILIEU DE VIE

SYMPTÔMES, SANTÉ, RECOURS AUX SOINS : QU'EST-CE QUI CARACTÉRISE LES HYPERSENSIBLES AU BRUIT ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Contribuant à combler un manque de connaissance sur le profil symptomatique, l'état de santé et le comportement de recours aux soins des personnes disant souffrir d'une hypersensibilité au bruit, cette étude transversale soutient la notion de caractéristiques communes avec d'autres manifestations d'hypersensibilité environnementale.

Si l'hypersensibilité au bruit fait l'objet de beaucoup d'allégations, peu d'études scientifiques lui ont été consacrées. Plusieurs hypothèses étiologiques co-existent, exclusives ou complémentaires (lésion physique, trouble psychologique, vulnérabilité génétique ou acquise aux stresseurs environnementaux, effets indésirables de médicaments, etc.). Pour certains, ce syndrome appartiendrait au groupe des sensibilités environnementales subjectives ou intolérances environnementales idiopathiques, incluant l'hypersensibilité aux produits chimiques et aux champs électromagnétiques (CEM). Quel que soit l'agent incriminé, leur caractéristique commune est l'attribution de symptômes multiples et variés (fatigue, faiblesse générale, céphalées, altération du sommeil, difficultés de concentration, sensations vertigineuses, douleurs musculaires, troubles digestifs, difficultés respiratoires, etc.) à une exposition de faible niveau par rapport aux limites établies pour la protection de la santé publique. Touchant diverses sphères et pouvant être dus à de multiples facteurs, connus ou pas, ces symptômes non spécifiques restent inexpliqués dans 30 à 50 % des cas en médecine de soins primaires. Chez les individus qualifiés d'hypersensibles, leur perception et leur impact fonctionnel sont accrus, entraînant une souffrance psychologique et un handicap parfois sévères, et de fréquents recours à des soins « alternatifs ».

Les sujets sensibles au bruit étant généralement sous-représentés dans les populations étudiées, il n'est pas certain que ces généralités leur soient applicables.

ENQUÊTE DANS UN VASTE ÉCHANTILLON DE PATIENTS NÉERLANDAIS

Vingt-et-un médecins généralistes (porte d'entrée obligatoire du système de santé néerlandais) exerçant dans 20 régions aux niveaux d'urbanisation variables, ont fourni la liste des sujets inscrits dans leur patientèle. Un échantillon aléatoire de 13 007 adultes (≥ 18 ans), constitué dans la base des 76 684 adresses pouvant être géocodées, a reçu un questionnaire intitulé « Environnement de vie, technologie et santé ». Le taux de participation a été de 46 % (5 933 questionnaires retournés). Par rapport aux non-participants, les répondants étaient plus jeunes (âge moyen : 51,8 *versus* 55 ans) et diplômés (niveau universitaire : 32 *versus* 21,5 %), mais la distribution des sexes était comparable (58 *versus* 59,5 % de femmes).

La sensibilité à neuf facteurs (bruit, CEM [stations de base, équipements de communication, appareils électriques], substances chimiques, détergents parfumés, odeurs, lumière, couleurs, matériaux, température, changements de température) a été évaluée sur le degré d'accord (cinq niveaux, de « pas du tout » à « tout à fait ») avec l'énoncé : « je suis sensible à… ». La population très sensible était constituée des sujets ayant répondu « tout à fait d'accord » pour tous les facteurs environnementaux sauf les CEM pour lesquels elle a été étendue aux sujets ayant répondu « d'accord » (quatrième niveau).

L'échantillon analysable pour la sensibilité au bruit comportait 5 806 participants (127 questionnaires invalidés), dont 722 formant le groupe très sensible (*high-noise sensitivity* : HNS), qui a été comparé au groupe des 5 084 participants moins sensibles (*lower-noise sensitivity* : LNS).

ASSOCIATION À D'AUTRES SENSIBILITÉS

Le taux de co-occurence avec d'autres sensibilités environnementales allait de 9 % (CEM) à 50 % (chaleur/froid) et 88 % des sujets HNS étaient également sensibles à au moins un autre facteur. La prévalence d'une forte sensibilité aux neuf facteurs était significativement plus élevée dans le groupe HNS par rapport au groupe LNS, avec des *odds ratio* (OR) compris entre 2,09 (IC_{95} : 1,75-2,5) pour la sensibilité à la couleur et 6,48 (5,21-8,04) pour les substances chimiques, après ajustement sur des covariables sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'études, origine ethnique, niveau d'urbanisation du lieu de résidence), ainsi que sur des critères sanitaires provenant de la base de données du *Netherlands Institute for Health Services Research*, alimentée par les rapports d'un réseau de 150 médecins généralistes dont les 21 participants à l'étude. Les comorbidités prises en compte étaient des maladies chroniques, physiques (dont : asthme, bronchopneumopathie obstructive, diabète, hypertension artérielle, migraine, syndrome du côlon irritable, polyarthrite rhumatoïde et cancer) et psychiatriques (trouble anxieux, dépression, dépendance à l'alcool ou aux drogues).

PROFIL SYMPTOMATIQUE

Les sujets étaient interrogés sur la présence de 27 symptômes non spécifiques au cours du mois précédant l'enquête, ainsi que sur leur caractère chronique (symptômes présents depuis au moins quatre mois). Le groupe HNS se distingue du groupe témoin par une prévalence supérieure de 22 symptômes durant le mois écoulé, avec des OR allant de 1,21 (1,01-1,47) pour l'irritation nasale à 2,41 (1,96-2,97) pour l'humeur dépressive après ajustement sur les covariables précédentes, ainsi que sur l'exposition résidentielle au bruit nocturne (entre 22h et 6h), donnée par le modèle du *National Institute for Public Health and the Environment* (RIVM). La prévalence des symptômes chroniques est également supérieure dans le groupe HNS avec des différences significatives pour 23 des 27 symptômes. Ces résultats sont cohérents avec la fréquence des symptômes non expliqués par un diagnostic au cours de l'année précédente dans la base de données médicales, qui est de 45,2 % dans le groupe HNS contre 36 % dans le groupe LNS. Concernant les prescriptions rapportées pour l'année écoulée dans cette base de données, les deux groupes se différencient clairement pour les benzodiazépines (taux de prescription égal à 18,3 % dans le groupe HNS *versus* 9 % dans le groupe LNS) ainsi que les antidépresseurs (14,7 *versus* 6,9 %), tandis que l'écart est faible (21,9 *versus* 20,4 %) pour les antalgiques.

L'analyse des questionnaires montre par ailleurs des différences statistiquement significatives entre les deux groupes, dans le sens attendu, en termes d'état de santé perçu, de qualité du sommeil, de score d'intensité des symptômes, de niveau de détresse psychologique, ainsi que de recours à l'automédication, à un psychothérapeute ou à des thérapies alternatives à la médecine classique (homéopathie, acupuncture, autre).

Dans leur ensemble, ces éléments soutiennent l'appartenance de la sensibilité au bruit au groupe des intolérances environnementales idiopathiques.

Publication analysée : Baliatsas C[1], van Kamp I, Swart W, Hooiveld M, Yzermans J. Noise sensitivity: symptoms, health status, illness behavior and co-occuring environmental sensitivities. *Environ Res* 2016; 150: 8-13.

doi: 10.1016/j.envres.2016.05.029

[1] Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL), Utrecht, Pays-Bas.

CHANGEMENT CLIMATIQUE, PERTE DE BIODIVERSITÉ ET SANTÉ

Gilles Pipien

Ministère d'État, de la transition écologique et solidaire, Paris, France

Le changement climatique est un facteur de perte de biodiversité et, de ce fait, de dégradation de la santé humaine, mais, parmi bien d'autres facteurs (comme le développement du transport international) ; or, la biodiversité peut limiter les effets de ce facteur et des autres, en faveur de la santé humaine.

Biodiversité, ou fonctionnement du vivant

Avant tout, qu'entend-on par biodiversité ? Je propose la définition suivante de ce terme très récent[1] (proposé par un chercheur américain, Edward O. Wilson, lors d'un colloque international en 1986 : National Forum on Biological Diversity, organisé par le National Research Council, aux États-Unis) : sur toute la Terre ou dans un espace donné, l'ensemble de la diversité des êtres et associations d'êtres qui y vivent, humain compris, et de leurs interrelations, cet ensemble étant considéré comme une entité évolutive – elle conditionne la perpétuation et l'adaptation du vivant – et fonctionnelle – elle régule les processus nécessaires à la vie (les cycles de l'eau et des éléments chimiques, le climat, le renouvellement des sols, etc.) ; en somme, le vivant et son fonctionnement, depuis 3,8 milliards d'années (un sacré laboratoire !).

Deux éléments essentiels à retenir :

- à chaque reproduction, le nouvel être, du fait du hasard des recombinaisons d'ADN, est légèrement différent. Et, l'environnement va induire ou non la survie : si cette adaptation n'est pas viable, l'être disparaîtra, mais, surtout, il ne se reproduira pas. Inversement, si l'environnement lui prête vie, le nouvel être transmettra ses gènes. Si un moustique survit au dichlorodiphényltrichloroéthane, sa descendance y résistera, et les autres moustiques tués n'auront pas de descendance. Si une bactérie survit à un antibiotique, sa descendance sera antibiorésistante ;
- l'environnement, ce sont justement ces multiples interrelations, notamment de proie à prédateur, d'hôte à pathogène. Des êtres ont su survivre à des agressions de bactéries, développant diverses stratégies, comme l'émission de toxines ou de principes actifs divers, etc. Et ces ensembles d'interrelations constituent des écosystèmes, y compris en et sur nous : ce sont nos microbiotes intestinaux, vaginaux, etc.

Enfin, l'être humain est un être vivant. Notre santé physique est donc directement liée au bon fonctionnement de notre physiologie, mais aussi à nos interrelations avec notre environnement, notamment les milieux naturels et autres êtres vivants. Notre santé dépend directement de la biodiversité.

1 Au niveau international, on s'en tient à la notion plus restreinte de « diversité biologique ».

Le changement climatique impacte et est impacté par la biodiversité

Après la dernière glaciation, les chênes sont peu à peu « remontés » vers le nord, atteignant la Scandinavie environ 6 000 ans plus tard, donc à la vitesse d'environ 300 à 500 m par an. Il est clair donc que le changement climatique va induire des évolutions, mais elles impacteront différemment les espèces, suivant leurs capacités à évoluer et s'adapter. Certaines, trop inféodées à un écosystème ne survivront pas, d'autres au contraire profiteront des opportunités nouvelles. Un récent rapport de l'Académie des sciences [1] note ainsi que « *les capacités d'adaptation individuelle par plasticité (par exemple de la physiologie ou du calendrier de reproduction) et l'adaptation génétique (par sélection) au changement climatique varient fortement selon l'organisme considéré : les organismes les plus spécialisés et à la démographie la plus lente sont les moins capables de telles adaptations*. » Cependant, les constats actuels ne sont globalement pas probants : la remontée vers le nord de la chenille processionnaire, par exemple, est plus à imputer à la poursuite de l'enrésinement volontaire de nos forêts qu'à une hausse de la température.

Inversement, il est bon de rappeler la merveille de la biodiversité végétale, qui utilise l'énergie solaire (les rayons nous arrivant en permanence et pour encore longtemps) pour absorber le carbone de l'atmosphère et créer du vivant. La photosynthèse est un facteur majeur de capture et de séquestration du carbone. Mais si l'on détruit les plantes, en particulier les forêts tropicales à pousse rapide et dense, ou le plancton végétal des océans, on détruit ce moteur permanent.

Mais, au-delà, la biodiversité atténue les effets du changement climatique : les forêts de montagne évitent ou ralentissent ravinements, ruissellements torrentiels et inondations ; les mangroves encaissent et limitent les vagues des submersions marines résultant de cyclones, etc. Dans tous ces cas, le nombre de victimes humaines de ces catastrophes sont donc limitées.

Les deux conséquences majeures du changement climatique sur la santé humaine les plus régulièrement invoquées sont l'accroissement du nombre des victimes de catastrophes naturelles, avec une fréquence et une intensité accrue (pluies intenses, cyclones, vents et tempêtes) et le développement de maladies infectieuses, soit anciennes mais « remontant » des zones tropicales vers les zones tempérées (comme la dengue), soit « émergentes »

En fait, les chercheurs considèrent que la recrudescence et l'expansion des maladies infectieuses résultent, d'une part, des pressions humaines sur les écosystèmes [2] (sous deux aspects : comme la destruction de forêts, ou comme les contacts nouveaux des humains avec des pathogènes existants dans ces forêts : installations de villages ou créations de routes dans des forêts tropicales), d'autre part dans la mondialisation, avec les déplacements continuels de personnes (tourisme, émigrations, etc.) et de biens [3]. Des espèces animales (moustiques, guêpes asiatiques, etc.) ou végétales (ambroisie) peuvent transiter par avion ou par bateau. Les effets du changement climatique sur les liens santé/biodiversité ne sont donc pas vraiment marqués [4], et semblent bien moindres que les effets des pratiques humaines destructrices de la biodiversité. De plus, la biodiversité constitue elle-même un facteur majeur d'atténuation du changement, et elle est utile à notre adaptation à ce phénomène.

La biodiversité impacte et est impactée par la santé

Serge Morand rappelle [5] qu'il existe « *une corrélation positive entre la richesse en espèces d'oiseaux et de mammifères et la richesse en maladies parasitaires et infectieuses des populations humaines* … ». Mais, tout parasite a coévolué avec les défenses ou les prédations d'autres espèces. Ainsi, on trouve d'autant plus de principes actifs, nous permettant de découvrir de nouveaux médicaments, qu'il y a justement une biodiversité riche. En revanche, la réduction ou destruction de la biodiversité peut se traduire notamment par deux situations distinctes : l'isolement local d'un parasite sans les espèces lui résistant efficacement ou même prédatrices de ce parasite ; la transplantation d'un parasite hors de son environnement (par exemple par transports) avec l'absence, à l'arrivée dans le nouvel environnement, d'organismes résistants ou d'un prédateur. Dans les deux cas, ceci peut se révéler porteur de conséquences graves.

De plus, il est généralement constaté qu'une grande diversité des espèces d'hôtes potentiels limitent fortement la dispersion, la survie d'un parasite ou pathogène : c'est ce qu'il est convenu d'appeler « l'effet dilution ». Il a pu être assez bien démontré lors de la survenue il y a quelques années de la fièvre du Nil occidental (*West Nile*), qui avait tué des centaines de personnes en Israël, puis est arrivé, porté par des moustiques, par avion, sur la côte Est des États-Unis : sa dispersion par le sud et les grandes plaines, où subsistent fort peu d'espèces d'oiseaux, a été rapide, le virus s'adaptant vite, alors que sa progression vers l'ouest par le nord a été fortement ralentie, du fait d'un grand nombre d'espèces d'oiseaux, certaines non « compétentes » pour le virus et devenant, pour lui, des « culs de sac ».

Il est utile de rappeler les effets bénéfiques pour la santé psychique et mentale d'un côtoiement d'une biodiversité saine, ce qui a d'ailleurs amené des médecins, comme la docteure Thérèse Jonveaux, du CHU de Nancy, à créer et promouvoir la création de jardins thérapeutiques dans les établissements de santé, avec des effets tant pour les patients (notamment ceux subissant des troubles cognitifs) que pour les soignants.

Mais, en retour, nos pratiques médicales impactent la biodiversité, tant par les résidus de médicaments répandus dans les effluents hospitaliers et urbains, que par les pratiques d'entretien et nettoyage des établissements de santé. Les rejets, par exemple, d'antibiotiques (environ 700 tonnes consommés en France en médecine humaine, et 500 en médecine vétérinaire), malgré leur dilution le long des cours d'eau, mais avec des concentrations dans les sols et les biofilms, génèrent la prolifération de bactéries antibiorésistantes. L'effet boomerang est terrible et menace notre capacité à soigner des maladies infectieuses que nous croyions avoir vaincues.

Mais un autre aspect des relations entre antibiorésistance et milieux naturels est beaucoup moins connu, et rarement cité : les agressions des milieux par divers éléments (biocides, pesticides, métaux lourds) provoquant des résistances croisées, c'est-à-dire l'émergence et la diffusion de bactéries antibiorésistantes par adaptation/évolution liées aux agressions précitées [6]. Ce dernier aspect reste insuffisamment exploré. L'ANSES y travaille de plus en plus, sous le pilotage d'un chef de projet, Jean-Yves Madec. Les vecteurs de transmission à l'humain sont dès lors multiples (sols, eaux et biofilms, faune sauvage, faune domestique, etc.) et avec des transmissions à l'humain. Les changements de pratiques au sein de près de 500 établissements de santé en France, avec l'arrêt de l'usage de détergents au profit d'un nettoyage mécanique et à la vapeur, se traduisant par une baisse significative de la prévalence d'antibiorésistances, dans les effluents, à l'initiative du docteur Carenco [7], médecin hygiéniste, au centre hospitalier de Hyères (Var), donnent des éléments très intéressants. Dans les deux cas, les conséquences en santé humaine (mais aussi en santé animale) sont graves et méritent attention, et action.

Comprendre pour agir

Les erreurs passées doivent nous rendre circonspects et nous inciter à avoir des approches scientifiques.

Il y eut un temps où, pour limiter la progression de la rage en France, le ministère de l'Agriculture décida d'éliminer les renards, considérés comme les propagateurs de cette zoonose. Or, de par son éthologie, avec une répartition territoriale, la blessure d'un renard attirait ses congénères pour prendre son territoire, avec bagarres, morsures ; de même, si le renard était tué, les voisins venaient vite vérifier, et mordre le cadavre, avant de s'emparer de son territoire ; dans les deux cas, la rage bondissait vers les nouveaux venus, et la campagne d'élimination s'est vite traduite par une expansion accélérée de la rage, sans parler d'une explosion des populations de rongeurs moins prédatés, détruisant massivement des récoltes, et eux-mêmes porteurs d'autres parasites, sans parler du champ libre pour les chiens errants, tout autant porteurs de la rage. Nos voisins suisses optèrent avec succès pour la vaccination de masse, en répandant des boulettes de viande traitées, touchant et immunisant donc tous les carnivores, et stoppant ainsi net cette zoonose.

Il est donc utile, dans le respect d'un principe international reconnu *One World, One Health*, d'avoir, comme le préconise Serge Morand [8], des approches intégratives économie/climat/biodiversité/santé. Le récent rapport de l'Académie des sciences [1] recommande : « … *le rapprochement des recherches de santé publique et d'écologie des pathogènes et des vecteurs doit être accéléré*. » Et ceci est conforme à l'engagement de la France, lors de la COP XII de la convention pour la diversité biologique, en octobre 2014, de s'associer à la recommandation sur la santé et la biodiversité, tendant en

particulier à « *encourager … à promouvoir la coopération au niveau national entre les secteurs et agences responsables de la biodiversité et ceux responsables de la santé humaine*[2] », et à la déclaration finale de la conférence nationale à Lyon quelques jours plus tard [4].

Une amélioration de la santé des populations sur un territoire nécessite donc un cadre d'analyses, puis d'actions, sur les deux champs de la santé des milieux naturels et de la santé humaine. Elle nécessite aussi d'y inscrire une participation communautaire citoyenne, à l'échelle des territoires, territoires de vie aux dimensions perceptibles pour les populations et qui représentent des espaces coconstruits, partagés et garantissant bonne santé et bien-être, en y incluant les dimensions sociales et économiques.

Pour les analyses, il importe de rechercher des indicateurs simples et pertinents de caractérisation de l'état d'un milieu naturel (par mesures dans les sols, les plantes ou les animaux sauvages sentinelles de ces états), en s'inspirant des pratiques et indicateurs dans les milieux aquatiques (*cf.* la teneur en nitrates dans les eaux) :

- état sanitaire : teneurs en agents pathogènes (*E. coli*, autres bactéries fécales, algues toxiques…), bactéries antibiorésistantes, protozoaires parasites comme *T. gondii*…
- état écologique : diversité et hétérogénéité spatiale (dont infrastructures écologiques, comme les haies, etc.), fonctionnement des écosystèmes, agressions, polluants, etc. ;
- en parallèle, se donner des grilles d'analyses sur la base d'indicateurs pertinents des états de santé et de bien-être en territoire, et en comparant entre territoires :
- état sanitaire : maladies, notamment infectieuses ; teneurs (sang, urine, etc.) en polluants (polychlorobiphényles [PCB], pesticides, …), antibiorésistance, en bactéries pathogènes, etc. ;
- relations avec les milieux naturels : lieux de résidences, usages des milieux et des habitats et de leur fréquentation/exposition, etc.

Or, il existe des outils prônés par les ministères en charge de la Santé et de l'Environnement, qui pourraient assurer le cadre de la mobilisation :

- les contrats territoriaux de santé, portés par des collectivités territoriales en liaison avec les ARS certains intégrant déjà certains aspects liés à l'environnement (comme celui de Valence/Drôme) ;
- les atlas de la biodiversité communale (ou ABC) ;
- le développement de cohortes de patients, et pour lesquelles certaines, en y incluant des indicateurs supplémentaires, pourraient répondre à certains questionnements, tout en réfléchissant au recrutement d'autres cohortes plus appropriées à certains contextes territoriaux.

Ainsi, avec Jean-François Guégan, je propose donc, sur trois niveaux, autour d'une entrée « territoire » sur le lien santé et bien-être/biodiversité :

- d'engager des recherches, puis un travail de définition d'indicateurs permettant de caractériser la « qualité » sanitaire des milieux naturels (en s'inspirant des approches de bon état écologique des milieux aquatiques) ;
- d'examiner l'ouverture d'un volet santé dans les Atlas de biodiversité communale, et d'un volet écologique dans les contrats territoriaux de santé ;
- de développer de nouvelles cohortes de patients, ou inclusion dans certaines déjà existantes, orientées territoires comme objet d'études et de suivi, alors que les approches sont actuellement préférentiellement sujet-orientées (ex. contaminants en population avec un recrutement sur plusieurs territoires).

2 Texte original en anglais : « *Encourages Parties and other Governments to promote cooperation at the national level between sectors and agencies responsible for biodiversity and those responsible for human health* »

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

Références

1. Lavorel S, Lebreton JD, Le Maho Y. *Les mécanismes d'adaptation de la biodiversité aux changements climatiques et leurs limites,* Académie des Sciences, 2017.
2. Guégan JF. Une grande partie des maladies émergentes résultent des pressions humaines sur les écosystèmes. *Sciences et avenir* 2016, 86-8. http ://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/article-maladies-emergentes-une-grande-part-resulte-des-pressions-humaines-sur-les-ecosystemes-37771.php
3. Smith KF and Guegan JF. Changing geographic distributions of human pathogens. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 2010 ; 41 : 231-50.
4. Conférence nationale « Notre santé dépend-elle de la biodiversité ? », Vetagro-Sup, 2014, atelier A – le changement climatique induit-il une aggravation des maladies infectieuses ? http ://sante-biodiversite.vetagro-sup.fr/?page_id=507
5. Morand S. *La prochaine peste, une histoire globale des maladies infectieuses*, Fayard, 2016.
6. Carlet J, *et al.* Rapport à la ministre de la Santé « tous ensemble, sauvons les antibiotiques / propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques », juin 2015 http ://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
7. Carenco Ph, *et al.* Usage raisonné des détergents et des désinfectants pour l'entretien des locaux en EMS (hors épidémie), Bulletin Cclin-Arlin-Informations du réseau national de prévention des infections associées aux soins, N°2, mars 2016, http ://www.cpias.fr/bulletin/2016/02/02-une.html
8. Morand S, Lajaunie C. *Linking Life, Ecosystems and Societies*, ISTE Press - Elsevier , 2017, https ://www.elsevier.com/books/biodiversity-and-health/morand/978-1-78548-115-4

Pour en savoir plus

Site de la Docteure Jonveaux

https ://lebonheurestdanslejardin.org/tag/therese-jonveaux/

Recommandation de la COP XII

https ://www.cbd.int/recommendation/sbstta/default.shtml?id=13339

Contrats territoriaux de santé

http ://sante.decisionpublique.fr/organisation-de-loffre-de-soin

Atlas de la biodiversité communale (ou ABC)

http ://www.developpement-durable.gouv.fr/L-Atlas-de-la-biodiversite.html)

ÉVOLUTION DE LA VULNÉRABILITÉ À LA CHALEUR ET AU FROID : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Incluant des études réalisées en différents endroits, encore peu nombreuses et hétérogènes sur le plan méthodologique, cette première revue de la littérature sur le sujet indique que la vulnérabilité des populations à la chaleur et aux canicules a diminué. Le même phénomène n'est pas observé pour le froid, sous-étudié.

Dans un contexte d'urbanisation croissante et de vieillissement démographique, la nécessité de protéger les populations des effets du changement climatique génère un important besoin de connaissances scientifiques. L'une des préoccupations majeures pour la santé publique est l'impact sur la mortalité de l'exposition à des températures extérieures très élevées ou basses. Les études observationnelles de type série temporelle ou cas-croisé ont établi l'allure générale en « U », « V » ou « J », de la courbe de mortalité en fonction de la température, et montré que son point bas (température de mortalité minimale [TMM]) variait en fonction de la latitude, ce qui reflète l'acclimatation des populations aux conditions locales et suggère une certaine capacité d'adaptation au réchauffement de la planète.

La preuve de cette adaptabilité est à rechercher du côté des études réalisées en un lieu donné, qui ont examiné l'évolution de la relation température-mortalité dans le temps, ou comparé la mortalité imputable à plusieurs événements climatiques extrêmes (vagues de chaleur ou de froid) successifs.

Respectivement onze et six études entrant dans l'une et l'autre de ces catégories ont été identifiées par les auteurs de cette revue de la littérature, à l'issue d'une recherche dans cinq bases de données bibliographiques (articles en anglais). Ces travaux étaient trop peu comparables pour envisager des méta-analyses. Par exemple, diverses approches (présentant toutes des limites) avaient été utilisées pour mesurer l'effet d'une augmentation de la température sur la mortalité : calcul du risque relatif (RR) par incrément d'1 °C (ou 10 °F) au-dessus de la TMM ou d'une autre valeur seuil (fixe ou pouvant évoluer dans le temps), RR par comparaison de la mortalité pour deux valeurs de température (29 °C *versus* 22 °C, 98e percentile *versus* moyenne, etc.), estimation du poids des décès imputables à la chaleur en pourcentage des décès ou en termes de surmortalité dans la population.

ÉVOLUTION DE LA RELATION TEMPÉRATURE-MORTALITÉ

Les onze articles rapportant la variation temporelle de la mortalité liée à la température dans une même zone géographique (publiés entre 2003 et 2014) intéressaient exclusivement des pays développés (États-Unis ou Europe, hormis une étude en Corée, à Séoul). La période de temps considérée allait de 18 à 150 ans. L'indicateur sanitaire était la mortalité générale pour dix études (dont trois avaient également examiné la tendance pour la mortalité de cause spécifique, cardiovasculaire et/ou respiratoire) et la mortalité cardiovasculaire uniquement dans la onzième. Cinq études avaient analysé à la fois l'évolution de la mortalité liée à la chaleur et au froid, les six autres étant focalisées sur les températures élevées. Les populations urbaines prédominaient (huit études), quatre articles fournissaient des résultats par catégories d'âges, deux concernaient uniquement des populations âgées.

Dix de ces onze études montrent une diminution de la mortalité liée à la chaleur. La tendance temporelle ou la différence d'effet entre deux moments d'observation est significative dans cinq des sept études ayant testé la signification statistique des résultats obtenus. Sur la base de trois travaux, ayant couvert le XXe siècle, fondés sur des RR, l'excès de mortalité lié à la chaleur apparaît diminuer franchement au cours de la première moitié du siècle, puis la tendance à la baisse s'atténue fortement et se stabilise. Un rôle de la « transition épidémiologique » (passage d'une époque marquée par le fardeau des maladies infectieuses à l'époque moderne dominée par le poids des maladies chroniques non transmissibles) est évoqué par les auteurs de l'analyse sur la plus longue durée (données 1900-1996 concernant Londres). Le ralentissement de la tendance à la baisse peut aussi témoi-

gner d'une limite à l'adaptation, ce qui nécessite d'être exploré par de nouvelles études centrées sur les dernières décennies. Se référant au poids des décès attribuables à la chaleur, trois études rapportent sa diminution au cours de la période récente (deux réalisées aux États-Unis : périodes 1987-2005 [105 villes] et 1964-1998 [28 villes], et une investigation dans trois zones [Caroline du Nord, sud-est de l'Angleterre et sud de la Finlande] sur la période 1971-1997). L'hypothèse d'une diminution de la vulnérabilité à la chaleur est soutenue par les résultats de quatre études reposant sur d'autres approches (comparaison de la mortalité liée à la chaleur observée sur la période 1976-2005 au Royaume-Uni à une prédiction fondée sur un scénario « sans adaptation » ; comparaison de l'excès de mortalité entre les années 1970 et 2007 à Vienne pour trois plages fixes de températures ; comparaison de la mortalité cardiovasculaire associée à une augmentation de 10°F entre les années 1987 et 2000 dans la population âgée de 107 villes des États-Unis ; analyse de l'évolution de la TMM conjointement à celle de la mortalité liée à la chaleur par périodes de 25 ans entre 1855 et 2006 dans la province néerlandaise de Zélande). Dans leur ensemble, ces études incitent à choisir une période de référence récente pour améliorer la fiabilité des projections de mortalité, qui ont pu être surestimées avec des fonctions température-mortalité établies à partir de données anciennes.

Des cinq études ayant analysé l'évolution de la mortalité liée au froid, une seule (celle concernant Londres) rapporte sa diminution significative au cours du XXe siècle. Cette publication est aussi l'unique mentionnant la prise en compte de la pollution atmosphérique (pour la période la plus récente avec données disponibles), mais l'importance de son contrôle est débattue. Le facteur « épidémie de grippe » a également été considéré dans cette étude, ainsi que dans deux autres.

ÉVOLUTION DE L'EFFET D'ÉVÉNEMENTS EXTRÊMES

Six études avaient comparé la mortalité due à plusieurs épisodes caniculaires survenus en l'espace de quelques décennies ou années en République tchèque, en France, à Shanghai et à St Louis (Missouri). Quatre rapportent une diminution de l'impact des canicules sur la période récente, et celle-ci est significative dans les deux études avec analyse statistique. Leurs auteurs évoquent, à titre d'explication, l'introduction de plans canicule, la diffusion des systèmes de climatisation, ou encore l'amélioration de l'urbanisme et des conditions de logement. Toutefois, aucune évaluation quantitative de l'effet de ces facteurs n'a été réalisée, ce qui constitue un manque à combler, à la fois pour connaître l'efficacité de mesures visant à réduire l'exposition à la chaleur et pour dégager la contribution d'une baisse de la vulnérabilité à la chaleur. Sur ce point, les preuves fournies par ces études restent limitées du fait de leur conception moins robuste que celle des études sur la relation température-mortalité. L'effet d'une canicule est habituellement estimé par comparaison du nombre de décès observé à un nombre attendu, donné par des modèles plus ou moins complexes tenant compte de périodes de temps plus ou moins longues. Le rapprochement entre deux événements dont les impacts ont été analysés individuellement est discutable, plusieurs facteurs pouvant les différencier (intensité, durée, températures des jours précédents, etc.).

Aucune publication sur l'évolution de la mortalité liée aux vagues de froid n'a été retrouvée par les auteurs de cette revue qui le regrettent, estimant que les efforts d'adaptation au changement climatique devraient cibler autant les températures élevées que basses. Des périodes de froid extrême peuvent encore s'abattre sur certaines zones, qui parfois subissent également des canicules. Par ailleurs, les températures maximales semblent grimper plus vite que les températures minimales, et les rares études ayant examiné l'évolution de la mortalité due au froid n'indiquent pas clairement une diminution de la vulnérabilité aux basses températures, alors qu'elles s'accordent sur ce phénomène pour la chaleur.

Publication analysée : Arbuthnott K[1], Hajat S, Heaviside C, Vardoulakis S. Changes in population susceptibility to heat and cold over time: assessing adaptation to climate change. *Environmental Health* 2016 ; 15 (Suppl 1): 33.

doi: 10.1186/s12940-016-0102-7

[1] Department of Social and Environmental Health Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni.

MORTALITÉ LIÉE À LA CHALEUR AU COURS DE L'ÉTÉ : ANALYSE MULTI-PAYS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Les résultats de ce travail de vaste ampleur, reposant sur une modélisation sophistiquée, fournissent de bonnes indications de l'atténuation de l'effet de l'exposition à la chaleur estivale sur la mortalité avec l'avancée dans la saison.

Si l'association entre une température ambiante élevée et un risque accru de morbi-mortalité de différentes causes a été établie, d'importants aspects restent à clarifier pour mieux prédire l'impact du changement climatique et développer des politiques de santé publique efficientes.

Les chercheurs travaillent en particulier sur la variation spatio-temporelle du risque. Quelques études ont montré l'hétérogénéité géographique de l'association température-mortalité, tandis que d'autres ont mis en évidence une atténuation du risque de mortalité liée à la chaleur dans certaines populations au cours des dernières décennies.

Après trois précédentes publications dans ce champ de recherche, les auteurs présentent dans ce nouvel article une investigation de la variation du risque de mortalité liée à la chaleur durant la saison estivale. Cette composante « court-terme » de la variation temporelle avait été peu explorée, la littérature préexistante se composant de deux études focalisées sur les jours de très forte chaleur, et de trois analyses de la relation entre la température ambiante et la mortalité reposant sur des modélisations relativement simples et concernant des zones géographiques limitées.



NOUVELLE INVESTIGATION COUVRANT NEUF PAYS

Cette analyse de séries temporelles a été effectuée selon une approche mieux adaptée à une relation complexe (non linéaire, avec un profil de réponse différent pour l'exposition à la chaleur et au froid) susceptible de varier de façon plus ou moins importante d'un lieu à l'autre et d'évoluer dans le temps. Les données provenaient de la vaste base précédemment constituée par une collaboration internationale (*Multi-Country Multi-City Collaborative Network*) et déjà utilisée pour d'autres analyses [1]. Il s'agissait des comptes journaliers de mortalité (décès toutes causes ou de causes non externes pour quelques localisations) et des températures moyennes journalières (à partir des mesures des 24 heures d'une ou de plusieurs stations météorologiques selon les localisations) de 305 sites dans neuf pays : Australie (trois villes, période 1988-2009), Canada (26 villes, 1986-2011), Chine (15 villes, 2004-2008), Corée du Sud (sept villes, 1992-2010), Espagne (51 villes, 1990-2010), États-Unis (135 villes, 1985-2009), Italie (11 villes, 1995-2006), Japon (47 préfectures, 1985-2012) et Royaume-Uni (10 régions administratives, 1990-2012). L'étude étant centrée sur la saison estivale, seules les données des quatre mois les plus chauds de l'année ont été exploitées (décembre à mars pour l'Australie et juin à septembre pour tous les autres pays).

Pour chaque localisation, la relation température-mortalité spécifique a été établie avec un modèle de régression acceptant un délai de réponse à l'exposition pouvant aller jusqu'à 10 jours. La saisonnalité, la tendance à long terme et le jour de la semaine étaient contrôlés, et le potentiel confondant de deux autres variables (humidité relative et plage des températures nocturnes) a été testé. Un modèle non linéaire à paramètres variant dans le temps a ensuite été utilisé pour produire deux courbes exposition-réponse, l'une dérivée de la relation température-mortalité au milieu du premier mois de l'été, l'autre de la relation au milieu du dernier mois. Des analyses de méta-régression ont finalement été réalisées pour ramener les estimations à l'échelle des pays. Le modèle tenait partiellement compte de spécificités nationales (inclusion d'indicateurs socio-économiques et démographiques) et des différences dans la distribution des températures à l'intérieur du pays (inclusion de la moyenne et de la plage des températures de chaque localisation).

ATTÉNUATION DU RISQUE AU FIL DE LA SAISON

Dans la plupart des pays, la courbe produite à partir de la relation température-mortalité en fin de saison est nettement aplatie par rapport à celle dérivée de la relation en début de saison. La comparaison des deux courbes indique également que la température de mortalité minimale (TMM) augmente au cours de la saison en Chine, aux États-Unis et au Japon, et que la zone de confort (plage des températures associées à un excès de mortalité nul ou faible) s'élargit au Canada, en Chine, en Espagne, ainsi qu'en Italie.

Au début de l'été, le risque relatif (RR) de mortalité au 99e percentile (par rapport à la TMM) est compris entre 1,15 (IC_{95} : 1,11-1,20) aux États-Unis et 2,03 (1,70-2,43) en Italie. À la fin de l'été, il s'étale entre 0,97 (0,85-1,11) pour la Corée du Sud et 1,41 (1,20-1,65) pour l'Italie. L'allure des courbes montre que, dans la majorité des pays, l'impact de l'exposition à une forte chaleur est plus bref à la fin de l'été : en début de saison, l'excès de risque de mortalité perdure pendant plusieurs jours (environ quatre ou cinq aux États-Unis, en Italie et au Japon et jusqu'à huit-dix jours en Australie, au Canada, en Chine et en Espagne), alors qu'en fin de saison, l'excès de risque n'est habituellement plus observé après deux jours.

Ces éléments s'accordent avec les résultats des quelques études observationnelles disponibles, qui soutiennent la notion d'une adaptation à court terme à la chaleur. Des recherches adéquates nécessiteraient d'être conduites pour déterminer la contribution des phénomènes physiologiques (amélioration de la performance de la sudation, adaptation cardiovasculaire progressive, etc.) et celle des facteurs comportementaux (habillement plus léger, vigilance accrue quant aux risques de la chaleur, modification du rythme et des habitudes de vie, etc.), probablement différents de ceux pouvant expliquer la diminution de la mortalité liée à la chaleur sur une période longue, tels qu'un usage plus répandu de l'air conditionné, une amélioration de l'habitat ou des progrès sanitaires.

Publication analysée : Gasparrini A[1], Guo Y, Hashizume M, *et al*. Changes in susceptibility to heat during the summer: a multicountry analysis. *Am J Epidemiol* 2016 ; 183: 1027-36.doi: 10.1093/aje/kwv260

[1] London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni.

ÉVÉNEMENTS CLIMATIQUES EXTRÊMES ET CAMPYLOBACTÉRIOSES DANS L'ÉTAT DU MARYLAND

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Comblant un manque de connaissance en la matière, cette étude dans le Maryland (États-Unis) fournit une première estimation de l'impact des jours de chaleur et de précipitations extrêmes sur le risque d'infections à *Campylobacter*. Deux facteurs propres à la zone étudiée font varier ce risque, ce qui illustre la nécessité de prendre en compte tous les éléments liés au contexte local pour protéger efficacement la santé des populations.

Les bactéries du genre *Campylobacter* (principalement *C. jejuni*) sont à l'origine d'environ 1 million de cas de gastroentérites aiguës chaque année aux États-Unis. Généralement bénignes, ces infections intestinales peuvent prendre une forme sévère chez des individus fragilisés, ou entraîner exceptionnellement des complications post-infectieuses de type syndrome inflammatoire ou de Guillain-Barré. Les *Campylobacter* étant des bactéries zoonotiques, la consommation de produits animaux (volailles insuffisamment cuites et lait cru surtout) représente le principal mode de transmission à l'homme, avec la consommation d'une eau contaminée. La transmission peut aussi survenir par contact direct avec des personnes malades, des animaux de compagnie ou d'élevage porteurs de la bactérie (ainsi que leurs excréments et carcasses), ou par contact avec une eau souillée (activité professionnelle ou récréative).

Des études dans différents pays ont mis en évidence la saisonnalité des infections à *Campylobacter* et les effets (favorisants ou protecteurs selon le cas) des variations régionales de la température, de la pluviométrie et de l'humidité relative. Concernant les phénomènes climatiques extrêmes, dont la fréquence, l'intensité et la durée sont amenées à augmenter avec le changement climatique, les connaissances sont maigres. Leur influence sur l'incidence des maladies diarrhéiques en général est documentée, mais peu de travaux se sont penchés sur le risque de campylobactériose en particulier.



PREMIÈRE ÉTUDE AUX ÉTATS-UNIS

Avec 24 comtés, une superficie égale à 32 133 km^2 et une population de 5,9 millions d'habitants, le Maryland est l'un des États les plus petits et les plus densément peuplés des États-Unis. La baie de Chesapeake le divise en deux parties : sur sa rive orientale s'étend une plaine alluviale sous l'influence climatique de l'océan Atlantique, tandis que les terres de la rive occidentale s'élèvent graduellement vers le nord-est jusqu'à la chaîne des Appalaches. La majorité de la population réside dans les 17 comtés bordant la baie de Chesapeake, formant une région côtière vulnérable aux inondations, qui devra faire face à la multiplication des épisodes de fortes précipitations et à la montée du niveau des eaux océaniques.

Le Maryland est doté d'un réseau de surveillance des maladies infectieuses d'origine alimentaire qui recense les cas d'infections à dix pathogènes incluant *Campylobacter* (cas confirmés par la mise en culture d'échantillons de selles ou de sang). Entre 2002 et 2012, 4 804 cas de campylobactérioses ont été rapportés, principalement chez des habitants de la région côtière (61 %) et lors de la saison estivale (41 %). Ils concernaient majoritairement des adultes âgés de 18 à 64 ans (66 %) et des hommes (54 %), sans différence entre les zones côtière et non-côtière.

Durant la même période, les deux zones avaient connu un nombre équivalent de jours de précipitations extrêmes (respectivement 39 et 40 jours par an en moyenne), tandis que les jours de canicule avaient été plus nombreux dans la région côtière (en moyenne 23 jours par an contre 19 dans le reste de l'État). Ces deux anomalies climatiques étaient définies par des valeurs dépassant le 90^e percentile pour la quantité des précipitations et le 95^e percentile pour la température maximale. Pour l'ensemble du Maryland, les années 2002 et 2003 avaient compté le plus grand nombre de jours de chaleur et de précipitations extrêmes respectivement, et ces évènements avaient été les plus rares en 2009 (canicules) et 2007 (précipitations).

INFLUENCE SUR LES INFECTIONS À *CAMPYLOBACTER*

L'association entre l'exposition aux événements climatiques extrêmes et le risque de campylobactériose dans chacune des deux zones a été examinée avec un modèle de régression ajusté sur la saison et quatre variables sociodémographiques : le taux de pauvreté, et la proportion d'hommes, de blancs et d'enfants de moins de cinq ans dans la population.

Les analyses ne montrent pas d'influence des températures extrêmes, mais indiquent un effet des pluies intenses uniquement dans la région côtière : pour une augmentation du niveau d'exposition d'un jour, l'incidence des campylobactérioses augmente de 3 % (*incidence rate ratio* [IRR] = 1,03 [IC_{95} : 1,01-1,05]). Dans la région non-côtière, l'association n'est pas significative : IRR = 1,01 (0,98-1,05).

ANALYSES STRATIFIÉES SELON LE PHÉNOMÈNE *EL NIÑO*

Le climat du Maryland, et en particulier le régime des précipitations, est fortement affecté par le phénomène océanique *El Niño Southern Oscillation* (ENSO), caractérisé par des phases de réchauffement des eaux de surface (*El Niño*), des phases inverses de refroidissement (*La Niña*), et des phases neutres. Sur les 132 mois calendaires de la décennie d'observation, 34 ont été classés en période *El Niño*, 29 en période *La Niña*, et 69 en période neutre. Les analyses pour l'ensemble de l'État stratifiées selon les phases d'ENSO montrent que l'influence des précipitations extrêmes sur le risque de campylobactériose est plus importante en période *La Niña* (IRR = 1,09 [1,05-1,13]) qu'en période neutre (IRR = 1,02 [1-1,05]) et inexistante pendant *El Niño*. En période de refroidissement océanique uniquement, le risque de campylobactériose est également associé à l'exposition aux jours de canicule (IRR = 1,04 [1,01-1,08]). Ces résultats indiquent que la dynamique des infections à *Campylobacter* n'est pas seulement influencée par les événements climatiques extrêmes qui s'abattent localement, mais aussi par des phénomènes à large échelle comme ENSO, qui produit des effets hétérogènes d'une région à l'autre du territoire états-unien. Cette donnée doit être prise en compte dans les plans d'adaptation aux effets du changement climatique.

Dans le cas particulier du Maryland, certains éléments peuvent expliquer que le risque de campylobactériose associé aux précipitations soit plus élevé dans les régions côtières. De gros élevages, notamment de volailles, y sont présents, et l'épandage de leurs effluents sur les terres agricoles est couramment pratiqué. En cas de fortes pluies, ces effluents emportés par le ruissellement peuvent contaminer les masses d'eau. Une partie importante de la population

s'approvisionne en eau de puits, et la proximité des côtes facilite les activités aquatiques. Ces résultats obtenus dans une région géographique limitée demandent toutefois à être confirmés par des études appuyées sur les données de plusieurs États, dans lesquelles les épisodes climatiques extrêmes seraient caractérisés en termes d'intensité et de durée.

COMMENTAIRE

Les infections intestinales à *Campylobacter* sont des zoonoses bactériennes dont le cycle de transmission fécal-oral peut transiter par l'eau. Cette étude part de l'observation de variations saisonnières de prévalence des campylobactérioses humaines dans l'État très densément peuplé du Maryland autour de l'estuaire de la Chesapeake Bay. L'analyse statistique écarte une explication par des variables sociodémographiques de la population mais permet de relier la série chronologique des cas à celle des événements climatiques extrêmes locaux (fortes précipitations et canicule), puis à celle des événements climatiques cycliques de grande échelle comme *El Niño Southern Oscillation* (ENSO). Elle indique un effet positif des précipitations intenses dans la zone côtière où de gros élevages, notamment de volailles, sont présents. Elle montre aussi que l'influence locale des précipitations extrêmes sur le risque de campylobactériose dépend de phénomènes climatiques de plus grande échelle : elle est plus importante dans les phases de refroidissement des eaux de surface (période *La Niña*). Pour les auteurs, ces résultats obtenus sur l'exemple des campylobactérioses montrent que les conséquences du changement climatique sur la dynamique des maladies infectieuses hydriques peuvent être différentes d'une région à l'autre, et que ce type d'étude épidémiologique peut aider à prendre les mesures d'adaptation les plus appropriées au contexte local.

Mais ils n'insistent pas sur l'hypothèse explicative microbiologique de leurs liaisons statistiques, pourtant évidente : les événements climatiques extrêmes, notamment les inondations, ont des conséquences sur le rejet, la survie et la circulation dans l'environnement de *Campylobacter jejuni*, puis sur les caractéristiques spatiales et temporelles de l'intensité et de la fréquence des expositions humaines. Concrètement, dans le cas présent, les effluents d'élevage épandus sur les terres agricoles sont emportés par le ruissellement en cas de fortes pluies et peuvent contaminer les masses d'eau. Une part importante de la population utilise de l'eau provenant de puits, souvent mal protégée des ruissellements et rarement traitée, et la proximité des côtes facilite les activités humaines aquatiques.

Or les données d'écologie microbienne locales à l'appui de cette hypothèse n'existent pas. Ces données permettraient aux ingénieurs de l'environnement de proposer des solutions techniques (par exemple des pratiques d'épandage asservies à la météorologie, ou l'hygiénisation des effluents d'élevage avant épandage, ou l'amélioration du rendement épuratoire microbien des installations de traitement des eaux résiduaires urbaines) en vue d'obtenir ou de tendre vers la rupture du cycle de circulation hydrique par la réduction des rejets au milieu aquatique. Une collaboration étroite entre épidémiologistes, microbiologistes et ingénieurs ferait émerger des propositions de mesures d'investissement collectif ou individuel en vue d'une adaptation locale efficace aux conséquences du changement climatique sur le risque de campylobactériose. Cette démarche d'hygiène publique, accessible aux pays riches pourvu qu'ils le veuillent, peut bien sûr s'étendre à l'ensemble des maladies hydriques du cycle fécal-oral qui ont encore une existence épidémiologique résiduelle mais significative en pays à haut niveau de vie, et qui attendent les événements climatiques extrêmes pour se développer.

Jean Lesne

Publication analysée : Soneja S[1], Jiang C, Upperman CR, *et al*. Extreme precipitation events and increased risk of campylobacteriosis in Maryland, USA. *Environ Res* 2016; 149: 216-21.

doi: 10.1016/j.envres.2016.05.021

[1] Maryland Institute for Applied Environmental Health, University of Maryland School of Public Health, College Park, États-Unis.

TEMPÉRATURES ESTIVALES ÉLEVÉES ET MORT FŒTALE *IN UTERO* AU QUÉBEC

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

L'analyse des cas de décès de fœtus *in utero* survenus pendant la saison chaude dans la province canadienne du Québec entre 1981 et 2011 suggère que l'exposition à des températures élevées augmente le risque de morts fœtales à terme, de cause indéterminée ou maternelle. Des études de confirmation et exploratoires sont appelées par les auteurs.

Dans les pays les plus développés, 3,1 grossesses sur 1 000 se terminent par l'expulsion d'un fœtus mort *in utero*. La cause de cet événement douloureux est souvent difficile à identifier et ses éventuels facteurs de risque environnementaux sont méconnus. L'observation d'une saisonnalité des cas de mort fœtale *in utero* (MFIU), plus fréquents durant les étés très chauds et les hivers très froids, fait évoquer un rôle des températures ambiantes extrêmes.

Cette étude conduite au Québec, confronté comme d'autres régions tempérées à la perspective d'une élévation des températures estivales sous l'effet du changement climatique, est focalisée sur la relation entre l'exposition à la chaleur et le risque de MFIU. Cette relation a été analysée selon l'âge gestationnel et la cause de la mort fœtale, dans l'hypothèse d'une participation du stress thermique à certains processus pathologiques.

DONNÉES ET PLAN GÉNÉRAL

Les auteurs ont extrait du registre des MFIU du Québec (qui recense toutes les expulsions de fœtus morts d'au moins 500 g quel que soit l'âge gestationnel) les 5 047 cas (grossesses monofœtales) survenus entre les mois d'avril et de septembre des années 1981 à 2011. Les données météorologiques historiques ont été obtenues auprès de 18 stations de mesures représentatives de chaque région sanitaire de la province.

L'association entre la température journalière maximale (ajustée sur le taux d'humidité relative) et le risque de MFIU a été estimée par une méthode cas-croisée qui permet de s'affranchir de l'ajustement sur les caractéristiques maternelles. Le registre mentionnait la date de l'expulsion du fœtus, mais celle de son décès n'était pas connue. Considérant les données de la littérature, les auteurs l'ont fixée deux jours avant, et la température de la veille de ce jour « cas » a été prise en compte pour l'analyse, laissant un intervalle de 24 h entre l'épisode de stress thermique subi par l'organisme maternel et la mort fœtale. D'autres repères ont été utilisés (jour estimé du décès et chaque jour de la semaine précédente) pour des analyses secondaires. Les jours témoins ont été sélectionnés selon un schéma *time-stratified* (évitant les biais liés aux tendances temporelles de l'exposition) dans le mois de l'événement (tous les mêmes jours de la semaine que le jour cas, par exemple tous les lundis du même mois si le jour estimé du décès était un lundi).

ANALYSE SELON L'ÂGE GESTATIONNEL

Les modifications physiologiques de la grossesse réduisent progressivement les capacités d'adaptation à la chaleur de l'organisme maternel. L'impact sur la thermorégulation est maximal à l'approche du terme, au pic d'hypervolémie et de besoins de perfusion fœto-placentaire, la production de chaleur étant accrue par le métabolisme basal du fœtus et la déperdition limitée par la faible surface cutanée rapportée à la masse corporelle. Dans l'hypothèse d'une relation entre le stress thermique et la MFIU, celle-ci devrait donc être d'autant plus apparente que le terme est avancé.

L'échantillon analysé comportait 1 693 cas de MFIU à terme (âge gestationnel ≥ 37 semaines d'aménorrhée [SA]) et 3 198 cas de MFIU prématurée. L'analyse stratifiée identifie une association avec l'exposition à la chaleur dans le premier groupe uniquement. En référence à une température ambiante « de confort » de 20 °C, l'*odds ratio* (OR) de MFIU à

terme est égal à 1,16 (IC_{95} : 1,02-1,33) pour une température maximale de 28 °C la veille du jour estimé du décès. L'association se renforce pour une température supérieure : OR = 1,22 (1,02-1,46) pour 30 °C et OR = 1,28 (1,03-1,60) pour 32 °C.

Des analyses complémentaires ont été réalisées dans le groupe des MFIU prématurées, à la recherche d'un seuil à partir duquel la tolérance au stress thermique serait dépassée. Leurs résultats indiquent un effet de l'exposition à la chaleur pour des MFIU entre 35 et 37 SA, qui s'atténue en deçà pour disparaître complètement à 28 SA.

ANALYSE SELON LA CAUSE DU DÉCÈS

Six causes de MFIU sont distinguées selon le système en vigueur au Québec (où plus de 70 % des cas sont autopsiés) : les causes indéterminées, les complications maternelles, les anomalies du placenta, du cordon ou des membranes, l'asphyxie intrapartum, les anomalies congénitales, et les autres causes. Dans l'échantillon considéré, les deux principales étaient les anomalies du placenta, du cordon ou des membranes (33,1 %) et les causes indéterminées (23,6 %). Seul le risque de MFIU du second groupe apparaît associé à la chaleur : l'OR (*versus* 20 °C) est égal à 1,19 (1,02-1,40) pour une température de 28 °C, et à 1,35 (1,03-1,77) pour une température de 32 °C. Une association est également mise en évidence avec le groupe des MFIU d'origine maternelle (représentant 4,9 % des causes de mort fœtale, dominées par la rupture prématurée des membranes) : OR égal à 1,46 (1,03-2,07) pour une température de 28 °C et à 1,98 (1,08-3,60) pour une température de 32 °C.

Pour les MFIU d'origine maternelle ou indéterminée, ainsi que pour les MFIU à terme, les analyses secondaires indiquent un effet de l'exposition à la chaleur jusqu'à 4 jours avant la date estimée de la mort fœtale. Un rôle du stress thermique dans ces cas de MFIU est biologiquement plausible, mais les mécanismes en œuvre (déshydratation, libération de protéines de choc thermique, augmentation de la contractilité utérine ou autres) restent à déterminer. Souhaitant la réalisation de travaux susceptibles de confirmer et d'expliquer la contribution de la chaleur ambiante à la survenue de cas de MFIU, les auteurs estiment que cette éventualité devrait amener à inclure les femmes enceintes dans les groupes à risque ciblés par les alertes à la canicule. Celles qui sont proches du terme mériteraient plus particulièrement une surveillance médicale rapprochée durant les épisodes de forte chaleur.

Publication analysée : Auger N[1], Fraser W, Smargiassi A, Bilodeau-Bertrand M, Kosatsky T. Elevated outdoor temperatures and risk of stillbirth. *Int J Epidemiol* **2017; 46: 200-8.**

doi: 10.1093/ije/dyw077

[1] **Institut national de santé publique du Québec et University of Montreal Hospital Research Centre, Montréal, Canada.**

EFFETS DES TEMPÉRATURES EXTRÊMES SUR LA PRÉMATURITÉ À ALICE SPRINGS, AUSTRALIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

L'apport de cette étude réside dans le lieu où elle a été réalisée : le centre de l'Australie où la perspective du réchauffement climatique constitue une importante préoccupation de santé publique. Montrant un effet de l'exposition à une chaleur intense sur le risque d'accouchement prématuré, elle incite à accroître les travaux en zones semi-arides et désertiques.

Outre qu'il s'agit d'une cause majeure de mortalité infantile, la prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée [SA]) expose à la survenue de divers problèmes de santé dans l'enfance et plus tardivement. Son coût sanitaire et social peut être élevé, en particulier en cas de grande prématurité qui requiert des soins intensifs souvent prolongés et génère un stress familial important, mêlant des préoccupations pour la santé et le bien-être de l'enfant, un bouleversement de la vie de la famille, et la nécessité de faire face à des dépenses imprévues.

Une littérature émergente suggère que l'exposition à une forte chaleur augmente le risque de naissance prématurée. Cette association, qui n'est pas constamment retrouvée, a principalement été recherchée dans des grandes agglomérations en zone tempérée ou tropicale. Cette investigation dans la région centrale de l'Australie participe à combler le manque de connaissances pour d'autres latitudes.



DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Le Territoire du Nord de l'Australie présente le deuxième taux de prématurité du pays (9,1 % en 2012) après l'État de Tasmanie (9,6 %). Sa pointe sud, centrée sur la ville d'Alice Springs, connaît un climat semi-aride qui devrait se durcir sous l'effet du changement climatique. Les données météorologiques recueillies par l'unique station régionale (celle de l'aéroport d'Alice Springs, situé à une dizaine de kilomètres de la ville) indiquent, pour la dernière décennie, un niveau de précipitations annuel moyen de 260 mm et une température diurne maximale moyenne de 29,5 °C. La température devrait

augmenter d'1,6 à 7 °C d'ici la fin du siècle selon les projections, et le nombre de jours au-dessus de 35 °C devrait passer de 89 par an (moyenne des dix dernières années) à 96-125 jours par an en 2030.

L'hôpital d'Alice Springs est le seul endroit pourvu d'un service d'obstétrique de la région. Il dessert une population d'environ 25 000 personnes dont 19 % d'aborigènes vivant majoritairement dans des zones reculées du territoire. Les femmes de ces communautés reçoivent la consigne de prendre un logement en ville lorsque leur grossesse approche 34 SA en l'absence de complication. L'activité obstétricale est relativement faible (en moyenne 1,65 accouchement par jour) par rapport à celle d'hôpitaux de grandes villes ayant fait l'objet de précédents travaux de nature similaire, en Australie (Brisbane), Chine (Canton), Italie (Rome), Espagne (Valence) ou aux États-Unis (New York). En conséquence, l'échantillon analysé se limite à une série de 16 870 naissances d'enfants uniques vivants ayant eu lieu entre 1986 et 2013, dont 1 401 naissances prématurées (8,3 %). L'étude souffre par ailleurs de la faiblesse des informations sanitaires disponibles (la consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse était par exemple méconnue pour 45 % des femmes) et les auteurs regrettent de ne pas avoir pu examiner l'effet de l'exposition à la pollution atmosphérique (facteur de risque potentiel de prématurité), par manque de données.

L'analyse statistique a pris en compte les tendances temporelles à long terme, la saisonnalité, le jour de la semaine et les périodes de congés, ainsi que certaines covariables pertinentes pour la population indigène (âge maternel) et non-indigène (diabète gestationnel, anémie, âge maternel). L'association entre la température maximale journalière et la prématurité a été examinée avec un recul allant jusqu'à trois semaines avant le jour de l'accouchement. La valeur médiane au cours de la période d'observation (30° C) a été prise pour référence et les risques relatifs de naissance prématurée ont été déterminés pour plusieurs seuils de température ambiante : la médiane de la saison estivale (37° C), ses 90e, 95e et 99e percentiles (respectivement 41, 42 et 43° C) et la maximale enregistrée (45° C). L'association avec la température minimale a également été modélisée (valeur médiane de référence égale à 14 °C et fourchette des valeurs considérées allant de -6 à 32 °C).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'étude montre une augmentation du risque d'accouchement prématuré dans la plage des températures excédant 41 °C, avec un effet immédiat (augmentation de 1 à 2 % du risque le jour même), comme décalé (augmentation exponentielle du risque, allant jusqu'à 2,5 % pour une exposition dans la dernière semaine avant l'accouchement et atteignant 4,5 % pour une exposition dans les deux à trois semaines précédentes). À l'opposé, le risque d'accouchement prématuré s'élève pour des températures inférieures à 0 °C, avec un effet immédiat atteignant 10 % pour la valeur minimale de -6 °C.

Dans la perspective du changement climatique, les auteurs ont estimé l'impact d'une exposition à plusieurs jours consécutifs de chaleur extrême. L'effet cumulé de l'exposition à une température excédant 40 °C sur la totalité de la période considérée (les 21 jours précédant celui de l'accouchement) est une augmentation du risque d'accouchement prématuré de 8,3 % (intervalle de confiance à 95 % : 1,03-1,15). Une telle période de trois semaines consécutives au dessus de 40 °C n'a pas été observée jusqu'à présent à Alice Springs (qui a néanmoins connu une vague de chaleur dépassant 35 °C de cette durée en février 2015), mais cet événement pourrait se produire à l'avenir. Dans l'immédiat, les résultats de cette étude engagent à accroître le niveau de vigilance des femmes enceintes vis-à-vis de la chaleur et à leur fournir des recommandations comportementales adéquates.

Les auteurs appellent à mettre en place une surveillance régionale de la qualité de l'air et à améliorer le recueil des données météorologiques et sanitaires afin de pouvoir conduire des études plus précises.

Publication analysée : Mathew S[1], Mathur D, Chang A, *et al*. Examining the effects of ambient temperature on pre-term birth in central Australia. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 147.

doi: 10.3390/ijerph14040147

[1] Northern Institute, Charles Darwin University, Casuarina, Australie.

POLLUTION DE L'AIR, NIVEAU SOCIOÉCONOMIQUE ET SCLÉROSE EN PLAQUES

Le déclenchement des poussées de sclérose en plaques est associé à l'exposition aux particules fines et la susceptibilité varie selon la catégorie socioéconomique

Denis Bard

École des hautes études en santé publique, Rennes, France

De nombreux travaux en cours s'intéressent à la pollution de l'air comme facteur de risque de maladies neurodégénératives, en particulier la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer (Yearbook 2017) et la sclérose en plaques.

Les mécanismes invoqués sont largement partagés pour toutes ces affections, les polluants en cause sont, non seulement les particules PM10 et fines PM2.5, mais aussi les oxydes d'azote ou l'ozone. Dans le cas des particules, si l'internalisation de celles-ci semble capable d'entraîner des réactions inflammatoires non spécifiques, de plus en plus de travaux s'intéressent à l'effet propre des métaux lourds et hydrocarbures aromatiques polycycliques qu'elles peuvent porter. Dans l'ensemble, l'effet produit est la génération d'espèces réactives de l'oxygène, puissants oxydants qui peuvent altérer l'ADN, les protéines et les lipides des membranes cellulaires. Les polluants portés par les particules peuvent aussi être perturbateurs endocriniens (métaux lourds), former des adduits à l'ADN, modifiant ainsi l'expression des gènes ou générant des modifications épigénétiques.

Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) se manifeste par des lésions démyélinisantes et axonales dans le système nerveux central, responsables d'un handicap neurologique à plus ou moins long terme. C'est l'affection neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune, la plupart des cas débutant entre l'âge de 20 et 40 ans. La prévalence de la sclérose en plaques est en France de 1 à 1,5 pour 1 000 et les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes.

La maladie repose notamment sur la notion de poussée (forme rémittente) : une poussée se définit comme la survenue de nouveaux symptômes, ou la résurgence d'anciens symptômes ou encore l'aggravation de symptômes déjà présents ; elle dure au minimum 24 heures. Un délai d'un mois est le minimum entre deux poussées ; si des symptômes surviennent moins d'un mois après le début de la poussée, on considère qu'ils font partie de la même poussée.

La fréquence des poussées, d'environ une par an les premières années, diminue avec le temps. Les traitements peuvent jouer un rôle, mais cette diminution est aussi séculaire, comme démontré dans une méta-analyse récente portant sur des groupes placebo d'essais thérapeutiques conduits entre 1990 et 2012. À ce jour, il n'y a pas d'explication à cette diminution de la fréquence des poussées sur les dernières décennies.

Les causes de cette maladie neurologique invalidante sont génétiques (les porteurs de l'allèle *HLA-DRB1*1501* sont particulièrement à risque), et environnementales. Les facteurs de risque les mieux établis sont l'infection par le virus Epstein-Barr, le statut en vitamine D et le tabagisme, mais l'épidémiologie de la SEP reste largement inexpliquée. La contribution de nombreux facteurs susceptibles d'entraîner des réactions immunoallergiques, dont les pollens, reste discutée. En revanche, une méta-analyse [1] a confirmé la variation saisonnière dans la survenue de poussées, ce qui soutient l'hypothèse du rôle de facteurs eux-mêmes saisonniers.

Deux publications relativement anciennes ont fait état d'un lien entre pollution de l'air et prévalence [2] ou poussées de SEP [3]. Elles sont toutes deux méthodologiquement faibles, ou bien en raison d'un protocole inadéquat, ou bien par manque de robustesse de l'estimation des expositions et dans les deux cas, par l'absence de prise en compte des facteurs de confusion possibles ou vraisemblables. Une étude plus récente et de qualité [4] a montré une association (RR = 1,42 [intervalle de confiance à 95 % -IC95 %- 1,39-1,45] entre l'exposition quotidienne aux PM10 à domicile et le risque d'hospitalisation en lien avec la maladie dans la région italienne de Lombardie entre 2001 et 2009 avec un délai de 0 à 7 jours. Une autre étude italienne [5] a montré que les images IRM d'inflammation de la sclérose en plaques étaient associées aux concentrations de PM10 des 30 jours précédant l'examen. D'autres publications apparues récemment souffrent de limites méthodologiques et il est difficile d'en retenir les conclusions.

Une étude cas-croisés à Strasbourg

Nous avons récemment conduit une étude de type cas-croisés [6], approche dans laquelle chaque individu est son propre témoin, et l'exposition d'un sujet dans un délai proche de l'événement, ici la survenue d'une poussée (période cas), est comparée avec l'exposition d'une période durant laquelle ce même sujet ne présentait pas l'événement (période témoin). Cette méthode permet de contrôler les possibles variables de confusion qui ne dépendent pas du temps (par exemple celles qui caractérisent l'individu), car chaque individu est comparé à lui-même. Cette approche permet de maîtriser au mieux les facteurs de confusion associés aux variations saisonnières et aux tendances à long terme, qui caractérisent souvent les données de pollution. Elle est semi-écologique, dans la mesure où les données de santé (la survenue des poussées) sont recueillies au niveau individuel tandis que l'exposition aux polluants est recueillie de manière agrégée à une échelle géographique fine.

Méthodes

La zone d'étude était la Communauté urbaine de Strasbourg (CUS), constituée de 186 îlots regroupés pour l'information statistique (IRIS) (la plus petite zone géographique pour laquelle les données de recensement sont accessibles). Les cas de SEP rémittente provenaient d'un registre standardisé, les patients retenus habitaient la CUS durant la période d'étude (2000-2009).

Les PM10 ont été modélisées sur une base horaire pour chaque IRIS. Ces estimations sont validées par des mesures de terrain : la corrélation entre la valeur modélisée et la valeur mesurée de ces polluants en valeur horaire est supérieure à 0,7 pour chacun des points.

La finesse de cette spatialisation, rarement atteinte dans la littérature internationale, permet de limiter au minimum les erreurs de classification de l'exposition dans une approche nécessairement écologique.

Les concentrations hebdomadaires de pollens (Réseau national de surveillance aérobiologique) et les données du réseau Sentinelles de l'INSERM sur les syndromes grippaux (divers virus sont des facteurs de risque suspectés) ont été prises en compte.

Notre groupe a élaboré par ailleurs un indice de niveau socioéconomique (NSE) à partir des données du Recensement général de la population par l'INSEE en 2009. Chacun des IRIS de la CUS s'est ainsi vu attribuer une valeur de NSE.

Résultats

Effet des PM10

En bref, nous montrons que les particules fines présentes dans l'air ambiant sont bien associées au déclenchement des poussées de SEP (OR = 1,40 [1,08-1,81]), avec un délai entre exposition et poussée entre 1 et 3 jours, pendant la période « froide », de d'octobre à mars (figure 1).

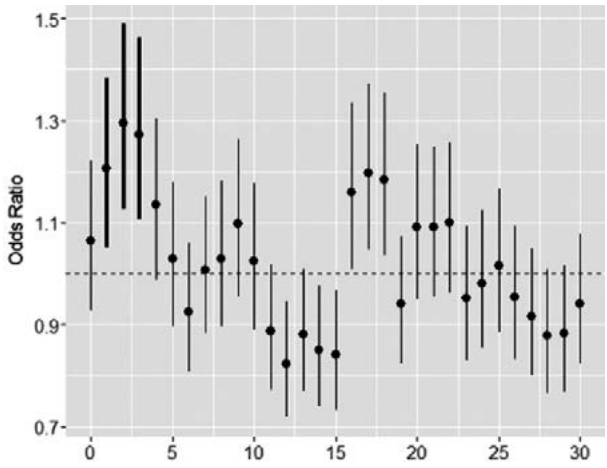


Figure 1. Odds ratio de l'exposition aux Ln PM_{10} et poussées de sclérose en plaques, du jour de la poussée au 30e jour avant celle-ci. Communauté urbaine de Strasbourg, 2000-2009 [6]

Influence du niveau socioéconomique

Sur les cinq catégories utilisées pour définir le niveau socioéconomique du lieu de résidence, les patients vivant dans les IRIS à la fois les plus favorisés et les les plus défavorisés présentent une sensibilité accrue à l'exposition aux PM10. Cette observation, qui peut avoir des explications très variées, en particulier des expositions différentielles à de nombreux facteurs de risque liés selon les catégories socioéconomiques, doit être confirmée par d'autres travaux. Elle peut être aussi propre au terrain d'étude.

Conclusion

L'association entre exposition aux particules fines et déclenchement de poussées de SEP est de mieux en mieux documentée. Les estimateurs de risque (OR ou RR) sont, cependant, d'ampleur limitée. Le caractère manifestement plurifactoriel de la survenue de la maladie et du déclenchement des poussées reste encore largement inexpliqué. L'allure sinusoïde de l'association entre exposition aux PM10 et déclenchement de poussées (figure 1) pose question sur les mécanismes immuno-inflammatoires à l'œuvre et leur cours temporel. Les résultats de l'analyse conduite sur le niveau socioéconomique

sont vraisemblablement le reflet de styles de vie différents selon les catégories sociales, produisant un schéma complexe et varié d'interactions de facteurs de risque. Les analyses en cours porteront sur les effets possibles des autres pollluants atmosphériques (NO^2, ozone, monoxyde de carbone, benzène).

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

Références

1. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Soderstrom M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis : a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2000 ; 181 : 56-64.
2. Gregory AC, 2nd, Shendell DG, Okosun IS, Gieseker KE. Multiple Sclerosis disease distribution and potential impact of environmental air pollutants in Georgia. *Sci Total Environ* 2008 ; 396(1) : 42-51.
3. Oikonen M, Laaksonen M, Laippala P, Oksaranta O, Lilius EM, Lindgren S, *et al.* Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse. *Neuroepidemiology* 2003 ; 22 : 95-9.
4. Angelici L, Piola M, Cavalleri T, Randi G, Cortini F, Bergamaschi R, *et al.* Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environ Res* 2016 ; 145 : 68-73.
5. Bergamaschi R, Cortese A, Pichiecchio A, Berzolari FG, Borrelli P, Mallucci G, *et al.* Air pollution is associated to the multiple sclerosis inflammatory activity as measured by brain MRI. *Mult Scler* 2017 : 1352458517726866.
6. Roux J, Bard D, Le Pabic E, Segala C, Reis J, Ongagna JC, *et al.* Air pollution by particulate matter PM10 may trigger multiple sclerosis relapses. *Environ Res* 2017 ; 156 : 404-10.

ANALYSE D'ARTICLE

PARTICULES FINES ET MORTALITÉ PAR CANCER DU SEIN EN LOMBARDIE

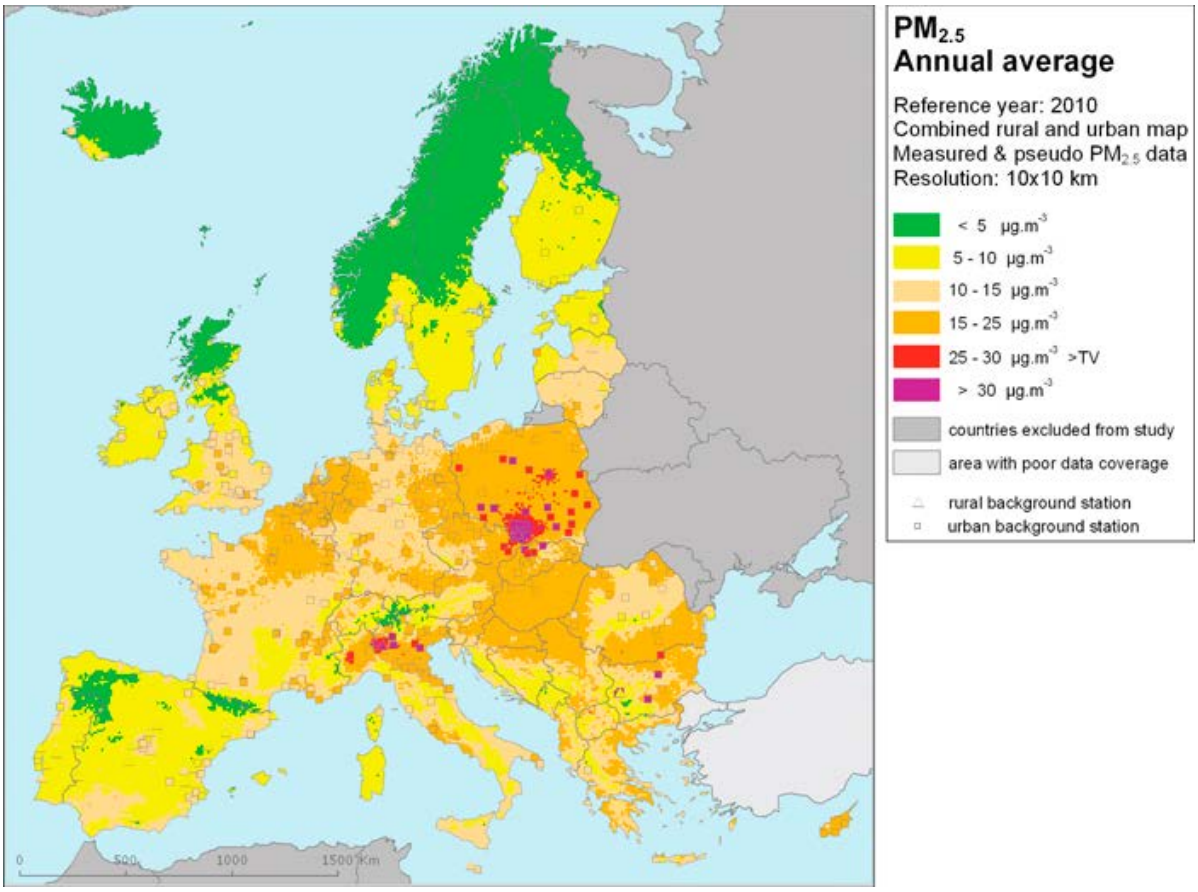
Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Cette étude dans une région d'Italie septentrionale marquée par une forte pollution atmosphérique est la deuxième à montrer un lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité par cancer du sein, suggérant que le niveau des particules fines aurait non seulement un effet sur l'incidence de ce cancer, mais aussi sur la survie des femmes atteintes.

L'étude a été conduite dans la province Italienne de Varèse, située dans la plaine du Pô entourée de montagnes, où la pollution atmosphérique tend à stagner. Le niveau des $PM_{2,5}$ provenant principalement de sources non industrielles (transports, chauffage résidentiel) y est l'un des plus élevés au monde. Cette province densément peuplée (731,4 habitants par km^2) est également caractérisée par un fort taux d'incidence du cancer du sein (89,3 cas pour 100 000 femmes en 2012). Elle dispose d'un registre des cancers de haute qualité, relié à d'autres bases de données médico-administratives de la province (fichier de la sécurité sociale, registre de mortalité) pour le suivi de l'état de santé et du statut vital des patients.

Pour les années 2003 à 2009, ce registre mentionne 2 021 cas incidents de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes âgées de 50 à 69 ans sans antécédent de cancer. Le suivi de cette population montre qu'à la date du 31 décembre 2013, 325 femmes sont décédées, dont 246 des suites de leur cancer du sein (soit un taux de mortalité de 12,2 %).

De façon attendue, le pronostic vital est associé au stade de la maladie lors du diagnostic (par rapport au stade I, le *hazard ratio* [HR] de décès est de 3,21[IC_{95} : 1,98-5,21] au stade II, de 13,31 au stade III et de 75,94 au stade IV), ainsi qu'au grade histologique de la tumeur (grade II *versus* grade I : HR = 5,43 [1,72-17,13] ; grade III : HR = 14,06). Le risque



de décès est considérablement réduit (HR = 0,29 [0,2-0,41]) chez les femmes qui participaient au dépistage systématique (représentant un tiers de la population) et qui ont pu être diagnostiquées plus tôt. En revanche, la période du diagnostic (2003 à 2006 ou 2007 à 2009) et l'âge de la femme (50 à 59 ans ou 60 à 69 ans) n'influencent pas de manière significative la mortalité. Ces covariables ont néanmoins été contrôlées avec le stade de la maladie, le grade tumoral et la participation au dépistage, pour l'analyse de l'effet de l'exposition aux $PM_{2,5}$. D'autres facteurs individuels (mode de vie incluant la consommation de tabac et d'alcool, comorbidités) susceptibles d'influencer la survie des patientes, n'ont pas été contrôlés, ce qui représente une faiblesse de l'étude rapportée dans l'article.

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Les auteurs ont choisi d'utiliser les données de concentration de $PM_{2,5}$ au sol établies à partir des informations fournies par les satellites d'observation de la planète (épaisseur optique de l'atmosphère mesurée par spectroradiométrie), combinées à la modélisation de l'aérosol (modèle de chimie-transport atmosphérique).

Ces données présentaient l'intérêt de couvrir l'ensemble du territoire étudié (alors qu'il ne compte que quatre stations fixes de surveillance de la qualité de l'air mesurant les $PM_{2,5}$) par dalle de 10 × 10 km. Ce niveau de résolution a été considéré représentatif de l'exposition résidentielle « large », tenant compte du rayon de déplacement habituel autour du domicile. La valeur de concentration des $PM_{2,5}$ attribuée à chaque femme était la médiane des concentrations annuelles des trois années encadrant et incluant celle du diagnostic (par exemple 2005, 2006 et 2007 pour un diagnostic en 2006), dans la zone de 10 × 10 km contenant son adresse.

Comme pour toute méthode fondée sur l'adresse résidentielle, sa fiabilité est limitée par l'absence de prise en compte du temps passé en dehors de la zone d'exposition considérée. Par ailleurs, un changement d'adresse postérieur au diagnostic avait été enregistré pour 101 femmes (5 % de la population) : le suivi a été arrêté à la date du déménagement pour les 11 participantes ayant quitté la province de Varèse, les 90 autres ayant changé d'adresse à l'intérieur de la province (ce qui a pu modifier leur exposition) sont restées dans la cohorte.

INFLUENCE SUR LA MORTALITÉ

L'exposition a été classée en quatre niveaux correspondant aux quartiles de la distribution des concentrations de $PM_{2,5}$, le premier (moins de 21,1 µg/m³) étant pris pour référence. Un excès de mortalité du même ordre de grandeur est observé pour les trois niveaux supérieurs : HR égal à 1,82 (IC_{95} : 1,15-2,89) dans le deuxième quartile (de 21,1 à moins de 24,2 µg/m³), à 1,73 (1,12-2,67) dans le troisième (de 24,2 à moins de 26,5 µg/m³) et à 1,72 (1,08-2,75) dans le dernier (≥ 26,5 µg/m³).

Ces résultats corroborent ceux de l'unique étude préexistante comparable, conduite en Californie dans une vaste population de cas de cancers du sein diagnostiqués entre 1999 et 2009, qui montrait une augmentation linéaire du risque de décès avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ (HR = 1,86 [1,12-3,10] par incrément de 5 µg/m³). La fourchette des concentrations atmosphériques était toutefois nettement plus basse que dans cette étude, la catégorie de référence correspondant à une concentration inférieure à 11,64 µg/m³ et la catégorie supérieure à une valeur ≥ 15,04 µg/m³.

Deux autres approches statistiques ont été utilisées pour examiner l'effet de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur la survie (courbe de Kaplan-Meier) ou le risque cumulé de décès (courbe de Nelson-Aalen) au cours du temps. Leurs résultats confirment ceux de l'analyse multivariée.

Même si la poursuite des travaux (épidémiologiques et mécanistiques) est nécessaire pour confirmer et expliquer l'effet de l'exposition aux particules atmosphériques sur la survie dans le cancer du sein, les auteurs estiment que leurs résultats, cohérents avec ceux de l'étude californienne, et s'ajoutant aux autres preuves de la nocivité des particules pour la santé, renforcent la nécessité pressante de réduire l'exposition des populations.

Publication analysée : Tagliabue G[1], Borgini A, Tittarelli A, *et al*. Atmospheric fine particulate matter and breast cancer mortality: a population-based case-control study. *BMJ Open* 2016; 6: e012580.

doi: 10.1136/bmjopen-2016-012580

[1] Cancer Registry Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italie.

ANALYSE D'ARTICLE

TEMPÊTES DE POUSSIÈRE ET MORTALITÉ DE CAUSE NON ACCIDENTELLE AUX ÉTATS-UNIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Cette estimation de l'impact des tempêtes de poussière sur la mortalité non accidentelle aux États-Unis suggère que l'exposition aux particules liée à ces phénomènes naturels constitue un problème de santé publique plus pressant qu'imaginé. Les auteurs plaident pour la mise en place de campagnes d'information et de systèmes d'alerte précoce.

Outre le risque d'accident de la route lié au manque de visibilité, les tempêtes de poussière exposent de manière aiguë à un nuage de particules grossières. Véhiculant des spores fongiques, des cyanobactéries et d'autres composants microbiens en suspension, elles peuvent aussi générer des cas d'infections comme la coccidioïdomycose (« fièvre de la vallée ») qui sévit notamment dans le sud-ouest des États-Unis. C'est sur cet aspect que ce sont concentrées les récentes recherches dans ce pays, alors que le risque lié à l'exposition aux particules a été peu évalué. La dernière étude, publiée en 1999, avait conclu à l'absence d'impact de l'exposition aux PM_{10} sur la mortalité de cause non accidentelle.

L'intérêt pour les événements climatique extrêmes augmentant et la toxicité des particules grossières commençant à être reconnue, plusieurs travaux ont été depuis réalisés dans diverses régions touchées par des tempêtes de poussière ou de sable (Australie, Asie, Moyen-Orient, Caraïbes), ainsi qu'en Europe (incursions de poussières du Sahara). Bien que cette littérature soit hétérogène en termes de critère sanitaire examiné, de niveau d'exposition des populations, de caractéristiques des tempêtes et de composition des aérosols, les associations rapportées ont fait émerger le besoin de réévaluer la mortalité liée aux tempêtes américaines.

VASTE ÉTUDE SUR LA PÉRIODE 1993-2005

Cette étude porte sur l'ensemble du territoire avec des analyses spécifiques pour les deux États où les tempêtes sont les plus fréquentes : l'Arizona et la Californie (respectivement 77 et 55 tempêtes sur les 209 rapportées entre 1993 et 2005). La base de données permettant d'identifier ces événements (dates et localisations) est alimentée par diverses sources (services d'urgences, forces de l'ordre, observations aériennes, médias, signalements citoyens, compagnies d'assurance, etc.) et ne garantit pas l'exactitude des informations qu'elle contient. En l'absence de protocole de détection et de déclaration standardisé, cette base de données de l'*U.S. National Weather Service* constitue toutefois le registre le plus complet des tempêtes qui s'abattent sur le territoire états-unien. Ces événements, qui tendent à se multiplier et/ou à être mieux rapportés (en moyenne 16 par an sur la période d'observation considérée [1993-2005] contre 33,8 au cours de la période 2006-2010) surviennent principalement au printemps et en été (avec un pic en juillet) et la moitié d'entre eux dure moins d'une heure.

Les comptes journaliers de mortalité de cause non accidentelle, et plus spécifiquement cardiovasculaire et respiratoire, ont été obtenus auprès du *National Center for Health Statistics* qui collecte des informations extraites des certificats de décès (dont date et cause principale, codée selon la Classification internationale des maladies [CIM-9 entre 1985 et 1998 et CIM-10 ensuite]). Dans l'objectif d'examiner l'effet à court terme d'une tempête sur la mortalité, les auteurs ont sélectionné pour chaque comté les décès survenus le jour de l'événement ainsi que les cinq jours suivants. L'effet a été estimé par une méthode cas-croisé, avec pour chaque période « tempête », une période « témoin » constituée des mêmes jours de la semaine que celui de l'événement au cours du même mois, avec leurs cinq jours consécutifs.

Comme les données de mortalité, celles concernant les tempêtes ont été agrégées au niveau du comté. Une tempête était assignée à un comté lorsque les données du service météorologique national montraient qu'elle avait touché au moins 10 % de sa surface. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier ce seuil entre 5 et 25 %, ce qui n'a eu qu'un faible impact sur les résultats.

ANALYSE D'ARTICLE

EFFETS D'UNE TEMPÊTE SUR LA CONCENTRATION DE PM_{10}

Préalablement à l'étude de la relation tempête-mortalité, une analyse exploratoire a été effectuée pour connaître l'impact des tempêtes sur les concentrations de PM_{10} dans les zones où elles avaient été rapportées (cette étape a également permis d'estimer la qualité des informations de la base de données « tempêtes »). La concentration atmosphérique des PM_{10} mesurée par les stations de base de la zone concernée le jour de l'événement (moyenne des 24 h) a été comparée à la concentration moyenne en période témoin constituée des trois ou quatre autres mêmes jours de la semaine du mois. L'analyse de séries temporelles a été répétée en n'incluant que les données provenant des capteurs installés en zones rurales, où la présence de particules d'origine anthropique est moindre.

Les résultats montrent un fort impact des tempêtes sur le niveau des PM_{10}. En moyenne, pour l'ensemble du territoire (204 tempêtes et 168 capteurs), la concentration des PM_{10} s'élève de 77,6 µg/m^3, soit une augmentation de 99,1 % (IC_{95} : 83,6-115,9). L'effet estimé en zone rurale (136 tempêtes et 43 capteurs) est voisin : augmentation de 75,8 µg/m^3 du niveau des PM_{10}, soit + 81,3 % (45,8-125,4). En Californie, il dépasse celui estimé pour l'ensemble de l'État (augmentation de 234,3 % du niveau des PM_{10} *versus* 153,9 %).

IMPACT SUR LA MORTALITÉ

L'analyse porte sur un total de 141 tempêtes (dont 65 en Arizona et 41 en Californie) et 49 427 décès, dominés par les maladies cardiovasculaires (20 075), tandis que les décès de cause respiratoire étaient peu nombreux (4 719).

Au niveau national, une augmentation significative de la mortalité non accidentelle est observée les deuxième (+ 7,4 % [1,6-13,5]) et troisième (+ 6,7 % [1,1-12,6]) jours après la tempête. Pour la totalité de la période « tempête » considérée, l'augmentation de la mortalité journalière est de 2,7 % (0,4-5,1). Des associations significatives sont mises en évidence en Arizona à J3 (augmentation de 8,6 % de la mortalité), et en Californie à J2 (+ 13,2 %) ainsi que pour toute la période « tempête » (+ 6,4 %). Ces résultats ne sont pas notablement modifiés par un ajustement sur des variables météorologiques (précipitations, vagues de chaleur) et de pollution à l'échelon du comté (concentration moyenne des PM_{10} et, pour un sous-échantillon avec données disponibles, des $PM_{2,5}$ et de l'ozone).

Concernant la mortalité de causes spécifiques, aucun impact sur les décès par maladies respiratoires n'est observé (mais le nombre de cas était faible), en revanche, des excès significatifs de mortalité par maladies cardiovasculaires sont mis en évidence sur l'ensemble du territoire à J2 (+ 9,5 %), ainsi qu'en Arizona à J3 (+ 13 %). En Californie, la mortalité liée à d'autres causes que cardiovasculaires ou respiratoires (46,4 % des décès) augmente significativement dès le premier jour suivant la tempête (+16,8 %), avec un pic le deuxième jour (J2 : + 20,7 % et J3 : + 15,2 %).

Le fait que ces résultats viennent contredire les conclusions de l'étude publiée en 1999 peut s'expliquer par plusieurs différences entre les deux travaux. En particulier, la précédente étude n'intégrait que 17 tempêtes survenues entre 1990 et 1996 dans une zone limitée de l'État de Washington. L'association avec la mortalité avait été examinée le jour même de l'événement et le lendemain, alors qu'un décalage allant jusqu'à six jours a été considéré dans cette nouvelle étude.

Publication analysée : **Crooks JL[1], Cascio W, Percy M, Reyes J, Neas L, Hilborn E. The association between dust storms and daily non-accidental mortality in the United States, 1993-2005. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1735-43.**

doi: 10.1289/EHP216

[1] Environmental Public Health Division, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Chapel Hill, États-Unis.

ANALYSE D'ARTICLE

MORTALITÉ ATTRIBUABLE AUX $PM_{2,5}$ ÉMANANT DE FEUX DE VÉGÉTATION EN EUROPE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 3, Mai-Juin 2017

Cette estimation pour les années 2005 et 2008 suggère que les émissions atmosphériques de $PM_{2,5}$ générées par les feux de végétation sur le territoire de l'Union européenne ont un impact notable sur la mortalité des populations.



Les feux de forêt et de broussailles d'origine naturelle ou prescrits (gestion de la ressource ou du risque incendie), ainsi que les feux agricoles (culture sur brûlis), dégagent ponctuellement de très grandes quantités de polluants atmosphériques dont seules les $PM_{2,5}$ ont été prises en compte dans ce travail. Deux études réalisées, l'une au Canada, l'autre en Finlande, ont montré que, sous conditions météorologiques favorables, ces particules fines pouvaient faire l'objet d'un transport à longue distance et altérer la qualité de l'air à des centaines, voire des milliers de kilomètres de leur zone d'origine.

L'Union européenne (UE) est ainsi affectée par les polluants provenant des feux agricoles couramment pratiqués dans les pays d'Europe de l'Est et dans l'ouest de la Russie, tandis que les feux incontrôlés qui sévissent dans les pays du Sud constituent la principale source régionale d'émissions (sur la période 2000-2013, en cumulant l'Espagne, le Portugal, l'Italie, la Grèce et la France, les surfaces annuellement brûlées ont été comprises entre 170 000 et 740 000 hectares selon le système européen d'information sur les incendies de forêt [*European Forest Fire Information System* – EFFIS]). Spectaculaires, menaçant la vie des populations et entraînant des

dégâts matériels parfois considérables, ces événements sont peu étudiés pour leurs conséquences sanitaires en dehors de l'urgence. L'apport de cette estimation de la mortalité imputable aux $PM_{2,5}$ émises par les feux de végétation dans 27 pays de l'UE est donc important.

SOURCES ET TRAITEMENT DES DONNÉES D'EXPOSITION

L'étude s'appuie sur la modélisation de ces émissions et de leur transport atmosphérique, utilisant les informations fournies par les radiomètres MODIS (*moderate resolution imaging spectroradiometer*) embarqués sur les satellites d'observation de la planète Aqua et Terra. Cette modélisation avait été effectuée dans le cadre d'autres projets pour les années 2005 et 2008, à partir de données couvrant toute l'Europe avec une résolution spatiale de 0,3° (latitude) x 0,2° (longitude) et une résolution temporelle de 15 minutes. L'estimation ne porte donc que sur ces deux années et n'est pas forcément généralisable. Le rapport EFFIS pour la période 2000-2013 indique toutefois que ni 2005 ni 2008 n'a été exceptionnelle en termes d'émission de matière particulaire provenant de la combustion de végétaux à l'échelle de l'Europe. Les deux années se distinguent principalement par la surface brûlée entre avril et octobre dans la péninsule Ibérique, deuxième plus importante en 2005 (année de fortes chaleur et sécheresse) et minimale en 2008 (conditions climatiques fraîches et humides). Par contraste, la région des Balkans et l'Italie du Sud ont connu un climat particulièrement chaud et sec en 2008, avec des incendies plus intenses qu'en 2005. Les simulations indiquent que les feux de végétation n'ont entraîné que ponctuellement et en de rares endroits le dépassement de la valeur guide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les $PM_{2,5}$ (< 25 µg/m^3), sauf dans certaines zones du Portugal où cette valeur a été dépassée pendant environ trois semaines à l'été 2005.

Les données de concentration atmosphérique des $PM_{2,5}$ (moyennes journalières), ainsi que les données démographiques (nombre d'habitants et leur répartition spatiale selon l'âge et le sexe) rassemblées pour le projet INTARESE (*Integrated assessment of health risk of environmental stressors in Europe*), ont été appliquées à la grille géographique du programme de surveillance et d'évaluation du transport à grande distance des polluants atmosphériques (*European monitoring and evaluation programme* – EMEP), qui découpe le territoire européen en cellules de 50 × 50 km. Cette étape a fait apparaître un fort contraste d'exposition pour les deux années considérées, la concentration atmosphérique des $PM_{2,5}$ émanant des feux de végétation (moyenne annuelle pondérée sur la population) allant de 0,02 µg/m^3 (Irlande) à 2,77 µg/m^3 (Portugal) en 2005, et de 0,02 µg/m^3 (Norvège) à 1,1 µg/m^3 (Bulgarie) en 2008.

ESTIMATION DE L'IMPACT SUR LA MORTALITÉ

Tenant compte du caractère sporadique de l'exposition, les auteurs ont estimé le risque de mortalité aiguë lié à l'augmentation à court terme des concentrations de $PM_{2,5}$. Ils ont utilisé une fonction dose-réponse établie à partir des résultats d'une étude épidémiologique dans 112 villes des États-Unis, en postulant que cette relation linéaire (augmentation du risque de mortalité non accidentelle de 0,98 % par incrément de 10 µg/m^3) décrite pour une pollution urbaine de niveau relativement faible, typique des pays développés, s'appliquait aux émissions de $PM_{2,5}$ des feux de végétation dans la fourchette des concentrations modélisées. Les valeurs journalières étaient généralement basses (< 1 µg/m^3 dans 95 % des cas), mais excédaient ponctuellement 100 µg/m^3, ce qui a conduit les auteurs à réaliser une analyse de sensibilité en fixant cette limite pour la fonction dose-réponse.

Le nombre de décès attribuable aux $PM_{2,5}$ provenant de la combustion de la végétation a été calculé pour chaque jour et cellule de la grille, en utilisant les statistiques de l'OMS pour le risque de mortalité de base spécifique à chaque pays. Pour l'ensemble des 27 pays considérés et l'année 2005, ce nombre s'élève à 1 483 décès, avec une marge d'incertitude (dérivant de celle de la fonction dose-réponse) comprise entre 1 139 et 1 839 cas. L'effet estimé pour l'année 2008 est un nombre de 1 080 décès (828-1 342). L'analyse de sensibilité aboutit à une estimation quasiment identique pour 2008 et réduit de 1,6 % l'ampleur de celle concernant l'année 2005, ce qui suggère une influence négligeable des valeurs d'exposition extrêmes sur les résultats. Dans la majorité des cas (70 à 80 % selon l'année), la mortalité imputable aux $PM_{2,5}$ des feux de végétation apparaît liée à une augmentation faible à modérée (restant inférieure à 15 µg/m^3) des concentrations journalières. Si les pays du sud et de l'est de l'Europe, les plus vulnérables aux incendies de végétation, paient le plus lourd tribut, environ 30 % de la mortalité est observée dans les

régions septentrionales et occidentales peu touchées par ce type d'événement.

Leur fréquence étant appelée à augmenter sous l'effet du changement climatique, l'évaluation de leurs conséquences devrait inclure l'aspect sanitaire mis en évidence par ce travail. D'autres effets de la pollution générée par les feux de forêt mériteraient d'être étudiés, notamment sur la santé cardio-vasculaire et respiratoire, dans le contexte de la co-exposition aux fortes chaleurs estivales.

COMMENTAIRE

Les feux de forêt et les vents de sable, des sources préoccupantes de particules fines

Les feux de forêts et les tempêtes de sable sont des sources naturelles de particules fines ($PM_{2,5}$) dont on connaît mal les impacts sanitaires. Les articles de Kollanus *et al.* (2017) et de Crooks *et al.* (2016), publiés tous les deux dans la revue *Environmental Health Perspectives*, montrent que la pollution engendrée par ces épisodes extrêmes a un impact réel sur la mortalité et la morbidité des populations exposées. Dans les études d'impacts de la pollution particulaire sur la santé, les sources d'origine anthropique, transport, usines, chauffage urbain, agriculture, sont mises en avant et les sources naturelles sont généralement oubliées. Pourtant, à certaines périodes de l'année elles jouent un rôle important dans les émissions particulaires, d'autant plus qu'elles sont transportées sur de longues distances et peuvent affecter une large population. Kollanus *et al.*, qui ont étudié l'impact sanitaire des feux de végétaux sur deux années déjà un peu anciennes, souligne l'importance du changement climatique. Celui-ci conduit déjà à une augmentation des feux de forêt dans les zones à risque ! Depuis le début 2015, plus de 15 000 hectares de forêts californiennes ont été brûlés. Des chercheurs américains et australiens ont montré qu'il existe une évolution des paramètres climatiques de 1979 à 2013 corrélée à la période annuelle des feux de forêt et son allongement de plus d'un mois dans les forêts de résineux de l'Ouest américain. C'est ce que montrent également les modélisations de Météo France pour le sud-ouest de la France, qui prévoient un risque de plus en plus élevé dans la région landaise pour les années à venir.

Quand les incendies se déclarent à proximité de zones très habitées, comme en Californie ou en Russie en 2010, l'émission de quantités énormes de particules ultrafines a des effets sanitaires particulièrement importants. Ainsi, les incendies de 2010 à proximité de Moscou seraient à l'origine de 11 000 décès anticipés.

Le second article concerne les effets sanitaires des vents de sable et de poussière aux États-Unis et montre un impact également important. Ces vents de sable sont associés à la désertification de plus en plus importante dans certaines régions du monde. Ainsi, les vents du Sahara et du Sahel transportent du sable rouge en France. Il faut ajouter à ces déserts ceux de Californie, de l'Altiplano en Amérique du Sud, d'Australie, d'Inde ou de Gobie en Chine, qui tous progressent. Les particules fines et ultrafines sont aspirées par les courants ascendants de l'atmosphère et se déplacent sur des milliers de kilomètres. Les quantités transportées sont énormes, de 1 000 à 3 000 millions de tonnes par an, dont plus du tiers vient du Sahara. Lors d'une tempête de sable, les concentrations en particules dans l'air peuvent être très importantes, allant jusqu'à 1 500 µg/m^3, alors que la limite du seuil d'alerte sanitaire en Europe est de 80 µg/m^3 ! Il faut alors protéger les personnes sensibles car leur composition est agressive : on y trouve de la silice et des métaux comme le fer à l'origine de leur couleur rouge. Il est vraisemblable que la fraction ultrafine de ces particules est faible en masse, mais elle peut être très grande en nombre, et il faudrait pouvoir les comptabiliser en équipant les réseaux de surveillance de la qualité de l'air d'instruments de mesure adéquats.

Francelyne Marano

Publication analysée : Kollanus V[1], Prank M, Gens A, *et al*. Mortality due to vegetation fire-originated $PM_{2,5}$ exposure in Europe-Assessment for the years 2005 and 2008. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 30-7.

doi: 10.1289/EHP194

[1] Department of Health Protection, National Institute for Health and Welfare, Kuopio, Finlande.

ANALYSE D'ARTICLE

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET SANTÉ MENTALE DES ENFANTS ET ADOLESCENTS SUÉDOIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Réalisée selon une approche longitudinale et fondée sur les données de registres, cette vaste étude suggère que l'exposition à la pollution de l'air nuit à la santé mentale des enfants et adolescents. L'investigation doit être poursuivie en utilisant des critères de mesure de la santé mentale plus précis et discriminants.

En Suède, le coût sociétal des troubles mentaux représente 2 % du produit intérieur brut. Lorsqu'ils surviennent chez des jeunes, ces troubles peuvent avoir une grande influence sur la trajectoire de vie, obérant les études, l'épanouissement personnel et la capacité à mener une vie riche et productive. La rémission n'est pas toujours possible et, pour beaucoup, les symptômes persistent malgré les traitements.

Les effets de la pollution de l'air sur la santé mentale font l'objet de recherches depuis une dizaine d'années. La littérature épidémiologique naissante embrasse un large champ de critères sanitaires (niveau d'anxiété, stress perçu, symptômes dépressifs, suicide, démence), dont les liens avec l'exposition à divers polluants ont été recherchés dans des populations adultes, souvent âgées [1, 2]. Les quelques études chez les enfants sont focalisées sur le développement neurocognitif, les troubles comportementaux et du spectre autistique. Cette étude observationnelle dans une large population d'enfants et d'adolescents suédois est la première à considérer l'association entre l'exposition à long terme à la pollution de l'air et la santé mentale des moins de 18 ans.

DONNÉES UTILISÉES

L'association a été examinée sur la période allant du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010 dans une cohorte ouverte, en permanence constituée de tous les résidents mineurs des comtés de Stockholm (le plus densément peuplé du pays avec 338 habitants/km^2), de Västra Götaland (sur la côte ouest, incluant Göteborg, deuxième ville la plus importante, avec une densité de population de 68 habitants/km^2), de Skåne (pointe sud de la Suède, incluant sa troisième ville, Malmö, 114 habitants/km^2), et de Västerbotten (au nord, 5 habitants/km^2). Outre qu'ils diffèrent par leurs situations géographiques et densités de population, ces quatre comtés, qui rassemblent environ la moitié de la population suédoise, offrent des contrastes en termes de caractéristiques socio-économiques, de degré d'urbanisation et de pollution atmosphérique.

L'exposition résidentielle à long terme à la pollution a été estimée sur la base des concentrations moyennes de dioxyde d'azote (NO_2) et de PM_{10} de l'année d'inclusion dans la cohorte. L'utilisation conjointe du modèle *land-use regression*développé par l'Institut national de recherche environnementale pour la pollution urbaine et d'un modèle régional des niveaux de fond, permet de disposer de ces données pour l'ensemble du territoire, à une résolution spatiale d'1 km^2.

Le Registre national de dispensation des médicaments, en place depuis le 1er juillet 2005, a été utilisé pour identifier toute délivrance d'un médicament classé ATC (classification anatomique, thérapeutique et chimique) N05 (N pour « système nerveux », le code 05 correspondant à un psycholeptique) au cours de la période d'observation. Ce groupe inclut des neuroleptiques, des anxiolytiques et des hypnotiques, mais ni antidépresseur ni médicament contre le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). La consultation du registre a permis de savoir combien de fois un médicament du groupe « N05 » a été délivré à une même personne au cours du suivi, en revanche les investigateurs n'ont pas eu accès au type de médicament délivré, orientant vers le trouble traité. L'événement « dispensation d'un médicament du groupe N05 » constitue donc un indicateur très grossier de la santé mentale de la population étudiée, mélangeant des cas de troubles légers (probablement très majoritaires) relevant d'une prescription ponctuelle de tranquillisants ou de somnifères, et des cas graves (schizophrénie, psychose) traités par neuroleptiques.

Afin de centrer leur analyse sur les événements incidents, les auteurs ont exclu les membres de la cohorte pour lesquels le registre indiquait une dispensation de médicament du



groupe « N05 » antérieure au début du suivi (soit sur une période d'un an et demi entre le 1er juillet 2005 et le 1er janvier 2007). Ont également été exclus les enfants dont les parents avaient reçu un médicament de ce groupe à dater de la mise en place du registre jusqu'à la fin du suivi, tenant compte de l'influence de la santé mentale des parents sur celle de leurs enfants, directe ou indirecte (*via* notamment les conditions socio-économiques déterminant le lieu de résidence et l'exposition à la pollution). Parmi les données disponibles dans les registres nationaux, quatre variables prises pour indicateur du statut socio-économique ont par ailleurs été contrôlées : le niveau d'études des parents, l'indice de masse corporelle et le tabagisme maternel en début de grossesse, et la proportion de sujets diplômés dans la catégorie d'âge 25-65 ans à l'échelon de l'unité de recensement. Le modèle principal était également ajusté sur l'âge de l'enfant à l'entrée dans la cohorte et sur son sexe. Toutes les informations nécessaires à l'analyse étaient réunies pour 552 221 membres de la cohorte. Le nombre d'événements (au moins une dispensation au cours du suivi) allait de 19,5 pour 1 000 individus dans le comté de Skåne à 22,9 pour 1 000 dans celui de Västerbotten.

MISE EN ÉVIDENCE D'UN EFFET DE LA POLLUTION

L'étude indique un effet de l'exposition résidentielle à la pollution atmosphérique sur la dispensation de psychotropes : le *hazard ratio* (HR) est égal à 1,09 (IC_{95} : 1,06-1,12) pour une augmentation de 10 µg/m^3 du niveau de concentration du NO_2, et égal à 1,04 (IC_{95} : 1-1,08) pour une même augmentation du niveau des PM_{10}.

La puissance statistique était suffisante pour réaliser des analyses dans chaque région séparément. L'association avec le NO_2est retrouvée dans les comtés de Stockholm, de Västerbotten et de Västra Götaland, l'ampleur de l'effet estimé étant similaire (HR compris entre 1,11 et 1,13). Les résultats concernant les PM_{10} sont plus hétérogènes, et pour les deux polluants, l'association est inexistante dans le comté de Skåne. Les estimations sont par ailleurs équivalentes dans les deux sexes.

Considérant les limites de leur travail, les auteurs appellent à réaliser des explorations à un niveau plus fin, tant pour l'exposition (les données de modélisation à un pas de grille d'1 km « lissant » le contraste d'exposition intra-urbain) que pour le critère sanitaire examiné. Une segmentation des pathologies couvertes par les médicaments du groupe N05 aurait été nécessaire pour faire émerger celle(s) favorisée(s) par l'exposition à la pollution de l'air, amenant trois questions : cette pathologie est-elle induite ou exacerbée par la pollution ? Existe-t-il une fenêtre d'exposition particulièrement délétère au cours de l'enfance ? Quelle est la part de responsabilité du co-facteur « bruit du trafic » dans l'association observée ?

Publication analysée : Oudin A[1], Bråbäck L, Åström DO, Strömgren M. Association between neighbourhood air pollution concentrations and dispensed medication for psychiatric disorders in a large longitudinal cohort of Swedish children and adolescents. *BMJ Open* 2016; 6: e010004.

doi:10.1136/bmjopen-2015-010004

[1] Department of Public Health and Clinical Medicine, Occupational and Environmental Medicine, Umeå University, Suède.

POLLUTION DE L'AIR ET SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : ÉTAT ACTUEL DE LA RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Bien qu'il s'agisse d'un champ de recherche émergent, les effets neurologiques de la pollution de l'air ont déjà fait l'objet d'un nombre conséquent d'études épidémiologiques. La revue de cette littérature hétérogène fait émerger deux défauts majeurs, communs à la plupart des études et susceptibles d'influencer fortement les résultats : une estimation trop grossière de l'exposition et un contrôle inadéquat des facteurs de confusion potentiels.

Les preuves de la toxicité de la pollution de l'air se sont accumulées au cours des 30 dernières années. Après l'excès de morbi-mortalité cardiovasculaire et respiratoire, ce sont des risques pour la grossesse qui ont été mis à jour (incluant retard de croissance intra-utérin, prématurité et petit poids de naissance), puis, dernièrement, des effets sur le système nerveux central (SNC). La plupart des études passées en revue dans cet article ont été publiées après 2010.

Le stress oxydant et l'inflammation générés par le mélange de polluants atmosphériques ont été reconnus à la base des dommages causés aux systèmes cardiovasculaire et respiratoire. L'hypothèse d'une neurotoxicité supportée par les mêmes mécanismes est d'autant plus plausible que le cerveau semble être un organe particulièrement vulnérable au stress oxydant. Sa demande métabolique et sa consommation énergétique sont élevées, ses cellules sont riches en composants lipidiques, et le système de défense endogène contre les radicaux libres est relativement faible. La sensibilité du cerveau au stress oxydant induit par des toxiques environnementaux est probablement accrue au cours de l'enfance, période de neurodéveloppement intense et prolongé et d'immaturité de la barrière hémato-encéphalique.

Si un grand nombre d'études chez l'animal indique que l'exposition à la pollution de l'air entraîne une neuroinflammation, chez l'homme, les données biologiques et histologiques assises sur l'examen de tissu cérébral sont rares et le resteront. Les quelques études fonctionnelles mesurant l'activité cérébrale (par résonance magnétique ou électroencéphalographie) portent sur un petit nombre de sujets et sont peu indicatives. En revanche, les études épidémiologiques ayant examiné l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique sur les fonctions ou capacités neurocognitives et neurocomportementales, ainsi que sur l'incidence de maladies neurodégénératives (chez l'adulte) ou de troubles neurodéveloppementaux (chez l'enfant), forment déjà une littérature relativement abondante. Pour les auteurs de cet article, le moment était venu d'en tirer les premiers enseignements.

APERÇU GÉNÉRAL

À l'issue d'une recherche arrêtée au mois de mai 2016 dans trois grandes bases de données bibliographiques (PubMed, Google Scholar et ISI Web of Knowledge), 66 études publiées en langue anglaise dans une revue scientifique majeure ont été identifiées. Cette sélection comportait 13 études rapportant des effets de la pollution atmosphérique ambiante ou due au trafic sur les fonctions cognitives dans des populations adultes, 24 investigations de l'effet de l'exposition pré- et/ou postnatale sur le développement neurocognitif de l'enfant, ainsi que 22 études sur des pathologies neurologiques (sept chez l'adulte : maladies de Parkinson, d'Alzheimer, démence, sclérose latérale amyotrophique ; et 15 chez l'enfant : trouble déficit de l'attention/hyperactivité et troubles du spectre autistique essentiellement).

L'ensemble est disparate du fait de la diversité des critères sanitaires examinés, mais aussi, à l'intérieur d'un groupe rassemblant des études sur le même sujet, en raison du manque d'uniformité méthodologique. La variété des tests neuropsychologiques utilisés rend, par exemple, les études sur la fonction cognitive peu comparables, chez l'adulte comme chez l'enfant.

Malgré sa grande hétérogénéité, cette littérature fournit des arguments qui justifient pleinement la poursuite des explorations concernant les effets neurotoxiques de la pollution

de l'air. Mais pour parvenir à établir une relation directe entre l'exposition et un effet quelconque et pour progresser dans la compréhension de cette relation, les études doivent s'améliorer sur deux plans : l'estimation de l'exposition et le contrôle des facteurs de confusion potentiels.

AFFINER LA MESURE DE L'EXPOSITION

Alors que les effets neurotoxiques de la pollution de l'air résultent probablement d'une exposition chronique, les méthodes classiquement utilisées fournissent une estimation plus représentative de l'exposition du sujet à un moment donné de sa vie que de son exposition à long terme. Celle-ci ne peut être correctement mesurée qu'en prenant en compte le budget temps-activité, la mobilité résidentielle et professionnelle, ainsi que la variation temporo-spatiale des concentrations de polluants sur une période suffisante. Les modèles de type *land-use regression* doivent être raffinés en ce sens par l'inclusion d'informations sur l'histoire résidentielle et l'activité des sujets, dans l'objectif de réduire la probabilité d'erreurs de classement.

Si des capteurs individuels échantillonnant en continu l'air respiré permettent de mesurer l'exposition de la manière la plus fiable, cette option est peu envisageable pour de vastes études dans des populations adultes. En revanche, elle peut être retenue pour des études focalisées sur des périodes particulières du développement pré- ou postnatal, demandant des moyens plus raisonnables (nombre de mesures suffisant au cours d'une période d'échantillonnage relativement brève). Seules deux des études rassemblées pour cette analyse ont utilisé cette possibilité. Deux autres, chez l'enfant également, ont quantifié les adduits d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) à l'ADN, considérés comme des biomarqueurs intéressants de l'exposition chronique aux polluants atmosphériques. Cette méthode nécessite un prélèvement sanguin et présente des limites : les adduits à l'ADN peuvent être formés par des HAP provenant d'autres sources que la pollution liée au trafic, comme la fumée de cigarette ou des aliments. De plus, les biomarqueurs périphériques pourraient mal représenter l'environnement du SNC. L'utilisation d'outils de biosurveillance mérite toutefois d'être développée, comme celle des dispositifs de mesure individuels, en complément de la modélisation.

MIEUX CONTRÔLER LES FACTEURS DE CONFUSION

Les substances neurotoxiques sont potentiellement nombreuses et, pour certaines d'entre elles comme le plomb, la pollution de l'air est l'une des principales sources d'exposition, ce qui complique le contrôle de leurs effets confondants en vue d'identifier ceux d'un polluant particulier. Dans cette optique, il faut également considérer la forte corrélation



entre les concentrations de plusieurs polluants, qui expose au risque d'un résultat faussement négatif par surajustement. Ces éléments pointent la nécessité d'investiguer les effets neurologiques potentiellement additifs ou synergiques de multiples polluants du mélange.

Plusieurs facteurs personnels, dépendant du mode de vie ou d'ordre socio-économique, à l'échelon individuel ou de la communauté, peuvent à la fois influencer l'exposition à la pollution de l'air et avoir des effets sur le système nerveux. Malgré l'importance de contrôler ces variables, peu d'études consultées indiquent les avoir prises en compte en opérant des ajustements ou en examinant leur effet modificateur. La génétique est un autre facteur susceptible de modifier la relation exposition-effet constamment négligé. Les interactions gène-environnement nécessitent d'être explorées, non seulement pour améliorer la qualité des études épidémiologiques, mais aussi pour identifier des groupes de populations qui seraient plus sensibles aux effets délétères de la pollution de l'air et devraient faire l'objet d'interventions prioritaires.

COMMENTAIRE

La pollution de l'air commun – et celle de l'air intérieur – continuent à être des sujets importants de santé publique, et cela dans le monde entier. Des progrès constants dans la réduction des émissions de polluants dans l'air commun sont enregistrés dans les régions économiquement les plus développées, en application de régulations publiques basées à la fois sur le développement des connaissances scientifiques et de la technologie. Mais pour de nombreux polluants « historiques », pourtant anciennement installés dans la réglementation, les objectifs de qualité de l'air ne sont toujours pas atteints, même en contexte favorable de richesse économique.

Parallèlement, le développement intensif de l'épidémiologie de la pollution de l'air, relayé par celui de la toxicologie, a considérablement élargi l'éventail des effets reconnus de cette pollution sur la santé humaine, et permis de compléter la liste des critères de pollution à contrôler et de réviser des valeurs limites. Mais les instances de régulation peinent à traduire le foisonnement récent de la production scientifique en améliorations de la politique de santé publique, confrontées qu'elles sont à la résistance de certains acteurs économiques (au mépris de la responsabilité sociale par ailleurs revendiquée), au manque d'investissements financiers dans le développement des technologies propres, et « *last but not least* » à la commode et fameuse incertitude scientifique, mère des controverses publiques et redoutable levier d'inaction lorsqu'elle n'est pas encadrée par le principe de précaution.

La revue bibliographique de Xu *et al.* examine une sélection explicitée de 66 études récentes qui explorent la relation statistique entre pollution de l'air et fonction neuro-comportementale (désordres neuro-développementaux chez l'enfant et maladies neurodégénératives chez l'adulte), pour déterminer s'il existe un niveau de preuve suffisant pour l'existence d'un lien causal, pour identifier les lacunes de connaissance et pour aider à guider les efforts futurs de recherche dans ce domaine. Dans une discussion d'une clarté remarquable, ils inventorient les points critiques et analysent les difficultés méthodologiques qui sont à surmonter, concernant la mesure de l'exposition et les facteurs de confusion. Mais dans leur conclusion, les chercheurs ne se contentent pas de s'adresser aux financeurs de recherche avec le traditionnel « *more research is required to fully understand the relationships* » ! L'amélioration des politiques publiques est vigoureusement avancée comme devant guider les recherches futures : pouvoir pointer un toxique spécifique d'importance (incluant les polluants gazeux), connaître les effets combinés de plusieurs polluants, explorer les facteurs pouvant avoir des effets modificateurs de la neurotoxicité, et identifier les facteurs qui déterminent la sensibilité aux neurotoxiques pour mieux caractériser les groupes sensibles dans la population. Car le résultat de cet effort de recherche pourra conduire à la révision des critères et à l'abaissement de certaines limites règlementaires pour protéger la santé de tous les groupes sensibles dans la population.

Jean Lesne

ANALYSE D'ARTICLE

Publication analysée : Xu X[1], Ha SU, Basnet R. A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution. *Front Public Health* 2016; 4: 157.

doi:10.3389/fpubh.2016.00157

[1] Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Texas A&M Health Science Center, College Station, États-Unis.

ANALYSE D'ARTICLE

EXPOSITION MATERNELLE À LA POLLUTION AMBIANTE ET CANCER DE L'ENFANT : VASTE ÉTUDE EN ONTARIO

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Fondée sur les données de registres, cette étude en population générale dans la province la plus peuplée du Canada suggère que l'exposition à la pollution de l'air pendant la grossesse augmente le risque de leucémie aiguë et d'astrocytome chez l'enfant.

Une quinzaine d'études épidémiologiques sur le lien entre la pollution de l'air et les cancers de l'enfant a été publiée dans la dernière décennie. Cette littérature dont se dégage un faible niveau de preuve, est marquée par la diversité des polluants et des périodes d'exposition considérés, ainsi que des méthodes utilisées pour estimer l'exposition résidentielle (densité du trafic routier, proximité de sources d'émission, données de mesures provenant de capteurs au sol, modélisation du niveau des polluants suivant différentes approches). La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) a été la plus étudiée, les connaissances étant très pauvres pour les cancers plus rares.

Pour cette nouvelle et vaste étude en Ontario, les auteurs ont choisi d'examiner la relation entre l'exposition prénatale et durant la première année de vie au dioxyde d'azote (NO_2) et aux particules fines ($PM_{2,5}$) et la survenue de tout type de cancer jusqu'à l'âge de 6 ans. Les deux polluants servaient respectivement de marqueur de la pollution liée au trafic (NO_2) et du mélange complexe de la pollution ambiante ($PM_{2,5}$). L'exposition au NO_2 a été estimée par le modèle *land-use regression*national, alimenté par les données du réseau de surveillance de la pollution de l'air, des données satellitaires, météorologiques, et d'affectation des sols (routes et zones industrielles). Des estimations issues d'observations satellitaires (épaisseur optique de l'atmosphère) combinées à un modèle de chimie-transport atmosphérique et ajustées sur des données de mesure régionales ont été utilisées pour les $PM_{2,5}$. Pour les deux polluants, des niveaux d'exposition moyens ont été calculés pour chaque trimestre de la grossesse, pour sa durée entière, et pour la première année de vie. La période d'exposition a été choisie au regard des travaux soutenant l'hypothèse d'une initiation *in utero* des cancers précoces (accident génétique prédisposant une lignée de cellules à sa transformation cancéreuse à l'occasion d'un second événement dans l'enfance). La période d'observation a été arrêtée au sixième anniversaire dans un souci de cohérence avec deux précédentes investigations californiennes réalisées selon des approches comparables.

COHORTE ÉTUDIÉE

Trois bases de données administratives de l'Ontario ont été utilisées pour rassembler les éléments populationnels nécessaires. Toutes les naissances d'enfants uniques ayant eu lieu entre le 1er avril 1988 et le 31 mars 2012 (n = 2 656 356) ont été extraites de la base mère-enfant MOMBABY, ainsi que les variables âge de la mère, sexe de l'enfant, parité et année de naissance, pour l'ajustement statistique. La base de données BORN contenant des informations sanitaires complémentaires a été consultée pour connaître la consommation de cigarettes des mères pendant leur grossesse, qui a été contrôlée. L'information n'était disponible qu'à partir de 2006 et les données manquantes ont été traitées par imputation multiple. Enfin, le Registre des bénéficiaires de l'assurance santé (RPDB) a permis d'identifier les cas de décès chez les enfants et d'obtenir les codes postaux des résidences des mères. Ceux-ci ont été utilisés pour attribuer à chaque sujet son exposition, les coordonnées géographiques de référence étant celles du centroïde du code postal (le degré de précision était donc plus élevé en ville où ce code couvre un bloc d'immeubles qu'en zone rurale où il peut représenter une surface assez vaste). La mobilité résidentielle a été prise en compte dans une certaine mesure, les adresses des assurés n'étant pas mises à jour dans le RPDB aux dates précises de leurs changements, mais au 1er juillet de chaque année. Environ un quart des mères avait déménagé au moins une fois en cours de grossesse, mais la majorité (83,2 %) était restée dans la même municipalité, ce qui a limité les erreurs de classement quant à l'exposition.

À défaut de disposer d'informations individuelles relatives au statut socio-économique, une variable d'ajustement a

été construite à l'échelon de l'unité de recensement, sur la base du code postal au moment de l'accouchement (ou des codes postaux successifs en cas de déménagement durant la grossesse). Trois données issues du recensement quinquénal le plus proche de l'année de naissance ont été prises en compte : le revenu médian des foyers, la proportion de la population non-blanche, et celle des femmes de 25 à 64 ans diplômées du supérieur.

Toutes les informations nécessaires aux analyses étaient réunies pour 2 350 898 naissances, soit 88,5 % de la population éligible de départ. Un nombre total de 2 044 cas incidents de cancers diagnostiqués avant l'âge de six ans a été identifié dans le registre des cancers pédiatriques de l'Ontario (période du 1er avril 1988 au 31 mars 2013). Les cancers les plus fréquents étaient des LAL (849 cas), des néphroblastomes (*n* = 211) et des astrocytomes (*n* = 208). Trois autres cancers dépassaient la centaine de cas : le neuroblastome (*n* = 162), le rétinoblastome (*n* = 142) et le lymphome non hodgkinien (*n* = 112).

ASSOCIATIONS MISES EN ÉVIDENCE

L'article rapporte les résultats d'analyses multivariées pour les trois cancers dont les cas étaient les plus nombreux, exprimés sous forme de *hazard ratio* (HR) pour une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau des polluants.

Deux associations sont mises en évidence avec le NO_2, l'une entre l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse et le risque de LAL (HR = 1,20 [IC_{95} : 1,02-1,41]), l'autre entre l'exposition durant le troisième trimestre et le risque d'astrocytome (HR = 1,55 [1,02-2,37]). Pour ces deux fenêtres d'exposition, l'IIQ était égal à 13,3 parties par milliard (ppb).

L'effet de l'exposition aux $PM_{2,5}$ a été examiné dans un sous-échantillon de la population, les données d'exposition n'étant disponibles que pour les années 1998 à 2012. L'exposition durant toute la grossesse (970 931 observations) et l'exposition au cours du premier trimestre (1 041 478 observations) apparaissent associées au risque d'astrocytome : HR respectivement égal à 1,35 (1-1,85) pour un IIQ de 3,9 µg/m^3 et à 1,40 (1,05-1,86) pour un IIQ de 4 µg/m^3.

Une analyse de sensibilité restreinte aux femmes n'ayant pas déménagé en cours de grossesse aboutit à des estimations légèrement différentes, les associations n'étant plus significatives (ainsi, le HR est égal à 1,22 [0,97-1,48] pour l'exposition au NO_2 durant le premier trimestre de la grossesse et le risque de LAL, et à 1,31 [0,90-1,92] pour l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant toute la grossesse et le risque d'astrocytome).

Ces résultats demandent à être répliqués tenant compte des limites de l'étude.

Publication analysée : Lavigne E[1], Bélair M-A, Do M, *et al*. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: a population-based study in Ontario, Canada. *Environ Intern* 2017; 100: 139-147.

doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.004

[1] Air Health Science Division, Health Canada & School of Epidemiology, Public Health and Preventive Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada.

NANOMATÉRIAUX *VERSUS* PARTICULES ULTRAFINES : OPPORTUNITÉS D'ÉCHANGES ENTRE DEUX CHAMPS DE LA TOXICOLOGIE

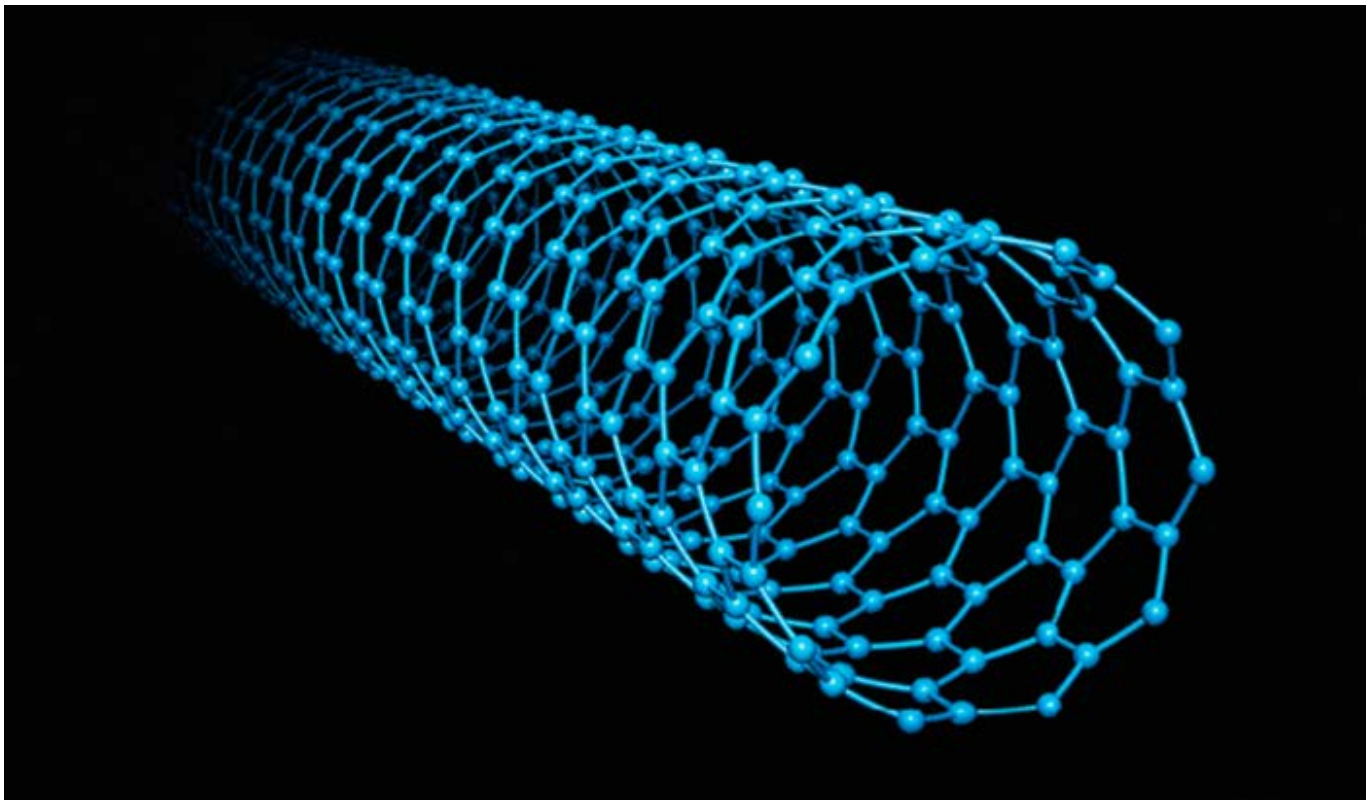
Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Dans le cadre du projet européen MODENA (*Modelling Nanomaterial Toxicity*), un groupe d'experts s'est réuni en mai 2015 pour analyser la littérature toxicologique et épidémiologique consacrée aux particules ultrafines d'une part et aux nanoparticules manufacturées d'autre part, afin de créer des ponts entre ces deux champs de recherche.

De taille nanométrique (diamètre < 100 nm), les particules ultrafines (PUF), sont l'un des composants du mélange complexe de la pollution atmosphérique, formée de matière particulaire en suspension (PM) et de polluants gazeux. Elles sont principalement dérivées de la combustion (par condensation de vapeurs chaudes ou nucléation lors de leur refroidissement) et constituées d'un noyau de carbone élémentaire portant généralement une fraction minérale et une autre organique. Leur composition chimique, leur morphologie, leur distribution de taille et leur concentration atmosphérique admettent de larges variations spatio-temporelles (les niveaux « de fond » sont compris entre 500 et 10 000 particules/cm^3 en zone rurale contre 7 500 à 25 000 en zone urbaine).

Les nanomatériaux manufacturés (NM) présentent également une grande variété de composition, de morphologie et de taille, mais ils sont issus de procédés radicalement différents de ceux des PUF d'origine naturelle.

En quoi les connaissances relatives à la toxicité d'un type de « nano » peuvent-elles servir à progresser dans la compréhension de la toxicité de l'autre ? Dans le but de répondre à cette question, un groupe d'experts a passé en revue une importante somme de publications. En 19 « leçons » tirées de leur analyse, ils montrent comment ces deux champs de la toxicologie des particules peuvent réciproquement s'alimenter pour faciliter leur essor simultané.



EFFETS SANITAIRES DES NANOMATÉRIAUX : APPORTS DES ÉTUDES SUR LES PM

L'hypothèse que la fraction ultrafine des PM, qui contribue peu à leur masse totale mais pénètre profondément dans l'appareil respiratoire, joue un rôle important dans les effets sanitaires de la pollution atmosphérique, a été formulée au milieu des années 1990 puis rapidement étayée par diverses études expérimentales et épidémiologiques. La démonstration épidémiologique de l'implication des PUF est toutefois compliquée par la difficulté de mesurer l'exposition à ces particules dont les concentrations massiques ne sont pas surveillées en routine ni réglementées, contrairement aux particules grossières ($PM_{2,5-10}$) et fines ($PM_{2,5}$). Très peu d'études ont inclus la variable « PUF » en tant que telle, l'exposition étant généralement approchée par la concentration en nombre des particules. Alors que l'épidémiologie soutient la toxicité des PM de manière générale pour les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et neurologique, ainsi que des effets sur la grossesse, les preuves directes d'une implication des PUF se limitent encore à la sphère cardiovasculaire. Les mécanismes pouvant expliquer des effets systémiques à partir de la déposition alvéolaire des PUF sont partiellement décrits, incluant le passage à travers la fine paroi alvéolo-capillaire de médiateurs inflammatoires ou des particules elles-mêmes, cette translocation pouvant secondairement affecter différents organes (cœur, cerveau, foie, etc.).

Contrastant avec la richesse des travaux sur les effets sanitaires des PM, les données épidémiologiques et cliniques sur les effets de l'exposition à des NM sont encore pauvres. Quelques études chez des sujets professionnellement exposés sont disponibles. Elles ont généralement inclus un petit nombre de participants, les informations relatives à l'exposition sont grossières et seuls des effets à très court terme ont été examinés. Considérant que les propriétés physico-chimiques des NM et des PUF se recouvrent, ainsi que la proximité de leurs actions biologiques dans des modèles *in vitro* et leur capacité commune à entraîner un stress oxydant et une inflammation, la recherche sur les effets sanitaires des NM peut être orientée par les connaissances acquises pour les PM. Pour rester dans la sphère cardiovasculaire, l'établissement de critères de jugement pourrait ainsi s'appuyer sur la liste des perturbations physiologiques (augmentation de la pression artérielle, des facteurs de coagulation, activation plaquettaire, dysfonction vasomotrice, réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque, etc.) et des événements pathologiques (ischémie myocardique, arythmie, thrombose, etc.) dont le lien avec l'exposition aux particules a été rapporté.

LEÇONS DE LA NANOTOXICOLOGIE APPLICABLES AUX PM

Alors que la caractérisation des PM repose historiquement sur des paramètres de masse, de taille, de distribution de taille et de composition chimique, celle des matériaux délibérément fabriqués à une nano-échelle dans des buts spécifiques est inhérente à leur conception.

Motivée par le souci d'identifier les caractéristiques physico-chimiques des NM qui pourraient être responsables d'effets sanitaires adverses, la nanotoxicologie a progressé parallèlement aux développements en nanotechnologie. Une liste de propriétés physiques (taille, forme, surface spécifique, etc.) et chimiques (composition, structure cristalline, revêtement de surface, fonctionnalisation, charge, etc.) susceptibles d'influencer le potentiel toxique des NM a été rapidement établie. Des procédures et des moyens techniques ont été développés (et continuent de l'être) pour étudier les comportements de dispersion, d'agglomération, d'agrégation et de dissolution des NM dans différents milieux environnementaux et biologiques, ainsi que ce qui détermine leur réactivité et leur biopersistance. Le transfert de ces connaissances au champ de la recherche sur les PM peut accélérer la compréhension de ce qui conditionne leur nocivité et l'identification de sources responsables d'effets sanitaires devant faire l'objet d'un contrôle. Tenant compte des voies de pénétration dans l'organisme communes aux PUF et aux NM, des études d'inhalation parallèles réalisées selon un même protocole, permettraient de comparer directement la déposition des deux types de particules ainsi que leurs interactions avec le surfactant pulmonaire, première matrice biologique rencontrée, qui peuvent conditionner leur toxicité d'aval.

Plusieurs obstacles à ce transfert de connaissances doivent néanmoins être levés, le principal étant le manque de disponibilité des PM pour leur utilisation dans des études toxicologiques (et l'altération de leur état lors de leur extraction des supports de collecte), alors que les NM peuvent être synthétisés sous une large gamme de caractéristiques physico-chimiques pour une analyse toxicologique plus systématique.

COMMENTAIRE

Cet article est une synthèse rédigée par un groupe d'experts, jadis (ou toujours) travaillant sur les particules aériennes (PM) et maintenant sur les nanomatériaux manufacturés (NM). La structuration de l'article est intéressante. Effectivement, il fait une analyse de la littérature et dégage 19 « leçons clés » permettant d'améliorer les échanges entre les deux domaines. La nanotoxicologie est une science malgré tout nouvelle, puisque née dans les années 2000 : on peut dire qu'elle sort à peine de l'enfance. Aussi, elle gagne beaucoup à « grandir » en prenant pour exemple ce qui s'est fait dans un domaine connexe qui est le travail sur les particules fines présentes dans l'atmosphère. On a de ce côté un large corpus de données épidémiologiques démontrant des effets adverses chez l'Homme, alors que l'on n'a quasiment rien du côté des NM. De l'autre, les dix dernières années ont vu le développement de nombreuses techniques pour caractériser les NM. À ce jour, plus de 50 (!) descripteurs ont été identifiés afin de mieux les décrire. Il s'agit des paramètres classiques de taille, forme, charge de surface, mais aussi de surface spécifique, composition chimique, état d'agglomération, porosité, conductivité…

Un des soucis pour la mise en évidence du danger posé par les NM est que ces dernières peuvent avoir des interactions avec les tests utilisés classiquement, du fait de leurs propriétés physico-chimiques nouvelles. Aussi a-t-on assisté à une refonte des tests de toxicité et, plus généralement, au développement de techniques *in vitro*, alternatives à l'expérimentation animale, permettant de mieux étudier les mécanismes de toxicité. Les programmes de recherche en cours dans le domaine essaient d'identifier les *minimum/molecular initiating events*, c'est-à-dire la résultante du premier contact NM/vivant qui va déclencher le *key event*, que l'on pourrait définir comme la cause de la toxicité au niveau cellulaire (stress oxydant, inflammation, phagocytose frustrée, etc.). Ceci permet de mieux comprendre la survenue des *adverse outcome pathways* (cancer par exemple). Ces récentes évolutions technologiques et conceptuelles vont donc également servir à mieux comprendre la mécanistique des effets adverses des PM, mais aussi, plus généralement, ces évolutions sont applicables à toutes les études de toxicité.

Olivier Joubert

Publication analysée : Stone V[1], Miller MR, Clift MJ, *et al*. Nanomaterials *vs*ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowedge. *Environ Health Perspect* 2016 Nov 4. [Epub ahead of print].

doi.org/10.1289/EHP424

[1] Institute of Biological Chemistry, Biophysics and Bioengineering, Heriot-Watt University, Edimbourg, Écosse, Royaume-Uni.

POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX ET SANTÉ DE L'ENFANT : APPORTS DES RÉCENTES PUBLICATIONS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

S'appuyant sur des études épidémiologiques, des revues et des méta-analyses récentes, cet article dresse un panorama des connaissances relatives aux effets d'expositions pré- et postnatales diverses sur la santé des enfants. La littérature s'étoffant, le nombre des associations pour lesquelles le niveau de preuve est bon ou assez bon s'accroit. Parmi les efforts de recherche nécessaires, la priorité est de prolonger le suivi des cohortes de naissances pour évaluer l'impact à l'âge adulte des perturbations du développement induites par des expositions précoces.

La vulnérabilité particulière des fœtus et des enfants aux stresseurs environnementaux est reconnue depuis longtemps, et les travaux se multiplient pour valider le concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD) selon lequel des expositions précoces favorisent la survenue ultérieure de diverses maladies chroniques (cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, neurologiques, etc.).

La littérature épidémiologique consacrée aux effets sanitaires d'expositions pré- et postnatales s'est considérablement enrichie sur la période récente. Cet article en fait la synthèse pour une sélection de substances ubiquitaires : les polluants atmosphériques, les métaux lourds (plomb, mercure, cadmium et arsenic), les composés organochlorés (polychlorobiphényles [PCB], dichlorodiphényl-trichloroéthane/dichloroéthylène [DDT et DDE], hexachlorobenzène [HCB] et dioxines), les composés perfluoroalkylés (PFAS), les polybromodiphényléthers (PBDE), les pesticides actuels (en particulier organophosphorés), les phtalates et le bisphénol A (BPA). Les auteurs se sont focalisés sur quatre types d'effets pouvant avoir de sérieuses conséquences à l'âge adulte : des effets obstétricaux (altération de la croissance fœtale et prématurité), neurodéveloppementaux (sur la cognition et le comportement, incluant diminution du quotient intellectuel, troubles du spectre autistique et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité [TDAH]), des effets respiratoires et immunitaires (infections, réduction de la capacité pulmonaire, asthme, allergies, diminution de la réponse vaccinale), et enfin des effets sur la croissance pondérale (accélération, obésité et altérations cardiovasculaires et métaboliques associées).

Les revues de la littérature et les méta-analyses internationales publiées entre 2010 et 2015 ont été privilégiées. Lorsque ces sources étaient inexistantes ou insuffisantes, les auteurs ont recherché des articles originaux (études transversales, cas-témoins ou prospectives publiées en langue anglaise depuis 2010). Pour chaque combinaison exposition-effet, le niveau de preuve a été évalué (bon, modéré, insuffisant ou nul) sur la base de l'abondance et de la cohérence de la littérature.

VUE D'ENSEMBLE

Les publications passées en revue confirment l'existence d'associations auparavant mises en évidence entre la croissance fœtale et l'exposition à la pollution de l'air ou aux PCB, ainsi qu'entre la pollution atmosphérique et les pathologies respiratoires et allergiques. Elles renforcent également les preuves des effets neurotoxiques du plomb et du méthylmercure, ainsi que des PCB et des pesticides organophosphorés.

Un rôle potentiel de plusieurs contaminants environnementaux (plomb, PCB, polluants atmosphériques) dans l'autisme et le TDAH émerge de la littérature récente. Elle permet également d'attribuer un niveau de preuve modéré pour les effets respiratoires et immunitaires de l'exposition à des composés organochlorés (DDE et PCB), pour l'association entre l'exposition au DDE et le risque d'obésité, les effets neurodéveloppementaux des PBDE, et les effets de l'exposition à l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) sur la croissance fœtale. Pour d'autres substances faisant l'objet de préoccupations émergentes (phtalates et BPA en particulier), les études sont rares, très hétérogènes, et les preuves d'effets sanitaires sont jugées insuffisantes.

FORCES ET FAIBLESSES DE LA LITTÉRATURE EXAMINÉE

Les auteurs relèvent l'utilisation croissante de biomarqueurs pour évaluer l'exposition, ce qui peut être considéré comme un grand progrès par rapport à l'application d'autres méthodes (questionnaires notamment). Toutefois, si pour les polluants organiques persistants une seule détermination fournit une bonne indication de l'exposition à long terme et peut permettre d'établir la relation dose-réponse, la pertinence des biomarqueurs est limitée pour des substances à demi-vies brèves comme les phtalates, le BPA et les pesticides actuels, pour lesquels une mesure ponctuelle ne permet d'estimer que l'exposition très récente. L'interprétation de données de biosurveillance nécessite par ailleurs de tenir compte de l'influence possible de paramètres physiologiques et pharmacocinétiques. Les concentrations des biomarqueurs peuvent par exemple dépendre du débit urinaire, du taux de filtration glomérulaire ou de la prise de poids pendant la grossesse.

Quelques études très récentes utilisant de nouvelles techniques d'analyses statistiques ont examiné les effets de l'exposition conjointe à plusieurs substances, ce qui constitue une avancée notable par rapport aux approches mono-polluant traditionnelles qui ne reflètent pas la réalité de l'exposition à un mélange chimique complexe. Partageant des sources et/ou voies d'exposition communes, les substances mesurées dans l'organisme peuvent être étroitement corrélées au sein d'une même famille (comme pour les congénères PCB), mais aussi entre classes chimiques (PCB, PBDE, PFAS et phtalates, par exemple), ce qui complique l'identification du ou des responsable(s) d'un effet. Des progrès sont nécessaires pour relever ce défi et considérer plus largement les effets d'expositions multiples accumulées au cours de l'existence en référence au concept d'exposome. Le suivi des cohortes de naissances doit être prolongé pour examiner l'impact sanitaire à l'âge adulte des altérations du développement dues à des expositions précoces et pour en mesurer le fardeau économique, au-delà des récentes estimations publiées pour les perturbateurs endocriniens et la pollution atmosphérique. Considérant que l'exposition à un agent donné peut produire des effets dans plusieurs sphères, les chercheurs doivent s'efforcer d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des maladies et des mécanismes d'action sous-jacents.

Les auteurs soulignent enfin que la majorité des nouvelles études disponibles ne concernent pas des situations d'exposition exceptionnelles, mais rapportent au contraire des résultats pour des niveaux d'exposition banals dans la population générale. Même si de nombreuses incertitudes demeurent, le corpus existant suggère, d'une manière générale, que le niveau de protection actuel des femmes enceintes et des jeunes enfants est insuffisant.

COMMENTAIRE

Le paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (acronyme anglais : DOHaD) ne peut plus être considéré comme une simple hypothèse de recherche. Les progrès rapides de l'épigénétique lui apportent des fondements mécanistiques très prometteurs. Et l'accumulation d'observations épidémiologiques robustes augmente régulièrement le niveau de preuve : l'exposition pendant les 1 000 premiers jours de la vie humaine aux substances chimiques ordinaires aux doses habituellement rencontrées dans l'air, l'eau, les aliments et les biens de consommation, perturbe le processus de développement de l'individu avec des conséquences de santé pour la vie entière.

Cet article fait la synthèse des résultats des recherches épidémiologiques les plus récentes et les plus solides sur les effets pathologiques chez l'enfant de l'exposition péri-natale à un large panel de substances chimiques appartenant à des groupes de toxicité différents. La discussion et la conclusion s'adressent aux chercheurs du domaine. Bien sûr les lacunes de connaissance sur les effets des mélanges sont soulignés. Diverses autres perspectives de recherche sont dégagées. Par exemple, quand une exposition à une substance chimique est associée à plus d'un domaine de pathologie de l'enfant, des efforts doivent être faits pour comprendre les mécanismes physiopathologiques communs sous-jacents. Ou encore, comme l'essentiel de la preuve d'un lien entre exposition précoce aux substances chimiques et santé de l'enfant provient d'études prospectives de cohorte recrutée à la naissance, il est important que les études futures harmonisent les méthodes de mesure des expositions et d'évaluation des effets de santé pour permettre l'agrégation des observations et leur exploitation commune, démarche plus puissante que la méta-analyse d'études parfois difficilement comparables.

En ce qui concerne les effets de santé chez l'adulte, les auteurs font remarquer que le niveau de preuve d'une association entre l'exposition précoce aux substances chimiques et l'apparition de maladies chroniques non transmissibles est actuellement plus faible que pour l'enfant. Pour y remédier, il faudrait que les cohortes de grossesse ou de naissance puissent être suivies assez longtemps pour que leurs participants atteignent l'âge adulte, ce qui est encore rare en raison des gros moyens financiers nécessaires.

Mais les auteurs limitent leur propos au champ de la recherche. Pour eux « *le corpus de connaissances existant suggère, même si de nombreuses incertitudes demeurent, que le niveau de protection actuel des femmes enceintes et des jeunes enfants est insuffisant* », et ce constat sert à justifier le surcroit nécessaire d'effort de recherche.

Ces auteurs ne font pas le pas d'inciter les pouvoirs publics à mettre en place sans attendre des mesures de prévention précoce. Or, comme le rappellent les présidents de la Société française (SF)-DOHaD en citant dans un éditorial [1] une philosophe et psychiatre qui s'exprimait dans le journal *Le Monde*, Anne Fargot-Larjeault, « *les chercheurs ont une obligation* (…) *d'informer leurs concitoyens quand ils jugent qu'on a passé le seuil au-delà duquel douter de la réalité du risque devient moins raisonnable que de le prendre au sérieux. Il revient ensuite aux décideurs de prendre leurs responsabilités* ». Cette société savante milite pour une politique de prévention précoce des maladies chroniques non transmissibles fondée sur la preuve scientifique : agir sur les styles de vie des jeunes adultes en âge de procréer, des mères pendant la grossesse, et au cours de la toute première enfance, plutôt qu'agir sur les comportements des adultes, souvent déjà atteints. Des associations citoyennes et professionnelles comme Le grand forum des tout-petits ou APPIC-Santé (Agir Partager Prévenir Intervenir Convaincre, qui a pour objet de favoriser l'adoption d'une démarche citoyenne pour des pratiques professionnelles durables afin de redonner confiance aux consommateurs et de promouvoir des comportements favorables pour la santé) y travaillent déjà : la première a produit en 2014 un manifeste pour les 1 000 premiers jours de la vie, et en 2016, 28 suggestions d'actions dans le cadre du Plan National Nutrition Santé n°4 ; la seconde lance en 2017 avec l'appui de la première une action expérimentale pilote d'éducation pour la santé destinée aux pharmaciens pour qu'ils deviennent des relais de sensibilisation auprès des futurs ou jeunes parents fréquentant leurs officines.*Jean Lesne*

Publication analysée : **Vrijheid M[1], Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health - A review of recent concerns.** ***Int J Hyg Environ Health*** **2016; 219: 331-49.**

doi: 10.1016/j.ijheh.2016.05.001

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

RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET SANITAIRES LIÉS AUX RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Yves Lévi

Université Paris Sud, Université Paris Saclay, UMR 8079 Écologie systématique évolution, CNRS, AgroParisTech, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, France

La préoccupation envers les résidus de médicaments dans l'environnement est toujours un sujet d'actualité sur tous les continents et le risque environnemental est significatif pour certaines molécules et certains organismes, lorsque le risque sanitaire est, au regard de la connaissance, estimé faible ou négligeable.

La préoccupation mondiale envers les résidus de médicaments (RdM) dans l'environnement est toujours aussi prégnante. Les études récentes confirment, sur tous les continents, une large contamination des milieux (eaux, sols irrigués par des eaux usées) et une démonstration des risques environnementaux. La plupart d'entre elles précisent toutefois que les conclusions dépendent des situations et des niveaux de sensibilité des sujets et que études complémentaires restent nécessaires. Les risques sanitaires sont encore estimés faibles ou négligeables.

En septembre 2016, s'est tenue à Paris la première conférence internationale sur l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés aux RdM (ICRAPHE – *International conference on risk assessment of pharmaceuticals in the environment*). Organisé par l'Académie nationale de pharmacie, sous l'égide des ministères en charge de l'environnement et de la santé, elle a permis la synthèse des connaissances sur la capacité internationale des agences et des équipes de recherche à définir et quantifier les risques. Il s'agit notamment d'orienter les investissements à réaliser dans l'optimisation des usines d'assainissement des eaux usées et de production d'eau potable. Sont en jeu également les stratégies à adopter pour la surveillance et la restauration de la qualité des milieux aquatiques et pour l'utilisation des eaux usées traitées en usages agricoles ou urbains.

La démonstration a été faite sur tous les continents que « des » RdM étaient présents dans les eaux usées, des ressources en eaux, des eaux continentales et certaines eaux potables. J'invite le lecteur à se reporter au numéro spécial de la revue *Environnement Risques et Santé,* publié en 2018, décrivant très largement ce sujet.

Pour simplifier à l'extrême, les principales conclusions de la conférence ICRAPHE peuvent être que :

- la présence des RdM dans l'environnement n'est plus contestable ;
- des outils analytiques très performants existent mais les métabolites pertinents ne sont que trop peu étudiés ;
- les concentrations sont très faibles mais les expositions sont chroniques et concomitantes aux très nombreux autres polluants biologiquement actifs ;
- la large variété des effets (antibiotiques, anti-inflammatoires, psychoactifs, hypolipémiants, etc.) rend, par définition, impossible le développement d'un test biologique unique et même relativement illusoire une batterie judicieuse d'essais pour la surveillance de la qualité des milieux et de l'eau potable ;

- la réglementation européenne d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usages humain ou vétérinaire, qui intègre un volet d'étude du risque environnemental, offre des éléments de conclusion mais ils sont encore insuffisants ;
- des freins empêchent l'accès libre aux données disponibles permettant l'évaluation des risques et celles sur les masses commercialisées de médicaments par zones géographiques (disponibles mais payantes à des prix que les laboratoires de recherche ne peuvent se permettre, clauses de confidentialité, blocages ou ralentissements des accès aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché…) ;
- des risques écotoxiques significatifs ont été mis en évidence pour certaines molécules et certaines espèces. Les tentatives d'estimation de risques sanitaires, en particulier via l'eau de boisson, ont conclu à des risques négligeables au moins dans les pays disposant d'unités de potabilisation fiables.

Sous le titre *Strategic approach to pharmaceuticals in the environment*, la Commission européenne (CE) souhaite améliorer l'évaluation des risques environnementaux avant la mise sur le marché des médicaments. La feuille de route est intitulée « approche stratégique envers les médicaments dans l'environnement » [1]. La CE veut identifier les manques de connaissance, les combler et éviter les risques environnementaux et sanitaires via les contaminations environnementales, sans pour autant mettre de freins à l'innovation et risquer des effets pouvant perturber le développement de nouvelles thérapeutiques et donc la santé publique. Une consultation publique qui s'est achevée très récemment (mars 2018) demandait d'exprimer les niveaux d'inquiétudes au regard de cette thématique et a mis l'accent sur le problème général de l'antibiorésistance et son éventuelle relation avec la contamination de l'environnement par des antibiotiques.

La Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA) a développé l'action *Eco-Pharmaco-Stewardship* qui propose un programme selon trois « piliers » [2] :

- identifier les risques environnementaux pour les principes actifs de médicaments existants et les nouveaux avec des stratégies intelligentes et ciblées : il s'agirait d'un partenariat entre la CE et les industries du secteur pour identifier les priorités et progresser dans la connaissance ;
- mieux gérer les effluents (eaux usées principalement) des usines de production de médicaments par des échanges d'informations entre les sites industriels dans le monde ;
- affiner l'évaluation des risques environnementaux du dossier d'AMM pour qu'elle soit toujours optimale et adaptée. En particulier, ajuster les prévisions d'exposition pour refléter au mieux la réalité et reconsidérer les profils d'effets en fonction des résultats des études de laboratoire et de terrain jugées fiables.

En novembre 2017, 20 organisations ont signé, sous la houlette du groupe « Health Care Without Harm », une déclaration exprimant de graves préoccupations à propos des risques que font courir les RdM dans l'environnement pour les citoyens, leurs communautés et l'environnement, dans l'Union européenne. Cette déclaration est intervenue pendant la semaine mondiale de préoccupation envers les antibiotiques [3].

Les résultats d'une importante étude sur les résidus de médicaments dans la mer Baltique ont été publiés sous l'égide de l'UNESCO [4]. Les principales recommandations sont de :

- développer les recherches sur le devenir des métabolites ;
- augmenter le nombre de données sur les niveaux de contamination des milieux aquatiques locaux mais aussi des boues de stations d'assainissement et des sols, notamment envers des molécules très utilisées ;
- mieux connaître les données de consommation et combler le manque de données sur les usages de médicaments vétérinaires.

Des méthodes analytiques avec une meilleure résolution sont nécessaires ainsi que des études sur les impacts sur l'écosystème (milieux aquatiques, persistance, bioaccumulation, etc.). L'impact sur la chaîne alimentaire est d'intérêt majeur et nécessite des études interdisciplinaires. L'UNESCO recommande également que des mesures de gestion soient prises à tous les niveaux du cycle de vie des médicaments pour réduire les émissions dans l'environnement. Il importe de développer les traitements supplémentaires pour mieux épurer les eaux usées et il est même suggéré de développer de l'oxydation, de l'adsorption et de la filtration en amont des rejets, c'est-à-dire au niveau des hôpitaux et des usines de production de médicaments.

Le besoin de politiques et de programmes d'éducation des prescripteurs et des « consommateurs » est affirmé pour réduire les rejets et notamment en gérant mieux la récupération des médicaments non utilisés.

Parmi les publications scientifiques traitant des risques, l'année 2017 a vu paraître de nombreux nouveaux résultats d'analyses confirmant la présence endémique de RdM dans les milieux aquatiques sur de nombreux continents mais très peu de données sur des eaux de consommation. Beaucoup de ces résultats sur les milieux proviennent de Chine où les équipes de recherche se préoccupent de plus en plus de cette problématique. Toutefois, seule l'analyse des risques environnementaux progresse.

Des effets écotoxiques significatifs sont mesurés ou estimés pour certaines molécules sur certaines espèces à des concentrations environnementales.

L'absence d'additivité des effets pour des mélanges de caféine, ibuprofen et carbamazépine à des doses environnementales est observée par Aguirre Martinez *et al.* [5] en se gardant toutefois de généraliser ce type de conclusion. Les psychotropes sont particulièrement étudiés. La mianserine (antidépresseur) perturbe certaines fonctions métaboliques d'embryons de poisson [6]. De très faibles concentrations de risperidone (antipsychotique) (3 à 30 ng/L) augmentent la mortalité et perturbent le comportement de larves de poisson zèbre [7]. Peters *et al.* [8] observent une augmentation de vulnérabilité par modifications de comportements de crabes face à leurs prédateurs lorsqu'ils sont exposés pendant 60 jours à des concentrations de 3 à 30 ng/L de fluoxetine (antidépresseur). Au Portugal, Silva *et al.* [9] observent 70 % des moules contaminées par 1 ou jusqu'à 7 molécules de psychotropes. La norfluoxetine était la plus fréquente et le calcul réalisé montre une absence de risque pour les « consommateurs » locaux et européens.

Grabicova *et al.* [10] montrent que 4 psychoactifs sur les 11 étudiés sont bioaccumulés chez des poissons. L'accumulation d'autres molécules dans les organismes a été observée sur des oiseaux consommant des poissons sans que le risque soit considéré comme significatif pour ces oiseaux [11]. Il en est de même dans des tomates sur plants irrigués avec des eaux usées à Chypre [12].

L'antibiorésistance et son possible rapport avec les rejets d'antibiotiques (AB) sont également des sujets d'actualité. Des concentrations de plus de 10 mg/L en macrolides ont été observées dans une rivière en Croatie en aval des rejets d'une industrie pharmaceutique et les auteurs concluent à un risque pour la faune [13]. Cent tonnes d'AB seraient rejetés par la grande agglomération de Pékin en 2013 et l'analyse de risques fait apparaître la hiérarchisation suivante pour la situation locale : fluoroquinolones > macrolides > tétracyclines > sulfonamides [14].

Les analyses globales de risques réalisées reposent sur la comparaison des concentrations mesurées dans les eaux et les concentrations prédites sans effets mais, selon les sites et les modèles biologiques utilisés, les résultats sont contradictoires. Les évaluations qui sont faites dans le dossier d'AMM se basent en partie sur une formule globale de concentrations prédites dans l'environnement qui est contestée [15]. De possibles impacts sont révélés pour le gemfibrozil, l'ibuprofène et l'ofloxacine aux concentrations mesurées dans les eaux de l'île des Grandes Canaries par des effets sur algues, daphnies et poissons [16]. L'étude de 78 RdM conduit Biel Maeso *et al.* à conclure à l'absence de risque environnemental significatif dans le golfe de Cadiz [17].

Ortiz de Garcia *et al.* sur la base de 27 molécules étudiées en Espagne concluent que le risque environnemental est bien supérieur au possible risque sanitaire et confirment une fois encore des représentant de classes de molécules prioritaires (hormones, antidépresseurs, antibiotiques, bétabloquants, hypolipémiants) [18].

Par ailleurs, l'augmentation des périodes de sécheresse et d'étiage des cours d'eaux inquiète en raison des concentrations supérieures en polluants, et l'attention est également portée sur le manque de connaissance des métabolites pertinents qui peuvent être plus actifs que la molécule mère [19].

Chaque année, le sujet des risques liés aux résidus de médicaments augmente son importance avec la révélation de nouveaux contaminants et de nouveaux effets sur le biote à faibles doses et il reste encore tant de choses à découvrir sur les métabolites de médicaments, sur les bilans de masse au sein de stations d'épuration des eaux usées, sur les effets des mélanges avec les autres polluants…

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

Références

1. CE Strategic approach to pharmaceuticals in the environment, *Ares* 2017 ; 2210630. https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-2210630_fr
2. EFPIA, Pharmaceuticals in the Environment, 2018. https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/pharmaceuticals-in-the-environment-pi
3. HCWH. 20 Organisations sign declaration expressing serious concern about pharmaceuticals in the environment in the EU, 2017. https://noharm-europe.org/articles/press-release/europe/20-organisations-sign-declaration-expressing-serious-concern-about
4. UNESCO. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region, 2017. www.helcom.fi/Lists/Publications/BSEP149.pdf
5. Aguirre Martinez GV, Reinardy HC, Martín-Díaz ML. Henry TB. Response of gene expression in zebrafish exposed to pharmaceutical mixtures : Implications for environmental risk. *Ecotox Environm Safety* 2017 ; 142 : 471-9.
6. Yang M, Liu S, Hu L, Zhan J, Lei P, Wu M. Effects of the antidepressant, mianserin, on early development of fish embryos at low environmentally relevant concentrations. *Ecotox Environm Safety* 2018 ; 150 : 144-51.
7. Kalichak F, Idalencio R, Santos da Rosa JG, Helena H, *et al.* Psychotropic in the environment : risperidone residues affect the behavior of fish larvae. *Scient Reports* 2017 ; 7 : 14121.
8. Peters JR, Granek EF, de Rivera CE, Rollins M. Prozac in the water : Chronic fluoxetine exposure and predation risk interact to shape behaviors in an estuarine crab. *Ecol Evol* 2017 ; 7 : 9151-61.
9. Silva LJG, Pereira AMPT, Rodrigues H, Meisel LM, Lino CM, Pena A. SSRIs antidepressants in marine mussels from Atlantic coastal areas and human risk assessment. *Sci Tot Environm* 2017 ; 603-4 : 118-25.
10. Grabicova K, Grabic R, Fedorova G, Fick J, Cerveny D, *et al.* Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Res* 2017 ; 124 : 654-62.
11. Bean TG, Rattner BA, Lazarus RS, Day DD, Burket SR, *et al.* Pharmaceuticals in water, fish and osprey nestlings in Delaware river and bay. *Environm Pollut* 2018 ; 232 : 533-45.
12. Christou A, Karaolia P, Hapeshi E, Michael C, Fatta-Kassinos D. Long-term wastewater irrigation of vegetables in real agricultural systems: Concentration of pharmaceuticals in soil, uptake and bioaccumulation in tomato fruits and human health risk assessment. *Water Res* 2017 ; 109 : 24-34.
13. Bielen A, Simatovic A, Kosic-Vuksic J, Senta I, *et al.* Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. *Water Res* 2017 ; 126 : 79-87.
14. Chen H, Jing L, Teng Y, Wang J. Multimedia fate modeling and risk assessment of antibiotics in a waterscarce. *Megacity J Hazard Mat* 2018 ; 348 : 7583.

15. Burns EE, Thomas-Oates J, Kolpin DW, Furlong ET, Boxall ABA. Are exposure predictions, used for the prioritization of pharmaceuticals in the environment, fit for purpose? *Environm Toxicol Chem* 2017 ; 36 : 2823-32.
16. Afonso-Olivares C, Sosa-Ferrera Z, Santana-Rodríguez JJ. Occurrence and environmental impact of pharmaceutical residues from conventional and natural wastewater treatment plants in Gran Canaria (Spain). *Sci Tot Environm* 2017 ; 599-600 : 934-43.
17. Biel-Maeso M, Baena-Nogueras RM, Corada-Fernández C, Lara-Martín PA. Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain). *Sci Tot Environm* 2018 ; 612 : 649-59.
18. Ortiz de García S, García-Encina PA, Irusta-Mata R. The potential ecotoxicological impact of pharmaceutical and personal care products on humans and freshwater, based on USEtox™ characterization factors. A Spanish case study of toxicity impact scores. *Sci Tot Environm* 2017 ; 609 : 429-45.
19. Han EJ, Lee DS. Significance of metabolites in the environmental risk assessment of pharmaceuticals consumed by human. *Sci Tot Environm* 2017 ; 592 : 600-7.

MORTALITÉ DANS UNE COMMUNAUTÉ ITALIENNE ALIMENTÉE PAR UNE EAU RICHE EN SÉLÉNIUM INORGANIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Appuyée sur une situation d'exposition environnementale historique, cette estimation de l'impact sur la mortalité de la consommation d'une eau riche en sélénium comble un manque de connaissances en la matière. L'exposition pourrait augmenter le risque de certaines localisations de cancer et maladies neurodégénératives, ce qui nécessite confirmation.

Le sélénium fait partie de ces éléments traces métalliques essentiels pour divers processus biologiques, devenant toxiques au delà d'un certain seuil. Sa concentration dans l'eau destinée à la consommation humaine ne doit pas dépasser la valeur réglementaire de 10 µg/L. La pertinence de ce seuil est discutée devant les résultats d'études de laboratoire montrant que les espèces inorganiques (comme le séléniate hexavalent prédominant dans l'eau) sont plus toxiques que le sélénium organique présent dans les aliments. Les effets sanitaires du sélénium dans l'eau de boisson ont toutefois été très peu étudiés. D'où l'intérêt de ce travail tirant profit d'une « expérimentation naturelle » ayant eu lieu entre 1974 et 1985 dans la municipalité de Reggio d'Emilie (nord de l'Italie), où, suite à des difficultés techniques, le quartier de Rivalta n'a pu être alimenté par la source d'eau habituelle du territoire communal, pauvre en sélénium (0,6 µg/L). Le taux de sélénium dans l'eau alors distribuée aux habitants de Rivalta, qui provenait de deux nappes souterraines dans un sol naturellement riche en cet élément, était en moyenne de 8 µg/L, avec certaines déterminations frôlant la limite réglementaire.



COHORTES COMPARÉES

Les auteurs ont utilisé les données du registre municipal, informatisées à partir du 1er décembre 1980, pour constituer deux groupes de sujets ayant continuellement résidé à Rivalta (n = 5 182) ou sur le reste du territoire de Reggio d'Emilie (n = 110 048) jusqu'au 31 décembre 1985, formant respectivement les cohortes exposées et non exposées à une eau riche en sélénium durant les années 1981 à 1985. La base de données de la société distributrice d'eau potable a été consultée pour vérifier leur statut de consommateur d'eau du robinet et pour retrouver les détenteurs d'un contrat d'approvisionnement à la même adresse depuis le 31 décembre 1974, afin de constituer une sous-cohorte de sujets durablement exposés (période 1975-1985 : n = 2 065) et son groupe de référence (n = 95 715).

Les groupes ainsi formés au sein d'une population stable et homogène en termes de pays de naissance (Italie pour 99 % des sujets), d'origine ethnique, de religion et de mode de vie (incluant une très faible consommation d'eau embouteillée), présentaient des caractéristiques socio-démographiques comparables (répartition sexe-âge, niveau d'études atteint et catégories professionnelles). Par ailleurs, hormis pour la concentration de sélénium, l'eau distribuée à Rivalta était comparable à celle alimentant le reste du territoire communal

en termes de qualité au regard des normes en vigueur, ainsi que de composition chimique pour les paramètres surveillés en routine. Des investigations complémentaires menées au cours des années 1990 n'ont pas montré un niveau de radon particulièrement élevé dans les deux sources d'eau souterraines qui avaient servi à alimenter Rivalta.

MORTALITÉ GÉNÉRALE ET DE CAUSES SPÉCIFIQUES

Le registre municipal a été utilisé pour identifier les décès survenus entre 1986 et 2012 et leurs causes principales (mentionnées sur les certificats de décès), qui ont été codées selon la dixième version de la Classification internationale des maladies (CIM-10). Les auteurs se sont en particulier intéressés aux différents types de cancers dont la relation avec l'exposition au sélénium avait préalablement été examinée, dans le cadre d'études observationnelles (avec mesure du sélénium dans des échantillons biologiques et/ou environnementaux) ou d'intervention (essais contrôlés randomisés visant à déterminer l'intérêt de compléments alimentaires). Sur la base de cette littérature hétérogène (associations tantôt positives, tantôt négatives ou nulles) et des données d'études expérimentales, les auteurs ont également inclus les décès de causes cardiovasculaires (dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) et dus à des maladies neurodégénératives (dont maladie de Parkinson et sclérose latérale amyotrophique [SLA d'évolution rapide pour laquelle la mortalité est un meilleur indicateur de l'incidence]).

La comparaison des taux de mortalité standardisés sur l'âge (groupes de dix ans) et la période calendaire (intervalles de cinq ans) indique que l'exposition au sélénium n'influence pas la mortalité toutes causes, par cancer (en général) ou de cause cardiovasculaire. Une surmortalité par maladie neurodégénérative est mise en évidence dans la cohorte exposée à long terme, mais le nombre de cas était faible (risque relatif[RR] égal à 2,79 [IC_{95} = 1,01-7,67] pour la SLA et à 2,47 [1,15-5,28] pour la maladie de Parkinson). Les analyses par type de cancer montrent un excès de mortalité par myélome multiple (RR = 2,24 [1,05-4,78]) avec une différence selon le sexe (RR = 2,77 [1,12-6,82] chez les femmes *versus* 1,53 [0,36-6,25] chez les hommes). En revanche, l'excès de risque de mélanome, qui n'était pas statistiquement significatif dans la population des deux sexes (RR = 2,30 [0,84-6,29]), le devient dans la population masculine (RR = 3,58 [1,10-11,63]). Il en est de même pour les décès dus à un cancer du rein (RR = 1,56 [0,77-3,16] dans la population générale, et 2,30 [1,07-4,93] chez les hommes). Par ailleurs le risque de décès par cancer de la bouche et du pharynx apparaît majoré par l'exposition, surtout chez les femmes (RR = 2,59 [0,62-10,74]). Si aucun résultat significatif ne soutient un effet protecteur de l'exposition au sélénium, certains risques apparaissent diminués, comme ceux du cancer du sein chez la femme (RR = 0,72 [0,41-1,30]) et de la prostate chez l'homme (RR = 0,86 [0,41-1,82]).

Lorsque le suivi est subdivisé en deux périodes (1986-1997 et 1998-2012), les associations sont constamment et parfois nettement plus fortes en première période. Le RR de décès par SLA dans la population des deux sexes est ainsi de 5,72 (1,72-19,02) en première période d'observation et de 1,08 (0,15-7,88) en seconde période. Les résultats respectifs concernant le cancer du rein chez les hommes sont des risques relatifs de 3,13 (1,14-8,64) puis 1,72 (0,54-5,45). La réduction apparente du risque de décès par cancer du sein chez la femme à partir des données de mortalité 1986-1997 (RR = 0,40 [0,13-1,26]) disparaît ensuite (RR = 0,97 [0,50-1,88]).

Dans la cohorte de départ avec une moindre exposition cumulée, les tendances observées sont globalement les mêmes, mais les associations sont atténuées.

Considérant la nouveauté de leurs résultats, l'imprécision de certaines estimations (pathologies ou localisations de cancers rares) et l'impact réglementaire potentiel, les auteurs appellent à poursuivre les explorations.

COMMENTAIRE

Le sélénium fait partie de ces éléments indispensables au métabolisme pour lequel est défini un apport nutritionnel conseillé, encadré par l'apparition d'effets indésirables aux trop faibles et fortes doses. Considérant que dans les eaux, le sélénium d'origine géologique se trouverait majoritairement sous forme VI, les auteurs ont cherché à évaluer ses effets pour une exposition *via* l'eau de boisson à un niveau supérieur à la moyenne mais conforme aux normes de potabilité. Dans une ville italienne où ce cas s'est produit de 1974 à 1985 avec une moyenne de 8 µg/L « *parfois proche de 10 µg/L* », l'étude examine la mortalité à long terme après exposition, en référence à une partie de la population considérée comme exposée à des concentrations plus faibles (moyenne : 0,6 µg/L). L'article ne détaille malheureusement pas les données de dosage du sélenium, n'indiquant qu'une moyenne pour toute la période. La valeur limite réglementaire en Europe est de 10 µg/L.

Sur la base d'un suivi sur 27 ans (de 1986 à 2012), les auteurs n'observent pas de différence de mortalité globale générale ni liée aux cancers. Les signaux significatifs concernent toutefois quelques cancers : cavité buccale, pharynx et cancers lympho-hématopoïétiques essentiellement chez les femmes, colon-rectum, tractus urinaire et mélanomes plutôt chez les hommes. Le traitement des données montre également un excès de risque de mortalité due à la maladie de Parkinson (RR = 2,47) et à la sclérose amyotrophique latérale (RR = 2,79).

L'étude est intéressante en raison de l'échantillon et de la durée d'observation. À ce titre elle soulève une interrogation sur d'éventuels effets du sélénium à faible dose en exposition chronique qui mérite d'ouvrir de nouvelles voies d'études. Les auteurs sont toutefois logiquement prudents au regard de leurs résultats considérant le faible nombre de cas et l'existence de possibles variables confondantes qu'ils n'ont pas pu explorer. Le travail d'évaluation des risques liés aux faibles doses est particulièrement complexe et ce type d'étude confirme, avec la prudence voulue, l'importance à accorder au développement des études sur l'exposome.

Yves Lévi

Publication analysée : Vinceti M[1], Ballotari P, Steinmaus C, *et al*. Long-term mortality patterns in a residential cohort exposed to inorganic selenium in drinking water. *Environ Res* 2016; 150: 348-56.

doi: 10.1016/j.envres.2016.06.009

[1] CREAGEN – Environmental, Genetic and Nutritional Epidemiology Research Center, University of Modena and Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italie.

BIODISPONIBILITÉ DU MERCURE POUR LES POISSONS ET L'HOMME : SURÉVALUÉE ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

Bien que la toxicité du mercure appelle indubitablement des mesures protectrices, le discours sur les risques de la consommation de poisson mériterait d'être nuancé pour les auteurs de cet article, qui engagent à revoir et compléter les connaissances relatives à la biodisponibilité du contaminant.



Si, pour certaines populations, la consommation de viande de mammifères marins (région arctique) ou de riz contaminé (provinces intérieures de la Chine) est incriminée, le principal aliment considéré pour l'exposition humaine au méthylmercure (MeHg) est le poisson. L'exposition est évaluée à partir de données de contamination (quantité de MeHg présente dans le poisson) et de consommation (quantité et fréquence). Les modèles habituellement utilisés présument que 95 à 100 % du MeHg ingéré atteint la circulation systémique. Ce postulat pourrait être erroné au vu de récentes recherches, conduisant à surestimer le risque de la consommation de poisson par rapport à ses bénéfices nutritionnels (apport en protéines, acides gras oméga-3, vitamine D, sélénium, etc.).

Appuyé sur la littérature publiée jusqu'en octobre 2016, cet article débute par un point des connaissances relatives à l'assimilation, par les poissons, du mercure présent dans leur environnement. Les auteurs passent en revue plusieurs notions communément admises.

SYNTHÈSE DES ÉTUDES CHEZ LE POISSON

L'alimentation constitue, pour les poissons aussi, la principale source de mercure organique (80 à 90 % de l'apport total en MeHg, le reste provenant de l'eau), la fraction étant plus variable (32 à 92 %) pour le mercure inorganique (Hg[II]). Vingt-cinq études intéressant 21 espèces marines, d'eau douce ou pouvant s'adapter à différents degrés de salinité, rapportent l'efficience de l'assimilation du mercure ingéré, mesurée par la quantité retenue dans l'organisme et représentant le résultat net des processus d'absorption et d'élimination. Dans leur ensemble, elles valident une meilleure assimilation du MegH que du Hg(II), mais pas la notion d'une rétention quasiment totale du MegH. Le taux d'assimilation varie de manière considérable (de 10 à 100 %) au travers des expérimentations, selon le type d'aliment administré, et possiblement sa teneur en mercure ainsi que la durée de l'exposition. Les auteurs relèvent qu'une alimentation « naturelle » n'a été utilisée que dans deux études. Dans la première, du muscle de poisson sauvage provenant d'un environnement aquatique très ou peu contaminé a été incorporé à des granulés distribués à des poissons rouges : le taux d'assimilation du mercure était de 98 % quel que soit le niveau de contamination de l'aliment. Par contraste, il n'était que de 19 % chez des brochets nourris avec des carpes entières dans la seconde étude se rapprochant des conditions de vie réelles du prédateur.

Qu'il s'agisse d'études de laboratoire ou d'intervention (transfert des poissons d'un milieu contaminé à un milieu sain), toutes indiquent en revanche la lenteur de l'élimination du MeHg dont la demi-vie dans le muscle de brochet a été estimée à 3,3 ans, ce qui s'accorde avec la notion d'une élévation de la charge corporelle en mercure avec l'âge et la taille du poisson.

ANALYSE D'ARTICLE

BIODISPONIBILITÉ POUR L'HOMME

L'hypothèse d'une assimilation de 95 à 100 % du mercure contenu dans la chair du poisson est en grande partie fondée sur des données anciennes et limitées, obtenues dans des conditions éloignées de la réalité de l'exposition alimentaire. L'une des premières études, publiée en 1971 (15 volontaires sains âgés de 27 à 48 ans) reposait ainsi sur un protocole d'administration unique d'une petite portion de poisson dans laquelle du nitrate de mercure avait été injecté, alors que le mercure présent dans le muscle de poisson l'est essentiellement sous forme de MeHg lié aux résidus cystéine des protéines.

Vingt études publiées entre 2004 et 2016 couvrent certains aspects de la biodisponibilité du mercure des produits de la mer (mercure total, MeHg ou les deux), principalement sa bioaccessibilité (fraction du produit ingéré dissoute par les sucs digestifs et libérée dans l'intestin). Seules trois études ayant intégré les étapes d'absorption intestinale et de métabolisme fournissent un aperçu complet de la biodisponibilité. Les estimations, obtenues par différents modèles de digestion *in vitro* en l'absence de méthode standardisée, sont très variables : la bioaccessibilité va de 2 à 100 % pour le MeHg et de 0,2 à 94 % pour le mercure total ; le taux d'absorption est compris entre 12 et 79 % pour le MeHg et entre 49 et 69 % pour le mercure total.

Trois études réalisées suivant des méthodes globalement comparables ont inclus 10 à 20 produits différents (poissons, coquillages, crustacés) communément consommés à Hong Kong, Valence (Espagne) ou Montréal (Canada). La bioaccessibilité *in vitro* du MeHg fluctue de manière importante selon le produit, respectivement de 20 à 59 % dans la première étude, de 35 à 106 % dans la deuxième et de 50 à 100 % dans la troisième où le taux d'absorption est estimé entre 29 et 67 %.

AUTRES FACTEURS DE VARIABILITÉ

Sept études rapportent l'influence de différentes méthodes de cuisson sur la concentration de MeHg et/ou de mercure total dans des morceaux consommables de plusieurs espèces de poissons (thon, espadon, bar, maquereau, colin et sardine notamment). Si la cuisson tend, d'une manière générale, à augmenter la concentration de mercure, probablement par déshydratation, elle tend également à diminuer sa bioaccessibilité, d'autant plus qu'elle est intense. Celle du mercure total dans des échantillons de maquereau espagnol, de roussette et de thon rouge, est ainsi réduite de 38 % en moyenne quand le poisson est bouilli contre 65 % quand il est frit dans l'une des deux seules études ayant été jusqu'à examiner la bioaccessibilité. Malgré l'importance du sujet, les auteurs n'identifient aucune étude ayant exploré plus avant l'effet de la préparation des aliments en vue de leur consommation sur la biodisponibilité du mercure. Ils soulignent par ailleurs l'absence de méthode standardisée limitant l'utilité et la comparabilité des travaux disponibles. Pour le thon, par exemple, considéré comme l'une des sources alimentaires de mercure les plus préoccupantes, des valeurs de bioaccessibilité du MeHg allant de 63 à 84 % (poisson cru) et de 26 à 76 % (conserve) ont été rapportées, sans qu'il soit possible de savoir si ces fourchettes sont imputables à des différences méthodologiques, de zone de capture ou d'espèce.

L'influence des autres composants du repas nécessite également d'être explorée. Deux études récentes fondées sur des modèles de digestion suggèrent que la bioaccessibilité du mercure de produits de la mer peut être notablement réduite par la consommation de thé, de café et de plusieurs aliments sources de fibres, tandis qu'une étude épidémiologique brésilienne limitée (26 femmes) suggère un effet protecteur de la consommation de fruits. La biodisponibilité du mercure pourrait enfin varier en fonction de facteurs génétiques ou, comme quelques études expérimentales l'indiquent, selon le microbiote. Des avancées dans toutes ces directions permettraient de mieux caractériser le risque lié à la consommation de poisson, tenant compte de la diversité des espèces et des situations.

Publication analysée : Bradley M[1], Barst B, Basu N. A review of mercury bioavailability in humans and fish. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 169.

doi: 10.3390/ijerph14020169

[1] School of Dietetics and Human Nutrition, McGill University, Montréal, Canada.

EXPOSITION DES ÉCOLIERS AUX POLLUANTS ET AU BRUIT DU TRAFIC ET PROBLÈMES COMPORTEMENTAUX

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 2, Mars-Avril 2017

Cette étude transversale à Barcelone est la première à évaluer l'impact de la pollution atmosphérique urbaine sur le comportement des enfants, leur exposition étant estimée à partir de mesures à l'intérieur de l'école où ils passent une grande partie du temps. Le bruit de fond généré par la circulation a également été considéré. Les résultats suggèrent un effet néfaste de l'exposition des écoliers aux nuisances du trafic et incitent à continuer les investigations.

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet BREATHE (*Brain Development and Air Pollution in School Children*) dont l'objectif est d'étudier le lien entre l'exposition à la pollution de l'air et le développement neuropsychologique chez des enfants d'âge scolaire. Trente-neuf écoles élémentaires de la ville de Barcelone y ont participé. Cette sélection (parmi 416 établissements) a été faite pour offrir un contraste maximal en termes d'exposition aux polluants atmosphériques liés au trafic routier, sur la base de la modélisation des niveaux de dioxyde d'azote (NO_2) réalisée pour le projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects).*

Au total, 2 897 élèves de sept à onze ans fréquentant l'établissement depuis au moins six mois ont été inclus (98 % y étaient scolarisés depuis au moins un an et 81 % depuis la première année de maternelle). Le taux de participation était similaire (entre 61 et 62 %) pour les trois niveaux de classes



et d'aisance du quartier (sur la base d'un indice socio-économique composite à l'échelle du secteur de recensement), mais différent selon le statut public (52 %) ou privé (66 %) de l'établissement. Par ailleurs, les scores de problèmes comportementaux, établis à partir des réponses parentales au questionnaire SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*) comportant 25 questions réparties en cinq sous-échelles (symptômes émotionnels, problèmes de conduite, hyperactivité/inattention, problèmes relationnels avec les autres enfants et comportement social), étaient plus élevés chez les enfants scolarisés dans le public (score médian 9,03) que dans le privé (7,80), ainsi que dans les écoles des quartiers intermédiaires (9,17) par rapport aux quartiers aisés (8,58) et défavorisés (7,77). En revanche, ni le type ni le niveau d'aisance du quartier de l'établissement n'étaient associés au score symptomatique du Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), établi par l'enseignant à partir de la liste du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux américain (DSM-IV). Les analyses ont été ajustées sur le type d'établissement ainsi que sur le niveau des deux quartiers fréquentés par l'enfant (résidence et école) et sur le degré d'études atteint par la mère. Les autres covariables prises en compte étaient le sexe et l'âge de l'enfant, son exposition domestique au tabagisme et l'exposition résidentielle au bruit du trafic (niveau de gêne évalué par les parents sur une échelle de 0 à 11) et à la pollution de l'air (en référence à la modélisation ESCAPE des concentrations de carbone suie).

ESTIMATION DE L'EXPOSITION

L'exposition des écoliers aux polluants du trafic a été estimée sur la base des concentrations de NO_2, de carbone élémentaire et de carbone suie, mesurées dans une classe et dans la cour de l'établissement pendant deux campagnes d'une durée d'une semaine, à six mois d'intervalle. Les particules fines $PM_{2,5}$, initialement considérées, n'ont finalement pas été incluses, leurs concentrations étant très fortement et constamment corrélées à celles du carbone élémentaire. D'une manière générale, les concentrations de carbone suie et élémentaire étaient comparables entre l'intérieur de la classe et la cour de l'école, alors que les niveaux de NO_2 étaient plus élevés dans l'air extérieur. Les corrélations entre les trois polluants étaient importantes (coefficient de Spearman allant de 0,71 pour les niveaux du carbone élémentaire à l'extérieur et du NO_2 à l'intérieur, à 0,97 pour les niveaux des deux espèces carbonées dans l'air intérieur).

Le bruit généré par le trafic routier a été mesuré pendant la seconde semaine de mesure des polluants atmosphériques, dans une salle de classe voisine de celle équipée de l'échantillonneur d'air (mêmes étage et orientation), selon un protocole comportant trois mesures consécutives de 10 minutes en plusieurs endroits de la pièce, réalisées le matin avant l'arrivée des élèves, deux jours de suite. Les éventuels sons inhabituels ont été effacés de l'enregistrement. Cette méthode représente un progrès par rapport à celles classiquement utilisées pour estimer l'exposition des élèves au bruit du trafic (modélisation ou mesure du bruit à l'extérieur, en façade d'immeuble), avec la limite inhérente au choix de l'unique classe faisant l'objet de mesures, dont l'exposition n'est pas forcément représentative de celle de tout l'établissement. Le niveau sonore allait de 28,8 à 51,1 dB (médiane : 38 dB) et dépassait la valeur recommandée pour une classe d'école (35 dB) pour 74,4 % des enfants. Il était modérément corrélé aux concentrations des polluants (coefficient de Spearman compris entre 0,38 et 0,45).

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Les auteurs ont réalisé deux séries d'analyses, les unes avec des modèles « mono-exposition » (estimation de l'effet de chaque polluant et du bruit séparément), et les autres avec des modèles « multi-expositions » (incluant pour chaque polluant, le bruit). Dans les deux cas, le score SDQ apparaît significativement associé au niveau des polluants atmosphériques, à l'exception du NO_2 à l'intérieur. L'effet estimé est une augmentation de 7 à 8 % du score pour une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du niveau des concentrations, ce qui est relativement faible mais pourrait avoir un impact sociétal non négligeable. L'exposition au bruit n'est pas associée au score SDQ, mais elle augmente celui des symptômes du TDAH, l'effet d'une élévation d'un IIQ du niveau sonore (soit 7,6 dB) étant moins marqué dans l'analyse « mono-exposition » (augmentation de 22 % du score) que dans les analyses « multi-expositions » (+ 24 à 29 %). En revanche, les niveaux des polluants, considérés isolément de celui du bruit, apparaissent sans effet sur le score des symptômes type TDAH. Le fait que ce dernier soit associé au bruit tandis que le score SDQ semble dépendre de la qualité

de l'air est difficile à interpréter. Les deux outils ne sont pas comparables (le SDQ est un questionnaire de dépistage généraliste des difficultés émotionnelles et comportementales, la liste des symptômes du TDAH vise spécifiquement à diagnostiquer ce trouble) et les évaluateurs étaient différents (parents et enseignants respectivement), mais leur utilisation conjointe peut permettre de recueillir une information plus riche sur le développement de l'enfant.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées, avec ajustements supplémentaires (profession de la mère, niveau d'études du père, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, durée de l'allaitement et fratrie) ou restriction de la population aux enfants inscrits dans l'établissement depuis la maternelle. Les résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale. Ils appellent la réalisation d'études longitudinales pour examiner la temporalité de la relation entre l'exposition des enfants aux nuisances du trafic à l'école et le développement de troubles comportementaux, en vue d'établir un éventuel lien de causalité.

Publication analysée : Forns J[1], Dadvand P, Foraster M, *et al.*Traffic-related air pollution, noise at school, and behavioral problems in Barcelona schoolchildren: a cross-sectional study. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 529-35.

doi: 10.1289/ehp.1409449

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

IMPACT SUR LA MORTALITÉ DE CINQ FACTEURS NUISIBLES À LA SANTÉ DES CITADINS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

Cette évaluation conjointe de l'impact sur la mortalité de cinq facteurs liés à la configuration de la ville et au trafic à Barcelone est le premier travail de ce type. Il met en évidence un poids important du non-respect des recommandations internationales concernant le seuil minimum d'activité physique et la limite d'exposition aux particules fines, dégageant deux principaux leviers d'action pour une politique d'aménagement urbain et de transport plus favorable à la santé.

Certains aspects de la vie urbaine sont propices au bien-être et à la santé, d'autres sont délétères, en particulier le manque d'activité physique et de contact avec la nature, et l'exposition accrue aux polluants de l'air, au bruit et à la chaleur estivale. L'impact sur la mortalité de ces cinq facteurs a été estimé dans la population de Barcelone, la deuxième ville la plus densément peuplée d'Espagne après Madrid (1 620 943 habitants en 2012 pour une superficie de 101 km^2), qui présente une pollution atmosphérique et des niveaux de bruit parmi les plus élevés d'Europe. Barcelone est également caractérisée par une faible surface d'espaces verts (en moyenne 6,8 m^2 par habitant) et un effet îlot de chaleur urbain marqué, la température ambiante au cœur de la ville pouvant atteindre jusqu'à 8° C de plus que celle des collines alentour.

MÉTHODE

Utilisant les données d'exposition et de mortalité (toute cause non accidentelle) chez les plus de 20 ans pour l'année 2012, les auteurs ont calculé la fraction de mortalité attribuable au non-respect des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) concernant l'activité physique, l'exposition au bruit et aux $PM_{2,5}$, ainsi que la disponibilité des espaces verts. Pour chaque facteur la différence entre l'exposition observée et recommandée a été déterminée, puis son impact a été quantifié en nombre de décès annuels dans la population barcelonaise adulte (≥ 20 ans) après application d'une fonction exposition-réponse issue de la littérature. Elle provenait de méta-analyses récentes pour l'activité physique, l'exposition aux $PM_{2,5}$ ainsi qu'aux espaces verts. En revanche, pour le bruit, seule une étude de type écologique rapportant le risque relatif de mortalité associé à l'exposition à un niveau sonore diurne (bruit du trafic) dépassant 60 dB (*versus* une limite recommandée de 55 dB) était disponible.

En l'absence de recommandation internationale relative à la chaleur, les auteurs ont d'abord estimé le nombre de morts attribuables à une température moyenne journalière excédant la valeur optimale pour la ville de Barcelone (température de mortalité minimale [TMM] égale à 21,8° C). Une relation exposition-réponse linéaire dérivée d'une étude de séries temporelles a été appliquée pour la plage des températures comprises entre le 74e percentile de la distribution (correspondant à la TMM) et le 99e percentile. Le calcul a été répété dans la situation fictive, mais atteignable selon la littérature, d'un rafraîchissement de 4° C de la température moyenne estivale obtenu par des mesures de lutte contre les îlots de chaleur. Le nombre de morts imputables aux jours de forte chaleur dans ce scénario a été déduit de l'estimation fondée sur la situation réelle.

ÉCLAIRAGE FOURNI PAR LES RÉSULTATS

L'étude identifie la sédentarité et la pollution de l'air comme les deux principaux facteurs contribuant à une surmortalité évitable par le respect des préconisations de l'OMS.

Exprimée sous forme d'équivalent métabolique tenant compte de l'intensité (*Metabolic Equivalent of Task* – MET), la durée minimum d'activité physique hebdomadaire recommandée est de 600 MET-min pour les adultes jusqu'à 64 ans

et de 450 MET-min à partir de 65 ans. L'extrapolation à la totalité de la population des résultats d'une enquête de santé réalisée en 2011 auprès d'un échantillon représentatif des Barcelonais (incluant 2 486 personnes de 20 à 64 ans et 793 plus âgées) donne un niveau moyen d'activité respectivement égal à 77,7 et 36,7 MET-min/semaine dans les deux tranches d'âge. L'écart entre les valeurs recommandées et observées se traduit par un nombre de 1 154 décès prématurés imputables à l'inactivité physique pour l'année 2012 (IC_{95} : 858 à 1 577 décès). La différence entre la valeur limite de l'OMS concernant la concentration annuelle moyenne des $PM_{2,5}$ (10 µg/m^3) et les niveaux modélisés à l'échelon de l'unité de recensement dans le cadre de l'étude ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) aboutit à un excédent de 659 décès (IC_{95} : 386-834).

La contribution des autres facteurs est estimée à 1 091 décès annuels : 599 (0-1 009) imputables à un niveau excessif de bruit diurne, 376 (324-442) liés à l'exposition à une chaleur intense, et 116 (0-236) à la non-conformité des lieux au regard des recommandations d'accès pour tous à un espace vert (présence d'une surface végétalisée d'au moins 0,5 ha dans un rayon de 300 m). Ces estimations, plus incertaines que celles relatives à la sédentarité et à l'exposition aux $PM_{2,5}$ dont les effets sanitaires ont été amplement étudiés, ont une valeur indicative. Ainsi, aucune étude n'a pour l'instant établi la relation entre l'exposition au bruit nocturne (qui n'a donc pas été pris en compte) et la mortalité. Les données relatives à l'impact des espaces verts sur ce critère sont encore peu nombreuses. La température moyenne journalière constitue un indicateur grossier du stress thermique, d'autres paramètres (humidité, rayonnement solaire, force du vent) y participant.

Ensemble, les cinq facteurs considérés pourraient participer à près de 20 % des décès de cause générale non accidentelle enregistrés dans la population adulte de Barcelone. Ce résultat obtenu par la somme des effets attribués à chacun est probablement surestimé par un double comptage de décès imputables à des expositions comme la pollution de l'air, le bruit et la chaleur, qui partagent une source (le trafic motorisé) ainsi qu'un facteur d'atténuation (les espaces verts) communs. Une possibilité d'erreur existe aussi en sens inverse (sous-estimation) du fait de l'absence de prise en compte des effets d'autres polluants atmosphériques que les $PM_{2,5}$ (notamment le dioxyde d'azote émis par les véhicules).

S'ils doivent être interprétés avec prudence et la notion de contexte propre à chaque ville qui empêche de les généraliser, les résultats de cette étude donnent néanmoins une idée des bénéfices à attendre d'une planification urbaine orientée vers la santé. Ils engagent à réduire le trafic motorisé à Barcelone à travers la promotion de modes de déplacement actifs ou publics à zéro ou faible émission. Le second levier d'action identifié est un verdissement de la ville favorisant l'activité et contribuant à la réduction de la pollution atmosphérique, du bruit ambiant et de la chaleur.



COMMENTAIRE

L'histoire de la santé environnementale peut schématiquement être découpée en trois périodes. La première est chronologiquement située entre le grand smog de Londres en 1952 et l'orée des années 1980. Certains auteurs américains utilisent pour la décrire le terme très militaire de « *Command and Control* ». Les problèmes étaient aigus, massifs, immédiatement visibles ou accessibles aux méthodes épidémiologiques classiques et appelaient une solution simple : fermer une usine, nettoyer un canal, interdire un produit.

En 1983, la publication d'un rapport du *National Research Council* acte l'entrée dans la deuxième période : celle de la gestion des risques faibles, fondée sur la méthode d'évaluation quantitative des risques. On s'attaquait alors à des problèmes plus difficiles à mettre en évidence, mais toujours selon une méthodologie réductionniste (cherchant à saisir l'effet individuel de chaque type d'exposition : pollution de l'air, bruit, pesticides, etc.) et visant à quantifier chaque relation dose-réponse.

Nous sommes actuellement confrontés au défi de devoir évaluer les effets des environnements complexes et de les gérer en introduisant « la santé dans toutes les politiques ».

Les trois articles présentés dans ce numéro d'*ERS* qui traitent d'aspects de la problématique « urbanisme et santé », assez centrale dans ces nouveaux défis, en illustrent les difficultés méthodologiques… et les hésitations des scientifiques sur la voie à suivre.

Les chercheurs du CREAL (*Center for Research in Environmental Epidemiology*) ont choisi de s'intéresser à cinq facteurs liés à la configuration de la ville de Barcelone. Ils tentent de quantifier l'impact de chacun d'entre eux sur la mortalité. C'est l'application d'une démarche assez classique à une problématique complexe, qui met en évidence les limites de l'exercice : est-il acceptable de réduire l'impact sanitaire d'un facteur comme l'accès aux espaces verts, par exemple, à la seule mortalité en négligeant les aspects psychologiques ou fonctionnels de la santé ? Comment estimer l'impact global de cinq facteurs à partir de données exposition-risque construites pour chacun d'entre eux (sur des bases épidémiologiques d'ailleurs souvent fragiles) alors que leurs effets se conjuguent de manière complexe ? Au final, on livre un chiffre (20% de mortalité évitable) tout en reconnaissant qu'il repose sur des hypothèses incertaines.

Cox et ses collègues de l'université d'Exeter ont une approche plus sélective en ce qui concerne les facteurs d'exposition (ils ne s'intéressent qu'à la « dose » d'exposition à la nature) mais plus complète dans les indicateurs d'effets retenus puisqu'ils travaillent sur la santé physique, psychique et sociale. Leur étude est cependant limitée par son caractère transversal, qui fait craindre que les relations mises en évidence relèvent, au moins en partie, d'une causalité inverse (c'est quand on va bien qu'on a l'énergie pour fréquenter les parcs et jardins…).

La réflexion de James Coburn est particulièrement intéressante, car il appelle à juste titre notre attention sur le fait qu'entre un facteur environnemental et un effet sanitaire, il y a beaucoup d'éléments de modulation. Ceux-ci vont influencer, par exemple, l'utilisation que vont faire les habitants d'une ville des aménités mises à leur disposition ou encore leur résilience vis-à-vis des stresseurs environnementaux. Et ces éléments de modulation sont très liés aux caractéristiques économiques et sociales, donc aux inégalités. Il nous invite donc à aborder ces problèmes de manière plus subtile, plus fine, plus holistique… mais il reconnaît dans sa conclusion que les bases scientifiques pour le faire sont à peine émergentes. Cette construction méthodologique est donc une tâche urgente et essentielle pour répondre aux nécessités de l'heure.

Georges Salines

Publication analysée : Mueller N[1], Rojas-Rueda D, Basagaña X, *et al*. Urban and transport planning related exposures and mortality: a health impact assessment for cities. *Environ Health Perspect* 2017; 125:89-96.

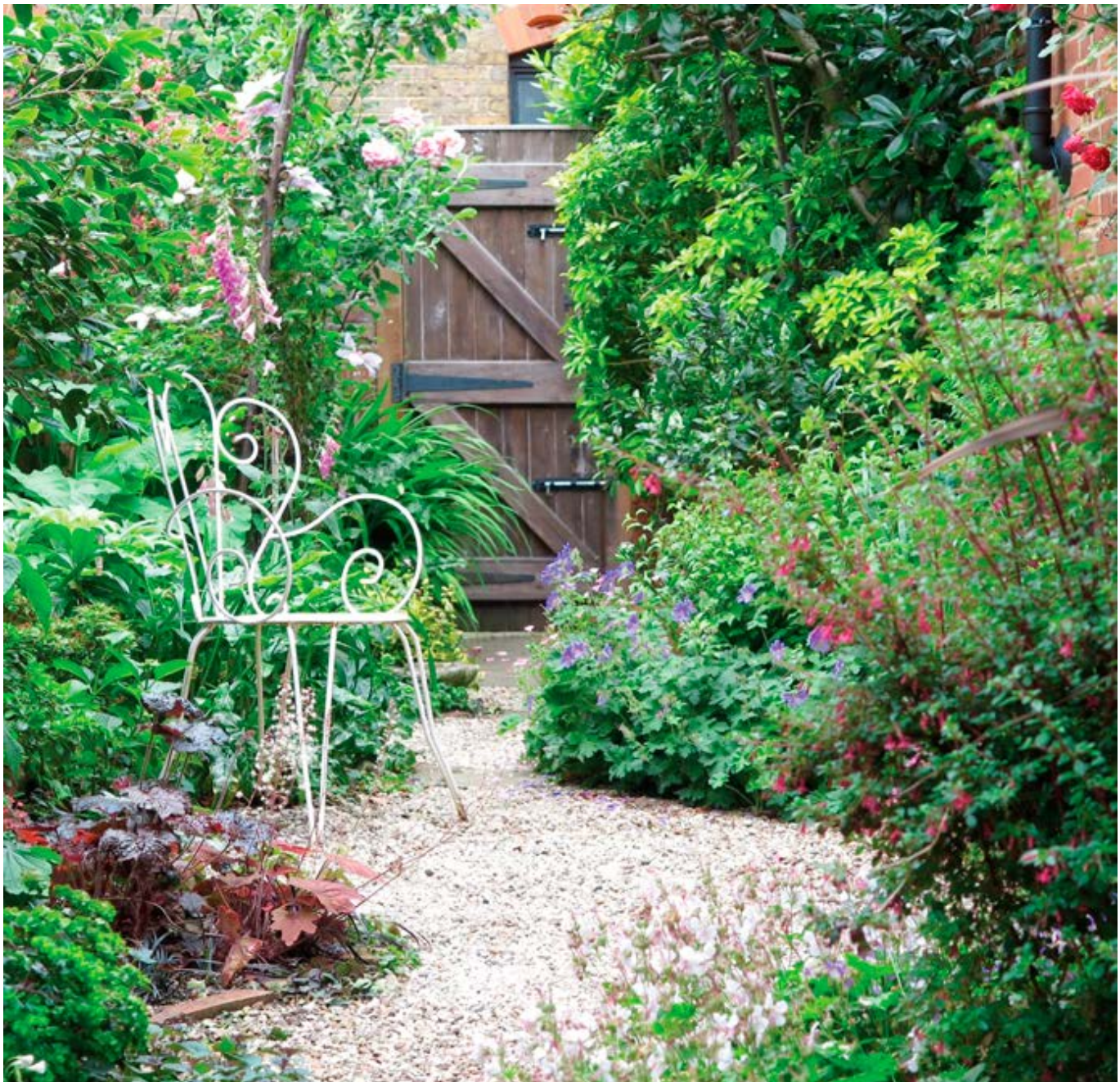
doi: 10.1289/EHP220

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

À QUELLE « DOSE » LA NATURE EST-ELLE BONNE POUR LA SANTÉ ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

À l'instar des recommandations en matière d'activité physique, des doses minimale et optimale de contacts avec la nature environnante pourraient être établies dans un objectif de santé publique. Réalisée dans une petite population urbaine du sud de l'Angleterre, cette analyse des relations entre la dose – décomposée en fréquence, durée et intensité d'exposition – et plusieurs indicateurs de la santé physique et mentale, est un premier pas en ce sens.



Diverses études dans des pays développés ont montré qu'un environnement « vert » est bénéfique pour la santé du corps et de l'esprit, motive à pratiquer une activité physique, favorise la cohésion sociale et développe le sentiment d'appartenance au monde naturel. Les mécanismes pouvant expliquer ces effets, qui ne sont pas indépendants mais surviennent de façon concomitante, font l'objet d'une recherche active qui fournit déjà certaines clés de compréhension.

À ce stade de la démonstration du « pourquoi » et du « comment », la question du « combien » se pose : quelle « dose » de contact avec la nature faut-il pour en tirer tous les bienfaits ? Dans une perspective de santé publique, la réponse à cette question permettrait de formuler des recommandations pour le maintien en bonne santé et la prévention des maladies. Comme pour l'activité physique, afin d'être réellement utiles et suivies, ces recommandations de « quantité de pratique » devraient être suffisamment précises et s'inscrire de manière réaliste dans les possibilités offertes par la vie de tous les jours. Pour la plupart des gens, l'espace entourant le domicile est celui qui fournit les principales occasions de contacts avec la nature, qu'ils soient conscients (activité de jardinage par exemple) ou inconscients (déplacements à pied, vue par la fenêtre, etc.). Cette nature de proximité, facilement accessible, constituée d'une combinaison d'espaces verts privés et publics, est celle qui a été prise en compte par les auteurs de cette étude.

POPULATION ET CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION

L'étude a été menée au sein du projet F3UES (*Fragments, Functions, Flows and Urban Ecosystem Services*), qui explore la façon dont la biodiversité en ville participe à la santé et au bien-être dans une région du sud de l'Angleterre formée par trois villes adjacentes : Milton Keynes, Luton et Bedford. Cette zone, appelée triangle de Cranfield, couvre une surface de 157 km^{2}et abrite une population d'environ 524 000 personnes. En mai 2014, un cabinet d'études marketing a proposé une enquête de mode de vie à un panel d'adultes habitant la région. L'enquête, administrée par Internet et nécessitant une vingtaine de minutes, a été complétée par 1 023 personnes constituant un sous-échantillon plus jeune que la population locale (72 % des répondants étaient âgés de 18 à 45 ans), mais relativement comparable sur d'autres critères sociodémographiques (répartition hommes-femmes, niveau de revenu, langue parlée à la maison).

La quasi-totalité des répondants (91,4 %) avait accès à un jardin privé, considéré comme le principal pourvoyeur de contacts avec la nature (au Royaume-Uni, les jardins, souvent engazonnés et plantés d'arbres, constituent un élément majeur de l'espace vert urbain). Les réponses aux questions concernant sa fréquentation durant la semaine écoulée (fréquence des visites d'au moins 10 minutes, d'aucune à chaque jour, et temps passé cumulé, de moins de 30 min à plus de neuf heures), ont servi à générer deux mesures de la dose : la fréquence et la durée d'exposition. Pour l'intensité, les auteurs ont utilisé l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI, dépendant à la fois de la surface du couvert végétal et de sa hauteur) dans un périmètre de 250 m autour du centroïde du code postal. Seuls les 474 répondants qui avaient fourni leur code postal complet (couvrant une vingtaine d'habitations) ont pu être inclus dans les analyses selon l'intensité.

EXPOSITION ET ÉTAT DE SANTÉ

Les informations recueillies ont permis de construire deux variables reflétant l'état de santé physique des répondants, en général (santé perçue sur une échelle à cinq niveaux, de très mauvaise à très bonne), et sur le plan comportemental (nombre de jours dans la semaine avec pratique d'une activité physique pendant au moins 30 min conformément aux recommandations). La santé mentale a été mesurée par le score à l'échelle de dépression, d'anxiété et de stress DASS 21 (version courte à sept items donnant un score total compris entre 0 et 28). La santé sociale a été évaluée à partir des réponses aux questions sur la quantité et la qualité des relations de voisinage (degré de confiance, réciprocité des échanges, cohésion sociale perçue). La dernière variable sanitaire concernait le lien (cognitif et affectif) avec la nature.

Une série d'analyses de régression a été réalisée pour déterminer l'influence, sur ces cinq variables, de la fréquence, la durée et l'intensité de l'exposition. Tenant compte de leurs corrélations, des modèles séparés ont été élaborés. Ils incluaient d'autres variables potentiellement prédictrices, d'ordre sociodémographique (âge, sexe, enfants au foyer, langue parlée, niveaux d'études et de revenus, nombre de jours travaillés par semaine) et sanitaire (pour chaque aspect de la santé exploré [par exemple la santé mentale], la valeur explicative des autres domaines mesurés [santé physique

générale, comportementale, sociale et sentiment de lien avec la nature] a été examinée).

L'état de santé physique général perçu n'apparaît pas influencé par la dose de contacts avec la nature. Ses variables prédictrices significatives sont les niveaux d'études et de revenu, le nombre de jours travaillés, la santé sociale et le niveau d'activité physique, ainsi que (relations inverses) l'âge et le sexe féminin. La fréquence et la durée d'exposition sont en revanche des variables prédictrices pour les quatre autres aspects de la santé. L'association positive est constamment plus forte avec la fréquence qu'avec la durée, ce qui suggère l'intérêt d'un environnement urbain offrant l'opportunité de contacts, même brefs, mais suffisamment fréquents, avec des éléments naturels. L'intensité de l'exposition n'est associée qu'à la santé mentale et au sentiment de lien avec le monde naturel.

ANALYSE SPÉCIFIQUE AU RISQUE DE DÉPRESSION

Le score de santé mental a été transformé en une variable binaire (absence de dépression correspondant à un score inférieur à 4 *versus* état dépressif quelle qu'en soit l'intensité) dans l'objectif de réaliser une analyse de type « dose-réponse ». Ses résultats indiquent l'existence de seuils de fréquence, de durée et d'intensité d'exposition en-dessous desquels le risque de dépression est majoré.

Concernant la fréquence, ce seuil correspond à une visite hebdomadaire (d'une durée d'au moins 10 min) au jardin (l'*odds ratio* [OR] de dépression est égal à 1,36 [IC_{95} : 1,02-1,81] pour une fréquence inférieure). L'allure de la courbe dose-réponse indique un bienfait graduellement croissant pour la santé mentale de visites plus fréquentes, jusqu'à un seuil « optimal » de quatre à cinq par semaine à partir duquel le bénéfice incrémental semble limité. En termes de durée, la courbe est plus accentuée et suggère des valeurs proches pour le seuil minimal et la durée optimale de présence dans le jardin, autour de cinq heures par semaine (OR de dépression = 2,12 [1,27-3,54] pour une durée moindre). La relation dose-réponse, moins évidente pour l'intensité du couvert végétal du quartier, indique un risque de dépression augmenté pour une valeur du couvert inférieure à 15 % (OR = 2,09 [1,17-3,72]).

Le caractère transversal de cette étude et la nature auto-déclarée des données utilisées limitent les conclusions qui peuvent être tirées de ses résultats. Elle ouvre néanmoins la voie à des travaux du même type, utilisant des indicateurs sanitaires plus objectifs, et qui pourraient examiner l'influence des contacts avec la nature à d'autres périodes, moins favorables, de l'année, dans d'autres environnements, et/ou dans des groupes de populations de culture et caractéristiques socio-économiques différentes.

Publication analysée : Cox D[1], Shanahan D, Hudson H, *et al.* Doses of nearby nature simultaneously associated with multiple health benefits. *Int J Environ Res* 2017; 14: 172.

doi : 10.3390/ijerph14020172

[1] Environment and Sustainability Institute, University of Exeter, Penryn, Cornwall, Royaume-Uni.

ŒUVRER POUR L'ÉQUITÉ EN SANTÉ EN MILIEU URBAIN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

C'est en considérant la relation entre l'espace urbain et la santé de ses habitants dans sa globalité, toute sa complexité et son caractère dynamique, que la connaissance des causes et remèdes aux inégalités de santé avancera, selon l'auteur de cet article.

Une majorité de la population mondiale vit désormais en milieu urbain. Cet environnement complexe, influencé par les activités et décisions humaines, revêt des aspects défavorables comme favorables au bien-être et à la santé. Vivre en ville offre ainsi des opportunités éducatives, d'emploi, de logement, de soins et d'expression culturelle, politique et religieuse. Mais si toutes les villes, petites ou grandes, riches ou pauvres, produisent à leur niveau des ressources sociales, toutes sont également confrontées au fait qu'une partie de leurs habitants n'en tirent pas avantage. L'avancée de l'urbanisation s'accompagne en réalité, partout sur la planète, d'une augmentation des inégalités de santé « injustes », celles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit, par opposition aux différences de situation sanitaire liées à des déterminants non modifiables (tels que l'âge ou le sexe), comme résultant des circonstances dans lesquelles les personnes grandissent, vivent, travaillent et vieillissent, ainsi que des systèmes de santé auxquels elles ont accès, ces conditions étant façonnées par des forces politiques, sociales et économiques.

L'un des principaux enjeux de santé publique de ce siècle est de renverser cette tendance pour parvenir à concilier développement urbain et équité en santé, ce qui suppose que tous les groupes de population puissent bénéficier des moyens de vivre dans le meilleur état de santé possible (ou, en sens contraire, que toutes les barrières empêchant à une catégorie de l'atteindre soient levées). Après une analyse des efforts conceptuels nécessaires pour mieux appréhender la relation ville-santé, l'auteur de cet article propose une représentation graphique des forces qui interagissent dans la relation entre l'espace urbain et l'équité en santé. S'appuyant sur des initiatives mises en place en différents lieux de la planète, il présente des pistes d'actions pour promouvoir une santé publique environnementale urbaine.

EXPLORER PLUS LARGEMENT LA RELATION VILLE-SANTÉ

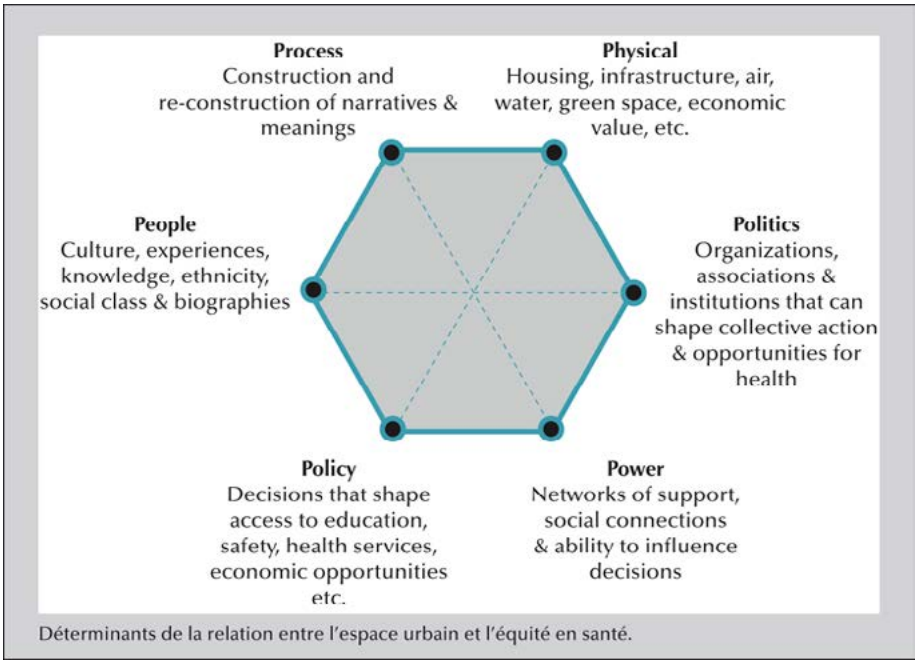
À quels facteurs, positifs ou négatifs pour sa santé, un citadin d'aujourd'hui est-il exposé ? Comment l'espace urbain influence-t-il la morbidité et la mortalité ? Pour progresser dans la compréhension de la relation ville-santé, complexe et dynamique, les notions binaires et réductrices (comme environnement construit *versus* naturel) doivent être abandonnées. Le champ d'exploration doit être élargi bien au-delà de l'étude des effets de facteurs isolés (agent biologique, polluant atmosphérique, comportement individuel) et de la recherche de jeux de caractéristiques stables pouvant définir une ville « saine » ou encore la vulnérabilité sociale.

L'espace urbain est doublement construit, physiquement et matériellement d'une part (immeubles, rues, espaces verts, etc.), spirituellement et subjectivement d'autre part (perceptions, impressions, interprétations, représentations, scénarios narratifs et imaginaires). La dimension du sens que les habitants attribuent à leur environnement physique et social est un élément majeur de sa relation avec l'état de santé. L'occulter limite, par exemple, l'apport d'une étude sur l'obésité focalisée sur l'aspect incitatif ou dissuasif pour la marche de l'environnement physique. Des questions persisteront sur les déterminants non mesurés des possibilités et choix d'utiliser ou pas des voies piétonnes disponibles (fatigue et contraintes réelles et perçues induites par le travail, sentiment de sécurité dans la rue ou un parc, valorisation culturelle de l'activité physique en général et de la marche en particulier, préférences pour un mode de transport motorisé, etc.).

INTÉGRER TOUS LES ÉLÉMENTS DE LA RELATION

La relation entre l'espace urbain et l'équité en santé comporte au moins six aspects qui peuvent être matérialisés comme les six « P » angulaires (*people, process, physical, policy, politics, power*) d'un hexagone (*cf.* figure de l'article). Toutes ces facettes, et surtout leurs interactions, sont importantes à considérer pour la recherche et l'action dans ce domaine.

Il est fondamental de savoir ce qui caractérise la communauté (« *people* ») en termes de culture, de normes, de connaissances, de vécu, etc. Le recueil de cette information nécessite la participation des personnes à un processus d'enquête démocratique. L'aspect « *process* » recouvre les constructions mentales. Outre les caractéristiques objectives de l'environnement construit et naturel, qui vont influencer la qualité des logements, de l'air, etc., l'aspect « *physical* » comporte la valeur économique du lieu, qui conditionne son attrait et la présence ainsi que l'accessibilité à divers services, ressources et richesses. La façon dont le territoire est gouverné (« *policy* ») modèle le lieu et la vie de ses habitants (construction et entretien d'infrastructures, allocation et distribution de ressources, etc.). Cet aspect de la relation est étroitement intriqué avec « *politics* », qui se réfère à l'influence des organisations, associations et institutions locales sur ces décisions, et « *power* », qui reflète le pouvoir aux mains de la population (vote, constitution de réseaux citoyens d'appui ou d'opposition, etc.).



Déterminants de la relation entre l'espace urbain et l'équité en santé.

FAVORISER L'ÉQUITÉ EN PRATIQUE : DEUX EXEMPLES

À Nairobi (Kenya), un partenariat entre des habitants d'un bidonville, des universitaires et des organisations non gouvernementales a abouti à une cartographie des voies d'accès aux rares toilettes insalubres du lieu. Ces données mettant en évidence une situation sanitaire indigne et dangereuse ont permis d'appuyer la demande d'une infrastructure correcte. Ce type de projet collaboratif donnant un rôle actif à des populations marginalisées dans le processus d'analyse de la situation et de recherche de solutions, est un exemple de pratiques à développer.

Aux États-Unis, en 2014, la ville de Richmond (Californie) a inscrit dans sa charte municipale le concept *Health in All Policies*(HiAP) qui reconnaît que toute décision dans tout domaine – pas uniquement celui des soins – peut influencer, positivement ou négativement, la santé des habitants. Concrètement, la ville s'est engagée dans trois directions qui réduisent l'iniquité : l'amélioration de la qualité des parcs et de leur accessibilité pour tous, l'aide financière pour l'énergie domestique, et une réglementation relative à l'occupation et l'utilisation des sols favorisant la sécurité alimentaire et la résilience au changement climatique.

S'il reste probablement un long et difficile chemin à parcourir avant que l'équité en santé soit intégrée à toutes les politiques de la ville, pour l'auteur, c'est le but qu'il faut se fixer sur une planète urbanisée.

COMMENTAIRE

Équité et justice environnementale dans un contexte urbain : sommes-nous sur la bonne voie ?

Il y a parfois des publications que nous dirions « tomber à pic ». Certes, tous ceux qui s'intéressent à la relation entre environnement et santé n'identifient pas nécessairement les mêmes enjeux, ni ne partagent des priorités similaires. J'essayerai donc, en quelques lignes, de dégager un petit nombre de messages, au travers des éclairages que nous fournit Jason Corburn, dans un article que tout professionnel de santé publique, ainsi que tous ceux qui contribuent à façonner le milieu urbain (urbanistes et politiques), devraient lire et relire.

Je vais commencer par évoquer le principe de justice environnementale, y compris au travers de ma propre expérience, pour discuter de la difficulté de son émergence dans le cadre des spécificités, culturelles et sociopolitiques, en France. J'y vois un premier défaut, celui qui privilégie l'élaboration et l'enforcement d'une norme ou, dit autrement, à partir de quel seuil d'inégalité mesurée (objectivement) la puissance publique doit intervenir. Or, la justice environnementale, telle qu'elle a émergé comme courant aux États-Unis, porte sur le constat d'une ségrégation sociospatiale, conduisant à une double ou triple peine des habitants des unités urbaines les plus pauvres, appartenant fréquemment à des minorités discriminées, qui cumulent non seulement la privation matérielle, mais aussi le confinement dans des environnements insalubres, associés à un surcroît d'expositions toxiques, et que nous pourrions qualifier d'injuste. Or, de telles situations de ségrégation existent aussi en France. Pire encore, l'incarnation [1] de l'expérience sociale, y compris l'exclusion sociale ou les différentes formes de discrimination, affectent la santé psychosociale, qui retentit inéluctablement sur la santé physique [2], comme essaye de le montrer Corburn au travers du concept de charge allostatique. Nous pourrions donc suivre Nancy Krieger et son modèle éco-social de la santé [3], qui articule expositions physiques et expérience sociale comme deux volets inséparables et en interaction. Pour être encore plus direct, les inégalités de santé, socialement déterminées, sont attribuables à des arrangements sociopolitiques et, de ce fait, sont évitables, comme indiqué dans le rapport de la Commission des déterminants sociaux de la santé, mise en place par l'OMS en 2005, véritable plaidoyer pour plus d'équité en santé [4].

Nous sommes donc partis de la justice environnementale pour arriver à une demande de revisiter la justice sociale, comme un sujet lié à la santé des populations. Remarquons qu'équité n'est pas égalité. Le manque d'équité se traduit par des expressions d'injustice, telle que la vivent des populations dans leurs lieux de vie et non en fonction d'une quelconque norme. Il s'agit d'un jugement, une évaluation comparative, portant sur la situation de chacun dans une société inégalitaire. Face à ce constat, la première conséquence devrait être la régulation du marché, qui généralement adopte les voies de moindre résistance et qui confine ceux qui ont le moins d'influence sur leurs choix (ceux privés de pouvoir) à des environnements plus dégradés (les seuls à la portée de leur moyens) et moins favorables à la santé. La réponse logique serait de mettre en place des mécanismes de redistribution (de la qualité environnementale), sous la responsabilité des pouvoirs publics. Cependant, une expérience du débat public, y compris des enquêtes publiques, montre un déficit supplémentaire, d'ordre procédural. Est-ce que tout le monde se trouve à égalité face aux dossiers techniques volumineux qui sont proposés dans les enquêtes publiques ? Ma réponse est non, mais peut-être qu'il existe des avis contraires. Une fois que les aspects distributifs et procéduraux sont mis en œuvre par les pouvoirs publics, est-ce que pour autant nous pouvons prétendre à plus de justice ? Sans prendre connaissance de l'évolution des théories de la justice sociale et notamment des travaux de Nancy Fraser ou d'Axel Honneth [5], sur la reconnaissance ou l'influence (sur la décision publique, mais aussi sur le cours de la vie de chacun), nous risquons encore de passer à côté du sujet. Ceci explique un des sommets de l'hexagone proposé par Corburn, soit le pouvoir, dont les populations défavorisées (ou les minorités en situation de discrimination) sont pour ainsi dire dépourvues. Nous commençons à voir poindre le sujet de la participation, non seulement dans une acception instrumentale (améliorer la décision publique, comme c'est souvent compris en France), mais aussi autour des bénéfices au travers de l'*empowerment* et de l'implication des populations dans le façonnement de leur avenir, porteur de bien-être, un développement de leurs capabilités, plus dans un sens collectif que ne l'a abordé Amartya Sen dans ses travaux. Ne serait-ce pas une approche pour revisiter les notions de citoyenneté (peut-être devrais-je dire l'engagement citoyen) et de démocratie ?

Le second aspect que je souhaite mettre en avant et qui forme un point de blocage récurrent dans mes échanges avec ceux qui sont responsables de la conception des espaces urbains (urbanistes ou politiques), porte sur ce qu'est une « *urban place* ». Corburn argumente sur le fait qu'il ne faut pas confondre un espace urbain, tel que le conçoivent les urbanistes, et le cadre de vie qui serait la traduction la plus appropriée d'« *urban place* ». Ernst Cassirer qualifiait l'homme d'*animal symbolicum* [6]. Sans recourir à des développements philosophiques, retenons que les humains se distinguent par le maniement de symboles, leur capacité à attribuer du sens, tant à leurs actions qu'à leur environnement. Ainsi, il y a autant d'écart entre espace urbain, correspondant à l'enveloppe physique (bâtie et naturelle) et cadre de vie, qu'il y en a entre le logement et ce qu'exprime le mot anglais « *home* », que je traduirais par le « chez soi ». Le premier est juste un contenant inerte (au mieux une possibilité), le second est rempli de sens, celui que lui attribuent ses occupants, qui aménagent leurs logements à leur image, en fonction de leurs goûts, leurs croyances et, plus généralement, leur culture.

On comprend alors le caractère tronqué des opérations de renouvellement urbain qui ne s'intéressent, dans les faits, qu'à l'offre de logements [7], dans une optique de plus de mixité sociale, associée à la diversité de cette offre. Je pourrais encore une fois la qualifier de recherche d'une solution plus facile, mais j'ai peur que cette mauvaise conception ne révèle des incompréhensions plus profondes. Ce que j'aimerais remettre en cause et que Corburn, par ses travaux, nous invite à faire, est cette croyance selon laquelle les pouvoirs publics, s'appuyant sur des savoirs « experts », se considèrent à même d'apporter des solutions, sans même prendre la peine de bien connaître et comprendre l'expérience vécue par les habitants dans ces quartiers. De cette manière, ne sera privilégiée qu'une approche que nous qualifierons d'assistanat et qui repose sur l'identification des besoins fondamentaux, toujours par les pouvoirs publics, un modèle du déficit très éloigné de l'esprit de la promotion de la santé, au sens de la Charte d'Ottawa. Je me permets juste de mentionner en quels termes un habitant d'un quartier des Mureaux s'exprimait vis-à-vis de l'action publique, à visée sociale : « *Vous voyez, nous recevons des allocations sociales, on nous attribue un logement social et pour nous occuper on nous dit d'aller au centre social. Tout ceci fait penser à une gestion des plus pauvres alors que nous voulons être considérés comme des citoyens à part entière, capables de faire par nous-mêmes* ». Je ne trouverais pas meilleure façon d'expliquer le besoin de reconnaissance et une aspiration à des opportunités plus émancipatrices.

Pour conclure, Corburn, tant par ses réflexions que ses travaux, nous incite d'abord à changer de lunettes, en adoptant celles de l'équité et à constater la capacité de prise en mains de leur cadre de vie par les populations, la richesse de leur expertise d'usage et leur volonté d'agir pour et par eux-mêmes. Il nous montre aussi l'existence de certains moyens pour palier aux conditions inéquitables et néfastes pour la santé, dans lesquelles se retrouvent des populations défavorisées. Ceux-ci concernent d'abord les pouvoirs publics, y compris les municipalités, au travers d'approches comme « la santé dans toutes les politiques », une manière d'aborder globalement les multiples déterminants de la santé, en transversalité. Mais, c'est bien plus sur la manière de conduire les travaux (des recherches-actions participatives en l'occurrence), avec la cartographie participative, par exemple, ou l'élargissement à des considérations de soutenabilité, en lien avec la santé/bien-être, qui pourraient avoir plus de retombées sur l'état sanitaire des populations [8], que les injonctions habituelles de la santé publique qui croit influencer ainsi les comportements individuels. Évidemment, la participation citoyenne, y compris des plus vulnérables, dans un respect de la pluralité de préférences et priorités, reste un élément critique, afin d'atténuer ou prévenir les conséquences des multiples expositions cumulatives, physiques, et sociales, tout autant que de développer leur pouvoir d'agir pour accomplir leurs vies.

Yorghos Remvikos

Publication analysée : Corburn J[1]. Urban place and health equity: critical issues and practices. *Int J Environ Res* 2017 ; 14 : 117.

doi : 10.3390/ijerph14020117

[1] Department of City and Regional Planning & School of Public Health, University of California Berkeley, États-Unis.

TYPOLOGIE DES RÉPONSES SANITAIRES À L'INTRODUCTION D'UNE LIGNE À HAUTE TENSION

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

L'implantation d'une nouvelle ligne de transport d'électricité à haute tension aux Pays-Bas a offert l'opportunité d'une étude de terrain prospective visant à explorer les réponses sanitaires de la population locale. Cette analyse dans le sous-échantillon des plus proches voisins de la ligne permet d'identifier et de caractériser cinq groupes de sujets sur la base de l'évolution de leurs croyances concernant la nocivité de la construction.



L'exposition à un facteur environnemental dont la dangerosité est incertaine peut avoir un profond impact au niveau individuel comme sociétal, quand bien même le risque sanitaire n'est pas démontré et que les experts le considèrent très faible, voire improbable. C'est le cas du champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) généré par les lignes de transport d'électricité à haute tension (LHT). Bien qu'aucun mécanisme biophysique connu ne puisse expliquer les résultats de certaines études épidémiologiques montrant un lien avec la leucémie de l'enfant et qu'une relation avec d'autres types de cancers ou des pathologies neurologiques ayant fait l'objet d'investigations puisse être écartée, 70 % de la population européenne pense que les LHT peuvent affecter leur santé d'une manière ou d'une autre selon une enquête Eurobaromètre de 2010. Cette croyance est particulièrement répandue chez les voisins d'une LHT, amenant certaines personnes à attribuer des symptômes non spécifiques (céphalées, fatigue, difficultés de concentration, etc.) à leur exposition au CM-EBF.

En conséquence, au titre du principe de précaution ou pour éviter l'affrontement avec un mouvement d'opposition locale, plusieurs pays ont pris des mesures pour encadrer la construction d'une LHT (éviction des zones habitées, compensation financière, etc.). Ainsi, aux Pays-Bas où cette étude a été réalisée, lorsqu'un projet de construction passe à proximité de résidences, les propriétaires reçoivent une offre d'achat du gouvernement, qui a par ailleurs adopté un plan d'enfouissement sur 15 ans des lignes de tension allant jusqu'à 150 kV situées en zone résidentielle. Le coût estimé de cette opération, qui pourrait éviter la survenue d'un cas de leucémie infantile tous les deux ans dans l'hypothèse d'une relation causale, est de 440 millions d'euros.

Pour les auteurs de cet article, qui ont constaté la diversité des réponses sanitaires à l'introduction d'une nouvelle LHT dans le Sud de leur pays, une stratégie uniforme de gestion du risque ne peut satisfaire tout le monde. Une meilleure connaissance des facteurs déterminant les préoccupations des riverains et leur évolution permettrait une communication et des interventions plus ciblées. Poursuivant l'analyse des données collectées durant la construction jusqu'après la mise en service de la LHT, ils identifient cinq profils évolutifs de la croyance en la nocivité des LHT et s'efforcent de les caractériser en termes de facteurs sociodémographiques et psychologiques.

CONTEXTE ET DONNÉES COLLECTÉES

Annoncé en 2006, le projet de construction d'une LHT (380 kV) entre les municipalités de Wateringer et Zoetermeer a fait l'objet d'une étude d'impact, d'une information de la population locale et de réunions publiques au cours desquelles les résidents ont pu participer à sa planification et recevoir des réponses à leurs questions sur les effets sanitaires potentiels des CM-EBF. Le tracé définitif, de 22 km, a été arrêté en 2009 et les travaux ont commencé en 2012. Pendant la mise en place des pylônes, 10 mois avant la mise en service de la ligne, un membre adulte de chaque foyer situé dans les 500 m autour du tracé et un échantillon aléatoire de la population plus éloignée (jusqu'à 2 km) ont été sollicités pour participer à une étude longitudinale dont l'objet annoncé était la relation entre la santé et l'environnement (le courrier d'invitation ne mentionnait pas la LHT). Le questionnaire permettait d'établir différents scores sur des échelles spécifiques (santé générale perçue, symptômes somatiques et plaintes cognitives non spécifiques, anxiété et dépression, préoccupations relatives à la santé), d'évaluer la force de la croyance en des causes environnementales d'altération de la santé (11 facteurs proposés parmi lesquels les LHT, les stations de base de téléphonie mobile, les voies ferroviaires, les grandes routes, les éoliennes, etc.), ainsi que le niveau des craintes (proximité perçue de l'objet dangereux et attente d'effets sanitaires négatifs). Cinq mois après l'achèvement de la construction et avant l'activation de la ligne, un deuxième questionnaire a été envoyé, qui reprenait en grande partie les mêmes items (permettant de recruter des participants n'ayant pas répondu au premier) et mesurait en plus la dimension névrotique de la personnalité et le sentiment de maîtrise. Respectivement deux et sept mois après le début du fonctionnement de la ligne, les participants ont reçu deux questionnaires de suivi, axés sur la perception de changements dans leur environnement et l'évolution de leur état de santé ainsi que des niveaux de préoccupation et de croyance.

Cette étude a donné lieu à deux publications antérieures à celle-ci, focalisée sur le groupe des résidents les plus proches de la ligne (dans les 300 m) réunissant 213 personnes (âge moyen 52 ans, 54 % de femmes, 55,2 % de diplômés du supérieur et 96 % de propriétaires de leur logement). Avec un taux de réponse au premier questionnaire de 23 %, 168 personnes étaient entrées dans l'étude à son début, puis 45 l'avaient rejointe à l'occasion du deuxième questionnaire. Trois quart des sujets avaient participé à trois (27,7 %) ou aux quatre temps de l'évaluation (46,9 %).

ÉVOLUTION DE LA CROYANCE EN LA NOCIVITÉ DES LHT

Le groupe était caractérisé, dans son ensemble, par un niveau de croyance en un effet délétère des LHT déjà élevé aux deux premiers temps de l'évaluation (T1 et T2), qui s'est accentué après la mise en service de la ligne (T3 et T4). Une analyse plus fine de l'évolution de cette croyance permet de distinguer cinq trajectoires.

Le sous-groupe dominant (49 % des participants) rassemble des sujets persuadés que leurs troubles ne sont pas causés par une LHT à T1. Ils en sont un peu moins certains à T2 mais la croyance en la responsabilité de la LHT n'augmente pas après sa mise en service. Pour un deuxième sous-groupe (9 % des participants), la conviction de départ que les LHT ne

peuvent affecter leur santé se renverse par la suite, ces sujets présentant le plus haut niveau de croyance en une participation des LHT à leurs troubles à T3. Le troisième sous-groupe (12 %) se caractérise par un faible niveau de croyance à la base, qui s'accentue légèrement après la mise en service de la ligne. La force de la croyance fluctue autour d'un niveau modéré dans le quatrième (19 %) avec une baisse à T2 et une augmentation à T3. Enfin, chez les sujets les plus convaincus au départ que les LHT sont nocives (11 % des participants), cette conviction s'affaiblit graduellement jusqu'à T3 puis remonte à T4 pour terminer au plus haut niveau.

DÉTERMINANTS PSYCHOSOCIAUX

Le premier sous-groupe peut être décrit comme émotionnellement stable (faibles scores de névrosisme, d'anxiété et de dépression) et présente une bonne santé qui ne s'altère pas sur la période de l'étude. Comparativement, le score d'anxiété et le sentiment de manque de maîtrise sont élevés dans le deuxième sous-groupe (montrant une forte réaction dès l'achèvement de la construction et une détérioration de l'état de santé après la mise en service) qui présente un plus fort niveau d'attention aux risques environnementaux. Le troisième sous-groupe (faibles répondeurs à l'activation) se distingue du premier par le pourcentage de femmes (72 *versus* 46,7 %) et de sujets très diplômés (76 *versus* 51,9 %), ainsi que par un score plus élevé d'affects négatifs et de symptômes de type cognitifs à la base. Les deux derniers sous-groupes, dont la force de la conviction en une nocivité des LHT a d'abord décru pour remonter ensuite, se perçoivent en moins bonne santé physique et mentale que le premier, présentent des traits névrotiques plus marqués, de plus fortes préoccupations de santé et une perception accrue des changements de leur environnement allant de pair avec une altération de leur état de santé après l'activation de la ligne. Ils diffèrent principalement sur deux aspects : les sujets du quatrième sous-groupe rapportent une forte répercussion de leurs problèmes de santé dans les activités quotidiennes, et ceux du cinquième un degré élevé d'insatisfaction de leur environnement.

Si ce travail est limité par son caractère exploratoire et la classification par *Latent Class Growth Modelling* (LCGM) réductrice d'une réalité plus complexe, il fournit un éclairage pour la gestion du risque et permet de générer des hypothèses pour de futures recherches.

Publication analysée : Porsius J[1], Claassen L, Woudenberg F, Smid T, Timmermans D. « These power lines make me ill »: a typology of residents' health responses to a new high-voltage power line. *Risk Analysis* 2017 [Epub ahead of print].

doi: 10.1111/risa.12786

[1] Department of Public and Occupational Health, Amsterdam Public Health Research Institute, VU University Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas.

4.
FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

EFFETS INTER- ET TRANSGÉNÉRATIONNELS DES PRODUITS CHIMIQUES

Francelyne Marano

Université Paris Diderot, Paris, France

On sait depuis le drame des enfants « Distilbène », dont les mères ont été traitées par le diéthylstilbestrol au cours de leur grossesse, qu'un traitement médicamenteux administré pendant cette période peut être à l'origine de troubles et de maladies graves dans la descendance. Ainsi, des précautions particulières concernent la prise de médicaments par les femmes enceintes. On sait également que le tabac et l'alcool ont des conséquences très néfastes sur le fœtus pendant la grossesse. Par contre, les données sur de tels effets induits par des polluants de l'environnement pendant la vie fœtale, et pouvant être transmis sur plusieurs générations, viennent essentiellement d'études expérimentales. Cependant, celles-ci s'accumulent et font penser que l'augmentation des maladies chroniques humaines pourrait s'expliquer au moins partiellement par ces expositions du fœtus à des mélanges de polluants venant du mode de vie maternel. Les mécanismes actuellement proposés impliquent des modifications épigénétiques, en particulier dans les cellules sexuelles, qui pourraient être conservées sur plusieurs générations.

Contexte

Les effets intergénérationnels de l'exposition humaine à des xénobiotiques sont connus depuis les observations cliniques réalisées sur les enfants «Distilbène ». Le diéthylstilbestrol (DES) est un médicament qui a été prescrit dès 1938 aux femmes enceintes pour éviter les avortements spontanés jusqu'à la constatation de ses effets néfastes sur les enfants nés après traitement, en particulier les filles, malformations congénitales, cancers du vagin et de l'utérus. Ces observations ont entraîné son interdiction pour les femmes enceintes à partir de 1971 aux États-Unis puis dans tous les pays, dont la France en 1977. Cependant, c'est seulement à la fin du XX^{e} siècle, avec la problématique des perturbateurs endocriniens (PE) et de leurs mécanismes d'action, que la question de la transmission inter- et transgénérationnelle d'anomalies pouvant entraîner des pathologies s'est posée de manière beaucoup plus large. Des polluants environnementaux dont les PE, certains médicaments, des stress physiologiques comme la restriction calorique, subis pendant certaines périodes fœtales ou postnatales peuvent être à l'origine de troubles à l'âge adulte et dans la descendance. L'hypothèse de l'origine fœtale de pathologies chroniques, développée à la fin du XX^{e} siècle sous le concept de *Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis* (DOHaD), s'est confortée lentement au cours des dernières années. Elle propose que des stimuli environnementaux, dont des contaminants chimiques, subis par la mère à certaines périodes de la grossesse, voire avant, perturbent le développement embryonnaire et augmentent ainsi le risque de maladies chroniques à l'âge adulte. Des recherches expérimentales mettent en cause des altérations épigénétiques dans cette transmission. Les altérations épigénétiques se produisent sur l'environnement des gènes qui module leur expression : modifications de la méthylation de l'ADN, de l'acétylation ou la

méthylation des histones, modifications qui sont héritables. Ces altérations de l'épigénome sont induites par le style de vie parental, tabagisme, alcool, stress, nutrition et polluants environnementaux. Quand elles se manifestent dans les cellules germinales et les gamètes matures, elles se retrouvent dans l'embryon, c'est la transmission intergénérationnelle. Si elles s'observent en deuxième ou troisième génération, c'est la transmission transgénérationnelle.

Études expérimentales et hypothèse de la transmission épigénétique

La compréhension de ces mécanismes de transmission commence à se faire grâce à des études expérimentales chez l'animal de laboratoire. M.K. Skinner a été un des précurseurs de ces recherches en montrant une diminution de la fertilité de rats mâles dans la descendance de femelles gestantes traitées par la vinclozoline, un fongicide antiandrogénique. L'hypothèse d'une transmission épigénétique a été alors proposée sans qu'elle ait été démontrée clairement [1]. Cependant, une publication de 2017 la conforte grâce à l'avancée des connaissances sur l'épigénome en mettant en évidence des modifications épigénétiques de l'ADN du sperme à la 3e génération, F3 [2] De nombreuses données expérimentales obtenues au cours des dix dernières années sur différents PE, bisphénol A, phtalates, certains pesticides, et reprises dans une revue récente [3], vont également dans le sens de cette transmission épigénétique de modifications induites par les contaminants environnementaux ou alimentaires. L'une des dernières publications montre qu'une exposition de souris gestantes à un phtalate (le DEHP) altère la production d'hormones du stress telles que la corticostérone dans la descendance jusqu'à la F3 [4]. Une autre met en évidence des effets transgénérationnels dans la descendance de rates gestantes ayant reçu de l'atrazine à une concentration de 4 % de la DL50 du rat. L'atrazine est un herbicide, maintenant interdit en Europe pour sa contamination de l'eau et sa persistance, mais qui a été pendant longtemps utilisé très largement en agriculture et est encore autorisé aux États-Unis. La génération F1 ne présente pas de pathologies mais un poids inférieur à celui des témoins. C'est à la génération F2 que des anomalies sont trouvées avec une augmentation des pathologies du testicule, des tumeurs mammaires et une puberté avancée. Elles sont également augmentées en F3. Cette transmission s'exerce, d'après les chercheurs, par des modifications épigénétiques de la lignée germinale mâle. L'ADN des spermatozoïdes des F1, F2 et F3 montre des différences significatives de méthylation dans certaines régions qui ont été associées avec le développement des pathologies observées. Cette étude, publiée dans PLoS One en 2017 [5], donne des arguments très sérieux à l'hypothèse de la transmission trangénérationnelle par des modifications épigénétiques des cellules germinales.

Quelles données humaines d'un effet inter- et transgénérationnel d'une exposition environnementale ?

On sait depuis longtemps que le tabagisme de la femme pendant la grossesse est associé avec un risque d'avortement plus élevé et un poids de naissance réduit pour le nouveau-né. De plus, il induit une altération des fonctions respiratoires et immunes chez certains de ces enfants. Cependant, c'est plus récemment, à travers des études cliniques, que l'hypothèse d'une altération épigénétique chez le fœtus a été proposée pour expliquer ces effets délétères. En effet, des modifications de la méthylation de l'ADN ont été retrouvées dans le sang du cordon et dans le placenta [6]. Cependant, on ne peut pas affirmer que ces modifications épigénétiques sont responsables des anomalies observées à la naissance.

L'exposition fœtale à l'alcool est un autre problème grave de santé publique. Les effets sur le fœtus sont dévastateurs et décrits collectivement (Fetal Alcool Spectrum Disorders [FASD]). Ils se caractérisent en particulier par des perturbations neurodéveloppementales qui se traduiront chez l'enfant par un déficit d'attention, des difficultés de mémorisation et d'apprentissage. On connait mal les mécanismes impliqués pendant le développement fœtal cependant, des études expérimentales montrent à nouveau des effets sur l'épigénome. Dans des modèles animaux de rates ou souris gestantes exposées à l'alcool dans l'eau de boisson, des modifications épigénétiques sont observées et de nombreux gènes sont affectés par une modification de la méthylation de leur promoteur. Liu *et al.* [7] ont retrouvé des modifications de la méthylation de 84 gènes dont certains déterminants dans le fonctionnement cellulaire (contrôle du cycle cellulaire, apoptose).

Il existe actuellement peu de données fiables publiées sur une exposition de la femme enceinte à des PE entrainant des troubles dans la descendance. Cependant, une étude épidémiologique française récente [8] sur une cohorte de 300 patients dont il avait été vérifié qu'ils ne présentaient pas d'anomalie génétique et 302 témoins montre une association entre une exposition prénatale à une variété de PE dont des phtalates (exposition professionnelle ou environnementale des parents) et l'augmentation du risque de l'hypospadias chez les enfants. Cette étude a été critiquée et demande à être reproduite cependant,son mérite est de poser la question de l'origine d'une augmentation des troubles du développement de l'appareil reproducteur chez l'enfant.

Une autre étude [9] sur la cohorte française PELAGIE qui suit les enfants de femmes enceintes en Bretagne recrutées entre 2002 et 2006 vient de montrer un lien entre la présence de métabolites d'esters de glycol détectés dans l'urine de ces femmes pendant la grossesse et un retard dans la compréhension du langage de leurs enfants à 6 ans.

Enfin, selon l'OMS, « l'épidémie » mondiale d'obésité et de maladies métaboliques tels que le diabète est extrêmement préoccupante. Elle est associée essentiellement à une nourriture industrielle trop riche et au manque d'exercice physique (voir article S. Ronga). Cependant, certains contaminants chimiques présents dans l'alimentation et dans l'environnement ont été montrés comme étant « obésogènes ». En 2030, il est prédit que la population mondiale en surpoids pourrait atteindre 3,3 milliards avec 400 millions de diabétiques ! Dans une revue récente de plus d'une centaine de publications, Magueresse-Battistoni *et al.* [10] pointent le rôle de la perturbation endocrinienne induite par des mélanges de polluants environnementaux pendant la vie fœtale comme un des facteurs de cette « épidémie ». La période fœtale et néonatale est hautement sensible aux signaux hormonaux, non seulement les hormones responsables du développement sexuel (testostérone, estradiol) et cognitif (hormone thyroïdienne) mais également celles qui concerne le comportement alimentaire futur (glucocorticoïdes, leptine). Les dioxines, retardateurs de flamme, certains pesticides, les phtalates, PCBs, BPA et BPS, peuvent induire l'augmentation de poids et la différenciation des adipocytes chez des animaux de laboratoire Ces effets ont été retrouvés sur trois générations après traitement de souris gestantes par le tributhylétain (TBT).

Conclusion

Il paraît de plus en plus probable que l'exposition de la femme enceinte à des polluants de l'environnement puisse induire des perturbations du développement fœtal avec des conséquences après la naissance. Ces polluants seraient responsables de modifications épigénétiques, en particulier sur les cellules germinales, transmissibles et à l'origine de pathologies chroniques au cours de la vie, voire dans la descendance. Cependant, la majorité des données acquises ont été obtenues chez l'animal, il est donc essentiel de développer des études dans des cohortes de femmes enceintes, ce qui implique une meilleure connaissance de leur exposition et d'acquérir des marqueurs fiables de ces modifications de l'épigénome pouvant être détectées dans la descendance.

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

Références

1. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005 ; 308 : 1466-146.
2. Beck D, Sadler-Riggleman I, Skinner M.K. Generational comparisons (F1 versus F3) of vinclozolin induced epigenetic transgenerational inheritance of sperm differential DNA methylation regions (epimutations) using MeDIP-Seq. *Environ Epigenet* 2017 ; 3.
3. Jimenez-Chillaron JC, Nijland MJ, *et al*. Back to the future : transgenerational transmissionof xenobiotic-induced epigenetic remodeling. *Epigenetics* 2015 ; 10 : 259-73.

4. Quinnies KM, Doyle TJ, Kim KH, Rissman EF. Trangenerational effects of di-(2-ethyl) phthalate (DEHP) on stress hormones and behavior. *Endocrinology* 2015 ; 156 : 3077-83.
5. McBirney M, King S.E, Pappalardo M, *et al.* Atrazine induced epigenetic transgenerational inheritance of disease, lean phenotype and sperm epimutation pathology biomarkers. *PLoS One* 2017 ; 12(9) : e0184306.
6. Suter MA, Anders AM, Aagaard KM. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changesaffecting birthweight and fetal programming. Mol Hum Reprod 2013 ; 19 : 1-6.
7. Liu Y, Balaraman Y, Wang G, Nephew KP, Zhou FC. Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation. *Epigenetics* 2009 ; 4 : 500-11.
8. Kalfa N, Paris F, Phillibert P, *et al.* Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptor? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol* 2015 ; 68 : **1023-**30.
9. Béranger R, Garlantézec R, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, *et al.* Prenatal exposure to glycol ethers and neurocognitive abilities in 6-year-old children : PELAGIE Cohort Study. *Environm Health Persp* 2017 ; 125 : 684-90.
10. Le Magueresse-Battistoni B, Labaronne E, Vidal H, Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World J Biol Chem* 2017 ; 8 : 108-119.

EXPOSITION À L'ARSENIC *IN UTERO* : À LA RECHERCHE DE MARQUEURS ÉPIGÉNÉTIQUES D'INTÉRÊT

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

Dans le champ des origines développementales de la santé et des maladies, cette étude exploratoire contribue à faire avancer la compréhension des mécanismes liant l'exposition *in utero* à l'arsenic à la survenue ultérieure de pathologies. Elle identifie en particulier cinq biomarqueurs épigénétiques de l'exposition potentiellement prédictifs du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète.

Utilisant les données de cohortes de naissances établies au Mexique, aux États-Unis et au Bangladesh, trois études récentes ont ouvert la voie de l'exploration des effets épigénétiques de l'exposition prénatale à l'arsenic chez l'homme, en examinant, dans de petits échantillons (respectivement 38, 134 et 127 paires mère-enfant), le profil de méthylation de l'ADN de leucocytes du sang du cordon en relation avec la concentration d'arsenic dans l'urine maternelle.

Ce nouveau travail s'appuie sur les données d'une cohorte taïwanaise constituée entre décembre 2000 et novembre 2001. Sur 299 échantillons de sang du cordon, 64 (recueillis à la naissance de 38 garçons et 26 filles, à un âge gestationnel moyen de 39 semaines d'aménorrhée [SA]) étaient exploitables pour une analyse pangénomique de la méthylation de l'ADN. L'urine avait été collectée durant le troisième trimestre de la grossesse, entre 28 et 38 SA. La concentration médiane d'arsenic total (arsénite, arsénate, et leurs métabolites acide monométhylarsonique [MMA] et acide diméthylarsinique [DMA]) était de 11,5 µg/L, supérieure à la valeur observée dans l'étude états-unienne (4,1 µg/L) et inférieure à celles des études mexicaine (32,6 µg/L) et bangladaise (66 µg/L).

IDENTIFICATION DE MARQUEURS ÉPIGÉNÉTIQUES

Une méthode de régression linéaire multiple (régression robuste) a été appliquée pour examiner la relation entre la concentration urinaire d'arsenic (ajustée sur la créatinine et log-transformée) et la méthylation des dinucléotides cytosine-phosphate-guanine (sites CpG dont les résidus cytosine peuvent être méthylés[5-méthylcytosine] et dont la distribution au sein de l'ADN est caractérisée par des zones de forte concentration [îlots] impliqués dans la régulation de l'expression génique). Les covariables incluses dans le modèle étaient le sexe de l'enfant, l'âge de la mère, son indice de masse corporelle (IMC) de pré-grossesse, son niveau d'études, la formule leucocytaire (proportion des différents types de cellules mono- et polynucléées) et l'effet batch (inhérent à la procédure de traitement par lots).

Sur 385 183 sites CpG, 579 présentant un degré de méthylation associé au niveau de l'arsenic ont été identifiés et retenus après prise en compte du risque de fausses découvertes lié à la multiplicité des tests. L'association était positive dans près de 60 % des cas. Ces 579 sites CpG ont été reliés à 437 gènes, dont 56 (contenant 58 sites) jouant un rôle significatif sur 17 voies en relation avec les pathologies associées à l'exposition chronique à l'arsenic, selon l'analyse fonctionnelle en référence à la base de données KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome*).

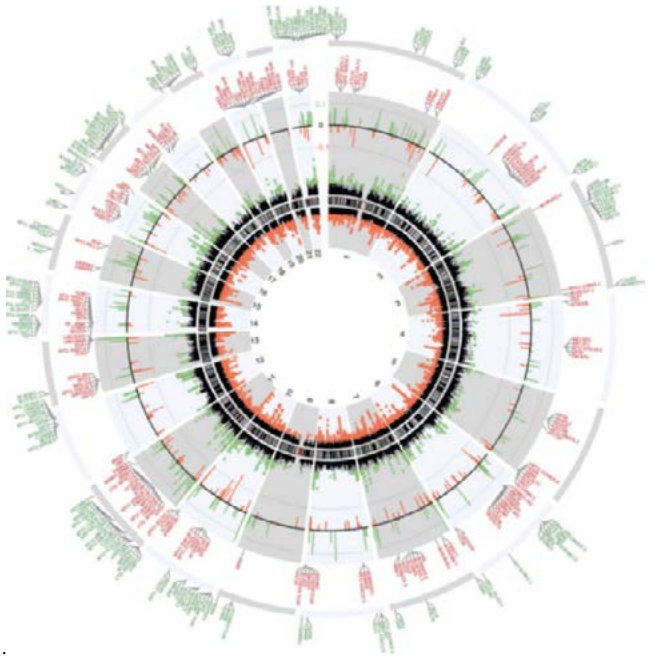
Les auteurs ont réalisé une étude de réplication dans la cohorte états-unienne (*New Hampshire Birth Cohort Study*) mise en place en 2009. Les données de 109 paires mère-enfant ont pu être utilisées et la relation entre la concentration urinaire d'arsenic total (urine collectée entre 24 et 28 SA) et la méthylation des sites CpG a pu être examinée pour 553 des 579 sites identifiés dans la cohorte taïwanaise. Les résultats (sens de l'association et coefficients de régression) étaient cohérents pour 252 sites, dont 27 des 58 localisés dans des gènes d'intérêt (46,5 %).

RELATION AVEC LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DES LDL

L'analyse s'est poursuivie pour 11 sites CpG localisés dans 10 gènes impliqués dans les maladies cardiovasculaires et le diabète, pour lesquels l'effet de l'exposition *in utero* à l'arsenic avait été validé par l'étude de réplication.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL), considérées comme un marqueur du risque cardiovasculaire et de diabète, avaient été mesurées à plusieurs reprises chez les enfants de la cohorte taïwanaise, aux âges de 2, 5, 8, 11 et 14 ans. Utilisant ces données longitudinales, les auteurs ont examiné la valeur prédictrice de la méthylation des 11 sites CpG et sa persistance dans le temps. Les covariables incluses dans le modèle étaient l'âge, le sexe et le poids de naissance. Les corrélations (positives ou négatives) les plus fortes avec le niveau des LDL sont généralement observées à l'âge de 2 ans. Une corrélation est constamment retrouvée par la suite pour cinq sites CpG, pour lesquels la base de données ARIES (*Accessible Resource for Integrated Epigenomic Studies*) indique que les marques de méthylation sont relativement stables au cours de la vie. Ces sites pourraient ainsi constituer de bons candidats biomarqueurs, à la fois de l'exposition prénatale à l'arsenic et du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète. Leur pertinence nécessite d'être examinée plus précisément dans des études incluant des populations exposées à l'arsenic de tailles suffisantes.

Dans ce petit échantillon d'enfants, la corrélation entre la méthylation des sites CpG et la concentration plasmatique des LDL change de sens au fil du temps, sauf pour cg25189764 localisé sur le gène *FYN* (qui joue un rôle important dans la régulation du métabolisme et a été associé à la sensibilité à l'insuline chez la souris), dont la méthylation reste positivement corrélée au niveau des LDL (coefficient de corrélation égal à 0,157 ; $p = 0{,}047$). Pour les quatre autres sites CpG, l'inversion (positive vers négative dans deux cas, en direction contraire pour les deux autres) est observée à partir de l'âge de 8 ans. Les deux dernières mesures ayant eu lieu à l'adolescence, les auteurs émettent l'hypothèse d'une influence de changements significatifs liés à la puberté (notamment croissance rapide et augmentation de l'IMC). Après ajustement supplémentaire sur l'IMC (z-score), l'interaction entre l'effet et le temps persiste pour les quatre sites et l'effet de la méthylation de cg25189764 sur les LDL n'est plus significatif.



.

Répresentation circulaire du génome

Publication analysée : Kaushal A[1], Zhang H, Karmaus W, *et al*. Genome-wide methylation at birth in relation to *in utero* arsenic exposure and the associated health in later life. *Environ Health* 2017; 16: 50.

doi: 10.1186/s12940-017-0262-0

[1] Division of Epidemiology, Biostatistics, and Environmental Health, University of Memphis, États-Unis.

PHTALATES URINAIRES, MALADIES NON TRANSMISSIBLES ET MARQUEURS DE L'INFLAMMATION DANS UNE COHORTE MASCULINE AUSTRALIENNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

En retrouvant une association positive entre le niveau des phtalates urinaires et les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'hypertension artérielle dans une population jusque là peu étudiée, ce travail renforce l'hypothèse d'un rôle de l'exposition aux phtalates dans la flambée des maladies cardiométaboliques.

Les maladies non transmissibles (MNT) sont devenues la première cause mondiale de décès et une source majeure de morbidité et de handicap personnel autant que de coûts pour les systèmes de santé. À côté de leurs facteurs de risque ou aggravants tels que le tabagisme, la sédentarité et une mauvaise alimentation, qui ont conduit à l'appellation de « maladies liées au mode de vie », la participation d'expositions environnementales est suspectée depuis plusieurs années. Les phtalates, largement utilisés pour fabriquer des produits de consommation courante (emballages alimentaires, jouets, produits d'hygiène et de soins corporels, médicaments, dispositifs médicaux, etc.), sont l'une des familles chimiques retenant l'attention.



Plusieurs études transversales ont déjà rapporté des associations entre le niveau des métabolites urinaires de certains phtalates et des maladies cardiovasculaires (dont coronaropathie ischémique, sténose carotidienne, accident vasculaire cérébral), ainsi que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète de type 2, l'asthme et la dépression. Les populations incluses étaient principalement des femmes, des enfants et adolescents, des sujets âgés, et, pour l'asthme, des sujets professionnellement exposés. Cette analyse dans la cohorte australienne MAILES (*Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress*) étend l'investigation de la relation entre l'exposition aux phtalates et les cinq MNT sus-citées à une population urbaine d'hommes d'âge moyen ou avancé. Les MNT étant souvent associées à une inflammation chronique de bas grade et quelques travaux suggérant des effets pro-inflammatoires des phtalates, les auteurs ont également examiné le lien entre le niveau des phtalates urinaires et les taux plasmatiques de quatre marqueurs de l'inflammation : la protéine c-réactive (CRP hs [ultra sensible]), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), l'interleukine 6 (IL-6) et la myéloperoxydase (MPO).

DONNÉES UTILISÉES

La cohorte MAILES a été constituée par l'intégration de participants à deux cohortes précédemment mises en place dans la ville d'Adélaïde : FAMAS (*Florey Adelaide Male Ageing Study*) et NWAHS (*North West Adelaide Health Study*). Elle rassemblait à la base tous les sujets recrutés pour la première, établie en 2002 (1 195 hommes âgés de 35 à 80 ans) et le sous-échantillon des 1 368 hommes dans la même tranche d'âge à l'inclusion de la seconde, qui avait débuté en 1999 et recruté une population adulte plus large. Les données cliniques, d'interrogatoire et les échantillons biologiques (sang et urines) utilisés pour cette analyse avaient été collectés lors d'une visite de suivi entre 2007 et 2010, complétée par 1 504 participants alors âgés de 39 à 84 ans (âge moyen : 54,8 ans).

L'HTA était définie par une pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg ou la prise d'un traitement antihypertenseur au cours des 12 derniers mois. Sa prévalence était de 56,7 %. Un diabète était identifié chez 19,1 % des sujets, répondant à une glycémie à jeun

≥ 7 mmol/L, une hémoglobine glyquée ≥ 6,2 mmol/L ou la prise d'un traitement antidiabétique dans les 12 derniers mois. La prévalence de la dépression, diagnostiquée par l'échelle à 20 items CES-D(*Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*) était de 15,9 %. La présence d'une maladie cardiovasculaire ou d'un asthme médicalement diagnostiqués avait été recherchée par un questionnaire, et rapportée respectivement par 11,1 et 13,7 % des sujets, cette autodéclaration constituant un point faible de l'étude.

Ses autres limites sont liées à l'évaluation de l'exposition, fondée sur la mesure des phtalates totaux dans un échantillon d'urine unique, ce qui reflète mal l'exposition à long terme. Cette mesure (reposant sur l'extraction de l'acide phtalique par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse) peut être considérée comme un bon indicateur de l'exposition totale à des phtalates provenant de multiples sources, à chaînes courtes (principalement excrétés sous forme de monoesters) comme à chaînes longues (métabolites urinaires plus souvent oxydés et/ou conjugués à l'acide glucuronique). Cependant, l'utilisation des phtalates urinaires totaux limite la comparabilité aux travaux rapportant des associations avec des métabolites spécifiques, ainsi que les possibilités d'interprétation mécanistique des résultats.

Les phtalates urinaires étaient détectables dans 99,6 % des échantillons, à un niveau de concentration moyen (moyenne géométrique) égal à 114,1 µg/g de créatinine (IC_{95} = 109,5-118,9).

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

Après exclusion des données suggérant une inflammation aiguë ou un état infectieux (CRP > 10 mg/L chez 68 participants ; IL-6 > 15 pg/ml [*n* = 13] ; TNFα > 10 pg/ml [*n* = 23] ; MPO > 1 500 µg/L [*n* = 11]), les niveaux des trois premiers biomarqueurs de l'inflammation sont modérément mais significativement corrélés au niveau des phtalates urinaires (coefficients ß : 0,16 pour la CRP ; 0,17 pour l'IL-6 et 0,08 pour le TNFα).

L'association avec les cinq pathologies considérées a été examinée en prenant en compte d'importantes covariables : l'âge, le niveau d'études, le statut professionnel (activité à temps plein, retraite, autre), le statut marital, le niveau de revenu annuel moyen du foyer, le tabagisme, le niveau d'activité physique (classé en suffisant ou insuffisant : 60,9 % de la population) et le type d'alimentation. Deux profils étaient définis sur la base d'un questionnaire de fréquence alimentaire : l'un considéré comme sain (« *prudent pattern* » : apport élevé en fruits, légumes, poisson, etc.) et l'autre malsain (« *western pattern* » : consommation importante d'aliments riches en graisses saturées, de plats industriels, boissons sucrées, etc.), associé à un niveau plus élevé de phtalates urinaires.

Après répartition des concentrations en quartiles, la prévalence des maladies cardiovasculaires, de l'HTA et du diabète apparaît significativement plus élevée dans le dernier quartile que dans le premier, pris pour référence, tandis qu'aucune association n'est observée avec l'asthme ou la dépression. Le rapport des prévalences (PR pour *prevalence ratio*) est égal à 1,78 (IC_{95} = 1,17-2,71) pour les maladies cardiovasculaires, à 1,84 (1,34-2,51) pour le diabète et à 1,14 (1,01-1,29) pour l'HTA. Les analyses ont été répétées avec un ajustement supplémentaire sur l'indice de masse corporelle (dans la fourchette du surpoids pour 47,9 % des sujets et dans celle de l'obésité pour 34,4 %), ainsi que sur les niveaux des trois biomarqueurs de l'inflammation corrélés aux phtalates. Les résultats concernant les maladies cardiovasculaires et le diabète sont peu modifiés (PR respectifs : 1,71 [1,08-2,69] et 1,82 [1,30-2,54]), mais l'association avec l'HTA n'est plus significative (PR = 1,08 [0,95 -2,69]). Ces résultats suggèrent que les biomarqueurs ne sont pas les principaux médiateurs de la relation entre les phtalates et les maladies cardiométaboliques.

Cette relation commence à être éclairée par des données mécanistiques, décrivant en particulier une activité des phtalates sur les métabolismes glucidique et lipidique, *via* les récepteurs nucléaires de la famille des PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*). La poursuite des recherches permettant d'établir avec certitude un lien de causalité entre l'exposition aux phtalates et certaines MNT (ce qu'une étude transversale ne peut faire) et d'expliquer ce lien reste nécessaire.

Publication analysée : Bai P[1], Wittert G, Taylor A, *et al.* The association between total phtalate concentration and non-communicable diseases and chronic inflammation in South Australian urban dwelling men. *Environ Res* 2017; 158: 366-72.

doi: 10.1016/j.envres.2017.06.021

[1] Freemasons Foundation Centre for Men›s Health, School of Medicine, University of Adelaide, Australie.

ENQUÊTE SUR LA COUVERTURE JOURNALISTIQUE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : LES RAISONS DU BIAIS MÉDIATIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Analysant la manière dont les journalistes de la presse généraliste traitent les informations issues de la recherche en épidémiologie, les auteurs de cette enquête relèvent qu'ils privilégient les études concernant des facteurs de risque modifiables, ainsi que celles rapportant des résultats positifs et nouveaux, même s'ils sont souvent contredits par la suite, ce dont le public est rarement averti.



La « crise de la reproductibilité » – la difficulté ou l'impossibilité de reproduire les résultats d'une première étude sur un nouveau sujet – fait régulièrement l'objet d'éditoriaux dans des revues scientifiques. Elle touche les trois niveaux de la recherche biomédicale : études précliniques, études d'associations entre des facteurs de risque ou des biomarqueurs et des maladies, et essais cliniques. Pour un scientifique, le fait que les résultats d'une étude initiale ne soient pas validés par des publications successives ne représente pas un problème. Ces résultats sont considérés avec prudence pour leur caractère incertain et à confirmer par d'autres travaux jusqu'à ce que l'accumulation de preuves soit jugée suffisante.

Mais qu'en est-il pour le grand public ? Est-il bien informé de la fragilité des « découvertes scientifiques » qu'on lui annonce ?

Le cas d'une étude sur la dépression, présenté dans cet article écrit par des membres du Centre national de la recherche scientifique (CNRS), suggère l'inverse. L'étude, fortement médiatisée lors de sa publication en 2003, indiquait que les sujets porteurs d'un variant génétique du transporteur de la sérotonine présentaient un risque accru de dépression face aux événements stressants de la vie. Une méta-analyse de 14 études a conclu à l'absence d'influence du polymorphisme génétique en 2009, mais l'étude initiale (incluse dans la méta-analyse) a continué d'être citée dans la presse.

L'annonce, qui a pu être interprétée comme la découverte d'un « gène de la dépression », sans démenti par la suite, aura probablement durablement mis l'accent sur le versant génétique de l'interaction gène-environnement, aux dépens d'autres facteurs qui mériteraient pourtant l'attention.

Testant l'hypothèse d'une préférence des journalistes pour les études initiales, les auteurs ont réalisé une première investigation limitée à la couverture du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) dans la presse anglo-saxonne. Parmi 47 études publiées dans des revues scientifiques entre 1990 et 1999, 10 (six études épidémiologiques dont une descriptive et cinq analytiques, trois essais cliniques et une étude expérimentale chez la souris) ont été très médiatisées, donnant lieu à 223 articles de presse. Sept d'entre elles étaient des premières études dont les conclusions ont été soit réfutées soit largement atténuées par des études postérieures. Ces dernières (67 études publiées jusqu'en 2011) n'ont fait l'objet que de 57 articles de presse dont un seul mentionnait l'atténuation des résultats de l'étude initiale.

NOUVELLE INVESTIGATION PLUS POUSSÉE

Pour continuer d'explorer la distorsion de l'information en direction du grand public, les auteurs ont inclus d'autres sujets de psychiatrie que le TDAH (autisme, dépression et schizophrénie), ainsi que quatre pathologies neurologiques (maladies d'Alzheimer et de Parkinson, épilepsie, sclérose en plaques), le cancer du sein, le glaucome, le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde. Seules les études épidémiologiques de type analytique ont été considérées. Une recherche dans la base de données PubMed (articles publiés en anglais entre 2008 et 2012) a permis d'identifier 306 articles de méta-analyses relatifs aux pathologies sélectionnées. Leur matériel incluait 405 études initiales et 4 318 subséquentes, dont les résultats ont été jugés en accord avec ceux des méta-analyses correspondantes (supposées fournir l'estimation la plus proche du véritable effet d'un facteur de risque) s'ils allaient dans le même sens (association positive, négative ou absente) et restaient dans la fourchette du double (ou de la moitié) de l'effet combiné issu de la méta-analyse.

Les auteurs ont recherché dans la base de données Factiva les retombées presse des différentes publications considérées (méta-analyses et études primaires, initiales ou suivantes) en se limitant aux articles écrits en anglais dans des journaux généralistes et dans le mois suivant la publication scientifique.

CRITÈRES FAVORISANT LA MÉDIATISATION

Des 4 723 études primaires, 156 (53 initiales et 103 subséquentes), intéressant 10 des 12 pathologies à l'exception de l'épilepsie et du psoriasis, ont été reprises par la presse, générant 1 475 articles. En regard, 86 articles avaient couvert 5 des 306 méta-analyses.

Quel que soit le domaine, les journalistes privilégient les études sur les effets de facteurs liés au mode de vie et aux choix individuels (par exemple, consommation de viande rouge, tabagisme, vaccinations non obligatoires) par rapport aux études rapportant les effets de facteurs non modifiables (par exemple, génétiques). Les études primaires de la première catégorie, les moins nombreuses (n = 639), trouvent ainsi un écho à peu près équivalent, qu'elles soient initiales (12,8 % sont reprises par la presse) ou pas (9,7 %). En revanche, la primauté aux études initiales (taux de couverture journalistique égal à 13,1 % *versus* 1,2 % pour les suivantes) est très marquée dans la seconde catégorie (rassemblant 4 084 publications), où la notoriété de la revue dans laquelle l'étude a été publiée (approchée par le facteur d'impact) influence significativement sa couverture médiatique.

FOCUS SUR LES RÉSULTATS PRÉSENTÉS

Dans toutes les premières études dont les résultats ont été relayés par la presse, l'effet du facteur examiné était statistiquement significatif. Aucune des 174 études montrant une absence d'association (soit 43 % de toutes les études initiales de l'échantillon) n'a retenu l'attention des journalistes. Parmi les 103 études subséquentes reprises dans les journaux, 89 rapportaient des résultats positifs (ayant généré 1 475 articles) et 14 des résultats nuls (75 articles seulement).

La comparaison des résultats de ces études primaires à ceux des méta-analyses montre une cohérence pour 18 des 53 études initiales (34 %) et pour 58 des 103 études subsé-

quentes (56,3 %). Les études en psychiatrie sont moins souvent confirmées par une méta-analyse (10/38) que les études en neurologie (26/41) ou relatives aux quatre autres pathologies (40/77).

Les 35 études initiales dont les résultats, rapportés dans 234 articles de presse, sont discordants avec ceux des méta-analyses correspondantes, ont été suivis par 503 études dont 398 présentaient des résultats contradictoires (absence d'effet ou association significative de sens contraire). Une seule a été reprise par trois journaux (dont deux avaient couvert l'étude initiale) qui n'ont pas mentionné que ses résultats contredisaient ceux de la première étude. De même, une seule méta-analyse a fait l'objet de quatre articles de presse indiquant explicitement que sa conclusion invalidait les premiers résultats présentés.

Cette situation préjudiciable à la qualité de l'information délivrée au grand public résulte de torts partagés selon les investigateurs. La plupart des journalistes de la presse généraliste ne connaissent pas ou préfèrent ne pas prendre en compte le degré d'incertitude élevé entourant des travaux de recherche biomédicale innovants. Quand ils préparent un article sur une étude scientifique, ils devraient interroger son auteur pour savoir s'il s'agit de résultats nouveaux nécessitant d'être validés. En retour, les auteurs doivent œuvrer pour améliorer la qualité et la précision des articles présentant leurs travaux, par sens de la responsabilité, mais aussi dans l'intérêt de leur communauté, pour accroître sa crédibilité et la confiance que le grand public lui porte.

Publication analysée : Dumas-Mallet E[1], Smith A, Boraud T, Gonon F. Poor replication validity of biomedical association studies reported by newspapers. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0172650.

doi:10.1371/journal.pone.0172650

[1] Centre Emile Durkheim, CNRS UMR5116 & Institute of Neurodegenerative Diseases, CNRS UMR5293, université de Bordeaux, France.

ORIGINES DÉVELOPPEMENTALES DE LA SANTÉ ET DES MALADIES : CHAMP COUVERT PAR L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

Balayant la littérature relative aux effets de l'exposition précoce aux produits chimiques, cet article en présente les caractéristiques marquantes telles qu'une focalisation sur la période de vie *in utero* et les effets neurodéveloppementaux et neurocomportementaux. Si de nombreuses associations entre une substance et un effet sanitaire donné sont encore peu documentées, d'autres sont « mûres », selon les auteurs, pour une évaluation globale du niveau de preuve.

L'idée que la santé d'un individu, tout au long de sa vie, puisse être influencée par des expositions environnementales subies au cours de périodes spécifiques de son développement (fenêtres de sensibilité) a donné naissance au concept des origines développementales de la santé et des maladies. Le terme (DOHaD pour *Developmental Origins of Health and Disease*) a été inventé en 2003, mais les premières investigations dans le champ de la santé environnementale, suivant celui de la nutrition, remontent à 30 ans. Consacré aux expositions chimiques, cet article brosse le portrait de la littérature épidémiologique relativement robuste qui asseoit ce concept. Les auteurs se sont efforcés d'identifier les associations exposition-effet disposant de données suffisamment nombreuses pour envisager des méta-analyses, revues systématiques, ou autres travaux d'évaluation du niveau de preuve. Ils ont pris en compte 425 articles originaux en langue anglaise publiés dans des revues à comité de lecture, issus d'une recherche dans les bases de données PubMed et ISI Web of Science, arrêtée au 31 décembre 2014.

APERÇU GLOBAL ET LACUNES DE LA LITTÉRATURE

Après un premier article paru en 1988, le nombre des publications reste faible jusqu'en 2003 (deux à dix par an), puis augmente de façon exponentielle entre 2004 (17 articles publiés) et 2013 ($n = 63$). Plusieurs événements ont pu participer à cet intérêt croissant pour la recherche de type DoHaD en épidémiologie, notamment l'identification de molécules « obésogènes » (2006) dont les effets pondéraux et métaboliques sont relativement faciles à mesurer chez le jeune enfant, tandis que dans d'autres domaines comme la santé reproductive, un suivi prolongé est nécessaire pour mettre en évidence des perturbations ou un excès de pathologies. La sélection examinée ne comporte que 43 études ayant évalué les effets d'expositions pré- ou postnatales à l'âge adulte (≥ 18 ans), dont sept sur le risque de cancer du sein, cinq sur celui du testicule, quatre sur les fibromes utérins et autant sur les troubles psychiatriques. Cette carence d'évaluations à l'âge adulte – qui nuit à la détection d'effets tardifs, mais aussi à la connaissance du caractère transitoire ou permanent d'effets observés dans l'enfance – reflète probablement la difficulté de conduire des études prospectives sur plusieurs décennies, ainsi que la faible disponibilité des données d'exposition collectées en tout début de vie pour les études à caractère rétrospectif dans des populations adultes.

Une autre faiblesse de la littérature est la prédominance d'études centrées sur l'exposition *in utero* aux dépens d'autres fenêtres temporelles pertinentes comme la préconception, la période postnatale, la prime enfance et l'adolescence. Dans le domaine de loin le plus exploré – le développement neurologique et comportemental : 211 publications – seules 22 études rapportent les effets d'expositions durant l'enfance uniquement contre 133 pour la période prénatale et 56 ayant pris en compte à la fois les périodes pré- et postnatales, qui sont rarement distinguées. La même observation s'applique aux autres sujets principalement étudiés : le cancer (59 études dont 27 sur les hémopathies malignes), la santé respiratoire (50 études dominées par l'asthme et les manifestations asthmatiformes), la croissance staturo-pondérale et l'obésité ($n = 33$), la santé reproductive ($n = 31$), les fonctions immunitaire ($n = 29$) et endocrine ($n = 22$).

La littérature examinée couvre 60 classes chimiques, les plus étudiées étant les polychlorobiphényles (PCB : 100 articles), les pesticides organochlorés ($n = 60$), le mercure et le plomb

(respectivement 61 et 53 études), les polluants atmosphériques (particules : 27 études ; hydrocarbures aromatiques polycycliques : 23 ; oxydes d'azote : 20 ; ozone : 8), les pesticides organophosphorés (22 études), le diéthylstilbestrol (DES : $n = 21$) et l'arsenic ($n = 16$). Moins de 20 études concernent les phtalates, le bisphénol A, les polybromodiphényléthers (PBDE) et deux composés perfluorés (PFOA et PFOS). La majorité des publications (378 sur 425) se rapporte à une catégorie précise d'effet sanitaire, alors qu'un même agent (à action œstrogénique par exemple) peut affecter de multiples voies et produire des effets sur plusieurs tissus ou organes. Ceux de l'exposition précoce au DES et aux PCB ont toutefois été largement explorés. Le champ inclut le cancer, les fibromes utérins, l'âge de survenue de la puberté et de la ménopause, la fertilité et les maladies cardiovasculaires pour le premier, tandis que de nombreux critères du développement neurologique (fonctionnels, comportementaux et cognitifs) ont été utilisés pour examiner les effets possibles de l'exposition aux PCB, également étudiés en relation avec la santé respiratoire, la puberté, ainsi que la croissance et l'obésité.

ASSOCIATIONS BIEN OU INSUFFISAMMENT DOCUMENTÉES

Même si le nombre requis de données pour une méta-analyse n'est pas fixé, les auteurs identifient 35 associations dont la force pourrait être quantitativement évaluée, qui ont été rapportées dans au moins six articles, et jusqu'à 26 pour les effets du mercure sur les capacités d'apprentissage, la cognition et le quotient intellectuel. Elles concernent notamment les PCB (plusieurs aspects du développement neurologique, infections respiratoires, puberté et hormones sexuelles), le mercure, le plomb, les organochlorés et les organophosphorés (neurodéveloppement), les organochlorés uniquement pour le surpoids et l'obésité, les pesticides en général et de ces deux classes en particulier, ainsi que les polluants atmosphériques pour les risques de leucémie et de lymphome.

À l'opposé, les données sont insuffisantes pour de nombreuses paires exposition-effet qui nécessitent des travaux supplémentaires avant une analyse plus approfondie de l'ensemble. Si les publications sur le développement neurologique et comportemental sont abondantes, les études relatives au trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ainsi qu'aux troubles du spectre autistique (TSA) en relation avec l'exposition aux métaux, aux organochlorés et à la pollution de l'air sont, par exemple, sous-représentées. Dans d'autres domaines, les auteurs relèvent moins de cinq études rapportant notamment des associations entre l'exposition aux pesticides et les cancers du testicule ou du cerveau, ainsi que les effets de polluants atmosphériques et de pesticides organochlorés sur l'asthme et le sifflement respiratoire.

COMMENTAIRE

Il s'agit d'un très gros travail de compilation émanant de la « *Division of Extramural Research and Training* », structure mise en place par les instituts de recherche américains dont la mission est de planifier, piloter et évaluer le programme de subventions du NIEH (Institut pour la recherche en santé environnement) pour des organismes externes de recherche et de formation en santé environnement. Cette structure définit les priorités du programme et publie des recommandations sur les niveaux de financement adéquats pour assurer l'utilisation optimale des ressources disponibles. Ce travail a été mené afin de répertorier les études d'épidémiologie environnementale qui testent l'hypothèse selon laquelle des événements de la vie fœtale ou de la petite enfance pourraient avoir une influence sur la santé de l'adulte. Ce mécanisme a été évoqué dès la fin des années 70, et il est connu aujourd'hui sous le nom de DOHaD, acronyme auquel se réfère maintenant une spécialité à part entière et auquel sont attachées au moins deux sociétés savantes, l'une internationale (DOHaD), et l'autre française (SF-DOHaD).

La compilation est considérable, puisqu'elle a réuni 425 publications (en anglais) parues jusqu'en 2014. La sélection a été faite sur des critères précis : travail épidémiologique concernant une ou des maladies de toute nature diagnostiquée(s) à l'âge adulte, dont l'origine serait à rechercher dans l'exposition au stade fœtal ou dans la petite enfance à un facteur de risque environnemental.

Le lecteur, dont la curiosité est aiguisée par l'avalanche d'articles de presse, qu'elle soit scientifique ou non,

relatifs en particulier à la problématique de perturbation endocrinienne, espère à la lecture du titre de l'article, trouver une réponse à toutes ses interrogations sur le caractère causal ou non des associations entre pesticides et obésité, pour ne citer qu'un exemple parmi tant d'autres. Ce lecteur ne trouvera malheureusement pas la réponse à ces questions, puisque les auteurs n'ont en réalité cherché qu'à donner une vue d'ensemble des études menées sur les sujets, avec l'esprit de stratèges, d'acteurs de la gouvernance de la recherche. Il n'y a pas d'interprétation des études, pas de jugement sur la validité des conclusions… On n'a plus qu'à souhaiter que des spécialistes de DOHaD utilisent cette compilation pour une méta-analyse et nous livrent un avis sur les relations causales éventuelles entre facteurs de risque environnementaux et maladies.

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : Heindel J[1], Skalla L, Joubert B, Dilworth C, Gray K. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reprod Toxicol* 2017; 68: 34-48.

doi : 10.1016/j.reprotox.2016.11.011

[1] Division of Extramural Research and Training, National Institute of Environmental Health Sciences, RTP NC 27709, États-Unis.

L'IMPACT BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION : UN ÉLÉMENT ESSENTIEL POUR L'EXPOSOME

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 1, Janvier-Février 2017

La façon dont les expositions affectent la biologie et les réponses de l'organisme doivent être intégrées au concept d'exposome selon les auteurs de cet article. Les impacts biologiques des expositions constituent des empreintes d'expériences passées qui permettent de caractériser l'exposome. Surtout, ils lui confèrent toute son utilité en tant que cadre d'étude des relations entre expositions et maladies.

Les impacts biologiques des expositions sont exclus du concept d'exposome strictement défini comme l'ensemble des expositions subies par un individu durant toute son existence. Mais ils en font partie intégrante si l'exposome est considéré pour sa contribution à la connaissance des causes des maladies.

Sous cet angle, l'intérêt se focalise sur les expositions pouvant entraîner des effets néfastes pour la santé, et ce n'est pas tant la présence d'une substance dans l'organisme qui préoccupe que les altérations biologiques qu'elle provoque ou a provoquées, la majorité des expositions étant transitoires pour les auteurs de cet article. Ces altérations peuvent être structurelles (mutations de l'ADN, adduits macromoléculaires, modifications épigénétiques, etc.), fonctionnelles (perturbation de voies enzymatiques, activation ou inhibition de récepteurs, etc.), de l'ordre du dommage oxydatif, ou autres. L'organisme y réagit en mettant en œuvre des processus homéostatiques de réparation, d'élimination ou d'adaptation destinés à conserver sa stabilité face au changement. La somme de l'effet biologique d'une exposition et de la réponse biologique qu'elle génère constitue son impact biologique.

IMPORTANCE POUR L'EXPOSOME

L'article présente plusieurs raisons d'intégrer les impacts biologiques des expositions au concept d'exposome. La première est que ces impacts sont essentiels à considérer pour identifier les expositions réellement significatives pour la santé de l'individu. De plus, ils contribuent au caractère dynamique de l'exposome : l'impact d'une exposition donnée, qui dépend du niveau de résilience de l'organisme et accroît sa charge allostatique (le coût cumulé de tous les processus correctifs mis en œuvre jusque là), modifie sa vulnérabilité aux expositions subséquentes, de sorte qu'expositions et impacts biologiques interagissent tout au long de l'existence.

Par ailleurs, l'impact biologique d'une exposition persiste souvent longtemps après que la substance qui l'a provoqué a disparu de l'organisme. Ce point représente un intérêt majeur pour le concept d'exposome, critiqué pour l'impossibilité de capturer un phénomène constamment évolutif, sauf à mesurer en continu toutes les expositions, ce qui est difficilement envisageable. Cette tâche n'est pas nécessaire si l'on considère que les expositions laissent des empreintes biologiques. L'exposome peut alors théoriquement se caractériser à un instant « T » par la somme de ces traces d'expositions passées et des substances et métabolites actuellement présents dans l'échantillon biologique analysé.

Enfin, l'impact biologique est le chaînon nécessaire pour connecter une exposition à la survenue d'une maladie. Les études épidémiologiques mettent en évidence des associations, mais pour établir un lien de causalité, le mécanisme sous-jacent doit être identifié. En intégrant les impacts biologiques à la recherche dans le domaine de l'exposome, celui-ci devient un cadre particulièrement intéressant pour examiner la plausibilité biologique des associations.

QUE MESURER ?

Plusieurs types d'examens biologiques couramment pratiqués en clinique peuvent être utilisés pour mettre en évidence des perturbations dans divers milieux facilement accessibles (sang, plasma, salive, urines, selles, etc.). Le développement et l'accessibilité croissante des technologies « omiques » (génomique, épigénomique, transcriptomique, protéomique, adductomique, métabolomique) et des bases de données qu'elles génèrent permettent de déterminer le profil des réponses biologiques à une exposition. Une variété d'essais fonctionnels mesurant des indicateurs d'effets biologiques (cytotoxicité, apoptose, altération de la capacité de réparation de l'ADN, etc.) peuvent être utilisés dans des plateformes de criblage à haut débit. Face aux outils et moyens potentiellement utilisables pour explorer la relation entre une exposition particulière (ou une combinaison d'expositions) et une altération biologique, la difficulté est de déterminer l'approche la plus pertinente en termes de matrice à échantillonner et de méthode d'analyse à utiliser. Les auteurs appellent à l'établissement de critères de choix en ce sens, qui devront être périodiquement mis à jour en fonction des évolutions technologiques.

La stratégie peut être guidée par les connaissances relatives à la physiopathologie d'une maladie, orientant vers un mécanisme d'action ou une voie de toxicité particulière. L'impact d'une exposition doit être évalué dans cette perspective élargie de systèmes et de voies plutôt qu'en termes de cible biologique spécifique (ADN, récepteur, etc.). Les données biologiques nécessitent d'être confrontées à des données d'exposition (recueillies par questionnaires, fournies par la mesure de biomarqueurs, la biosurveillance, etc.) afin d'élucider le lien entre l'exposition et l'impact biologique. Si les effets ne sont pas considérés dans le même contexte que les expositions, il est difficile de déterminer la cause et l'effet.

L'un des intérêts de l'exposome est la possibilité d'accéder à des données d'exposition, biologiques et sanitaires, ce qui permet d'aller au delà de simples associations pour constituer des modèles plus complexes, qui incluent les composants biologiques importants pour comprendre le cheminement menant à un état pathologique. La construction de ces modèles s'appuira sur les approches à haut débit et nécessitera de développer des solutions bioinformatiques avancées, ainsi que des moyens d'archivage et de partage des données massives produites.

Publication analysée : **Dennis K[1], Auerbach S, Balshaw D, *et al*. The importance of the biological impact of exposure to the concept of the exposome. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1504-10.**

doi: 10.1289/EHP140

[1] **Department of Environmental Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, États-Unis.**

S'ADAPTER À LA COMPLEXITÉ CROISSANTE DES PROBLÈMES ENVIRONNEMENTAUX

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

Écrit par des membres du Bureau de recherche et développement de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (US EPA), cet article appelle à réformer la manière de concevoir et de gérer les problématiques environnementales.



L'approche compartimentée, par milieu contaminé ou par polluant, a permis à l'US EPA de traiter avec succès un certain nombre de problèmes environnementaux au cours des dernières décennies. L'état des cours d'eau s'est globalement amélioré, comme la qualité de l'air, et l'exposition de la population à beaucoup de substances toxiques a diminué. Mais les défis actuels pour la santé de l'homme et des écosystèmes sont d'une autre nature. Plus complexes, globaux, ramifiés. La prise de conscience que toute activité humaine est susceptible d'avoir des impacts négatifs s'est accrue. Dans des secteurs comme l'énergie, l'agriculture ou l'industrie, une décision peut affecter à la fois la qualité de l'air, de l'eau et du sol. Face à l'interdépendance des écosystèmes, à la mondialisation, à l'évolution rapide des besoins et usages de nos ressources et à l'accélération technologique, les problèmes ne peuvent plus être pris un par un, avec une vision locale à court terme à la recherche de solutions simples. Ce sont des « méta-problèmes », qualifiés par certains de pernicieux ou épineux (« *wicked* » *problems*). Ils sont difficiles à caractériser et instables. Leurs implications sociales sont complexes. Ils n'admettent pas une solution unique. Et tout effort pour en résoudre l'un des aspects peut entraîner des effets inattendus et créer de nouvelles difficultés.

QUATRE EXEMPLES DE PROBLÈMES COMPLEXES

Pour illustrer leurs propos, les auteurs de cet article citent le cas du changement climatique, la question des choix énergétiques (et en particulier les enjeux de l'extraction de gaz de schiste par fracturation hydraulique), celle de la gestion des ressources en eau pour un approvisionnement durable de bonne qualité, et enfin la question de l'exploitation des terres. Tous exemples de problématiques multidimensionnelles, de défis de taille à relever.

En centre-ville comme en zone rurale, le bien-être d'une communauté est ainsi étroitement couplé à l'aménagement de son territoire. Toute décision en termes de politique des transports, du logement, des espaces verts ou de développement industriel et agricole, peut avoir des conséquences, positives ou négatives, sur la qualité de vie et l'état de santé de la population. Ces conséquences peuvent être éloignées de la cause initiale et imprévues, fruits d'événements en cascade. Le verdissement du territoire peut, par exemple, augmenter le risque de feux de végétaux, qui vont altérer le paysage, favoriser l'érosion des sols, le ruissellement des eaux pluviales, et dégager un mélange toxique de gaz et de particules atmosphériques.

LES OUTILS DU XXIE SIÈCLE POUR UNE APPROCHE SYSTÉMIQUE

Les problématiques environnementales actuelles et à venir imposent une approche systémique, prenant en compte tous les tenants et aboutissants des forces en œuvre, ainsi que leurs interactions. La recherche de solutions pérennes

nécessite d'intégrer des informations provenant de plusieurs disciplines : sciences de la santé, sciences sociales, et sciences de l'environnement. Pour comprendre les liens entre la santé publique, l'environnement et la société, il est nécessaire de relier entre eux des points qui se situent à plusieurs niveaux, du plus bas (moléculaire) au plus élevé (biosphère), en passant par la cellule, le tissu, l'organisme, la population et la communauté. Les différentes pistes de solutions qui se dégagent doivent être explorées de la manière la plus réaliste et complète possible afin de choisir la meilleure alternative envisageable.

Ce mode de pensée systémique est récent, mais il n'est pas nouveau. La littérature scientifique en fournit de nombreux exemples. L'approche systémique est utilisée en particulier dans le domaine des études d'impact sanitaire (projets environnementaux) et dans celui des analyses du cycle de vie (produits et services). Elle est amenée à se développer au rythme rapide des progrès en termes d'outils et de méthodes d'analyse (modèles informatiques, criblage à haut débit, etc.). De nouveaux moyens de générer des données existent : systèmes embarqués à bord de satellites, capteurs individuels mesurant des paramètres environnementaux et sanitaires, et production participative (*crowdsourcing*) reposant sur la contribution de personnes qui collectent et transmettent par Internet des observations de terrain. La possibilité d'obtenir ainsi des données massives, à une vaste échelle géographique et sur de longues périodes de temps, peut révolutionner la façon de surveiller l'environnement et d'étudier les réactions des individus. L'arrivée des *big data* soulève toutefois des questions d'ordre éthique (confidentialité des données et protection des intérêts individuels), concernant la qualité des informations (provenant de multiples sources et plus ou moins structurées), et la capacité à gérer d'énormes quantités de données complexes.

CADRE OPÉRATIONNEL

Sur la base de ces considérations et de l'expérience tirée de projets et programmes de recherche en cours aux États-Unis (comme *Eco-Health Relationship Browser* sur le lien entre santé et services écosystémiques), les auteurs proposent un cadre pour la mise en œuvre d'une approche systémique des problèmes environnementaux. La première étape – la formulation holistique du problème – leur semble cruciale, pas seulement parce qu'elle oriente la suite du processus, mais aussi parce qu'elle détermine l'adhésion des « utilisateurs finaux » aux solutions proposées. Ceux qui souffrent du problème (ou risquent d'en souffrir à terme) doivent être impliqués très tôt dans le processus pour accepter de s'engager dans des actions correctives, et en accepter l'incertitude des résultats. Il en est de même pour les acteurs et décideurs politiques ainsi que pour les autres parties prenantes. Les auteurs plaident à ce titre pour une communication claire et transparente de la part des scientifiques, qui doivent être mieux formés à l'approche systémique et à la façon de vulgariser leur savoir pour le rendre compréhensible par tous.

La dernière étape, d'évaluation des effets des mesures mises en œuvre, est également fondamentale. Elle repose sur la surveillance d'indicateurs ou de jeux de données sensibles aux changements induits, dont les conséquences à court et à long termes doivent pouvoir être appréhendées.

COMMENTAIRE

Les auteurs s'expriment à juste titre sur le besoin d'une approche environnementale moins déterministe, impliquant une meilleure exploration de la complexité.

T. Cowen écrivait en 2011 [1] : « *Nous n'arrivons pas à comprendre pourquoi nous n'y arrivons plus. Tous ces problèmes n'ont qu'une cause, mais qui passe inaperçue: nous avons vécu pendant au moins 300 ans de fruits qui ne demandaient qu'à être cueillis* […]. Or, depuis 40 ans, ces fruits ont commencé à se faire rares, et nous avons fait comme s'ils étaient encore là. Nous n'avons pas voulu reconnaître que nous avions atteint un plateau technologique et que l'arbre était bien plus dépouillé que nous voulions l'admettre ». La complexité nous a atteints, ce qui impose des formes nouvelles de penser la société, qu'on l'appelle convergence, interdisciplinarité, approche systémique, holistique, etc., et agir de manière efficiente et créative en recherche et en expertise dans le domaine de l'environnement.

Entre le souhaitable et le possible, l'espace est bien large, mal indiqué (d'où l'intérêt de tenter d'agir), avec des nécessités de réfléchir autrement au futur, aux liens entre les acteurs de l'innovation technologique et le

public, aux liens avec les pouvoirs étatiques pour sortir de promesses intenables, etc. Il faut, à la fois, soutenir les moyens pour faire sauter les verrous associés à des recherches technologiques nouvelles, et relativiser l'enthousiasme de certains qui souhaitent, pour diverses raisons, vendre « la peau de l'ours avant de l'avoir tué », voire nient une réalité bien contraignante…

La question posée dans ce document est intéressante en ce qu'elle nous relie à un mode de fonctionnement réducteur (*a minima* et le singulier suffit) d'un certain nombre d'élus nationaux négationnistes dont l'aptitude au raisonnement peut être qualifiée de modeste et à une approche difficile, toute en niveaux de gris, telle que présentée dans cet article. La difficulté avec la complexité, c'est qu'on ne dispose pas de méthode simple et qu'il faut réfléchir ensemble, sans être sûr de gagner…

James Clerk Maxwell a écrit en 1876 [2] : « *Quand l'état des choses est tel qu'une variation infiniment petite de l'état présent n'altérera l'état futur que d'une quantité infiniment petite, l'état du système, au repos ou en mouvement est dit stable : mais, quand une variation infiniment petite à l'état présent peut causer une différence finie en un temps fini, la condition du système est dite instable. Il est évident que l'existence de conditions instables rend impossible la prévision d'événements futurs, si notre connaissance de l'état présent est seulement approchée et non exacte* »… La question de la maîtrise des « bons » paramètres principaux d'influence sur la stabilité ou sur l'instabilité est donc primordiale, mais risque de ne pas être suffisante. En effet, tous les paramètres ne sont pas connus ni leur influence réciproque sur les autres…

Il est donc important que ce type d'article soit soutenu, communiqué à la société dans son ensemble, et que l'on forme mieux et plus les chercheurs et les experts ayant un rôle dans les questions d'environnement pour s'engager dans les actions proposées par les auteurs. Or, les financements sont peu orientés vers cette vision et, au fond, cet appel au secours d'un pays ami ne devrait pas rester à l'état d'un « simple » article (on l'a écrit, donc ce n'est plus mon problème), mais devrait se traduire dans l'action… Avec la complexité, il nous faut penser autrement… Alors ?

Jean-Claude André

Publication analysée : Burke TA[1], Cascio WE, Costa DG, *et al*. Rethinking environmental protection: meeting the challenges of a changing world. *Environ Health Perspect*2017; 125: A43-A49.

doi.org/10.1289/EHP1465

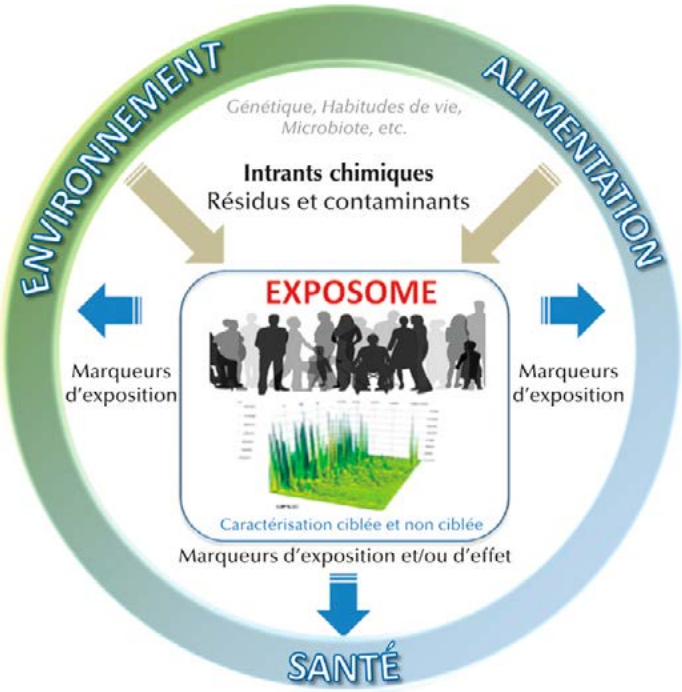
[1] US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, États-Unis.

L'EXPOSOME : OÙ EN EST-ON ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 4, Juillet-Août 2017

En douze ans d'existence, l'exposome est passé d'un concept à l'apparence aussi prometteuse que déroutante à un sujet d'études ambitieuses qui font avancer l'évaluation de l'exposition et dont les fruits pourraient améliorer la pratique de l'épidémiologie.

Proposé en 2005 par Christopher Wild, le concept d'exposome visait à attirer l'attention des chercheurs sur la nécessité d'étendre le plus largement possible le champ des expositions environnementales considérées pour mieux comprendre ce qui détermine la survenue d'une maladie chronique multifactorielle comme un cancer, un diabète, une affection cardiovasculaire ou neurodégénérative. L'idée étant que l'état de santé d'un individu est influencé, toute sa vie durant, par l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, l'exposome s'entend comme la totalité des expositions auxquelles cet individu est soumis, de sa conception à sa mort.



Par nature, l'exposome est dynamique, en évolution constante. Défini comme tout ce qui n'est pas le génome, il est également très vaste, partant des caractéristiques physiologiques propres à l'individu (âge, morphologie, microbiote intestinal, etc.) pour s'étendre jusqu'aux déterminants sociaux de la santé (niveau d'études, lieu de résidence, statut socio-économique, etc.), en passant par les expositions dites spécifiques (polluants environnementaux, aliments, agents présents dans l'environnement professionnel, etc). Ces trois domaines de l'exposome (expositions internes, externes spécifiques et externes générales) se recouvrent partiellement, ce qui fait discuter l'appartenance à l'un ou l'autre de certains composants (comme l'activité physique). De plus, les limites de l'exposome se sont étendues depuis sa définition initiale au gré d'apports successifs (facteurs comportementaux, épigénétique, processus endogènes, impacts biologiques des expositions, etc.).

Caractériser complètement l'exposome d'un individu n'est pas faisable actuellement, ne le sera pas dans un proche futur, et cette entreprise pourrait ne jamais être menée à bien. Pour autant, des études destinées à prouver la validité du concept ont été lancées, comme, en Europe, the *Human Early-Life Exposome* (HELIX) *Project*, qui implique 13 institutions partenaires et exploitera les données de six cohortes de naissances, et EXPOsOMICS qui vise à faire le lien entre des données d'exposition externes et internes fournies par des techniques nouvelles, utilisées pour la première fois à large échelle.

S'il présente des aspects insaisissables et décourageants, l'exposome est bel et bien en cours d'exploration. C'est que le concept s'est inscrit dans un mouvement déjà en marche pour les auteurs de cet article.

AMÉLIORER L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

En amenant à reconnaître l'impact d'expositions multiples sur l'état de santé, et par conséquent l'intérêt (mais aussi la complexité) de l'évaluation de l'exposition totale dans la perspective de la gestion des risques, l'exposome a rejoint l'évolution de l'expologie. Cette discipline de terrain vouée à l'étude des conditions du contact avec des agents toxiques et de leur pénétration dans l'organisme, était initialement focalisée sur les expositions et risques professionnels. L'expologie

s'est élargie à la santé publique et aux questions des expositions multiples en population générale. L'échantillonnage de milieux environnementaux (air, eau, aliments) ne suffisant plus pour estimer précisément le niveau d'exposition d'un individu ou d'une population (qui dépend notamment du budget espace-temps-activité), l'expologie a intégré l'utilisation de biomarqueurs.

Les biomarqueurs, qu'ils soient d'exposition, d'effets (sur le métabolisme, l'expression des gènes, etc.) ou de susceptibilité individuelle, constituent l'un des principaux moyens d'exploration du domaine interne de l'exposome. Le développement des méthodes « omiques » (métabolomique, protéomique, adductomique, etc.) a ouvert la voie à l'identification d'une large variété de biomarqueurs d'intérêt possibles pour des études de type exposomique. D'autres moyens d'investigation sont utilisés pour les domaines externes, certains traditionnels (questionnaires, matrices emploi-exposition, systèmes d'informations géographiques) et d'autres issus des nouvelles technologies comme les capteurs individuels, applications mobiles et autres systèmes pouvant enregistrer un grand nombre d'informations relatives à l'activité d'un individu, aux lieux qu'il fréquente, aux expositions auxquelles il est confronté et à son état physiologique. La mesure de l'exposome fait appel à tous les moyens de collecte de données disponibles, des plus conventionnels (les enquêtes fondées sur des questionnaires restent par exemple nécessaires pour documenter les expositions passées) aux plus avancés comme les « omiques ». La recherche dans le domaine de l'exposome mobilise la combinaison d'outils variés et favorise l'identification de l'utilité et des faiblesses de chacun, ainsi que l'amélioration d'outils pré-existants et le développement de nouvelles techniques de mesure.

UTILITÉ POUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Tout en soutenant que la recherche en épidémiologie peut bénéficier des principes et outils utilisés pour les études « exposomiques », l'article expose leurs limites et les difficultés de leur incorporation à l'épidémiologie classique. Ainsi, si le plan d'étude idéal pour établir un lien de causalité entre une exposition et un état de santé est la cohorte prospective longitudinale, en l'état actuel, l'approche « exposomique » ne change pas le fait que ni les données environnementales ni les données de biosurveillance « omiques », qui nécessitent des prélèvements sanguins, ne peuvent être collectées en permanence. Le suivi de la population ne peut qu'être discontinu, formé d'une série d'enquêtes transversales à des moments clés de l'existence, identifiés comme pertinents pour le développement et l'évolution de l'individu.

Un point crucial pour la réalisation d'études épidémiologiques est le défi d'ordre statistique que pose le traitement de données « exposomiques », du fait de la quantité de variables potentiellement prédictives. Si les méthodes habituellement utilisées en épidémiologie peuvent permettre de tester simultanément un certain nombre d'hypothèses, les comparaisons multiples augmentent la probabilité de résultats faussement positifs, mais aussi de faux négatifs, surtout si la puissance statistique est insuffisante ou que la stratégie de correction est trop conservatrice. Des méthodes de réduction du nombre de variables à quelques facteurs synthétiques (composantes principales) doivent être mises au point, sachant que le volume des variables de départ et leurs corrélations compliqueront la construction de ces facteurs.

Publication analysée : DeBord DG[1], Carreón T, Lentz T, Middendorf P, Hoover M, Schulte P. Use of the 'exposome' in the practice of epidemiology : a primer on –omic technologies. *Am J Epidemiol* 2016; 184: 302-14.

doi: 10.1093/aje/kwv325

[1] National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, États-Unis.

LES REPORTAGES ALARMANTS PEUVENT-IL INDUIRE UNE ÉLECTROHYPERSENSIBILITÉ ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 5, Septembre-Octobre 2017

Montrant qu'un film qui augmente le niveau d'inquiétude vis-à-vis des effets sanitaires des champs électromagnétiques accroît la perception d'une stimulation somatosensorielle anodine, cette expérience chez des sujets sains fournit des arguments en faveur d'une influence des médias dans le développement de l'électrohypersensibilité.



Les personnes souffrant d'une intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) ressentent de nombreux symptômes non spécifiques qu'elles imputent à une faible exposition aux CEM, bien qu'aucun mécanisme bioélectromagnétique ne semble pouvoir l'expliquer. Lors des tests en aveugle de type « exposition visible *versus* cachée ou effective *versus* fictive », ces personnes ne montrent pas une capacité particulière à détecter un CEM et ne rapportent pas plus de symptômes durant l'exposition réelle qu'au cours des simulations. Si la cause de ce trouble demeure mystérieuse, il affecte une fraction considérable de la population des pays occidentaux, avec des conséquences potentiellement importantes. L'IEI-CEM conduit à tenter d'éviter autant que possible le contact avec des sources émettrices, à essayer divers moyens de « protection contre les ondes », à restreindre ses déplacements, et finalement à s'isoler de son environnement social et physique.

L'exploration des mécanismes psychosociaux qui pourraient contribuer à l'IEI-CEM n'en est qu'à ses débuts. Parmi les hypothèses étiologiques, sont évoqués le stress induit par une utilisation des technologies de l'information et de la communication dépassant les capacités d'adaptation (technostress), le besoin de trouver une cause à des symptômes médicalement inexpliqués, et certains traits de personnalité comme la tendance à la somatisation, à l'amplification somatosensorielle (attention et sensibilité accrues à des sensations corporelles anodines), une affectivité de type négative et l'anxiété. Les médias (télévision, presse, Internet) pourraient également participer à l'étiologie du trouble en diffusant des informations sans fondement scientifique sur la nocivité des CEM, des publicités pour des dispositifs « anti-ondes » et des témoignages de personnes « électrosensibles ».

L'effet d'un reportage inquiétant sur la perception somatosensorielle a été étudié chez des volontaires sains mis en condition d'exposition simulée à un CEM. L'influence des traits anxieux et de la tendance à l'amplification somatosensorielle, respectivement mesurés à l'inclusion sur les échelles STAI-T (*State Trait Anxiety Inventory*) et SSA (*Somatosensory Amplification*) a été examinée. Les investigateurs ont par ailleurs mesuré l'impact de l'expérience sur les niveaux d'anxiété (STAI-6), de préoccupations sanitaires vis-à-vis des nouvelles technologies en général (*Modern Health Wories Scale* [MHWS]) et des rayonnements en particulier (MHW-R), et de sensibilité perçue aux CEM (*Sensitive Soma Assessment Scale* [SSAS]).

DÉROULEMENT DE L'EXPÉRIENCE

Les 65 participants, recrutés au sein d'un campus universitaire allemand, ont été répartis par randomisation en deux groupes : WiFi ($n = 33$) et témoin ($n = 32$), appelés à visionner un court reportage (6 min) de nature différente. Celui du groupe WiFi, d'allure scientifique, montrait un médecin testant l'impact d'un rayonnement électromagnétique chez un patient atteint de sclérose en plaques et un ingénieur mesurant le niveau du CEM dans une maison de famille

classique. Le reportage du groupe témoin avait trait au commerce illégal de téléphone portable et montrait la réaction de personnes à qui on proposait un appareil volé. Les deux films avaient été diffusés sur les chaînes de télévision publiques allemandes.

À leur arrivée, les participants étaient priés d'éteindre leur portable (au motif d'interférences avec les rayonnements électromagnétiques), informés que l'objectif de l'expérience était de mesurer les perceptions corporelles durant l'exposition à ces rayonnements, et installés sur des chaises équipées d'un amplificateur de signal WiFi d'un côté et d'une grosse antenne de l'autre, afin qu'ils soient « entourés d'un champ homogène ». L'expérimentateur se plaçait derrière une paroi recouverte d'une feuille d'aluminium. Cette mise en scène avait pour but de leur faire croire que le CEM baignant la salle allait être deux fois plus puissant qu'un champ habituel. Les participants étaient avertis que l'exposition pouvait augmenter leur perception somatosensorielle et que certains pourraient ressentir des symptômes transitoires (vertiges, céphalées, etc.).

L'expérience commençait par le remplissage du STAI-6 puis l'un ou l'autre film était projeté et immédiatement après le sujet remplissait le MHWS et de nouveau le STAI-6. Il était ensuite familiarisé à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique (EVA) graduée de 0 (non perceptible) à 100 (sensation à peine douloureuse), équipé d'électrodes placées sur la paume de la main non dominante et une procédure de calibration automatisée déterminait son seuil de perception tactile du stimulus électrique, utilisé pour fixer le niveau d'une impulsion faible (1,2 fois le seuil) et forte (1,8 fois). Le sujet était ensuite soumis à une série de 96 tests d'une durée de 24 secondes suivant un ordre aléatoire, au cours desquels il devait coter l'intensité du stimulus reçu. La moitié des tests était censée se dérouler avec un routeur WiFi en marche, comme le représentait le symbole « WiFi ON » (antenne entourée de demi-cercles), l'autre moitié avec le routeur éteint (« WiFi OFF » : antenne seule). Après une phase d'anticipation de 4 secondes, les symboles s'allumaient en vert ou rouge, signalant le début d'une période de 4, 6 ou 8 s au cours de laquelle le sujet recevait (ou pas) une impulsion faible ou forte. Il disposait de 8 s pour la coter et d'un intervalle libre de 4, 6 ou 8 sec (dépendant de la durée de la phase de stimulation électrique éventuelle). Afin de tenir compte de l'influence possible de la couleur, « WiFi ON » s'affichait en vert pour la moitié des participants et en rouge pour l'autre. Chaque sujet recevait au total 12 impulsions faibles et 12 fortes (24 tests sans stimulation) dans les deux configurations (pas d'exposition au CEM ou exposition simulée). Une fois le protocole achevé, les participants remplissaient de nouveau le SSAS, le MHWS et le STAI-6.

Deux participants du groupe WiFi ont été exclus de l'analyse (compétences linguistiques insuffisantes et données d'expérience implausibles), ramenant ce groupe à 31 sujets (âge moyen 25,8 ans et 64,5 % de femmes *versus* 24,5 ans et 75 % de femmes dans le groupe témoin).

PRINCIPALES OBSERVATIONS

La répartition des scores à l'EVA indiquait, dans les deux groupes, une distinction correcte des stimuli nuls, faibles et forts (qui n'ont jamais été cotés 100 au cours de l'expérience), dont les intensités perçues étaient plus élevées dans le groupe WiFi que dans le groupe témoin, avec une différence significative en situation d'exposition simulée au CEM ($p = 0{,}016$). La surcotation des stimuli en général ($p = 0{,}004$), et celles des stimuli forts ($p = 0{,}032$) et faibles ($p = 0{,}02$) en particulier, était corrélée à la tendance à l'amplification somatosensorielle, tandis que l'anxiété n'avait pas d'influence contrairement à l'attendu. Les niveaux d'anxiété étaient d'ailleurs comparables entre les deux groupes et évoluaient parallèlement au cours de l'expérience (avant la projection du film, après et à l'issue des tests, les scores STAI-6 moyens étaient respectivement de 10,3, 10,6 et 9,7 dans le groupe WiFi et de 10,10,3 et 9,5 dans le groupe témoin). Le niveau de préoccupation vis-à-vis des nouvelles technologies et des CEM en particulier (scores MHWS et MHW-R) augmentait dans les deux groupes, l'effet étant plus marqué dans le groupe WiFi, avec une différence significative pour l'inquiétude concernant les CEM (score MHW-R moyen égal à 5 avant la projection du film et à 6,8 à l'issue des tests *versus* respectivement 5,2 et 5,6 dans le groupe témoin, $p = 0{,}007$). De plus, les sujets du groupe WiFi se percevaient plus sensibles aux CEM à la fin de l'expérience (score SSAS moyen = 10,5) qu'au début (8,9), contrairement aux sujets du groupe témoin (score SSAS moyen = 9,3 puis 8,9).

Le ressenti des participants a été recueilli à l'achèvement du protocole avant que des explications leur soient données. Une majorité avait adhéré à l'expérience, tandis que 12 participants (cinq du groupe WiFi et sept du groupe témoin) avaient songé à un test de type « placebo ». Interrogés sur leur degré de croyance qu'un signal WiFi avait réellement été appliqué, 15 participants (9 du groupe WiFi et 6 du groupe témoin) étaient particulièrement sceptiques et 26 (14 du

groupe WiFi et 12 du groupe témoin) particulièrement convaincus.

Du fait de ce débriefing, les traces laissées par l'expérience n'ont pas été évaluées. Les auteurs notent qu'il aurait été intéressant de mesurer son effet sur la dimension « affective » de la perception somatosensorielle en complément de la dimension « intensité ». De futures études pourraient apporter un éclairage sur ce point et contribuer à examiner la responsabilité des informations alarmantes relayées par les médias dans le phénomène d'électrosensibilité.

Publication analysée : Bräsher A-K[1], Raymaekers K, Van den Bergh O, Witthöft M. Are media reports able to cause somatic symptoms attributed to WiFi radiation ? An experimental test of the negative expectation hypothesis. *Environ Res* 2017; 156: 265-71.

doi: 10.1016/j.envres.2017.03.040

[1] Johannes Gutenberg University Mainz, Department for Clinical Psychology, Psychotherapy, and Experimental Psychopathology, Mayence, Allemagne.

SYSTÈMES D'INFORMATION GÉOGRAPHIQUE EN SANTÉ ENVIRONNEMENT

Florent Occelli

Université de Lille, EA4483 - IMPact de l'environnement chimique sur la santé humaine

Faculté de pharmacie

Laboratoire des sciences végétales et fongiques EA4483, Lille, France

Les systèmes d'information géographique (SIG) sont de puissants outils d'analyse des liens en santé-environnement. Les principaux enjeux reposent aujourd'hui sur l'accès aux données multidisciplinaires et multidimensionnelles, ainsi que sur leur interopérabilité.

Quelles utilisations des SIG en santé-environnement ?

La dimension géographique exerce très certainement une influence majeure sur les déterminants de santé des populations, tels que la génétique, les caractéristiques socioéconomiques et l'environnement de vie. Elle prend tout son sens dans l'évaluation des liens santé-environnement, puisqu'elle va conditionner le contexte environnemental et sociodémographique de notre lieu de vie, notre proximité aux sources de nuisances, ainsi que la qualité des milieux environnementaux auxquels nous sommes exposés. Dans cette optique, les SIG sont désormais considérés comme des outils incontournables en santé-environnement.

« Un SIG est un ensemble organisé de matériels informatiques, de logiciels, de données géographiques et de personnels capables de saisir, stocker, mettre à jour, manipuler, analyser et présenter toutes formes d'informations géographiquement référencées » [1].

Ces outils permettent non seulement de cartographier des jeux de données géoréférencées et multidisciplinaires (ex : pollution de l'environnement, statistiques démographiques et socioéconomiques, morbimortalité des populations), mais surtout d'étudier leur interaction statistique dans l'espace-temps. L'un des précurseurs de leur utilisation fut sans doute John Snow, qui en 1854 eut l'idée de représenter sur une carte de Londres la densité de cas de choléra sur plusieurs périodes et les points de distribution d'eau. Il avait alors émis l'hypothèse que cette pathologie se disséminait par l'intermédiaire de l'eau potable. Il a ainsi mis en évidence que les cas se concentraient autour d'une pompe à eau de Broad Street, dans le district de Soho [2]. Depuis la fin du XX^{e} siècle et l'avènement de l'ère numérique, les SIG se sont développés pour aujourd'hui employer de puissants outils d'analyse spatiale basés sur des concepts de distance, de centralité ou d'interaction spatiale. Il ne s'agit plus aujourd'hui de superposer des données, mais d'étudier leurs corrélations géographiques.

Quelques exemples d'outils utilisés en santé-environnement :

- le géocodage pour localiser des patients à partir de leur adresse de résidence ;
- l'analyse de distance pour calculer la proximité d'un individu aux axes routiers, sites et sols pollués, industries à risque, en tenant compte de la direction des vents dominants ;
- le calcul d'accessibilité pour estimer le temps d'accès aux services de proximité comme les professionnels de santé, les services écosystémiques ;
- la jointure spatiale pour identifier les populations sensibles potentiellement exposées à un danger (ex : présence de crèches ou d'écoles sur d'anciens sites à risque) ;

- l'analyse de tendance pour identifier les points noirs environnementaux (détection de points chauds : zones géographiques présentant une pollution statistiquement atypique) ;
- la cartographie de maladies pour modéliser la distribution spatiale d'incidence des évènements de santé sur la base de registres (ex : cancers, maladies cardiovasculaires) ;
- la détection de clusters pour identifier les zones géographiques de sur- et de sousincidence atypique ;
- l'interpolation spatiale pour modéliser les données environnementales en tout point de l'espace à partir d'informations fragmentées ;
- la régression géographique pour étudier les liens géographiques entre indicateurs sanitaires, environnementaux et socioéconomiques et identifier des facteurs de risques des maladies.

La donnée : principale source d'incertitude

La donnée constitue le carburant des SIG. La disponibilité des données environnementales, sanitaires et sociodémographiques sur des territoires communs, à des échelles suffisamment fines et à des temporalités adaptées au temps de latence des maladies est indispensable. La donnée représente la principale source d'incertitude dans l'étude spatialisée des risques sanitaires liés à l'environnement. Cette source d'incertitude peut être double : interne à la donnée et classiquement discutée, telle que la performance de la mesure du paramètre (précision, exactitude, spécificité, sensibilité, reproductibilité, répétabilité) ou externe à la donnée et spécifique à son implémentation dans un SIG, comme l'approche des zones blanches (dépourvues d'informations) ou la propagation des incertitudes dans les analyses conjointes[1]. La disponibilité et la bonne qualité de la donnée d'entrée sont donc primordiales car elles déterminent, pour une grande part, le degré de confiance accordé aux résultats issus des analyses. En dehors des études appliquées, la recherche dans ce domaine s'intéresse à la réduction de ces incertitudes pour augmenter la robustesse des conclusions.

Adapté aux SIG, le concept de réutilisation de données produites dans un autre cadre (limitant ainsi le coût de production de nouvelles données) permet de répondre à cette attente. Dans le domaine de la santé, un article paru en 2017 montre par exemple la possibilité de réutiliser les données issues du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) pour générer des cartographies nationales d'incidence d'évènements médicaux à fine échelle sur le territoire national [3]. Ces cartographies étaient auparavant conditionnées par la présence de registres de santé, dont l'étendue spatiotemporelle reste souvent limitée, comme pour les cancers.

L'établissement de conventions ou partenariats entre producteurs de données et équipes de recherche permet également de répondre à l'objectif de rendre disponible une donnée fiable et pertinente. En ce sens, le SIG représente un support adéquat pour le montage de projets multidisciplinaires. Cependant, dans de nombreux cas, le verrou de la mise en relation des données issues de multiples sources et de natures diverses est à lever : il est rarement possible de directement intégrer les données de santé, les données socioéconomiques et les données environnementales au sein d'une même analyse sans traitement préalable. D'un côté, les données caractérisant l'état de santé ou le statut socioéconomique des populations (ex : taux d'incidence d'un événement de santé ou taux de chômage) sont de nature agrégée. Elles caractérisent un groupe de population, représenté par une unité spatiale administrative (données latticielles). Il est rare de pouvoir disposer de la géolocalisation individuelle de patients, du fait de la confidentialité de cette information. D'un autre côté, les données environnementales de pollution sont de nature géostatistique, c'est-à-dire non agrégée. Les modélisations de pollution des milieux sont bâties soit sur des modèles déterministes à partir de plusieurs paramètres d'entrée tels que les sources d'émissions, la topographie, la météo et la dynamique des fluides (ex : modèles de dispersion atmosphérique), soit sur l'interpolation spatiale de mesures réelles de terrain à partir d'un échantillon de points (ex : krigeage). Ces modélisations prédisent les concentrations selon une maille régulière, allant de quelques mètres à quelques kilomètres de côté. Il faut

1 L'incertitude interne de chaque donnée/variable d'entrée contribue à la l'incertitude totale dans une analyse combinant plusieurs données/variables.

ensuite agréger ces données en calculant une valeur moyenne pour chaque unité administrative (figure 1). Assurer l'interopérabilité statistique entre les différentes bases de données fait aujourd'hui l'objet de nombreux travaux de recherche afin d'optimiser les méthodologies.

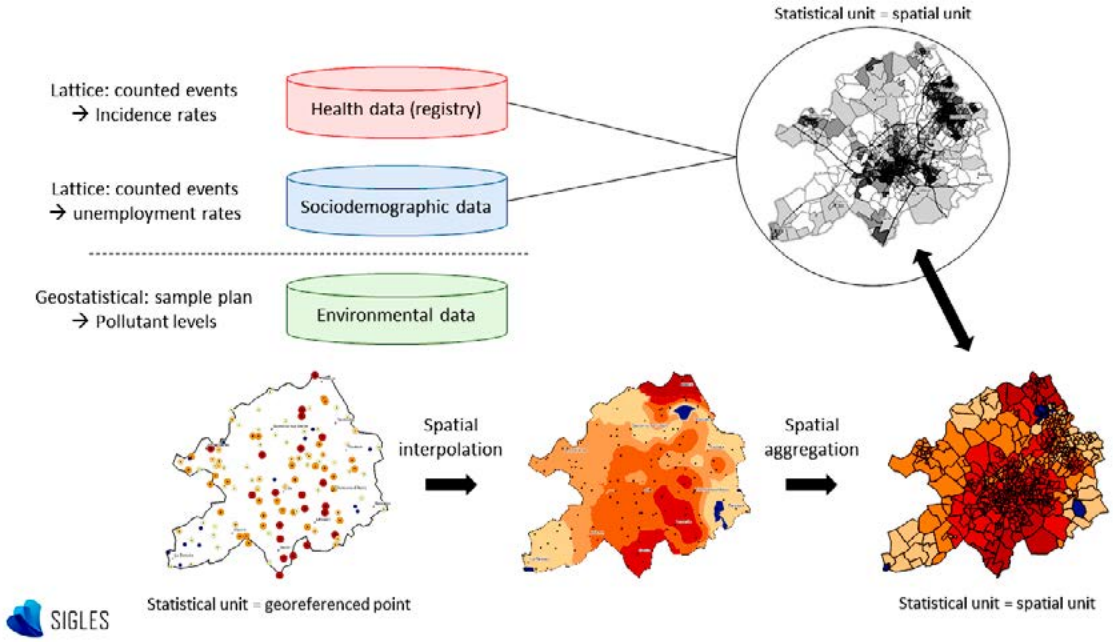


Figure 1. Interopérabilité spatiale des données sanitaires, sociodémographiques et environnementales (Source : SIGLES)

De la multiexposition à l'exposome des territoires

Initialement mis en œuvre pour simplement associer la densité de population à la présence d'une seule source de nuisance, les SIG en santé-environnement sont aujourd'hui utilisés en routine pour générer des indicateurs complexes spatialisés à partir de bases de données recensant de multiples sources de nuisances ou de surveillance de la contamination des milieux. Dans le cadre de la mesure de l'exposition des populations aux facteurs de risques environnementaux, on peut alors explorer des dimensions telles que la proximité aux industries à risques, aux sites et sols pollués, aux axes routiers ou la modélisation des concentrations environnementales dans l'air, l'eau et les sols. L'intérêt de ces indicateurs se trouve dans la notion spatiale et intégrée de la pollution. Cela répond aux attentes actuelles de la majeure partie des approches scientifiques en santé-environnement, pour lesquelles la mesure de l'exposition et des risques associés fait l'objet d'une interprétation substance par substance. Bien qu'ils ne pourront jamais prétendre évaluer l'exposition réelle des populations, ces indicateurs demandent à être optimisés dans la prise en compte du continuum source-vecteur-cible. Le couplage des modèles multimédia[2] avec des modèles toxicocinétiques[3] et des approches spatialisées constituent une piste pertinente [4].

De plus, l'homme se situe dans un contexte récurrent de pollutions complexes, du fait notamment de la multiplicité des activités anthropiques émettrices. Il est quotidiennement exposé à son environnement d'une manière globale, et donc à l'ensemble des contaminants environnementaux. Les effets de ces mélanges sont difficilement identifiables en toxicologie ou écotoxicologie et l'additivité des risques reste encore peu utilisée dans les méthodes d'évaluation des risques sanitaires. À partir de multiples bases de données géoréférencées, les approches spatiales développées actuellement apportent de

2 Modélisation du comportement des polluants dans l'environnement et des voies d'exposition pour le calcul des doses d'exposition.

3 Modélisation du devenir des polluants dans l'organisme, par exemple les modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK).

nouveaux indicateurs combinant différentes dimensions du risque, permettant l'identification des zones de cumul d'exposition. En ce sens, même s'il est encore difficile de générer un indicateur qui caractérise la qualité globale de l'environnement, tous polluants confondus, des indices de pollution intégrant plusieurs contaminants de manière concomitante peuvent être développés [5].

Bien qu'il ne soit pas encore formalisé, le concept d'exposome territorial a récemment été avancé. Il peut être approché comme la vision globale, intégrée et multidimensionnelle de l'exposition des populations aux facteurs de risques, au sein d'un territoire. L'évolution des SIG est donc naturellement de relever ce défi autour de la caractérisation (quantitative et qualitative) des territoires pour enrichir les connaissances sur les liens entre santé et environnement.

Conclusion

Encore trop peu mises en œuvre dans la recherche en santé-environnement, les techniques de spatialisation des données ont tout intérêt à être développées pour répondre aux enjeux des Plans nationaux santé environnement, tels que l'identification de facteurs de risques des maladies, l'évaluation de l'exposition des populations et la hiérarchisation des inégalités environnementales et sociales de santé (inégalités territoriales). Les SIG ont en effet un rôle à jouer dans la description spatiale et spatio-temporelle des maladies chroniques, notamment non-transmissibles, mais surtout dans la recherche de pistes étiologiques environnementales.

Le transfert et la vulgarisation des données et des résultats auprès du grand public nécessitent également d'être accentués, avec par exemple le développement de cartographies web (www.sirsepaca.org) et d'histoires racontées avec des cartes. Cet enjeu s'inscrit parfaitement dans le cadre de la Loi pour une république numérique de 2016, puisque ces outils permettent de diffuser les données sous la forme de cartographies interactives, idéalement accompagnées d'un descriptif et d'une analyse critique afin de limiter les biais de lecture et d'interprétation des cartes.

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

Références

1. De Blomac F, Gal R, Hubert M, Richard D, Tourret C. *Arc/Info, concepts et applications en géomatique.* Paris : Hermès, 1994 ; 256 p.
2. Snow J. *On the Mode of Communication of Cholera.* London : Churchill 2nd ed., 1855 ; 162 p.
3. Ghenassia A, Beuscart J-B, Ficheur G, *et al*. A generic method for improving the spatial interoperability of medical and ecological databases. *Int J Health Geogr* 2017 ; 16(1) : 36.
4. Walker E, Leclerc M, Rey JF, Beaudouin R, Soubeyrand S, Messéan A. A spatio-temporal exposure-hazard model for assessing biological risk and impact : spatio-temporal exposure-hazard model for assessing biological risk and impact. *Risk Anal* 2017.
5. Burgass MJ, Halpern BS, Nicholson E, Milner-Gulland EJ. Navigating uncertainty in environmental composite indicators. *Ecol Indic* 2017 ; 75 : 268-78.

Pour en savoir plus

Cartographies web

www.sirsepaca.org